

İletişim / Correspondence:

¹ Dr. Öğr. Üyesi / Asst. Prof.
Medipol Üniversitesi,
ikose@medipol.edu.tr

² Uzm. / MSc.
Medipol Üniversitesi,
sguner@medipol.edu.tr

³ Medipol Üniversitesi,
fgevrek@medipol.edu.tr

Geliş Tarihi: 16.03.2021

Kabul Tarihi: 07.07.2021

Received Date: 16.03.2021

Accepted Date: 07.07.2021

Anahtar Kelimeler:

İş Birliği; Sağlıkta İş Birliği;
Sağlık Hizmetlerinde Kalite

Keywords:

Collaboration; Cooperation in
Health; Quality in Health Care

Sağlıkta Kalite Çalışmalarında Sektörler Arası İş Birliği Düzeyi

İlker KÖSE¹, Şeyma GÜNER², Furkan GEVREK³

Özet

Bu çalışmanın amacı; sağlık hizmetlerinde kalite çalışmaları yürütülürken, konunun paydaşlarından olan kamu ve üniversite arasındaki iş birliği seviyesinin ölçülmesidir. Bu amaca ulaşabilmek adına, 2009-2020 yılları arasında 'sağlıkta kalite' alanında gerçekleştirilen sağlıkta kalite temalı kongrelerde sunulan ve bildiri kitapçığında yayınlanan akademik çalışmalar, doküman incelemesi yöntemi ile incelemeye alınmıştır. İncelenen 2037 çalışma yayın türleri, yazarların kurumları, iş birliği düzeyleri, temaları, yazarların kurum ve unvan bilgilerine göre ayrı ayrı analiz edilmiş ve iş birliği düzeyleri tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; sağlıkta kalite kongrelerinde yapılan çalışmaların %44,7'sinin yalnızca üniversite çalışanlarınca, %31,8'inin ise yalnızca Sağlık Bakanlığı çalışanlarınca yürütüldüğü ve Sağlık Bakanlığı ve üniversite çalışanlarının birlikte yürüttükleri çalışmaların tüm çalışmaların yalnızca %15,3'ünü oluşturduğu görülmüştür. Bu iş birliği düzeyinin az olduğu düşünülmekle birlikte çalışma sonucunda artırılmasının avantajlarına ve gerekliliğine vurgu yapılmıştır.

Intersectoral Work in Quality in Health Studies Unity Level

İlker KÖSE¹, Şeyma GÜNER², Furkan GEVREK³

Abstract

The aim of this study is; It is the measurement of the level of cooperation between the public and the university, which are among the stakeholders of the subject, while conducting quality studies in health services. In order to achieve this goal, academic studies in conferences held in the field of "quality in health" between 2009-2020 were examined by document review method. The examined 2037 studies were analyzed separately according to the types of publication, authors' institutions, collaboration levels, themes, institution and title information of the authors, and their level of collaboration was determined. According to the results obtained; It was observed that 44.7% of the studies in the field of quality in health were carried out only by university employees and 31.8% by only ministry employees. It has been observed that the studies conducted by the Ministry and university employees together constitute only 15.3% of all studies. Although this level of cooperation is thought to be low, the advantages and necessity of increasing it have been emphasized as a result of the study.

1. Giriş

İş birliği, iki veya daha fazla kurum veya kişi arasında ortak amaç ve çıkarları gerçekleştirebilmek için oluşturulan karşılıklı ortaklık süreci olarak tanımlanmaktadır (Dönmez, 2008). Bu ortaklık bilgi, sermaye, güç paylaşımı, dayanışma ve müzakere gibi kavramları kapsamaktadır. İş birliğinin avantajlarından yararlanmak için, kamu veya özel sektör, üniversiteler ve kişiler arasında çeşitli düzeylerde iş birliği ağları oluşturulmaktadır.

Günümüzün kıyasıya rekabet ortamında varlıklarını devam ettirebilmek ve rekabette avantaj sağlayabilmek için üst düzey bilgi ve yetenek ihtiyacına sahip olan işletmeler, bu ihtiyaçlarını çeşitli düzeylerde paydaşlar ile stratejik ittifak veya iş birliği kurarak karşılamayı tercih etmektedir. Bu iş birliği bir çeşit güç birleştirmesi olarak da tanımlanabilir, tüm paydaşlar ortak amacı gerçekleştirmek için kendi en iyi oldukları alandaki güçlerini (bilgi, sermaye, teknoloji vb.) ortaya koymaktadır. Sosyal sermayenin giderek önem kazanması ile birlikte işletmeler iş birliği yoluna giderek uzun dönemde varlıklarını devam ettirebilmenin hesaplarını yapmaktadır (Sarıkaya, 2011). Paydaşlar ile kurulan iş birliğinin analiz edilmesinin işletme başarısındaki etkisi açıktır (Dönmez, 2008). Bu başarıyı açığa çıkarmak için etkili bir iş birliği ve paydaş yönetimi gerekmektedir.

İş birliği ağı oluşturulmasının nedenleri arasında; yeni süreç, teknoloji ve bilgilerin paylaşımı, gider ve maliyetlerin paylaşılması ile verimlilik sağlanması, belirsizliklerin önlenmesi, rekabette avantaj sağlanması, sahip olunamayan varlık ve yeteneklerin iş birliği yoluyla sağlanması ve varlık ve yeteneklerin birleştirilmesi yoluyla güç sağlanması gösterilmektedir (Özdemir, 2004; Ülgen ve Mirze, 2020). Nitekim iş birliğinin avantajlarının farkında olan sektörel paydaşlar, bilim ve araştırma merkezi olan üniversiteler ile iş birliği içinde üretim yapma gayesindedir.

Kurumlar arası iş birliğinde aynı sektörden firmalar iş birliği yapabildiği gibi farklı sektörlerde ait firmalar da iş birliği yapabilmektedir. Üniversitelerdeki, bilim ve sanayi kuruluşlarındaki mevcut imkanların birleşmesi ile ülke kalkınması açısından bilimsel, ekonomik ve teknolojik alanlarda önemli gelişmeler yaşanmaktadır (Bal ve Akçi, 2013). Kurulacak olan iş birliği kaynakların etkili ve verimli kullanılması açısından da önem arz etmektedir (Bayrak ve Halis, 2003).

Freeman (1984) ve Savage ve diğerleri (1991) tarafından iş birliği paydaşlarının yönetiminde kullanılacak stratejiler, iş birliği ve tehdit boyutuna göre 4'te ayrılmaktadır:

İş Birlikçi Strateji; iş birliği seviyesi yüksek ve hayati önem taşıyan, yokluğu yüksek risk ve tehdit içeren paydaşlar arasındaki iş birliği sürecidir. Bu strateji paydaşlar ile üst düzeyde bir iş birliği içinde olmayı ve ortak hareket etmeyi gerektirmektedir. Bu iş birliği sürecinin başarılı yönetilmesi başarıya ulaştıracak ve risk içeren unsurları minimuma indirecektir.

Katılımcı Strateji; yüksek iş birliğinin gerekli olduğu fakat risk yaratma potansiyelinin düşük olduğu paydaşlar arasındaki sürecin yönetimidir. Burada asıl odak noktası paydaşın destekleyici yönüdür. Paydaşları, desteklerini verebilecekleri üst düzeyde faaliyetlere dahil etmeyi amaçlamaktadır.

Savunmacı Strateji; iş birliği seviyesi düşük olmasına rağmen yüksek tehdit içermeye potansiyeline sahip paydaşlar ile olan sürecin yönetimidir. Bu strateji daha çok, iş birliği içinde hareket etmeyen ve destekleyici olmadığı düşünülen paydaşların yönetilmesi için tercih edilir. Bu stratejide paydaşlar ile ilişkilerin değiştirilmesi yönüne gidilerek paydaş ile olan bağlılığın azaltılması için planlamalar yapılmalıdır.

İzleme Stratejisi; Hem iş birliği seviyesinin hem de tehdit içermeye riskinin düşük olduğu paydaşların yönetilmesi için önerilen stratejidir. Burada paydaşlar ile olan ilişkide bir değişikliğe gidilmeden olduğu gibi devam ettirilmesi gerektiği

önerilmektedir. Bu stratejide aynı zamanda ilişki ve iş birliği sürecindeki değişimler izlenir.

2. Sağlıkta Hizmetlerinde Kalite ve İş Birliği

Sağlıkta sektörler arası iş birliğinin öneminden uluslararası düzeyde ilk defa 6-12 Eylül 1978'de Kazak Sovyet Sosyalist Cumhuriyeti'nin başkenti Alma Ata'da gerçekleştirilen Temel Sağlık Hizmetleri Konferansı'nda bahsedilmiştir (WHO, 2010). Konferansta sektörlerin ortak gayret göstermelerinin gerekliliği vurgulanmıştır. Yine 1997'de "Sağlık İçin Sektörler Arası Eylem: 21. Yüzyılda Herkes-İçin-Sağlığın Temel Taşı" adıyla gerçekleşen Dünya Sağlık Örgütü Konferansı'nda (WHO, 1997), sağlıkta sektörler arası iş birliğinin önemi vurgulanmıştır. Sonraki yıllarda, "Adelaide Bütün Politikalarda Sağlık Bildirgesi"nde (2010) "Rio Sağlık Sosyal Belirleyicileri Siyasi Deklarasyonu"nda (WHO, 2011), "Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Genel Kurulun Üst Düzey Toplantısının Siyasi Deklarasyonu"nda (2011) sağlıkta sektörler arası iş birliği konusu tekrar ele alınmıştır. Sağlıkta sektörler arası iş birliği son yıllarda da Dünya Sağlık Örgütü tarafından "Sağlık İçin Sektörler Arası Eylem" (Intersectoral action for health) başlığıyla ele alınmaktadır.

Sağlık hizmetlerinde kalite, hizmet sunucularının hizmet sunumları sırasında öncelik verdikleri ve çeşitli eğitimler, çalışmalar yaptıkları bir alan olmasının yanında, kalite çalışmalarını yürüten farklı paydaşlarda bulunmaktadır. Sağlık hizmetlerini bizzat sunan sağlık hizmet sunucularının yanında, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesinde yer alan, "Türkiye Sağlıkta Kalite Sistemi"nin geliştirilmesi ve yürütülmesi görevini sürdüren, "Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkanlığı" (Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2021); Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) bünyesinde sağlık hizmetlerinde akreditasyon faaliyetlerini yürütmek amacıyla görevini sürdüren, "Türkiye

Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü" (TÜSKA) (TÜSEB, 2021), ve üniversiteler bünyesinde bulunan akademik araştırma merkezleri sağlık hizmetlerinde kalite çalışmalarını yürüten paydaşlar arasında yer almaktadır.

Bu çalışma, iş birliğinin yukarıda da sunulan çeşitli amaçlarından ve gücünden yararlanmak için, sağlıkta kalite çalışmalarının kamu, özel sektör, üniversite vb. paydaşları arasındaki iş birliği düzeyini ölçmek amacıyla yapılmıştır. Bu ölçüm için akademik çalışmalar veri olarak kabul edilmiş ve kongrelerde yayınlanan yayınlar üzerinden iş birliği seviyeleri doküman incelemesi yoluyla analiz edilmiştir. Literatürde "sağlıkta kalite" alanında iş birliği düzeyini çeşitli bilimsel kongreler üzerinden ölçen bu kapsamda bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan yapılan çalışmanın özgün olduğu düşünülmektedir.

3. Gerekçe ve Yöntem

Bu çalışmanın amacı, iş birliğinin olumlu etkilerinin sağlık sektöründe ve daha da özelde sağlıkta kalite çalışmalarında vurgulanmasının yanında, Türkiye'de sağlıkta kalite alanında yapılan çalışmalarda iş birliği düzeyinin ne durumda olduğunu yayınlanan akademik çalışma çıktıları üzerinden ortaya koymaktır. Bu çalışma sonucunda, "Sağlıkta kalite çalışmalarında sektörler arasındaki iş birliği düzeyi ne durumdadır?" sorusuna cevap aranmaktadır.

Bu amaç doğrultusunda, 2009-2020 yılları arasında yayınlanan "Sağlıkta Kalite" temalı kongre bildiri kitapçıları üzerinde nitel araştırma yöntemlerinden biri olan doküman incelemesi (Özkan, 2019; Koyuncu ve Kılıç, 2019) yapılmıştır. Örneklem seçiminde özellikle üniversiteler ve bakanlık tarafından yürütülen 'sağlıkta kalite' temasının yer aldığı kongreler dahil edilmiştir. Araştırma betimsel nitelikte olup tarama modeli tipindedir. Bu inceleme için aşağıda isimleri yer alan kongrelerin bildiri kitapçıklarında yer alan toplamda 2037 yayın incelemeye alınmıştır.

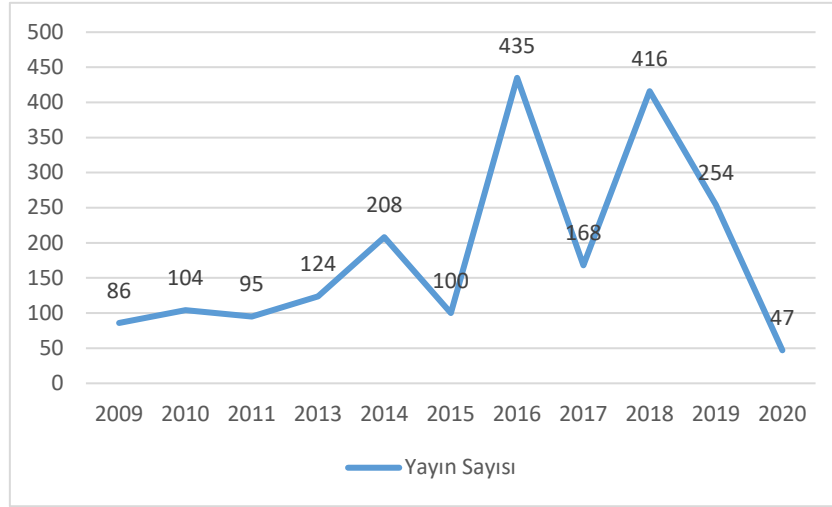
- 8. Uluslararası Sağlık ve Hastane Yönetimi Kongresi (2017)
- 9. Uluslararası Sağlık ve Hastane Yönetimi Kongresi (2018)
- 10. Uluslararası Sağlık ve Hastane Yönetimi Kongresi (2019)
- Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi (2009)
- Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi (2010)
- Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi (2011)
- Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi (2013)
- Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi (2014)
- Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi (2016)
- Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi (2018)
- 9. Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi (2015)
- 10. Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi (2016)
- Uluslararası 11. Ulusal Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi (2017)
- Uluslararası 12. Ulusal Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi (2018)
- Uluslararası 13. Ulusal Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi (2019)
- 1. Uluslararası Hasta Güvenliği ve Sağlık Finansmanı Kongresi (2017)
- 8. Uluslararası Sağlık ve Hastane Yönetimi Kongresi (2017)
- 11. Uluslararası Sağlık ve Hastane Yönetimi Kongresi (2020)

İlgili kongre bildiri kitapçıklarına çoğunlukla kongre internet sayfalarından ulaşılmış olup, internet sayfasında yer almayanlar için kongre başkanları ve/veya sekreterleri ile mail yoluyla iletişime geçilerek talepte bulunulmuştur. Kongre başkan ve sekreterlerinden gelen geri dönüşler doğrultusunda yeni ulaşılan kaynaklar da doküman incelemesine tabi tutulmuş, geri dönüş alınamayanlar ise inceleme dışı tutulmuştur. Ek olarak, bazı kongrelerin ulusal olarak başlayıp uluslararası olarak devam etmesi gibi isim değişikliklerinin de yaşandığı görülmüştür. Bunun yanında "Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi"nin 2012-2015-2017-2019 ve 2020 tarihlerinde düzenlenmediği ve 2020 yılında tüm dünyada etkisini gösteren Covid-19 pandemisi sebebiyle birçok kongrenin ya ertelendiği ya da online olarak gerçekleştirildiği görülmüştür.

Ek olarak çalışmada, kamu sağlık kurumu olarak bahsedilen kurumlar kapsamında, il sağlık müdürlükleri, halk sağlığı müdürlükleri, halk sağlığı laboratuvarları, sağlık araştırmaları genel müdürlüğü, enstitüler vb. kurumlar; üniversite kapsamında devlet ve vakıf üniversiteleri; özel sektör kapsamında, yazılım ve teknoloji firmaları; diğer kamu kurumu kapsamında ise meslek liseleri, vakıf ve araştırma merkezleri yer almaktadır.

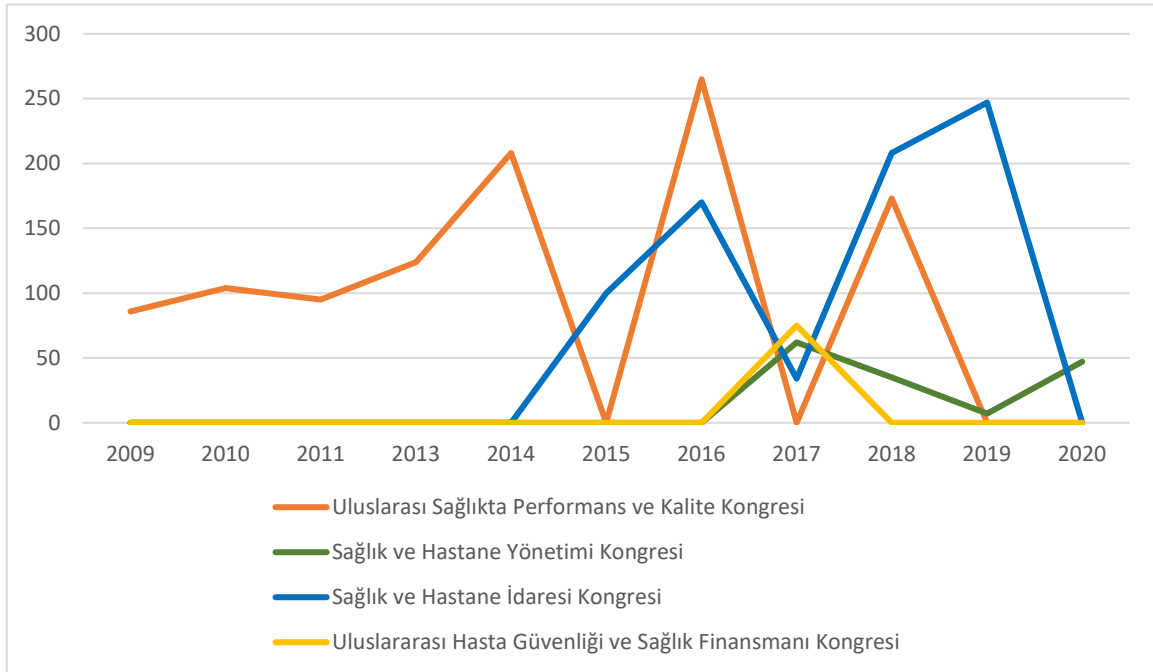
4. Bulgular

Araştırma kapsamında incelenen 17 kongre bildiri kitapçığında yer alan yayınların yıllara göre dağılımları aşağıda Şekil 1'de yer almaktadır.

Şekil 1. Yıllara göre incelenen yayın sayıları

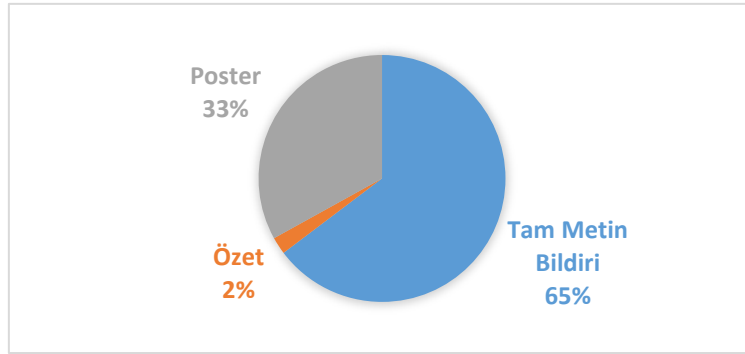
Yayınların yıllara göre dağılımı incelendiğinde, en fazla yayının 2016 ve 2018 yılında gerçekleştirildiği görülmüştür. 2012 yılında ise, çalışma kriterleri ile çalışmaya dahil edilen kongrelerden hiçbirinin bu yıl gerçekleştirilmediği

görülmüştür. Yıllar arasındaki yayın sayısı farklılığının, özellikle 2016 ve 2018 yıllarındaki artışın nedenini inceleyebilmek adına, Şekil 2’de yayınlanan yayınların sayısı kongrelere göre gruplandırılıp ayrılarak verilmiştir.

Şekil 2. Kongrelere ve yıllara göre yayın sayısı dağılımı

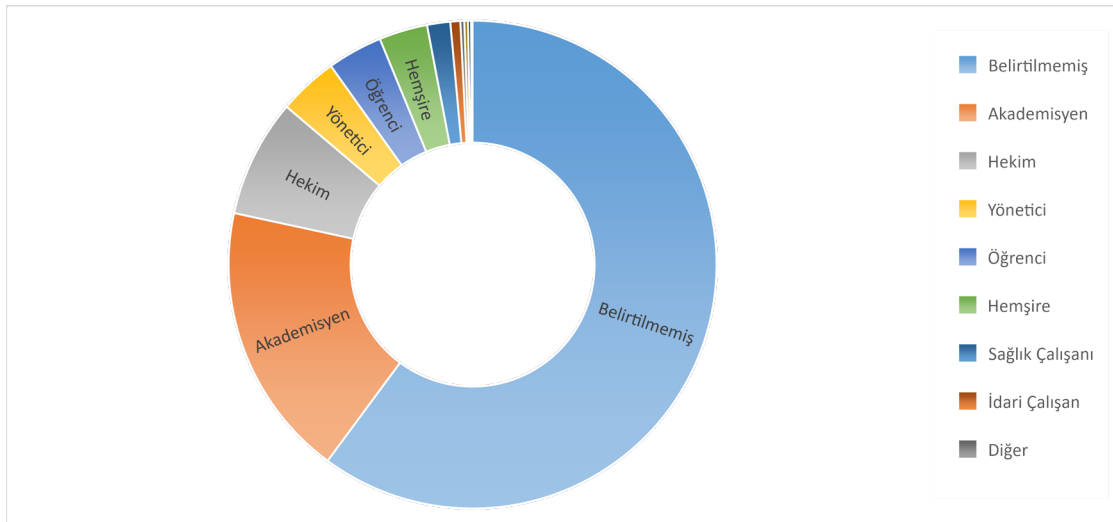
Şekil 2’de gözüktüğü üzere; çalışma kapsamında ele alınan kongrelerden 2009, 2010, 2011, 2013, 2014, 2015, 2019 ve 2020 yıllarında

yalnızca birinin düzenlenmesinin yanında, 2016 yılında 2, 2017 yılında 3, 2018 yılında ise 3 kongrenin düzenlendiği görülmüştür.

Şekil 3. Yayınların türlere göre dağılımı

Yayınların türlere göre dağılımı Şekil 3'te sunulmuştur. Toplam 2037 yayının; %33'ü poster (673), %2'si özet bildiri (46), %65'i ise tam metin bildiri (1318) olarak yayınlanmıştır. (Özet ve tam metin bildiriler sözlü bildiri kapsamında yer almaktadır).

Yayın sahibi yazarların unvan ve kurum bilgileri de ayrı ayrı incelenmiş ve bir ortaklık tespit edilmeye çalışılmıştır. Yazarların unvan bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Yazarların Unvan Bilgileri

Yazarların büyük bir kısmının (2548) unvan bilgilerine yer verilmediği görülmüştür. Bunun yanında, akademisyenler çoğunlukta olsa da hekim, diş hekimi, yönetici, öğrenci, hemşire,

mühendis ve eczacı gibi meslek gruplarından yazarlarında çalışmalarda yer aldığı görülmüştür. Bu yazarların çalıştıkları kurum bilgileri de incelenerek sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Yazarların Çalıştığı Kurum Dağılımları

Yazarın Çalıştığı Kurum	Frekans	Yüzde
Kamu Sağlık Kurumu	3120	%49,50
Üniversite	2726	%43,25
Belirtilmemiş	177	%2,808
Özel Sektör	153	%2,427
Diğer Kamu Kurumu	124	%1,967
Yurt Dışı	2	%0,031

Tablo 2'ye göre; yazarların bağlı oldukları kurum dağılımında, yaklaşık %50'sinin (3120) kamu sağlık kurumu, %43'ünün (2726) üniversite, %2'sinin (153) özel sektör, %2'sinin (124) diğer kamu kurumu, %3'ünün ise kurumunun belirtmemiş (177) olduğu görülmektedir.

Araştırma sorumuzun cevaplarına işaret eden, yazarların birlikte çalışma durumlarını incelediğimizde ise aşağıda Tablo 3'deki sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo 3. İş Birliği Düzeyinin Frekans ve Yüzdeleri Tablosu

	Frekans	Yüzde
Sadece Üniversite	910	%44,7
Sadece Sağlık Bakanlığı	648	%31,8
Üniversite-Kamu İş Birliği	312	%15,3
Sadece Özel Sektör	38	%1,9
Kamu-Diğer Kamu İş Birliği	24	%1,2
Üniversite Özel Sektör İş Birliği	24	%1,2
Üniversite- Diğer Kamu İş Birliği	24	%1,2
Diğer	23	%1,1
Sadece Diğer Kamu Kurumu	19	%0,9
Kamu-Özel Sektör İş Birliği	10	%0,5
Üniversite-Kamu-Özel Sektör İş Birliği	5	%0,2

Yazarların birlikte çalışma durumlarını gösteren Tablo 3 sonuçlarına göre; sadece üniversiteden yazarların yer aldığı yayınlar tüm yayınların %44,7'sini (910), sadece sağlık bakanlığında çalışan yazarların yer aldığı yayınlar tüm yayınların %31,8'ini (648), üniversite-kamu iş

birliği içinde hazırlanan yayınlar tüm yayınların %15,3'ünü (312), sadece özel sektörden yazarların yer aldığı yayınlar tüm yayınların %1,9'unu (38), kamu-kamu iş birliği içinde hazırlanan yayınlar tüm yayınların %1,2'sini, üniversite-özel sektör iş birliği içinde hazırlanan yayınlar tüm yayınların

%1,2'sini, üniversite-kamu iş birliği içinde hazırlanan yayınlar tüm yayınların %1,2'sini, diğer olarak belirtilenler %1,1'ini, kamu-özel işbirliği içinde hazırlanan yayınlar tüm yayınların %0,5'ini, üniversite-kamu-özel sektör içinde hazırlanan

yayınların ise tüm yayınların %0,2'sini oluşturduğu görülmüştür.

İş birliği oranlarının yayın türüne göre dağılımları Tablo 4'de sunulmuştur.

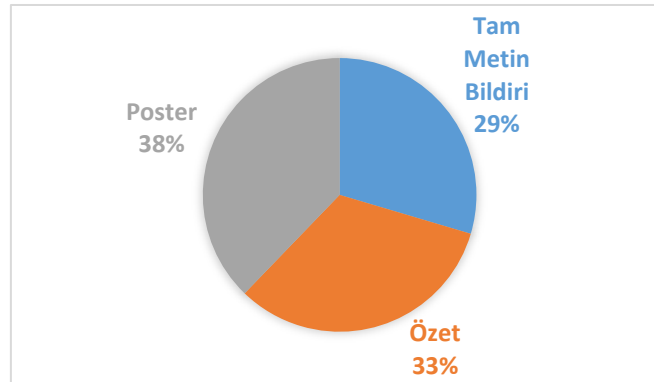
Tablo 4. İş Birliği Düzeyinin Yayın Türlerine Göre Dağılımı

Yayın Türü	Sadece Üniversite	Sadece Sağlık Bakanlığı	Üniversite-Kamu İşbirliği	Sadece Özel Sektör	Kamu-Diğer Kamu İşbirliği	Üniversite-Diğer Kamu İşbirliği	Üniversite-Özel Sektör İşbirliği	Diğer	Sadece Diğer Kamu Kurumu	Kamu-Özel Sektör İşbirliği	Üniversite-Kamu-Özel Sektör İşbirliği	Total
Tam Metin Bildiri	719	292	198	23	14	16	19	21	6	6	4	1318
Poster	154	358	113	15	10	8	5	1	4	4	1	673
Özet	43	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	46
Total	916	650	313	38	24	24	24	23	10	10	5	2037

Yayın başına düşen ortalama yazar sayısı oranı ise aşağıda Şekil 4'de sunulmuştur. Ortak yazar sayısının en fazla olduğu yayın türünün %38'lik

oran ile poster olduğu görülmektedir. Bu sıralamayı %33'lük oran ile özet, %29'luk oran ile de tam metin bildiri takip etmektedir.

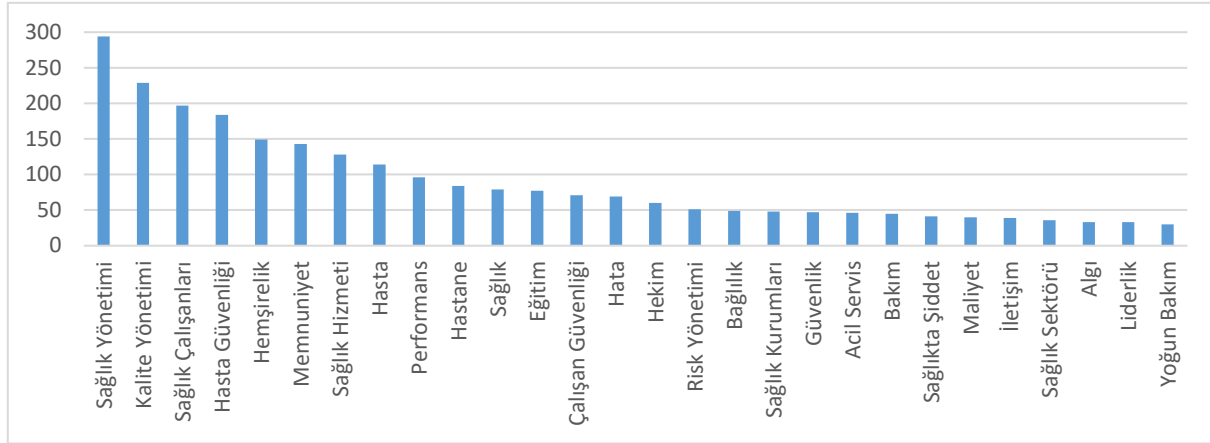
Şekil 4. Yayın Başına Düşen Ortalama Yazar Sayısı Oranları



Yapılan çalışmaların konu alanlarını tespit edebilmek amacıyla, incelenen yayınların anahtar kelimeleri de analiz edilmiş ve bulgular aşağıda Şekil 5'de sunulmuştur. Tüm anahtar kelimelere yer verilmemekle beraber en sık kullanılanlar sunulmuştur. Burada bir frekans elde edebilmek için veri birleştirme işlemi gerçekleştirilmiştir.

Örneğin; sağlık hizmetlerinde kalite ve sağlık hizmetlerinde kalite çalışmaları; 112 Acil ve 112; kalite yönetimi ve sağlık hizmetlerinde kalite yönetimi; hekim ve doktor; sağlık çalışanı ve sağlık çalışanları gibi aynı anlama işaret eden anahtar kelimelerde birleştirme yapılmıştır.

Şekil 5. Yayınların Anahtar Kelimeleri Frekansları



Şekil 5'de yer alan sonuçlara göre en sık kullanılan ilk 5 anahtar kelimenin sırasıyla; sağlık yönetimi, kalite yönetim, sağlık çalışanları, hasta güvenliği, hemşirelik olduğu görülmektedir.

5. Tartışma

Kaliteli bir sağlık hizmet sunumu, sağlık hizmet sunucularının öncelikli görevleri arasında yer almaktadır (Çelikay ve Gümüş, 2010). Hizmet sunumunun kalitesi ise tüm paydaşların sorumluluğundadır.

Hizmetin kalitesi, hizmet sunumu sırasında gerçekleştiği için (hizmetin depolanamaz oluşu) hizmet sektörü çalışanlarının ve kurumlarının hizmet sunumunu belirlenen standartlar doğrultusunda gerçekleştirmeleri önem arz etmektedir. Bunun için hizmet sunucularının da temelde belirlenen hizmet kalitesi standart ve usullerine hakim olmaları gerekmektedir. Üniversitelerde eğitim verilmekte olan tıp, hemşirelik, eczacılık, sağlık yönetimi gibi bölümlerin müfredatlarında da sağlık hizmetlerinde kalite temalı dersler ya ayrı bir ders olarak ya da bir ders içeriği olarak verilmektedir. Ayrıca sektördeki sorunların nedenlerini araştıran, çözüm önerileri sunmaya çalışan akademik çalışmalar da yine üniversiteler bünyesinde de yürütülmektedir.

Türkiye'de sağlıkta kalite çalışmaları, T.C. Sağlık Bakanlığı'na bağlı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü bünyesinde yer alan ve Türkiye

sağlıkta kalite sisteminin geliştirilmesi ve yürütülmesi görevini sürdüren, Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkanlığı'nın öncelikli çalışma alanında bulunmaktadır. Bunun yanında, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) bünyesinde, sağlık hizmetlerinde akreditasyon faaliyetlerini yürütmek amacıyla görevini sürdüren, Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü (TÜSKA) de sağlıkta kalite alanındaki çalışmalara öncülük etmektedir.

Ortak amaç doğrultusunda çalışan bu kurumlar sistem kalitesini geliştirmek ve standartlar belirlemek amacıyla çeşitli ölçümler, akreditasyon çalışmaları, akademik faaliyetler, kongre ve sempozyumlar gerçekleştirmektedir. İş birliği kavramının temelinde olan, ortak amaç doğrultusunda güç ve kaynakların birleştirilmesi ile sağlanan avantajlardan yararlanmak ve kaynakları etkili ve verimli kullanmak bu kurumlar için de önem arz etmektedir. Ortak amaç doğrultusunda, sağlık hizmetlerinde kalite alanında faaliyetler yürüten kamu, özel, üniversite gibi çeşitli paydaşlar olmasının yanında bu paydaşların nadiren bir arada çalıştığı dikkat çekmiştir. (biz veya ben dili çalışmada kullanılmamalıdır) Bu çalışma, üniversitelerin düzenlediği kongrelerde kamu çalışanlarının, kamunun düzenlediği kongrelerde ise üniversite akademisyenlerinin nispeten daha az yer aldığı gözlemlenmiştir. Bu gözlemden yola çıkılarak, sağlıkta kalite

çalışmalarında sektörler arası iş birliği düzeyi ne durumdadır? araştırma sorusu ile bu çalışma planlanmıştır. Çalışmada 2009-2020 yılları arasında düzenlenen 17 kongrede yer alan toplam 2037 yayın, doküman inceleme yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Çalışma bulgularına göre, kongrelerdeki yayın sayılarının yıllara göre dağılımları incelendiğinde en fazla yayının 2016 ve 2018 yıllarında yayınlandığı, en az yayının ise 2020 yılında yayınlanmış olduğu dikkat çekmiştir (Şekil 1). 2016 ve 2018 yıllarındaki yayın sayısı fazlalığının nedeni, diğer yıllara kıyasla 2016 yılında 2, 2018 yılında 3 kongrenin gerçekleşmiş olması olarak görülmüştür (Şekil 2). Ancak 2017 yılında 3 kongre gerçekleşmiş olmasına rağmen toplam yayın sayısı diğer yıllara kıyasla oldukça az olmuştur.

2020 yılındaki yayın sayısının azlığını Covid-19 pandemisinin etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Pandemi sebebiyle bir kısım kongre çevrimi ortamda gerçekleşmiş, bir kısmı ise pandemi sonrası dönemde yapılmak üzere ertelenmiştir. Kongredeki yayınların türleri analiz edildiğinde ise, 1318 yayının (%65) tam metin bildiri, 673 yayının (%33) poster bildirisi, 46 yayının (%2) ise özet bildiri olarak sunulduğu görülmüştür (Şekil 3).

Ek olarak yayınlardaki ortak yazarların her birinin ayrı ayrı olmak üzere tüm yazarların unvan bilgileri de incelemeye alınmıştır. Elde edilen sonuçlara göre oldukça büyük bir çoğunluğun (2548) unvan belirtmediği görülmüştür, bu durum elde ettiğimiz sonuçları unvan bilgileri açısından yorumlamamızı engelleyici bir unsur olmuştur. Bunun yanında 774 yazarın akademisyen, 331 yazarın ise hekim olduğu görülmüştür, bu sıralamayı yönetici, öğrenci, hemşire, sağlık çalışanı, idari çalışan, diğer, diş hekimi, mühendis ve eczacı unvanları takip etmektedir (Tablo 1). Yazarların çalıştığı kurumlar incelendiğinde ise, %49,50'lik oranla 3120 yazarın kamu sağlık kurumu çalışanı, %43,25'lik oranla 2726 yazarın üniversitede görev yapan akademisyen, %2,80'lik oranla 177 yazarın kurum belirtmeyen, %2,42'lik

oranla 153 yazarın özel sektör çalışanı, %1,96'lık oranla 124 yazarın diğer kamu kurumu (sermaye piyasası kurumu, sağlık meslek lisesi personeli, büyük şehir belediyesi, iller bankası genel müdürlüğü) çalışanı, %0,03'lük oranla 2 yazarın ise yurt dışına bağlı kurum çalışanı olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göresaylıkta kalite alanında çalışma yürüten yazarlar çoğunlukla kamu sağlık kurumu ve üniversite çalışanlarıdır (Tablo 2).

Araştırma sorusunun cevaplarına işaret eden en önemli bulgulardan olan yazarların birlikte çalışma durumlarını incelediğimizde ise, sadece üniversite çalışanlarının bir araya gelerek yürüttüğü çalışmaların tüm çalışmaların %44,7'sini, sadece Sağlık Bakanlığı çalışanlarının bir araya gelerek yürüttüğü çalışmaların ise tüm çalışmaların %31,8'ini oluşturduğu görülmüştür (Tablo 3). Üniversite-kamu iş birliği oranının ise %15,3 seviyesinde olduğu görülmektedir. Bu sonuç araştırma sorumuzu oluştururken fark ettiğimiz durumun doğruluğuna işaret etmektedir. Kamu sağlık kurumlarının da üniversitelerin de ayrı ayrı sağlıkta kalite alanında ortak amaçlara hizmet eden çalışmalar yürütmesinin yanında, bu sonuçlara göre kamu ve üniversite personelinin iş birliği içinde çalışma durumunun yeterli seviyede olmadığı düşünülmektedir. Oysa sektörde karşılaşılan sorunlara akademideki bilimsel bilgilerle ve güçlü metodolojik yöntemlerle çözüm aranması iş birliğinin avantajlarını yansıtabilir.

İş birliğinin yayın türlerine göre dağılımını incelediğimizde, 198 yayın sayısı ile en yüksek orandaki iş birliğinin tam metin bildirilerde olduğu görülmüştür, bunu 113 yayın sayısı ile poster bildiri, 2 yayın sayısı ile özet bildiri takip etmektedir (Tablo 4). Yayın başına düşen ortalama yazar sayılarında ise, tam metin bildiri başına 1,95 (%29), özet bildiri başına 2,15 (%33), poster bildiri başına ise 2,49 (%38) yazar düştüğü görülmüştür (Şekil 4).

Analizimizin son aşamasında incelemeye alınan bir diğer husus ise, tüm yayınların anahtar

kelimelerinin incelenmesidir. Yapılan inceleme sonucunda en sık kullanılan anahtar kelimeler ve kullanım frekansları Şekil 4’de verilmiştir. Bu sonuçlar yapılan çalışmaların içerikleri hakkında fikir vermektedir. En sık kullanılan anahtar kelimelerin sırasıyla; sağlık yönetimi, kalite yönetimi, sağlık çalışanları, hasta güvenliği, hemşirelik, memnuniyet, sağlık hizmeti, hasta, performans, hastane, sağlık, eğitim, çalışan güvenliği, hata, hekim, risk yönetimi, bağlılık, sağlık kurumları, güvenlik, acil servis, bakım, sağlıkta şiddet, maliyet, iletişim, sağlık sektörü, algı, liderlik ve yoğun bakım olduğu görülmüştür (Şekil 5).

Bu çalışmada elde edilen bulgular 2018 yılında yapılan çalışmanın bulgularını destekler niteliktedir (Uğurluoğlu vd., 2018). İlgili çalışmada yalnızca tek bir kongre (Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi) ele alınmış ve bu kongre özelinde yapılan çalışmalar araştırma tasarımı, kimler tarafından yapıldığı, yöntemi, veri kaynağı ve yayın türü gibi özellikler açısından incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; ele alınan kongrenin kamu tarafından yürütülen bir kongre olduğu, kongrede yer alan bildirilerin kamu personeli ağırlıklı olarak yürütüldüğü ve akademik iş birliğinin yeterli olmadığı görülmüştür. Çalışma sonunda, sektör çalışanlarının araştırmalarını akademisyenlerle işbirliği içerisinde yürütmelerinin daha ileri analizlerin yapılabilmesini kolaylaştıracağı ve kongrenin bilimsel gücüne katkı sağlayacağına vurgu yapılmıştır.

6. Sonuç

Çoğunlukla, yeni süreç, teknoloji ve bilgilerin paylaşımı, gider ve maliyetlerin paylaşılması ile verimlilik sağlanması, belirsizliklerin önlenmesi, rekabette avantaj sağlanması, sahip olunamayan varlık ve yeteneklerin iş birliği yoluyla sağlanması ve varlık ve yeteneklerin birleştirilmesi yoluyla güç sağlanması amacıyla gerçekleştirilen iş birliği çalışmalarının sağlık hizmetlerinde kalite çalışmalarını yürüten tüm paydaşların ortaklaşa

çalışması sonucunda da avantajlar sağlayacağı bilinmekte ve gerek Dünya Sağlık Örgütü gerekse Bakanlıklar tarafından teşvik edilmektedir. Ancak bu teşvikin uygulamada karşılık bulup bulmadığı bilinmemektedir.

Bu çalışma sağlıkta kalite alanında çalışmalar yürüten paydaşlar arasındaki iş birliği seviyesini, akademik çalışmalar üzerinden doküman incelemesi yöntemiyle inceleyerek analiz etmiştir. Toplamda 2037 akademik yayının incelendiği çalışma bulgularına göre, sağlıkta kalite alanında yapılan akademik çalışmaların %44,7’sini yalnızca üniversite çalışanlarının, %31,8’ini yalnızca bakanlık çalışanlarının yürüttüğü görülmüştür. Bakanlık ve üniversite çalışanlarının birlikte yürüttükleri çalışmaların ise tüm çalışmaların yalnızca %15,3’ünü oluşturduğu görülmüştür. Oysa, iş birliğinin önemine ve iş birliği sonucunda elde edilebilecek avantajlara yapılan vurguya nazaran iş birliğinin yeterli düzeyde olmadığı düşünülmekte ve artırılması gerektiği ve paydaşların iş birliğine teşvik edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Sağlık hizmetlerinde kalite çalışmalarının kamu-özel-üniversite iş birliği ile yürütülmesinin aşağıda yer alan avantajlara katkı sağlayacağı düşünülmektedir;

- Her paydaşa eğitici, öğretici, araştırmacı, uygulayıcı ve üretici niteliklerin kazandırılması,
- Sektördeki sorunların, deneyim ve trendlerin üniversitelere aktarılması ile eğitim ve araştırma faaliyetlerine yön verilmesi (özellikle mezuniyet sonrasında hizmet sektöründe çalışacak olan tıp, diş hekimliği, hemşirelik, sağlık yönetimi gibi bölümlerin müfredatlarına dahil edilmesi gerektiği düşünülmektedir),
- Sektörün yenilenmesi ve gelişimi açısından üniversitenin potansiyelinden faydalanılması,
- Her paydaşın sahip olduğu kaynakların verimli bir şekilde kullanılabilmesi,

- Mevcut bilgi sermayesi ve Ar&Ge kaynaklarının etkili bir şekilde değerlendirilebilmesi.

Bu çalışma iş birliğini akademik yayınlar üzerinden ölçmüş olup, kapsamına yalnızca 2009-2020 yılları arasında düzenlenen ve ilgili kısıtlarla aratılıp ulaşılan dokümanları alarak, bunların doküman incelemesi yoluyla incelenerek analiz edilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Bahsi geçen yıl ve kaynaklar çalışmanın kısıtları olup, ileriki çalışmalarda daha fazla kongre ve bildiri kitapçığının yanında, yayınlanan tez çalışmalarının ve gerçekleştirilen ulusal-uluslararası projelerin de incelenmesi önerilmektedir.

7. Teşekkür

Çalışmamıza kaynak oluşturan kongre kitapçıklarına erişebilmemiz konusunda bize destek sağlayan kongre başkan ve sekreterlerine teşekkürlerimizi sunarız.

8. Kaynakça

- Akbolat, M. (Ed.). (2019). 3. Uluslararası 13. Ulusal Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi Kongre Kitapçığı. Sakarya: Dünya Kongre.
- Akgün, S., Akperov, İ., & Baydoğrul, M. (Ed.). (2017). 8. Uluslararası Sağlık ve Hastane Yönetimi Kongresi Kongre Kitapçığı. Antalya: Dünya Kongre.
- Akgün, S., Burçkin, H. Emre., & Baydoğrul, M. (Ed.). (2018). 9. Uluslararası Sağlık ve Hastane Yönetimi Kongresi Kongre Kitapçığı. Antalya.
- Akgün, S., Baroudi, Dina N.S., & Baydoğrul, M. (Ed.). (2019). 10. Uluslararası Sağlık ve Hastane Yönetimi Kongresi Kongre Kitapçığı. Antalya.
- Akgün, S., & Baydoğrul, M. (Ed.). (2020). 11. Uluslararası Sağlık ve Hastane Yönetimi Kongresi Kongre Kitapçığı. Antalya: Dünya Kongre.
- Bal, V., & Akçi Y. (2013). Rekabetçilikte, Sanayicilerin Teknolojik Yenilenmeye İlişkin Görüşlerinin Üniversite-Sanayi İşbirliği Çerçevesinde İncelenmesi. Uluslararası Alanya İşletme Fakültesi Dergisi, 5(2), 129-137.
- Beylik, U., Önder, Ö., Güler, H., & Öztürk, A. (Ed.). (2011). III. Uluslararası Sağlıkta Performans ve

Kalite Kongresi Kongre Kitapçığı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

Çelikay, F., & Gümüş, E. (2010). Türkiye'de Sağlık Hizmetleri ve Finansmanı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 11(1), 177-216.

Dönmez, D. (2008). Paydaş Teorisi Çerçevesinde Otel İşletmelerinin Seyahat Acentaları ile İlişkileri Bu İlişkileri Yönetmede İzlenen Stratejiler ve Otel İşletmelerinin Performansı Arasındaki İlişkiler ve Bir Araştırma. (Yayımlanmamış doktora tezi) İstanbul Üniversitesi, İstanbul.

Freeman, R. E. (1984). Strategic management: A stakeholder approach. Cambridge university press.

Gider, Ö., Köse, T., & Şahin, T. (Ed.). (2018). 2. Uluslararası 12. Ulusal Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi Kongre Kitapçığı. Muğla: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Yayınları.

Kavuncubaşı, Ş., & Yılmaz, F. (Ed.). (2016). 10. Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi Kongre Kitapçığı. Ankara.

Kırılmaz, H. (Ed.). (2009). I. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Kongre Kitapçığı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı.

Kırılmaz, H. (Ed.). (2010). II. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Kongre Kitapçığı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

Koç, O., Güler, H., Demir, B., & Avcil, M. (Ed.). (2017). 1. Uluslararası Hasta Güvenliği ve Sağlık Finansmanı Kongresi Kongre Kitapçığı. Antalya.

Koyuncu, İ., & Kılıç, A. F. (2019). Açımlayıcı ve doğrulayıcı faktör analizlerinin kullanımı: Bir doküman incelemesi. Eğitim ve Bilim, 44, 198.

Okumuş, N., & Dilsiz, A. (Ed.). (2018). VII. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Kongre Kitapçığı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

Özata, M., & Bostan, S. (Ed.). (2017). 1. Uluslararası 11. Ulusal Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi Kongre Kitapçığı. Gümüşhane.

Özdemir, A. İ. (2004). Tedarik Zinciri Yönetiminin Gelişimi, Süreçleri ve Yararları. Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 23, 87-96.

Özkan, U. B. (2019). Eğitim bilimleri araştırmaları için doküman inceleme yöntemi. Ankara: Pegem Akademi.

Pala, K. (2018). Yerel Yönetimlerde Sağlıkta Sektörler Arası İşbirliği, Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topics. 4(2), 92-98.

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2021, Mart 8). Hakkımızda. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR-12454/hakkimizda.html>

Sarıkaya, M. (2011). Paydaş Yaklaşımı Bağlamında İşletme-Paydaş Etkileşimi ve Stratejik Paydaş Analizi. ASO Ankara Sanayi Odası Yayın Organı, 43-58.

Savage, G. T., Nix, T. W., Whitehead, C. J., & Blair, J.D. (1991). Strategies for assessing and managing organizational stakeholders. Academy of Management Executives. 5(2), 61-75

Şencan, İ., Güler, H., Öztürk, A., Beylik, U., Önder, Ö., Tarhan, D., & Kapan, S. H. (Ed.). (2013). IV. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Kongre Kitapçığı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

TÜSEB. (2021, Mart 7). Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Hakkımızda. <https://www.tuseb.gov.tr/tuska/hakkimizda>

Uğurluoğlu, Ö., Bilgin Demir, İ. & Ürek, D. (2018). Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongrelerinde Odaklanılan Konular ve Kullanılan Yöntemler: 2009-2016 Dönemi. VII. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Kongre Kitapçığı. Antalya: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

United Nations. (2021, Mart 9). 2011 High Level Meeting on Prevention and Control of Non-communicable Diseases. <https://www.un.org/en/ga/ncdmeeting2011/>

Ülgen, H., & Mirze, S. K. (2020). İşletmelerde Stratejik Yönetim. (10. Baskı). İstanbul: Beta Basım Yayın Dağıtım.

Ünal, D., Güler, H., Öztürk, A., Beylik, U., Önder, Ö., & Tarhan, D. (Ed.). (2014). V. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Kongre Kitapçığı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

Ünal, D., Okumuş, N. (Ed.). (2016). VI. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi. Ankara:

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

Yücel, N., & Atı, Y. (2014). Fırat Üniversitesi Öğretim Elemanlarının Üniversite-Sanayi İşbirliğine Yönelik Görüşlerinin Demografik Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi. Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, 15(1), 433-450.

World Health Organization. (1997). Sağlık İçin Sektörler Arası Eylem: 21. Yüzyılda Herkes-İçin-Sağlığın Temel Taşı. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63657/WHO_PPE_PAC_97.6.pdf?sequence=1

World Health Organization (2004). "Declaration of Alma-Ata". World Health Organization. Regional Office for Europe.

World Health Organization. (2010). Sağlığın Sosyal Belirleyicilerine Yönelik Eylemler: Önceki Deneyimlerden Elde Edilenler. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44488/9786058079519-tur.pdf>

World Health Organization. (2021, Mart 8). Rio Sağlığın Sosyal Belirleyicileri Siyasi Deklarasyonu. <https://www.who.int/sdhconference/declaration/en/#:~:text=The%20declaration%20expresses%20global%20political,national%20action%20plans%20and%20strategies.>

World Health Organization. (2021, Mart 9). Adelaide Bütün Politikalarda Sağlık Bildirgesi. https://www.who.int/social_determinants/publications/countryaction/adelaide_statement_hiap/en/

9. Hastane ve Sağlık İdaresi Kongresi Kongre Kitapçığı (2015). İstanbul.

İletişim / Correspondence:

¹ Dr. / PhD.

Biyokimyager / Biochemist
Türkiye Sağlık Enstitüleri
Başkanlığı
berrakgb@gmail.com

² Uzm. / MSc.

Biyomühendis / Bioengineer
Türkiye Sağlık Enstitüleri
Başkanlığı
tanyeriyigit@gmail.com

³ Uzm. / MSc.

Biyomedikal Mühendisi
/ Biomedical Engineer
Türkiye Sağlık Enstitüleri
Başkanlığı
begumtokyay@gmail.com

⁴ Biyomühendis / Bioengineer
Türkiye Sağlık Enstitüleri
Başkanlığı
s.islambey@gmail.com

⁵ Biyomühendis / Bioengineer
Türkiye Sağlık Enstitüleri
Başkanlığı
serefoglu.beyza@gmail.com

⁶ Biyomühendis / Bioengineer
Türkiye Sağlık Enstitüleri
Başkanlığı
gizem.yolalan09@gmail.com

⁷ Doç. Dr. / Assoc. Prof.
TÜSEB Türkiye Biyoteknoloji
Enstitüsü Başkanı,
rabiacakirkoc@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.08.2021

Kabul Tarihi: 25.08.2021

Received Date: 16.08.2021

Accepted Date: 25.08.2021

Anahtar Kelimeler:

Covid-19, Aşı, Üretim, İnaktif,
Rekombinant, mRNA, Vektör.

Keywords:

Covid-19, Vaccine, Production,
Inactive, Recombinant, mRNA,
Vector.

SARS-CoV-2'ye Karşı Geliştirilen Aşılar ve Üretim Metotları

**Berrak Gülçin BALABAN¹, Yiğit TANYERİ²,
Begüm Kübra TOKYAY³, Sezer İSLAMBEY⁴,
Beyza ŞEREFOĞLU⁵, Gizem YOLALAN⁶, Rabia ÇAKIR KOÇ⁷**

Özet

Yeni koronavirüsün (SARS-CoV-2) sebep olduğu Covid-19 pandemisi dünya genelinde 4,3 milyon kişinin ölümüne ve 203 milyon kişinin hastalanmasına sebep olmuştur. Pandemiyi sonlandırmanın en etkili yolu aşı geliştirilmesi ve etkin aşılanmanın yapılmasıdır. Tüm dünyada ve ülkemizde Covid-19'a yönelik aşı geliştirme çalışmaları yapılmaktadır.

Geleneksel bir aşı türü olan inaktif aşılar, uzun yıllar çalışılmış, güvenilir aşılardır. İnaktif edilen virüsün immün yanıt oluşturmaya esasına dayanır. Rekombinant protein aşıları, rekombinant DNA teknolojisi ile virüsün viral proteinlerini sentezlemektedir. Virüs benzeri yapılar (VLP) ile oluşturulan aşılar, virüsü taklit ederek antijenik yapıyı tanıtır. Adenovirüs aşılarında antijen kodlayan genin adenovirüse entegre edilmesine dayanır. Sentetik peptid aşıları, patojenin immünojenik bölgesini taklit eden aminoasit dizilerinden oluşur. mRNA aşılarında ise amaç, viral proteinin insan hücresinde *in vivo* ekspresyonunun sağlanmasıdır. Bu derlemede, Covid-19'a yönelik geliştirilen aşıların teknolojileri ve üretim metotları avantaj ve dezavantajları ile birlikte değerlendirilmiştir.

Vaccines and Production Methods Developed Against SARS-CoV-2

**Berrak Gülçin BALABAN¹, Yiğit TANYERİ²,
Begüm Kübra TOKYAY³, Sezer İSLAMBEY⁴,
Beyza ŞEREFOĞLU⁵, Gizem YOLALAN⁶, Rabia ÇAKIR KOÇ⁷**

Abstract

Covid-19 pandemic that is caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2) has led to 203 million people to get sick and 4.3 million people to die all around the world. The most effective way of ending the pandemic is developing vaccines and ensuring effective vaccination.

Inactivated vaccines which have been studied for a long time are the most conventional, trusted vaccine types. The way they generate immune response is through their virus content within the inactivated vaccine. Recombinant protein vaccines synthesize the viral proteins of the virus using the DNA technology. Virus like particles (VLP), aim to introduce antigenic structure through mimicry. Adenovirus vaccines are based on inserting the antigen-encoding gene into adenovirus. Synthetic peptide vaccines consist of amino acid sequences that mimic the immunogenic region of the pathogen with peptides. In mRNA vaccines, the aim is to provide *in vivo* expression of the viral protein inside the human cell. In this review, technologies and production methods of vaccines developed for Covid-19 were evaluated together with their distinct advantages and disadvantages.

1. Giriş

SARS-CoV-2, 2019'un Aralık ayında ilk olarak Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan, şiddetli akut solunum sendromuna ve Covid-19 pandemisine sebep olan virüstür. Covid-19 hastalığının hızlı ve şiddetli bir şekilde ilerleyişi nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 30 Ocak 2020'de acil durum ilan etmiştir. Virüs, Ağustos 2021'e kadar yaklaşık 203 milyon kişinin hastalanmasına ve 4,29 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur (Zhao, Gao, Xiao, Huang ve Wu, 2021). Covid-19 tedavisi için ilaç geliştirme çalışmaları yapılmış, ancak bu çalışmalardan "Remdesivir (Veklury)" ilacı hariç onay alan bir çalışma olmamıştır. Ancak Veklury, 12 yaşından büyüklere ve hastanede tedavi olması gereken ağır hastalara uygulanabildiği için önleyici etmenler kadar etkili olamamıştır (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Pandemi süreçlerinde bulaş ve ölüm oranlarını azaltmanın en iyi yolu önleyici sağlık yöntemlerinden en önemlisi olan aşılamaı kullanmaktır. Aşı, insan bağışıklık sistemini hastalığa karşı uyararak koruyucu antikor ve hücrel yanıt oluşturan biyolojik bir üründür. Bu derlemede, onaylanmış ve klinik aşamada olan farklı üretim teknolojilerine sahip aşılaların özellikleri ve üretim metodolojileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

2. İnaktif Aşılalar

İnaktif aşılalar; virüs, bakteri gibi hastalık edici bir patojenin kontrollü bir şekilde hücre kültür ortamında çoğaltılıp, sonrasında inaktivasyon işlemiyle etkisizleştirilerek hasta etme yeteneğinin sonlandırılmasıyla elde edilen aşılardır (Turner, Squires ve Murray, 1970). İnaktif aşılalar, en iyi bilinen, yaygın kullanılan geleneksel aşı türüdür. İnaktif aşılalar, çocuk felcine, koleraya, Hepatit A'ya, vebaya ve kuduza karşı geliştirilmiş ve kullanılmaktadır (Kocagöz, 2017).

İnaktif aşılaların diğer aşı türlerine kıyasla daha bilinen bir teknoloji ile üretilmesi, saklama koşullarının ve taşınmasının kolay olması, adjuvan eklemeye müsait bir yapısının olması gibi birçok

avantajı bulunmaktadır. İnaktif aşılaların saklama koşulları genellikle -20°C veya +4 °C seviyesinde olmakla beraber her aşının içerisindeki bileşenlere göre saklama koşulları değişmektedir (Marcelino ve diğ., 2007). İnaktif aşılaların saklama koşulları, diğer aşı türlerinin gerektirebildiği -80°C ve benzeri saklama koşullarına nazaran daha maliyetsiz, kolay saklama ve taşıma olanağı sağlamaktadır (van Riel ve de Wit, 2020). İnaktif aşılarda kalıcı bağışıklığın oluşması için doz tekrarı gerekmektedir (MacLachlan ve Dubovi, 2011).

İnaktif aşılara verilecek en bilinen Covid-19 aşısı örneği Sinovac firmasının üretmiş olduğu CoronaVac aşısıdır. CoronaVac aşısının çift-kör plasebo kontrollü Faz-III çalışmaları Türkiye'de de yapılmıştır. İkinci dozun alınmasından 14 gün geçtikten sonra çalışmanın uygulandığı kişilerde aşının etkinliği %83,5 olarak görülmüştür (Tanrioer ve diğ., 2021). Aşılanan grubun içerisinde %18,9 oranında yorgunluk gibi basit semptomlardan oluşmuş yan etkiler gerçekleşirken, 4. seviye olarak değerlendirilen negatif bir etkiye rastlanmamıştır. Sonuç olarak ise CoronaVac aşısı Türkiye'de Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile tanısı konulan semptomatik Covid-19 hastalarına karşı yüksek etkinlik göstermiştir (Tanrioer ve diğ., 2021).

5 Mayıs 2020 tarihinde Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ ve ekibi tarafından yayınlanan makalede yeni koronavirüsün (SARS-CoV-2)'nin Türkiye'de yapılan izolasyonuna ait başarılı sonuçları paylaşılmıştır (Terkis ve diğ., 2020). Bu çalışmanın ardından, SARS-CoV-2 virüsüne karşı ülkemizde bir ilk olarak yerli ve milli bir inaktif aşı geliştirilmesine başlanmıştır. 21 Haziran 2021 tarihinde başlayan TURKOVAC aşısının Faz-III çalışmaları, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) ve Erciyes Üniversitesi iş birliğiyle devam etmektedir. Faz aşamalarının başarıyla sonuçlanmasının ardından aşının seri üretimine geçilecektir.

2.1. İnaktif Aşıların Üretim Yöntemleri

İnaktif aşıları üretebilmek için hastalık yapıcı virüsün izole edilmesi ve hücrelerde çoğaltılması gerekmektedir. Memeli hücrelere virüs ekimi yapıldıktan sonra, virüsün hücrede yaptığı tahribattan dolayı oluşan kalıntılardan uzaklaştırılır, inaktive edilir ve ileri saflaştırma aşamalarından geçirilir. Ürün formuna ulaşan aşı ise en son olarak adjuvanlanır ve formüle edilir. Elde edilen ürünün sahip olduğu özelliklere göre sahip olması gereken saklama koşullarına uygun depolarda saklanır.

İnaktif aşı üretiminde memeli hücrelerin kullanım zorunluluğu, onların hayatta kalmaları için gereken besin, sıcaklık, nem ve karıştırma hızları gibi önemli parametrelerin dikkatlice hazırlanmasını ve uygulamasını gerektirir (Lodish, Berk, Ziprusky, Matsudaira, Baltimore ve Darnell, 2000). Ayrıca adherent olan memeli hücrelerin, sadece uygun yüzeylerde büyüebilme özelliği, bu hücrelerin aşı üretimi için kullanımını zorlaştıran bir diğer etmendir. Tüm bunlara rağmen, daha önceden geliştirilmiş farklı teknolojiler sayesinde, memeli hücreleri de bu üretim süreçleri için başarıyla kültüre edilebilmekte ve kullanılabilir (Iversen ve Bavari, 2021).

Aşı üretimi için virüsün karakterizasyonuna göre, Covid-19 aşısı üretimi için ise virüsün türü nedeniyle biyogüvenlik seviyesi en az 3 olan laboratuvarlara ve üretim alanlarına ihtiyaç duyulmaktadır (Hartman, Cole ve Homer, 2012).

2.1.1. Memeli Hücre Çoğaltma Aşaması

Endüstriyel ölçekte aşı üretimi yapılabilmesi için memeli hücrelerin optimize edilmiş koşullarda çoğaltılması gerekir. Covid-19 için 2021 yılının ilk yarısına kadar Faz-III çalışmalarına getirilen aşıların tümünde Vero hücre hatları kullanılmıştır (Ndwanwe ve Wiysonge, 2021). Vero hücreleri bir memeli hücre hattı olup, genel olarak süspanse halde üreyemedikleri ve yüzeyde çoğalma karakteri gösterdikleri için laboratuvar ölçekli üretimlerde rolling sistemler kullanılmaktadır (Thomassen ve diğ., 2013). Büyük

ölçekli üretimlerde ise hücrelerin büyük hacimli biyoreaktörlerde süspanse halde üreyebilmesini sağlamak için hücrelerin tutunabileceği mikrotasıyıcılarla kullanılmaları gerekmektedir (Montagnon, Fanget ve Vincent-Falquet, 1984).

2.1.2. Virüs İnokülasyonu Aşaması

Bir hastadan alınan ve izole edilen virüsün (Terkis ve diğ., 2020) ana suşu üzerinden pasajlanan çalışma suşları yine rolling sistemlerde memeli hücreleri kullanılarak çoğaltılır. Çoğaltılan virüsler, büyük ölçekli üretim metotları ile yüksek miktarlarda çoğaltılmış memeli hücreleri içerisine inoküle edilir. Virüsler, inokülasyon sonrasında, hücreleri enfekte ederek parçalarlar (Toriniwa ve Komiya, 2007). Biyoreaktörler içerisinde aktif olarak yer alan çoğaltılmış virüsler, inaktivasyon tanklarına aktarılırlar.

2.1.3. İnaktivasyon Aşaması

İnaktivasyon aşaması, virüslerin hücreyi enfekte etmesinden sonra, saflaştırma ve adjuvanlama aşamalarından önce, virüslerin üreme ve bağlanma yeteneklerinin sonlandırılmasını sağlayan bir aşamadır. İnaktivasyon işlemi bir kimyasalla, ısı veya radyasyonla yapılabilir. Kimyasal olarak genellikle beta propiolakton, glutraldehit veya formaldehit kullanılır. Glutraldehit ve formaldehit bir köprü oluşumuna neden olarak genom okumasını bloke etmeyi başarırken, beta propiolakton, viral genomu alkil grubuna dahil ederek bir füzyon oluşturmayı başararak virüsün inaktivasyonunu sağlar. Sıcaklık veya pH uygulanması gibi işlemler virüsün proteinini denatüre etmeyi amaçlarken, radyasyon içeren yöntemler ise direkt virüse zarar vermeyi amaçlayarak, genomunun bozulmasını amaçlar (Delrue, Verzele, Madder ve Nauwynck, 2012). Her bir inaktivasyon yönteminin kendi avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır ve aşı üretiminde gelişime ve yeniliğe özellikle ihtiyaç duyulan aşamalardan biridir. Geleneksel yöntemlerin yanı sıra, görünür aşırı kısa atımlı lazer veya düşük enerjili elektron ışıması gibi yöntemler bulunmaktadır ve gelecek

vadetmektedirler (Sabbaghi, Miri, Keshavarz, Zargar ve Ghaemi, 2019).

2.1.4. Saflaştırma Aşaması

Saflaştırma işlemi öncesi ürünün inaktive edildiği aşılarda, saflaştırma aşamasına geçtiklerinde aynı biyogüvenlik seviyeleri şartlarını sağlamaya gerek yoktur. Virüsün inaktive olma hali, zararsız olduğu anlamına gelir. Üretilmek istenen ürüne göre klarifikasyon ve ultrafiltrasyon harici kromatografik yöntemler de ürünün saflaştırma aşamasında kullanılır. Kromatografik yöntemlerde kullanılmak istenen teknik, durgun katı olan fazın, biyomoleküllerle olan ilişkisine göre değişebilir. Bu yöntem içerisinde kullanılan farklı teknikler, afiniteden, iyon yükünden, boyut farkından veya hidrofobik etkileşimlerden yararlanan teknikler olabilir (Zhao ve diğ., 2019). Kullanılan yöntemlerin farklı olmasına rağmen, etkili bir saflaştırma işlemi uygulamak, aşı üretimi gibi çok hassas bir biyolojik üretimin etkin ve olabildiğince masrafsız olması için gereken ana unsurlardan biridir (Kon ve diğ. 2016).

2.1.5. Adjuvanlama ve Formülasyon Aşaması

Adjuvanlama işleminin inaktif aşı üretim sürecine dahil edilmesinin en önemli nedeni vücudun immün yanıtını kuvvetlendirmesidir. Alüminyum bazlı adjuvanlar, güvenlik konusunda çok iyi bir geçmişe sahiptirler ve antikor oluşumuna olan etkin katkılardan dolayı Covid-19 için üretilen inaktif aşılar da sıkça tercih edilirler (Liang ve diğ., 2020). Formülasyon uygulaması, önceki aşamalarda doğru antijenin, inaktivasyon yönteminin veya adjuvanın uygulanmasını içerirken, bu aşamada, aşının doğru ve uygun dozda üretilmesinin yanı sıra doğru saklama koşullarının sağlanmasını da içerir (Wang, Peng, Xu, Cui ve Williams, 2020).

3. Rekombinant Aşı Teknolojileri

Geleneksel aşılarda, güvenilir ve etkinlikleri kanıtlanmıştır. Ancak pandemi şartlarında kısa zamanda milyonlarca doz aşı üretilmesini zorlaştıran maliyet ve SARS-CoV-2 gibi ajanlar için biyogüvenlik seviye 3 (BSL-3) altyapısına sahip tesis gereksinimleri bulunmaktadır (Soler ve Houdebine, 2007; Calina ve diğ., 2020). Alternatif olarak rekombinant teknolojisi hızlı, büyük hacimlerde ve düşük maliyetle aşı üretilmesini mümkün kılmaktadır. Rekombinant aşılarda, enfeksiyöz ajanın genom analizi yapılmış ve viral proteinleri biliniyorsa geliştirilebilir (Van Riel ve de Wit, 2020).

SARS-CoV-2 genomu, E: zarf proteini, M: matris proteini, N: nükleokapsid proteini ve S: spike proteini olmak üzere dört ana yapısal protein içerir. Spike proteini; immünodominant antijen olmasından dolayı yapısal proteinler arasında aşı çalışmalarının birincil hedefi olmuştur (Pollet, Chen ve Strych, 2021). S proteini, virüsün anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması ve ardından hücreye girişinden sorumlu olan protein bölgesi olup, S1 ve S2 iki alt biriminden oluşur (Dai ve Gao, 2020; Yadav ve diğ., 2020).

Covid-19 için rekombinant teknolojisi kullanılarak üretilen aşılar; nükleik asit aşılarda (DNA, RNA), rekombinant viral vektör aşılarda, virüs benzeri parçacık (VLP) içeren aşılarda ve rekombinant protein aşılardır ("Coronavirus Disease (COVID-19): Vaccines," 2021.), (Giese, 2016).

3.1. Rekombinant Protein Aşılarda

Vücutta immün yanıtın patojenlerin yüzeyinde bulunan belirli antijen bölgelerine karşın oluştuğunun anlaşılması sonrasında aşı geliştirme çalışmalarında yüzey antijenlerinin rekombinant teknolojisi ile üretilme çalışmaları başlamıştır. Rekombinant protein aşılarda, patojenin yüzeyinde bulunan ve genelde epitoplarda olarak bilinen protein yapıdaki antijenik bölgelerin eksprese

edilmesi ile elde edilen protein aşılardır. (Nascimento ve Leite, 2012). Bu aşılar yüksek saflıkta olup, başlıca CD4+ Th hücre ve antikor yanıtlarını indüklerlerken CD8+ T hücre yanıtlarının zayıf aktivatörleridir. Bu sebeple adjuvan ile kullanılmakta ve tekrarlı uygulama gerektirmektedirler (Pollet ve diğ., 2021). En iyi bilinen rekombinant protein aşı örneği Hepatit B aşılardır (Jeyanathan ve diğ., 2020).

Antijenik protein bileşenlerinin rekombinant üretimi için bakteri, maya, memeli veya böcek hücreleri gibi rekombinant DNA'nın eklenebildiği, antijenik proteinleri kodlayabilen çeşitli *in vivo* sistemler kullanılır (Nascimento ve Leite, 2012). Rekombinant protein aşıları düşük maliyetle hızlı üretim sağlayıp yüksek etkinlik gösterirler, 2-8° C'de saklanabilir olması bu aşılarda ticari anlamda sahip olduğu avantajlardan bir diğeridir (Philippidis, 2020). Ancak adjuvansız uygulandığında düşük etkinlik göstermeleri ve yüksek teknolojik altyapıya gereksinim duymaları bu aşılarda dezavantajlarından (IP & LC, 2012).

Covid-19'a karşı rekombinant protein aşı geliştirme çalışmalarında; S proteinini ve S proteinin nötralize edici olmayan epitoplarına maruz kalmayı sınırlayacak şekilde rekombinant protein eldesi amaçlanmıştır. Tam uzunluktaki S1 dizilimi temelli protein aşılarda, yalnızca RBD proteinini temelli aşılarda ya da N protein, RBD ve S2 bölgelerinin farklı epitopların aşı formülizasyonlarında bulunduğu çalışmalar yapılmıştır. (Huang, Yang, Xu, Xu, ve Liu, 2020; Pollet, Chen ve Strych, 2021).

Covid-19 için rekombinant protein aşılardan Novavax, "NVX-CoV2373/Covovax" Sanofi Pasteur ve GSK iş birliği ile üretilen "VAT00008" ve Vaxine-Cinnagen iş birliği ile üretilen COVAX-19® aşılarda bakulovirüs ekspresyon sistemi kullanılarak böcek hücrelerinde; Çin merkezli Zhifei Longcom firmasına ait "ZIFIVAX/ ZF2001" ve Clover Biopharmaceuticals firmasına ait "SCB-2019" aşılarda ise Çin Hamster Ovaryum (CHO) hücrelerinde üretilmiştir (Pollet ve diğ., 2021; Kyriakidis, López-Cortés, González, Grimaldos ve

Prado, 2021; "Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ," 2021).

Dünya Sağlık Örgütü'nün acil kullanım onaylı aşılarda listesinde yer alan rekombinant protein aşılardan Novavaxın, "NVX-CoV2373/Covovax" için SARS-CoV-2 ana virüs suşuna karşı açıklanan klinik etkinliği %96,4 olmuştur ("Novavax Publishes Results of United Kingdom Phase 3 Clinical Trial in New England Journal of Medicine, Demonstrating High Levels of Efficacy of COVID-19 Vaccine" 2021). Acil kullanım listesinde yer alan diğer iki rekombinant alt birim protein aşısından bir diğeri olan "ZIFIVAX (ZF2001)" 92% ila 97% arasında etkinlik gösterirken ZIFIVAX (ZF2001) aşısı halen Faz-I aşamasındadır (Yang ve diğ., 2021), ("SCB-2019 as COVID-19 Vaccine (NCT Number): NCT04405908," 2021).

3.1.1. Rekombinant Protein Aşı Üretim Yöntemleri

3.1.1.1. DNA Dizisi Seçimi ve İfade Vektörü Sistemi:

Üretim prosesinin ilk aşamasında virüsün belli bir proteini veya çoklu epitoplarını kodlayan dizilimi virüsten izole edilir. Elde edilen DNA'da kodon optimizasyonu, ekleneceği ifade vektörüne uygun olarak yapılır (Pino ve diğ., 2020). Protein sentezinin gerçekleştirileceği konağa uygun plazmid vektörü seçilir ve ilgili gen bölgesi seçilen bu plazmide aktarılır. Elde edilen rekombinant plazmid sayısını arttırmak için bakteri kültüründe çoğaltılabilir (Chen ve diğ., 2017; Stuibler ve diğ., 2021).

3.1.1.2. Hücre Kültürü ve Protein Sentezi:

Çoğalan plazmidler saflaştırılarak toplanır ve daha sonra bir transfeksiyon reaktifi kullanılarak biyoreaktör ya da spinner flasklar içerisindeki uygun hücrelere yerleştirilir. (Hitchman, Possee ve King, 2009; Patent No. CN111607003A, 2020). Optimizasyonu sağlanmış kültür ortamında hedef proteinin milyonlarca kopyası sentezlenebilir. Virüslerin kullanıldığı proseslerde farklı olarak

rekombinant plazmidde çoğalan DNA, virüs genomuna eklenir ve ilgili protein sentezi hücrenin enfeksiyonu sonucunda sentezlenir (Adler, Kelsey, Maik, Ho Song ve Ho, 2020).

3.1.1.3. Saflaştırma:

Hedeflenen protein konsantrasyonuna ulaşıldığında protein saflaştırma işlemleri; hücre içerisinde yer alan proteinin çıkarılabilmesi için hücrenin parçalanması işleminin yapılması ile başlar. Hücresel kalıntıların azaltılması için saflaştırma prosesinin başında santifürij kullanılabilir. Ardından prosese yönelik uygun saflaştırma basamakları, kromatografik yöntemler; boyut dışlama kromatografisi, afinite kromatografisi, kolon kromatografisi, Teğetsel Akış Filtrasyon (TFF), ultrafiltrasyon ve diafiltrasyon veya çeşitli filtrasyon teknikleri ile tamamlanır (Adler, Kelsey, Maik ve Song, 2021; Patent No. CN112552413A, 2020).

3.1.1.4. Adjuvanlama ve Formülizasyon:

Adjuvan eklenmesi, spesifik hücre reseptörlerini tetikleyebilir ve enjeksiyon bölgesinde ve drene olan lenf düğümlerinde doğal bağışıklık tepkisini indükleyebilir (Pollet ve diğ., 2021). Bu sebeple üretimin son aşamasında saflaştırılmış olan proteinler, immün yanıt uyarmak ve antijen dozunun korunmasını sağlamak için fiziksel olarak adjuvanlanarak belirlenen dozda şişelenir (Soler ve Houdebine, 2007). Başarı ile kullanımda olan rekombinant protein aşılarından Hepatit B ve HPV aşılarında adjuvan olarak alüminyum tuzları kullanılmıştır. Covid -19 pandemisinde geliştirilen rekombinant protein aşılarında da en sık kullanılan adjuvant alüminyum hidroksit (Alum) olmuştur (Pollet ve diğ., 2021). Novavax (NVX-CoV2373/Covovax) aşısında nanopartiküler formunda kolesterol ve fosfolipitlerle formüle edilmiş Quillaja saponins, Matrix-M™ kullanılmıştır (Tian ve diğ., 2021).

3.2.VLP (Virüs Benzeri Parçacık) Aşıları ve Üretim Yöntemleri

VLP'ler yapısal olarak virüsü taklit eden aynı zamanda virüsün genetik materyalini taşımadığı için replike olamayan çoklu protein yapılarıdır. Zarf ve/veya kapsit proteinlerden oluşurlar, lipid zarf da içerebilirler. Eksprese edilmesi tasarlanan viral kapsidler konformasyonel olarak virüs orijinalindeki gibi oldukları için hücresel reseptörlerle fonksiyonel etkileşimleri de virüsü taklit eder (Roldão, Mellado, Castilho, Carrondo ve Alves, 2010). Koruyucu aşı olarak kullanılmalarının yanı sıra kanser immüterapi, otoimmünite, alerji ve bağımlılık tedavilerinde de kullanılabilirler. Hem humoral (MHC-II stimülasyonu) hem de hücresel bazlı bağışıklık tepkisine yol açarlar (MHC-I) (Al-Barwani, Donaldson, Pelham, Young ve Ward, 2014). Yaklaşık 20–800 nm çaplarından dolayı lenf düğümlerinde tutulabilirler bu sayede koruyucu T yanıtlarını tetiklerler (Tagliamonte, Tornesello, Buonaguro ve Buonaguro, 2017; Karandikar, Mirani, Waybhave, Patravale ve Patankar, 2017).

Memeli hücreleri, böcek hücreleri, bakteriler (*E. coli*), maya ve bitki hücreleri kullanılarak üretilirler. Memeli hücreleri ile zarflı VLP yapıları üretilirken, bakulovirüs-böcek hücrelerinde komplike ve yüksek post translasyonel modifikasyonlara gerek duyulan VLP'lerin üretimi tercih edilir (Tagliamonte, Tornesello, Buonaguro ve Buonaguro, 2017).

Kanada'da "Medicago" ve Amerika'da "Kentucky BioProcessing" in klinik deneme aşamalarında aşı adayları mevcuttur (Study of a Recombinant Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine in Adults, 2021). Bu aşı adayları üretimi için *Nicotinia benthamiana* bitkisi transgeni taşıyan *Agrobacterium tumefaciens* ile enfekte edilerek gen modifikasyonu sağlanır ve ilgili protein anlatımı sağlanmış olunur. *N. Benthamiana* manipilasyon kolaylığı ve daha kolay bir agroinfiltrasyon prosesi ile indirek gen transferi sağladığı için tercih edilir (Chen ve diğ., 2013). Gen transferinden sonra, 4-6 günlük inkübasyon gerçekleşir ve VLP üretilmiş

olur. Hasat edilen bitkiden VLP ekstrakte edilir ve saflaştırılır.

Farklı bir teknolojik yaklaşım olan SpyTag/SpyCatcher protein ("superglue") teknolojisi ile SpyBiotech firmasının aşı adayı Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) VLP'lerinin yüzeyinde koronavirüs spike protein gösterimi yapar. Bu aşı Faz I/II denemesindedir ("SpyBiotech and Serum Institute of India Announce That the First Subjects Have Been Dosed in a Phase I/II Trial of a Novel Virus-like Particle Vaccine Targeting COVID-19," 2020; Thrane, 2016).

Ayrıca hesaplamalı olarak tasarlanmış sentetik VLP'ler de mevcuttur. Örneğin, RBD, SpyTag/SpyCatcher aracılığıyla sentetik "SpyCatcher003-mi3" VLP üzerinde verimli bir şekilde görüntülenebilir (Tan ve diğ., 2021).

VLP aşılarda kullanılan diğer anlatım sistemlerinden biri rekombinant bakulovirüs-böcek hücresi (*Spodoptera frugiperda* - Sf9) ekspresyon sistemidir (Gopal ve Schneemann, 2018).

1980'lerde bakulovirüs vektörleri viral gen anlatımında oldukça tercih edilen bir sistem olmuştur. Yüksek düzeyde protein ekspresyonu, güvenlik, ölçeklenebilirlik ve ökaryotik post-translasyonel modifikasyonların gerçekleşmesi sistemin avantajları arasındadır (Gopal ve Schneemann, 2018).

VLP üretimi için en yaygın kullanılan iki böcek hücre türü, *Spodoptera frugiperda* (Sf9 veya Sf21) ve *Trichoplusia ni* (T. ni veya High Five) hücreleridir. T. ni hücreleri, hücrelerine kıyasla verimi önemli ölçüde artırır (Gopal ve Schneemann, 2018).

Üretilmesi için, hedef geni eksprese eden rekombinant-baculovirus-transfer vektörü konstrakte ve izole edilir. T. ni hücreleri virüs ile enfekte edilir, 3 gün sonra hasat edilen kültürde hücrelerin %50'si ölmüş ama liziz olmamış olur. Pellet ile devam edilir, hücre liziz tamponu ile muamele edilir. Santrifüjledikten sonra süpernatant ile devam edilir. %30 (w/w) sukroz gradient ve art arda birkaç %10-40 sukroz

gradient santrifüj uygulanır. Son basamakta elde edilen orta fazda yer alan mavi tonda beyaz bant VLP'leri içerir (Gopal ve Schneemann, 2018).

Icosavax firmasının geliştirdiği 60 kopya RBD gösterimi yapan VLP aşısı olan IVX-411, Seqirus firmasının geliştirdiği MF59 adjuvanı ile beraber verilerek faz çalışmalarına katılmıştır. Çalışma şu an Avustralya'da Faz I/II aşamasındadır (Icosavax Initiates Phase 1/2 Trial of COVID-19 VLP Vaccine Candidate, 2021). Ancak dünyada Faz-III aşamasına geçmiş sadece bir tane VLP aşısı adayı olup Medicago firması tarafından üretilmiştir (Study of a Recombinant Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine in Adults, 2021).

3.2.1. VLP Üretim Yöntemleri

Genel olarak rekombinant protein üretim metotlarına benzemektedir. Hücrelerin üretimi sonrası süpernatant kısmında VLP yeterli miktarda yok ise hücreler liziz edilir. Saflaştırma basamağından önce hücre sedimentasyonu, derin filtrasyon veya TFF ile klarifikasyon işlemi yapılır, böylelikle hücre debris ve agregatlardan arındırılır. Konakçı hücre kontaminantlarından veya besiyeri bileşenlerinden kurtulmak için ultrafiltrasyon/diafiltrasyon (UF/DF) ve membranlı veya içi boş fiberli TFF yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. VLP elüsyonu için ise afinite kromatografisi, iyon değişim kromatografisi ve hidrofobik etkileşim kromatografisi kullanılır. Final saflaştırma işleminden sonra, filtre ile sterilizasyon ve final formulasyona geçilir. Bugüne kadar VLP aşılarda genellikle alüminyum tuzları adjuvan olarak kullanılmıştır (Nooraei ve diğ., 2021).

4. Viral Vektör (Adenovirüs)

Aşıları

Viral vektör aşıları, antijeni kodlayan genlerin replikasyon yeteneği ortadan kaldırılmış bir virüse eklenmesi yolu ile geliştirilen aşılardır. Viral vektör olarak en çok kullanılan virüsler Adenovirüslerdir. Adenovirüsler, zarf içermeyen çift sarmallı DNA virüsleridir. Boyutları yaklaşık olarak 30-40 kilo

baz çiftidir. (Vemula ve Mittal, 2010). İlk Adenovirüs 1953'te insan adenoid dokusundan izole edilmiştir (Rowe, Huebner, Gilmore, Parrott ve Ward, 1953). Adenovirüs genomu nispeten kompakttır, bu da onu yabancı DNA'nın yerleştirilmesi için cazip bir seçenek haline getirir. Adenovirüs E1A geninin silinmesi, virüsün çoğalma yeteneğini ortadan kaldırır. Bu yetenek, örneğin E1A proteinini eksprese eden konakçı hücreler kullanılarak hücre kültüründe çoğalma sırasında geri yüklenebilir, böylece hedeflenen antijen çoğaltılmış olur (Tatsis ve Ertl, 2004).

Yapılan çalışmalarda grip benzeri hastalık yapan adenovirüsler genetik müdahale sonrası SARS-Cov-2 spike protein geni eklenerek insanda bağışıklık oluşturma amaçlanmıştır. Gamaleya Araştırma Enstitüsü tarafından geliştirilen Sputnik-V, Oxford Üniversitesi - AstraZeneca tarafından geliştirilen Oxford/AstraZeneca (AZA-1222) ve CanSino Biologics tarafından geliştirilen ticari adı Convidecia olan AD5-nCOV aşıları viral vektör (Adenovirüs) aşılardır (Okuy, 2020). Adenovirüs aşılarının içindeki mikroorganizmalar canlı olmakla birlikte, güçsüzleştirildiklerinden dolayı insanlarda ciddi bir hastalık yapamazlar. Saklama koşulları 2-8°C arasında olduğu için ayrı bir altyapı gerektirmez. Ayrıca Adenovirüs vektör bazlı aşılar, BSL-3 laboratuvarlarına ihtiyaç duymadan hücre kültürü tabanlı teknoloji ile kısa sürede ucuz bir şekilde büyük miktarlarda üretilebilir ve stoklanabilirler. Viral vektör aşıları sistemik ya da mukozal bir yoldan vektör verilmesine yanıt olarak antijene özgü humoral ve hücre aracılı bağışıklık tepkilerinin yüksek seviyelerinin geliştirilmesini sağlar (Bangari ve Mittal, 2006). Bunların yanı sıra, viral vektörler ile hazırlanan aşılar doz ayarı kritiktir, yüksek doz öldürücü olabilir. Viral vektör aşılarında taşıyıcı olarak kullanılan virüslere karşı daha öncesinde vücut tarafından geliştirilmiş bağışıklık var ise, aşının etkinliği düşebilir. Aynı zamanda, viral vektörlerin replikasyon özelliklerini yeniden kazanma ihtimali gibi dezavantajları vardır (Sing, Kumar ve Agrawal, 2019).

4.1. Viral Vektör (Adenovirüs) Aşılarının Üretim Yöntemleri

Viral aşılarda büyük ölçekli üretimi, verimli ölçeklenebilir üretim ve saflaştırma yöntemleri gerektirir (Monika Lusky, 2005). Adenovirüs vektörlerinin büyümesini destekleyen çeşitli hücre hatlarının büyük ölçekli çoğaltılması için mikrotasiyıcı biyoreaktör sistemleri ve süspansiyon hücre kültürü biyoreaktör sistemleri kullanılmaktadır. Bu büyük ölçekli memeli hücre kültürü sistemleri, ölçek büyütme potansiyeli, hasat ve sonraki işlem kolaylığı, süreç kontrolü ve düşük üretim maliyetlerini içeren çeşitli avantajlara sahiptir. Adenovirüs vektör üretimi için adherent, insan embriyonik böbrek (HEK 293) hücrelerinin büyük ölçekli üretimi mikrotasiyıcı biyoreaktör sistemlerinde başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Iyer, Ostrove, ve Vacante, 1999). Bu sistemler, yüksek bir yüzey-hacim oranı sağlamları nedeni ile yüksek viral titrele ve yüksek hücre yoğunluklarına ulaşılmasını sağlar (U.S. Patent No. 5994134, 1999). Süspansiyon kültürü biyoreaktörlerinde de Adenovirüs vektörlerinin büyük ölçekli üretimi gerçekleştirilebilir. Bu sistemlerde Adenovirüs vektörlerinin üretimi için per.C6 (insan embriyonik retinal hücre hattı) ve 293SF gibi sürekli hücre hatları kullanılır. Serumsuz süspansiyon kültür sistemlerinin çalıştırılması ve yüksek hacimlere (1000-10000 L) kadar ölçeklendirilmeleri mikrotasiyıcı kültür sistemlerine göre daha kolaydır (Tsao, Condon, Schaefer, Lio ve Liu, 2001).

Adenovirüs vektörlerinin saflaştırılmasında genellikle sıralı kromatografi veya kromatografi içeren iki aşamalı saflaştırma adımları (ultrasantrifüjleme/filtreleme) kullanılır. Bu iki aşamalı işlemler, nükleaz ile muamele edilmiş (Benzonaz/Pulmozim) hücre lizatından Adenovirüsü yakalamak için bir ilk kromatografi adımından ve hücresel ve virüssüz proteinlerden kurtulmak için polishing kromatografisinin (Polishing kromatografi, biyofarmasötik üretiminin son aşamasında çok küçük

miktarlardaki safsızlıkların giderilmesini tanımlamak için kullanılan terimdir) kullanıldığı ikinci bir adımdan oluşur. Kromatografik tekniklerinin kullanımı, saflaştırma aşamasında verimi artırmaktadır (Vemula ve Mittal, 2010).

5. Sentetik Peptit Aşılar

Peptit aşıları, belirli bir patojene karşı bağışıklık oluşturmak için geliştirilen ve patojenin sahip olduğu proteinin belirli bir kısmını sentetik olarak taklit eden aşılardır. Bu aşılar da kullanılan peptitler, bir antijenin spesifik epitopunu temsil eden immünojenik bir peptit molekülü oluşturmak üzere sentezlenen 20-30 amino asit dizisinden oluşur (Topuzoğulları ve diğ., 2020). Peptit aşıları, yüksek oranda hedeflenmiş bağışıklık tepkilerinin indüklenmesini sağlamak için kısa peptit parçalarının kullanımına dayanan ve sonuç olarak alerjenik ve/veya reaktogenik yanıtlardan kaçınan alternatif bir aşı stratejisidir (Li, Joshi, Singhanian, Ramsey ve Murthy, 2014).

Antijenik epitopların bazıları immün yanıtı oluşturmada başarılı olurken, bazıları koruyucu bağışıklığın indüklenmesine zarar verebilir. Bu durum, yalnızca pozitif indükleyen ve aynı zamanda T ve B hücreleri bağlantılı bağışıklık oluşturan epitoplarla geliştirilebilen sentetik peptit aşılarına ilgi yaratmıştır (Sesardic, 1993). Peptit bazlı aşıların üretimi yüksek güvenlik laboratuvar ve hücre kültürü çalışmaları gerektirmediği için geleneksel aşılarla oranla daha düşük maliyetli ve güvenlidir. Ancak peptitler küçük moleküller olup, immün yanıtın düşük olmasına sebep olabilirler. İmmün yanıtın artırılması için, taşıyıcı moleküller ve adjuvanlar eklenebilmektedir (Özcan, Karahan, Vijayaraj Kumar, Leng Tan, ve Na Tee, 2020).

Doğru tasarlanmış bir aşı, güçlü ve uzun süreli hücre dışı ve hücre içi bağışıklık yanıtı oluşturmali, ancak daha da önemlisi, hedeflenen hastalığa karşı koruma sağlamalıdır. Peptit bazlı aşılar, genellikle kimyasal yöntemler uygulanarak oluşturulur. Kimyasal sentez, antijenlerin biyolojik kontaminasyonu ile ilgili tüm sorunları ortadan

kaldırabilir. Peptit üretimi kolay, yeniden tasarlanmaya müsait, hızlı ve uygun maliyetlidir. Peptitler, spesifik antijen epitopu üretimi için özelleştirilebilirler. Aynı zamanda bu aşılar, çoklu epitop yaklaşımı kullanılarak tek bir aşı içerisinde birkaç suşu hatta farklı patojeni hedef alacak şekilde de tasarlanabilir. Peptit aşıları, genellikle suda çözünür ve temel saklama koşulları altında stabildir (genellikle soğuk zincir gerektirmezler) (Skwarczynski ve Toth, 2016).

Gelişen teknoloji ile birçok peptit aşısı çalışması hız kazanmıştır, bunlar; insan immün yetmezlik virüsü (HIV), Hepatit C virüsü (HCV), Malaria (sıtma), Ayak ve El hastalığı (FMDV), İnsan papilloma virüsü (HPV) şeklinde örneklendirilebilir (Pelit Arayıcı, Acar, Karahan ve Mustafaeva, 2016).

Covid-19 pandemisinde Rusya'daki Vektör Devlet Viroloji ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi tarafından geliştirilen "EpiVacCorona", peptit bazlı bir koruyucu aşıdır. EpiVacCorona üreticilerine göre ise EpiVacCorona, halihazırda vücut bağışıklık sistemi tarafından tanınacak B hücre epitoplarını barındırmaktadır. Aşıda tüm peptitler, kimerik genin ekspresyon ürünü olan bir taşıyıcı proteine konjuge edilmiştir. Bu kimerik gen, farklı organizmalardan kaynaklanan iki genin, yani bir viral nükleokapsid proteinini kodlayan ve bir bakteriyel maltoz bağlayıcı proteini (MBP) kodlayan genin konjugasyonu ile oluşturulmuştur. Sonuç olarak, viral spike protein, nükleokapsid proteini ve MBP aşıya dahil edilmiştir. Alüminyum içeren bir adjuvan üzerine adsorbe edilmiş olarak hazırlanan aşı, Ocak 2021'de faz çalışmalarını tamamlamış ve Rusya Federasyonu ve Türkmenistan tarafından onaylanmıştır (Carlson ve Lutmer, 2021).

5.1. Sentetik Peptit Aşıların Üretimi

Aday bir sentetik peptit aşısının geliştirilmesi; enfektif ajanın immün-aktif bölgesinin seçimi ile başlar. Seçilen antijenik bölgenin peptitler ile sentezi ve gerekiyorsa bir taşıyıcı ile konjugasyonu sağlanır (Li, Joshi, Singhanian, Ramsey ve Murthy, 2014). Elde edilen aşı adayının deney hayvanları

üzerinde testi yapılarak, immünojenitesi ve koruyucu özelliklerinin belirlenmesi yapılır. Pre-klinik çalışmaların tamamlanmasının ardından klinik çalışmalar başlatılır (Faz I-II-III). Aşı adayının seri üretimi için gerekli olan laboratuvar altyapısı sağlandıktan sonra büyük ölçek üretime başlanır (Moisa ve Kolesanova, 2010). Peptit bazlı aşılarda peptit sentezi, peptit ve taşıyıcı proteinlerin konjugasyonu ve adjuvanlama/formülasyon basamaklarını kapsar.

5.1.1. Peptit Sentezi

Sentetik peptit aşılarda üretiminde en dikkat çekici nokta epitop bölgesinin seçimi (immünojenik özelliği yüksek olan bölgenin seçimi) ve seçilen peptidin uygun yöntemle üretiminin sağlanmasıdır. Başarılı peptit sentezi, uygun reçinelerin, bağlayıcıların, aminoasitlerin ve birleştirme reaktiflerinin doğru seçimine bağlıdır. Sentez için genellikle katı faz peptit sentez yöntemi, sıvı faz peptit sentez yöntemi, genetik olarak modifiye edilmiş mikroorganizmalar veya hedef proteinlerin fragmanlara ayrılması gibi yöntemler kullanılır (Edelstein, Scott, Sherlund, Hansen ve Hughes, 1986), (RU Patent No. 2738081C1, 2021). Peptit üretiminin tek bir adımda yapılıyor olması endüstriyel ölçekte yapılacak olan çalışmalara maliyet ve zaman açısından büyük avantaj sağlar.

5.1.2. Peptit ve Taşıyıcı Proteinlerin Konjugasyonu

Peptitlerin bağışıklık yanıtını yükseltmek için taşıyıcı bir protein ile konjugasyonu gerekebilir, bu sebeple peptit sentezinin ardından taşıyıcı proteinin temini veya üretimi yapılmalıdır. Taşıyıcı protein olarak; sığır serum albümin (BSA), ovalbümin (OVA), maltoz bağlayıcı protein (MBP), anahtar deliği limpet hemosiyanin (KLH) veya farklı rekombinant proteinler kullanılabilir (RU Patent No. 2738081C1, 2021). Endüstriyel ölçekte bazı taşıyıcı proteinler ticari olarak alınabileceği gibi, rekombinant olarak da üretilir, fakat rekombinant protein üretimi endüstriyel ölçek için zaman alıcı ve maliyetli olabilir.

Peptit ve proteinin arasında oluşturulmak istenen kovalent bağ için farklı kimyasallar kullanılmaktadır; Glutaraldehit, Succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate (SMCC), Sulfo-SMCC ve EDC (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide gibi. Seçilen konjugasyon ajanının ilk olarak taşıyıcı protein ile bağ yapması sağlanır (farklı sıcaklıklar ve inkübasyonlar ile). Ardından sefaroz rezin kolonu ile saflaştırılması yapılır ve peptitlere bağlanması için tekrar inkübasyon yapılır. Oluşan kompleks, son olarak sefaroz kolondan geçirilir ve bağlanmayan peptitlerden arındırılır (RU Patent No. 2738081C1, 2021).

5.1.3. Adjuvanlama ve Formülasyon

İmmün yanıtın artırılması ve antijenik yapının vücut içerisinde daha uzun süre kalması için adjuvanlama yapılır. Adjuvanlama için; Freund's adjuvant (CFA, FCA), alüminyum hidroksit veya MF59 adjuvanları kullanılabilir (RU Patent No. 2738081C1, 2021). Endüstriyel ölçekte, doz içerisinde bulunması gereken peptit konsantrasyonu belirlendikten sonra adjuvanlama için bir tank kullanılabilir. Bu aşamada karışım hızı, sıcaklık ve adjuvan konsantrasyonu çok önemlidir. (Edelstein ve diğ., 1986).

Sentetik peptit aşılarda üretim kolaylığı, uygun maliyeti ve herhangi bir patojen içermemesi ile geleneksel aşılar göre avantajlıdır. Sentetik peptit aşılarda üretim ve kontrolü ile ilgili WHO tarafından 1999 yılında yayınlanmış bir Annex-I raporu bulunmaktadır (World Health Organization, 1999).

6. mRNA Aşıları ve Üretim Yöntemi

mRNA aşıları ilk olarak 1990 yılında J. A Wolff ve arkadaşları tarafından çıplak, in vitro transkript edilmiş mRNA'nın fare kasına doğrudan enjeksiyonu sonrasında in vivo olarak eksprese edildiği bulunduğu beri dikkatleri üzerine çekmektedir (Wolff ve diğ., 1990), (Zhang,

Maruggi, Shan ve Li, 2019). Daha sonra çeşitli bulaşıcı patojen ve kanser aşıları mRNA teknolojisi kullanılarak çalışılmıştır. Kuduz, HIV, ebola bu bulaşıcı hastalıklara örnek olarak verilebilir (Zhang ve diğ., 2019).

mRNA aşılarının temel çalışma prensibi; yapay olarak belirli bir veya birden fazla antijenik immünojeni kodlayabilecek şekilde sentezlenen mRNA'nın lipid nanopartiküller içerisinde konak hücrenin sitoplazmasına iletilmesine dayanır. Daha sonra konak hücrenin ribozomu ile hücreye giren transkriptin translasyonu gerçekleşir. Son olarak oluşan immünojenik proteinler eksprese edilir ve hücre membranında veya dışarı salınarak sunulur. Böylece kişinin kendi hücreleri viral protein üretimini gerçekleştirir ve hücre içine virüs veya virüs parçası girmeden bağışıklık sağlanmış olur (Kowalzik ve diğ., 2021), (Schoenmaker ve diğ., 2021), (Peters, 2020).

Sentezlenen mRNA modifikasyona uğratılabilen bir yapıdır. Dolayısıyla uygun modifikasyonlarla stabilite ve translasyon verimi artırılabilir. Hem CD4+ hem CD8+ T hücrelerini aktive ederek güçlü bir bağışıklık yanıtı oluştururlar. Büyük bir kitle için büyük ölçekli üretimi diğer aşılara nazaran daha kolay ve ucuzdur (Wang, Kream, ve Stefano, 2020), (Kowalzik ve diğ., 2021).

mRNA aşıları hızlı bir şekilde geliştirilebilir olması gibi sahip olduğu önemli avantajlar sayesinde pandemide öne çıkan çalışmalardan olmuştur. 2020 yılında virüsün genomu sekanslandıktan 10 hafta sonra faz çalışmalarına geçilmiş ve aşı ilk gönüllüye uygulanmıştır (Zeng, Zhang, Walker ve Dong, 2020). mRNA vücuda verildikten sonra doğal yıkıma uğrar dolayısıyla enfeksiyon ve mutagenez riski en aza iner. Bunun yanında mRNA hassas bir yapı olduğu için dağıtımında (Biontech için -70°C, Moderna için -20°C) soğuk zincir oluşturulmalıdır. Bu da bazı ülkelerin aşıya ulaşımını zorlaştırmaktadır (Pardi, Hogan, Porter ve Weissman, 2018).

6.1. mRNA Aşısı Üretim Yöntemi

6.1.1. mRNA'nın Yapısı:

Ökaryotik mRNA'nın 4 ana unsuru bulunur; 5' Şapka (5' Cap), tercüme edilmeyen bölge (untranslated region, UTR) (5'UTR VE 3' UTR), açık okuma penceresi (open reading frame, ORF), poli (A) kuyruğu. 5' ucundaki Şapka, translasyonun başlamasını sağlarken mRNA'nın bütünlüğünün korunmasına da yardımcı olur. UTR bölgelerinde bulunan özel sekanslar post transkripsiyonel gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alır. Dolayısıyla translasyon verimi üzerinde önemli etkileri vardır. ORF, hedef proteinin genetik bilgisini taşır. Poli (A) kuyruğu mRNA'nın 3' ucundan 5' ucuna doğru nükleaz degradasyonundan koruyarak bütünlüğü sağlar. Bunu PABP'ye (poli (A) bağlanma proteini) bağlanarak gerçekleştirir ve bu kuyruğun uzunluğu PABP'ye güçlü bir şekilde bağlanabilmesi açısından önemlidir (Kwon ve diğ., 2018), (El Hajjami, Brantner, Boumlic, Mantri ve Cebi, 2021).

6.1.2. Plazmid DNA Üretimi, Linearizasyonu ve Safılaştırılması

Üretim, sentezlenecek mRNA'nın gen dizisini ve bir DNA'ya bağımlı RNA polimeraz promotörü içeren pDNA (plazmid DNA) tasarımı ile başlar. Bu aşama bütün prosesi etkileyeceği için oldukça önemlidir. Tasarlanan pDNA'lar *Escherichia coli* kullanılarak çoğaltılır. pDNA, restriksiyon enzimi ile istenmeyen mRNA formlarından kaçınmak için linearize edilir ve DNA'ya bağımlı RNA polimeraz (T7, T3, SP6 gibi) kullanılarak bir *in vitro* transkripsiyon (IVT) reaksiyonu için bir şablon olarak kullanılır. Linearize edilme süreci ısı (65 °C) veya EDTA kullanılarak durdurulur. Bu işlemler sonucunda ortamda safsızlık oluşturan restriksiyon enzimleri, DNA fragmentleri, BSA ve diğer küçük moleküller bulunur. Dolayısıyla uzaklaştırılması gerekir. Safılaştırma için TFF ve kromatografi sıklıkla kullanılan etkili metotlardır

(El Hajjami ve diğ., 2021), (Jackson, Kester, Casimiro, Gurunathan ve Derosa, 2020).

6.1.3. mRNA Transkripsiyonu, 5' Ucuna Şapka Yapısının Eklenmesi

pDNA'nın saflaştırılmasından sonra mRNA'ya transkript edilmesi gerekir. Bu proses, RNA polimeraz enzimini ve nükleotid trifosfatların kullanıldığı enzimatik bir yöntemle gerçekleşir. Şablon olarak kullanılan pDNA mRNA'ya transkript olduktan sonra mRNA'nın yapısını koruyabilmesi ve hücre içinde ribozom tarafından tanınabilmesi için 5' ucuna Şapka yapısının eklenmesi gerekir. Bu yapı ko-transkripsiyonel olarak veya enzimatik olarak eklenir. Ko-transkripsiyonel metotta bir guanozin trifosfata dört cap analog oranında karışım hazırlanır. 37 °C'lik inkübasyon sonrasında DNAaz enzimleri ile DNA şablonu degrades edilir ve daha sonra mRNA'lar saflaştırılır. Enzimatik reaksiyon ise mRNA saflaştırıldıktan sonra 'vaccina virus capping' enzimi kullanılarak gerçekleşir. Ko-transkripsiyonel metot daha ucuz olsa da enzimatik reaksiyonun verimi daha yüksektir (Bancel, Issa, Aunins, ve Chakraborty, 2014; El Hajjami ve diğ., 2021).

6.1.4. mRNA Saflaştırılması

Üretilen mRNA'ların saflaştırma aşamasında, mRNA dışındaki safsızlıkları gidermek için TFF yöntemi sıklıkla kullanılır. Bu yöntemin avantajı saflaştırma, konsantre etme ve diafiltrasyonun tek bir üniteye gerçekleştirilebilir olmasıdır. TFF'e alternatif olarak ters fazlı iyon çifti, anyon değişimi veya afinite kromatografisi kullanılabilir (El Hajjami ve diğ., 2021; Patent No. WO 2014/152966 A1, 2014).

6.1.5. mRNA'nın Taşınması

Son aşama üretilen mRNA'ların vücuda doğru bir şekilde taşınmasıdır. Bunun için genelde lipid nanopartiküller kullanılır. Bu sistemler RNA ilaçları için en gelişmiş ve potent uygulamadır. 4 ana unsuru vardır. Nötral fosfolipid, kolesterol,

polietilen glikol (PEG)-lipid ve iyonlaşabilen katyonik lipid. Kolesterol, pozitif yüklü amin grupları içerir. mRNA'nın anyonik bir yapısı olduğu için etkileşime girer. Ayrıca hücreye giriş sırasında membran füzyonunu kolaylaştırır. PEG - lipid depolama sırasında agresyonu önler ve partikül boyutunu etkiler. Yaklaşık olarak 60 - 100 nm boyutunda partiküller oluşturur. mRNA, partiküllerin içerisine enkapsüle edilerek hücreye ulaştırılır (Schoenmaker ve diğ., 2021). Şu anda mRNA aşısı olarak onay almış 2 aşı çeşidi bulunmaktadır. Pfizer-BioNTech firmasına ait BNT162b2 aşısı ve Moderna şirketine ait mRNA-1273 aşısı. Her iki aşının da %95 koruma sağladığı bildirilmiştir (Baden ve diğ., 2021; Polack ve diğ., 2020).

7. Sonuç

Tüm dünyayı etkisi altına almış olan bu pandemiyi sonlandırmak için en önemli adım koruyucu etkisi olan aşı geliştirilmesidir. Dünya'daki birçok bilim insanı bu alanda çeşitli teknolojiler kullanarak farklı üretim metotlarına dayalı aşılar geliştirmeye çalışmaktadır. Bu çalışmaların, Covid-19 pandemisi ile mücadeleye pozitif etkilerinin yanı sıra gelecekteki aşı adaylarına da çok faydalı bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir. Tüm aşı üretim yaklaşımlarını ele alacak olursak; hızlı, düşük maliyetle üretilen, etkili ve uzun süreli immün yanıt sağlayan yöntemler bu yarışta öne çıkacaktır. Geleneksel yöntemler arasında yer alan inaktif aşı üretim prosesi günümüzde birçok virüs çeşidi için kullanılmaktadır. Bu sebeple üretim basamaklarının optimize edilmiş olması, benzer virüsler için kullanılmasında kolaylık ve hız kazandırır. Alüminyum bazlı etkisi bilinen adjuvanların kullanımı yöntemin güvenilirliğini artırır. Saklama koşulları ve taşınması nispeten kolaydır. Bu durum, aşının küresel olarak dağıtımını kolaylaştırır (Marcelino ve diğ., 2007; Liang ve diğ., 2020).

mRNA aşılarının yüksek immün yanıt sağlaması avantajlarından biridir. Covid-19

pandemisinde acil durum kullanım onayı alarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak düşük sıcaklıkta saklama koşulu gerektirdiğinden, bazı ülkeler için soğuk zincir taşımada zorluk yaratabilir (Verdecia, ve diğerleri 2021).

Rekombinant protein aşıları güvenliği kanıtlanmış aşılardır, spesifik immün yanıt oluştururlar ancak teknolojik alt yapı gereksinimleri ve doğal bağışıklığın zayıf aktivatörü olmaları dezavantajlarındandır (Jeyanathan ve diğ., 2020).

VLP aşılarının virüsü taklit etmesi ve hastalık oluşturmaması bu aşıların öne çıkan özelliğidir. Ancak stabilitesinin zayıf olması gibi dezavantajları mevcuttur. (Dai, Wang ve Deng, 2018).

Viral vektör aşıları ölçek büyütme ve vektör geliştirilmesinde avantajlara sahiptir. Ancak Adenovirüse karşı daha önceden immün yanıt oluşturmuş kişilerde aşının etkinliği düşebilmektedir (Vannucci, Lai, Chiuppesi, Ceccherini-Nelli ve Pistello, 2013).

Sentetik biyolojinin gelişmesi ile sentetik peptit aşıları gibi teknolojik aşılar önem kazanmıştır. İmmünojenik epitopun peptitler ile sentezlenmesi prensibine dayanan aşıların üretimi hızlı ve kolaydır. Fakat küçük peptitler düşük immün yanıtlara sebep olabileceği için ek proteinlerin eklenmesi gerekebilir (Li, Joshi, Singhanian, Ramsey ve Murthy, 2014).

Tüm avantaj ve dezavantajlar ele alınarak üretim metotları değerlendirilmeli ve pandemi sürecinde her yaklaşımın değerli olduğu unutulmamalıdır. İncelenen üretim metotlarının ve klinik çalışmaların, günümüzdeki ve gelecekteki aşı çalışmalarına ışık tuttuğu açıkça görülmektedir.

8. Teşekkür

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından desteklenen 11548NL numaralı, ""SARS-CoV-2 Virüsüne Karşı İnaktif Virüs Aşısı ile

Rekombinant Aşısı Üretimi için Preklinik Sonrası Proses Geliştirilmesi" başlıklı proje kapsamında hazırlanan derlemede kuruma destekleri için teşekkür ederiz.

9. Kaynaklar

- Adler, R., Kelsey, N., Maik, M., & Song, J. H. (2021). Production of a SARS-CoV-2 Spike Protein Vaccine Using the Baculovirus Expression Vector System. Senior Design Reports (CBE). Erişim adresi: https://repository.upenn.edu/cbe_sdr/131
- Al-Barwani, F., Donaldson, B., Pelham, S. J. Young, S.L., & Ward, V.K. (2014) Antigen delivery by virus-like particles for immunotherapeutic vaccination. Ther Deliv 5:1223–1240. <https://doi.org/10.4155/tde.14.74>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ve diğerleri. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. New England Journal of Medicine, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
- Bancel, S., Issa, W. J., Aunins, J. G., & Chakraborty, T. (2014). Manufacturing Methods for Production of Rna Transcripts.
- Bangari, Dinesh S., & Suresh K. Mittal. (2006). "Development of Nonhuman Adenoviruses as Vaccine Vectors." Vaccine 24(7):849–62. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.08.101.
- Calina, D., Docea, A. O., Petrakis, D., Egorov, A. M., Ishmukhametov, A. A., Gabibov, A. G., ve diğerleri. (2020). Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). International Journal of Molecular Medicine, 46(1), 3. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2020.4596>
- Carlson, R., & Lutmer, H. (2021). EpiVacCorona Vaccine — Precision Vaccinations. Erişim adresi: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/epivaccorona-vaccine>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020), Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
- Chen, Q., Lai, H., Hurtado, J., ve diğerleri. (2013) Agroinfiltration as an Effective and Scalable Strategy of Gene Delivery for Production of Pharmaceutical Proteins. Adv Tech Biol Med 01:1–21. <https://doi.org/10.4172/atbm.1000103>
- Chen, W. H., Chag, S. M., Poongavanam, M. V., Biter, A. B., Ewere, E. A., Rezende, W., ve diğerleri. (2017). Optimization of the Production Process and Characterization of the Yeast-Expressed SARS-CoV Recombinant Receptor-Binding Domain (RBD219-N1), a SARS Vaccine Candidate. Journal of Pharmaceutical Sciences, 106(8), 1961–1970. <https://doi.org/10.1016/j.XPHS.2017.04.037>
- ClinicalTrials.gov. (2021). Study of a Recombinant Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine in Adults. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04636697>
- ClinicalTrials.gov. (2021). Study of the Tolerability, Safety, Immunogenicity and Preventive Efficacy of the EpiVacCorona Vaccine for the Prevention of COVID-19. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04780035>
- Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines.WHO., What types of COVID-19 vaccines are being developed? How would they work? (2021). Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7Dvegclid=CjwKCAjwjjmlBhA4EiwAQdCbXgEpRqmN1zv1xwgiNghhEg9zGLvZdlf-wQX6AMrz87oGoZKl0jdTuBoCUUwQAvD_BwE](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7Dvegclid=CjwKCAjwjjmlBhA4EiwAQdCbXgEpRqmN1zv1xwgiNghhEg9zGLvZdlf-wQX6AMrz87oGoZKl0jdTuBoCUUwQAvD_BwE)
- Dai, L., & Gao, G. F. (2020). Viral targets for vaccines against COVID-19. Nature Reviews Immunology 20 21:2, 21(2), 73–82. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>
- Dai, S., Wang, H., & Deng, F. (2018). Advances and challenges in enveloped virus-like particle (VLP)-based vaccines. Journal of Immunological Sciences, 2(2), 36–41. <https://doi.org/10.29245/2578-3009/2018/2.1118>
- Delrue, I., Verzele, D., Madder, A., & Nauwyck, H. J. (2012). Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: Merits, risks and challenges. Expert Review of Vaccines, 11(6), 695–719. <https://doi.org/10.1586/erv.12.38>
- Edelstein, M., Scott, P. E., Sherlund, M., Hansen, A. L., & Hughes, J. L. (1986). Design Considerations for Pilot Scale Solid Phase Peptide Synthesis Reactors. Chemical Engineering Science, 41(4), 617–624.
- El Hajjami, N., Brantner, M. M., Boumlic, A., Mantri, S., & Cebi, B. (2021). Manufacturing Strategies for mRNA Vaccines and Therapeutics | Sigma-Aldrich. In Merck Technical Documents. Erişim adresi: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/white-papers/manufacturing-strategies-for-mrna-vaccines.html>

- Ellis, R. W. (2001). MIU 26 MEDICAL INTELLIGENCE UNIT 26 New Vaccine Technologies (R. W. Ellis, Ed.). Eureka.com / Landes Bioscience, 810 South Church Street. Erişim adresi: www.Eureka.com
- Giese, M. (2016). Types of Recombinant Vaccines. *Introduction to Molecular Vaccinology*, 199–232. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25832-4_9
- Giroux, D.D., Ramachandra, M., & Shabram, P. Viral production process. US5994134; (1999).
- Gopal, R. & Schneemann, A. (2018) Production and application of insect virus-based VLPs. *Methods Mol Biol* 1776:125–141. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7808-3_8
- Hartman, A. L., Cole, K. S., & Homer, L. C. (2012). Verification of Inactivation Methods for Removal of Biological Materials from a Biosafety Level 3 Select Agent Facility. *Applied Biosafety*, 17(2), 70–75. <https://doi.org/10.1177/153567601201700204>
- Heartlein, M., Derosa, F., Dias, A., & Karve, S. (2014). Patent No. WO 2014/152966 Al. WIPO (PCT). Erişim adresi: <https://patents.google.com/patent/WO2014152966A1/en#citedBy>
- Hsieh, C., Goldsmith, J.A., Schaub, J.M., ve diğerleri. (2020) Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. 0826:1–9
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X., Xu, W., & Liu, S. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica* 2020 41:9, 41(9), 1141–1149. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
- Icosavax Initiates Phase 1/2 Trial of COVID-19 VLP Vaccine Candidate, 2021. Erişim adresi: <https://investors.icosavax.com/news-releases/news-release-details/icosavax-initiates-phase-12-trial-covid-19-vlp-vaccine-candidate/>
- Iversen, P. L., & Bavari, S. (2021). Inactivated COVID-19 vaccines to make a global impact. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), 746–748. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00020-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00020-7)
- Iyer, P., Ostrove, J. & Vacante, D. (1999). "Comparison of Manufacturing Techniques for Adenovirus Production." *Cytotechnology* 30(1–3):169–72. doi: 10.1023/a:1008040221630.
- Jackson, N. A. C., Kester, K. E., Casimiro, D., Gurunathan, S., & Derosa, F. (2020). The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *Nature Partner Journals*. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0159-8>
- Jeyanathan, M., Afkhami, S., Smaill, F., Miller, M. S., Lichty, B. D., & Xing, Z. (2020). Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*, 20(10), 615–632. <https://doi.org/10.1038/S41577-020-00434-6>
- Karandikar, S., Mirani, A., Waybhave, V., Patravale, V. B., & Patankar, S. (2017). Nanovaccines for oral delivery-formulation strategies and challenges. In *Nanostructures for Oral Medicine* (pp. 263–293). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47720-8.00011-0>
- Kocagöz, S. (2017). Aşı Teknolojisi ve Aşı Tipleri.
- Kon, T. C., Onu, A., Berbecila, L., Lupulescu, E., Ghiorgisor, A., Kersten, G. F., ve diğerleri. (2016). Influenza vaccine manufacturing: Effect of inactivation, splitting and site of manufacturing. Comparison of influenza vaccine production processes. *PLoS ONE*, 11(3), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150700>
- Kowalzik, F., Schreiner, D., Jensen, C., Teschner, D., Gehring, S., & Zepp, F. (2021). mRNA-Based Vaccines. *Vaccines*, 9(390), 1–15.
- Kwon, H., Kim, M., Seo, Y., Moon, Y. S., Lee, H. J., Lee, K., & Lee, H. (2018). Emergence of synthetic mRNA: In vitro synthesis of mRNA and its applications in regenerative medicine. *Biomaterials*, 156, 172–193. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.11.034>
- Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *Npj Vaccines* 2021 6:1, 6(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w>
- Li, W., Joshi, M. D., Singhanian, S., Ramsey, K. H., & Murthy, A. K. (2014). Peptide vaccine: Progress and challenges. *Vaccines*, Vol. 2, pp. 515–536. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/vaccines2030515>
- Liang, Z., Zhu, H., Wang, X., Jing, B., Li, Z., Xia, X., ve diğerleri. (2020). Adjuvants for Coronavirus Vaccines. *Frontiers in Immunology*,

11(November).

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589833>

Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S.L., Matsudaira, P., Baltimore, D. & Darnell, J. (2010). Molecular Cell Biology. In Fourth Edition, W. H. Freeman.

MacLachlan, J. N., & Dubovi, E. J. (2011). Fenner's Veterinary Virology. In Fourth Edition, Elsevier.

Marcelino, I., Vachiéry, N., Amaral, A. I., Roldão, A., Lefrançois, T., Carrondo, M. J. T. ve diğerleri. (2007). Effect of the purification process and the storage conditions on the efficacy of an inactivated vaccine against heartwater. Vaccine, 25(26), 4903-4913. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.055>

Moisa, A. A., & Kolesanova, E. F. (2010). Synthetic peptide vaccines. Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 4(4), 321-332. <https://doi.org/10.1134/S1990750810040025>

Monika Lusky. 2005. "Good Manufacturing Practices Production of Adenoviral Vectors for Clinical Trials." Human Gene Therapy 291(March):281-91.

Montagnon, B. J., Fanget, B., & Vincent-Falquet, J. C. (1984). Industrial-scale production of inactivated poliovirus vaccine prepared by culture of Vero cells on microcarrier. Reviews of Infectious Diseases, 6 Suppl 2(June), 0-3. https://doi.org/10.1093/clinids/6.supplement_2.s341

Nascimento, I. P., & Leite, L. C. C. (2012). Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 45(12), 1102. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2012007500142>

Ndwandwe, D., & Wiysonge, C. S. (2021). COVID-19 vaccines. Current Opinion in Immunology, 71(Figure 1), 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.003>

Nooraei, S., Bahrulolum, H., Hoseini, Z.S., ve diğerleri. (2021) Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. J Nanobiotechnology 19:59. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00806-7>

Novavax Publishes Results of United Kingdom Phase 3 Clinical Trial in New England Journal of

Medicine, Demonstrating High Levels of Efficacy of COVID-19 Vaccine - Jun 30, 2021. (2021). Erişim tarihi ve adresi: 9 Ağustos 2021, <https://ir.novavax.com/2021-06-30-Novavax-Publishes-Results-of-United-Kingdom-Phase-3-Clinical-Trial-in-New-England-Journal-of-Medicine,-Demonstrating-High-Levels-of-Efficacy-of-COVID-19-Vaccine>

Okuy, P. (2020). "Covid-19 Aşı Çalışmaları." Türk Tabipleri Birliği Covid-19 Pandemisi Altıncı Ay Değerlendirme Raporu, 228-52.

Özcan, Ö. Ö., Karahan, M., Vijayaraj Kumar, P., Leng Tan, S., & Na Tee, Y. (2020). New Generation Peptide-Based Vaccine Prototype. In Prototyping Technology (pp. 1-20). <https://doi.org/10.5772/intechopen.89115>

Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines-a new era in vaccinology. Nature Reviews Drug Discovery, 17(4), 261-279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

Pelit Arayıcı, P., Acar, T., Karahan, M., & Mustafaeva, Z. (2016). Review Paper / Derleme Makalesi A New Approach For Development Of Synthetic Peptide Vaccines For Viral Infections. Sigma J Eng ve Nat Sci, 7(2), 193-204.

Peters, J. (2020). What are the advantages of an mRNA vaccine for COVID-19? Massive Science. Erişim adresi: <https://massivesci.com/articles/mrna-vaccine-covid19-coronavirus-moderna/>

Philippidis, A. (2020). The Cold Truth about COVID-19 Vaccines. Erişim adresi: <https://www.genengnews.com/news/the-cold-truth-about-covid-19-vaccines/>

Pino, P., Kint, J., Kiseljak, D., Agnolon, V., Corradin, G., Kajava, A. V., ve diğerleri (2020). Trimeric SARS-CoV-2 Spike Proteins Produced from CHO Cells in Bioreactors Are High-Quality Antigens. Processes 2020, Vol. 8, Page 1539, 8(12), 1539. <https://doi.org/10.3390/PR8121539>

Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ve diğerleri. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. New England Journal of Medicine, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>

- Pollet, J., Chen, W. H., & Strych, U. (2021a). Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 170, 71. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2021.01.001>
- Roldão, A., Mellado, M. C. M., Castilho, L. R., Carrondo, M. J., & Alves, P. M. (2010). Virus-like particles in vaccine development. *Expert Review of Vaccines*, 9(10), 1149–1176. <https://doi.org/10.1586/erv.10.115>
- Rowe, P.W., Ruebner, H. J., Gilmore, L. K., Parrott R.H., & Ward T. K. (1953). Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 84(3):570-573. doi:10.3181/00379727-84-20714
- Sabbaghi, A., Miri, S. M., Keshavarz, M., Zargar, M., & Ghaemi, A. (2019). Inactivation methods for whole influenza vaccine production. *Reviews in Medical Virology*, 29(6), 1–11. <https://doi.org/10.1002/rmv.2074>
- Sapsford, K.E., Algar, W.R., Berti, L., ve diğerleri. (2013) Functionalizing Nanoparticles with Biological Molecules: Developing Chemistries that Facilitate Nanotechnology. *Chem Rev* 113:1904–2074. <https://doi.org/10.1021/cr300143v>
- SCB-2019 as COVID-19 Vaccine (NCT number): NCT04405908. (2021). 11 Ağustos 2021 tarihinde ClinicalTrials.gov'dan erişilmiştir. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405908>
- Schoenmaker, L., Witzigmann, D., Kulkarni, J. A., Verbeke, R., Kersten, G., Jiskoot, W., & Crommelin, D. J. A. (2021). mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. *International Journal of Pharmaceutics*, 601, 120586. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120586>
- Sesardic, D. (1993). Synthetic peptide vaccines. *Medical Microbiology*, 39, 241–242.
- Singh, S., Kumar, R., & Agrawal, B. (2019). Chapter 4 Adenoviral Vector-Based Vaccines and Gene Therapies : Current Status and Future Prospects.
- Skwarczynski, M., & Toth, I. (2016). Peptide-based synthetic vaccines. *Chemical Science*, 7(2), 842–854. <https://doi.org/10.1039/c5sc03892h>
- Soler, E., & Houdebine, L. M. (2007). Preparation of recombinant vaccines. *Biotechnology Annual Review*, 13, 65–94. [https://doi.org/10.1016/S1387-2656\(07\)13004-0](https://doi.org/10.1016/S1387-2656(07)13004-0)
- SpyBiotech and Serum Institute of India announce that the first subjects have been dosed in a Phase I/II trial of a novel virus-like particle vaccine targeting COVID-19. (2020, September 8). Erişim adresi: <https://www.spybiotech.com/news/-/>
- Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ. (2021).
- Stuible, M., Gervais, C., Lord-Dufour, S., Perret, S., L'Abbé, D., Schrag, J., ve diğerleri. (2021). Rapid, high-yield production of full-length SARS-CoV-2 spike ectodomain by transient gene expression in CHO cells. *Journal of Biotechnology*, 326, 21. <https://doi.org/10.1016/J.JBIOTEC.2020.12.005>
- Tagliamonte, M., Tornesello, M.L., Buonaguro, F. M., & Buonaguro, L. (2017) Virus-Like Particles. In: *Micro and Nanotechnology in Vaccine Development*. Elsevier, pp 205–219
- Tan, T.K., Rijal, P., Rahikainen, R., ve diğerleri. (2021) A COVID-19 vaccine candidate using SpyCatcher multimerization of the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain induces potent neutralising antibody responses. *Nat Commun* 12:542. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20654-7>
- Tanriover, M. D., Doğanay, H. L., Akova, M., Güner, H. R., Azap, A., Akhan, S., ve diğerleri (2021). Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*, 398(10296), 213–222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01429-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X)
- Tatsis, N., & Ertl, H.C.J. (2004). "Adenoviruses as Vaccine Vectors." *Molecular Therapy* 10(4):616–29. doi: 10.1016/j.ymthe.2004.07.013.
- Terkis, S., Pavel, I., Yetiskin, H., Aydin, G., Id, C. H., Uygut, M. A., ve diğerleri. (2020). Isolation and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Turkey. 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238614>
- Thomassen, Y. E., van 't Oever, A. G., Vinke, M., Spiekstra, A., Wijffels, R. H., van der Pol, L. A., & Bakker, W. A. M. (2013). Scale-down of the inactivated polio vaccine production process. *Biotechnology and Bioengineering*, 110(5), 1354–1365. <https://doi.org/10.1002/bit.24798>

- Thrane, S., Janitzek, C.M., Matondo, S., ve diğerleri. (2016). Bacterial superglue enables easy development of efficient virus-like particle based vaccines. *J Nanobiotechnology* 14:30. <https://doi.org/10.1186/s12951-016-0181-1>
- Tian, J.H., Patel, N., Haupt, R., ve diğerleri. (2021). SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun* 12: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20653-8>
- Topuzoğulları, M., Acar, T., Pelit Arayıcı, P., Uçar, B., Uğurel, E., Abamor, E. Ş., Arasoğlu, T., Turgut-Balik, D., & Derman, S. (2020). An insight into the epitope-based peptide vaccine design strategy and studies against COVID-19. *Turkish journal of biology = Turk biyoloji dergisi*, 44(3), 215–227. <https://doi.org/10.3906/biy-2006-1>
- Toriniwa, H., & Komiya, T. 2007. Japanese encephalitis virus production in Vero cells with serum-free medium using a novel oscillating bioreactor. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2007.02.002>
- Tsao, Y.S., Condon, R., Schaefer, E., Lio, P., & Liu, Z. (2001). "Development and Improvement of a Serum-Free Suspension Process for the Production of Recombinant Adenoviral Vectors Using HEK293 Cells." *Cytotechnology* 37(3):189–98. doi: 10.1023/A:1020555310558.
- Turner, G. S., Squires, E. J., & Murray, H. G. S. 1970. Inactivated smallpox vaccine. A comparison of inactivation methods. *Journal of Hygiene*, 68(2), 197–210. <https://doi.org/10.1017/S0022172400028679>
- van Riel, D., & de Wit, E. 2020. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nature Materials* (2020) 19:8, 19(8), 810–812. <https://doi.org/10.1038/s41563-020-0746-0>
- Vannucci, L., Lai, M., Chiuppesi, F., Ceccherini-Nelli, L., ve Pistello, M. (2013). Viral vectors: A look back and ahead on gene transfer technology. *New Microbiologica*, 36(1), 1–22.
- Vemula, S.V., & Mittal, S.K. 2010. "Production of Adenovirus Vectors and Their Use as a Delivery System for Influenza Vaccines." *Expert Opinion on Biological Therapy* 10(10):1469–87. doi: 10.1517/14712598.2010.519332.
- Verdecia, M., Kokai-Kun, J. F., Kibbey, M., Acharya, S., Venema, J., ve Atouf, F. (2021). COVID-19 vaccine platforms: Delivering on a promise? *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 00(00), 1–21. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1911204>
- Wang, F., Kream, R. M., & Stefano, G. B. (2020). An evidence based perspective on mRNA-SARScov-2 vaccine development. *Medical Science Monitor*, 26, 1–8. <https://doi.org/10.12659/MSM.924700>
- Wang, J., Peng, Y., Xu, H., Cui, Z., & Williams, R. O. (2020). The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 21(6), 1–12. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01744-7>
- Wolff, J. A., Malone, R. W., Williams, P., Chong, W., Acsadi, G., Jani, A., & Felgner, P. L. (1990). Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo. *Science*, 247(4949), 1465–1468.
- World Health Organization. (1999). Guidelines for the production and quality control of synthetic peptide vaccines.
- Xiaojuan, C., Chen Yan, Hou Ye, Lan Qin, Si Huanhuan ve Song Chunyu. (2020). Patent No. CN112552413A. Taizhou Baike Biological Tech Co Ltd. Erişim adresi: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/075031652/publication/CN112552413A?q=ti+all+%22recombinant%22+AND+ta+all+%22protein%22+AND+ta+all+%22vaccine%22+AND+ta+all+%22cov%22>
- Yadav, T., Srivastava, N., Mishra, G., Dhama, K., Kumar, S., Puri, B., & Saxena, S. K. (2020). Recombinant vaccines for COVID-19. *Human Vaccines ve Immunotherapeutics*, 16(12), 1. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1820808>
- Yang, S., Li, Y., Dai, L., Wang, J., He, P., Li, C., ve diğerleri. (2021). Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *The Lancet. Infectious Diseases*, 21(8), 1107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4)
- Yilmaz, I. C., Ipekoglu, E., Bulbul, A., ve diğerleri. (2021). Development and Preclinical Evaluation of Virus Like Particle Vaccine Against COVID-19 Infection. Authorea. <https://doi.org/10.22541/au.162615692.26217047/v2>

Zeng, C., Zhang, C., Walker, P. G., & Dong, Y. (2020). Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines. In *Current Topics in Microbiology and Immunology* (pp. 1-40). https://doi.org/10.1007/82_2020_217

Zhang, C., Maruggi, G., Shan, H., & Li, J., (2019). Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10(MAR), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>

Zhao, M., Vandersluis, M., Stout, J., Haupts, U., Sanders, M., & Jacquemart, R. (2019). Affinity chromatography for vaccines manufacturing: Finally ready for prime time? *Vaccine*, 37(36), 5491-5503. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.090>

Zhao, Q., Gao, Y., Xiao, M., Huang, X., & Wu, X. (2021). Synthesis and immunological evaluation of synthetic peptide based anti-SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Chem Commun (Camb)*, 15;57 (12): 1474-1477. doi: 10.1039/d0cc08265a.

Борисович, Р. А., Александрович, Р. Е., Поликарповна, Б. М., Васильевна, Г. Е., Дмитриевна, Д. Е., Рамисович, И. И., ve diğerleri (2021). Peptide immunogens and a vaccine composition against coronavirus infection covid-19 using peptide immunogens, RU2738081C1.

İletişim / Correspondence:

¹ Dr. / PhD.

Türkiye Sağlık Enstitüleri
Başkanlığı, Türkiye
Biyoteknoloji Enstitüsü
tunc.tuncel@tuseb.gov.tr

² Uzm. / MSc.

Türkiye Sağlık Enstitüleri
Başkanlığı, Türkiye
Biyoteknoloji Enstitüsü
ayhan.demir@tuseb.gov.tr

Geliş Tarihi: 10.08.2021

Kabul Tarihi: 29.08.2021

Received Date: 10.08.2021

Accepted Date: 29.08.2021

Anahtar Kelimeler:

Genom, Kromoanagenez,
Kromoanasetez,
Kromopleksi, Kromotripsis.

Keywords:

Genom, Chromoanagenesis,
Chromoanasythesis,
Chromoplexy, Chromotripsis.

İnsan Genomlarında Gözlenen Karmaşık Yapısal Yeniden Düzenlenme Kalıpları

Tunç Tuncel¹, Ayhan Demir²

Özet

Genom tarama teknolojilerinin ve ileri biyoinformatik yaklaşımların gelişmesi ve genomların daha yüksek çözünürlükte incelenmesi ile son yıllarda yeni ve kompleks kromozomal düzenlenme türleri tanımlanmıştır. Kromoanagenez terimi adı altında toplanan, oluşum mekanizmalarına ve yapısal özelliklerine göre Kromotripsis, Kromoanasetez ve Kromopleksi gibi alt kategoriler altında incelenen bu tip kompleks yapılar, kanser genomlarında ve bazı konjenital hastalıklarda rapor edilmektedirler. Her bir alt kategorinin birbirinden ayrılabilmesi için belirli özellikler belirlenmiş olmasına rağmen bu kromozomal yeniden düzenlenme fenomenlerinin altyapıları henüz net olarak anlaşılamamıştır. Kromoanagenezin doğasının ve hastalıklarla ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için yeni biyoinformatik algoritmaların özellikle veri görselleştirme araçlarının geliştirilmesine, şu ana kadar elde edilen bulguların bütünsel olarak analiz edilmesine ve ilgili deneysel modellerin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Böylece, bu yapısal fenomenlerin hastalık gelişimindeki etkileri, tanı, tedavi ve evrelemedeki potansiyelleri keşfedilebilecektir.

Complex Patterns of Structural Rearrangement Observed in Human Genomes

Tunç Tuncel¹, Ayhan Demir²

Abstract

The development of genome scanning technologies and advanced bioinformatics approaches yielded high-resolution analyses of genomes. Thus, new types of complex chromosomal rearrangements have been identified in recent years. These novel structures, which gathered under the term Chromoanagenesis and examined under subcategories such as Chromotripsis, Chromoanasythesis, and Chromoplexy according to their formation mechanisms and distinct structural features. These rearrangements are reported in cancer genomes and some congenital diseases. Although certain features have been determined to distinguish each subcategory from the other, backgrounds of these chromosomal rearrangement phenomena are not yet clearly understood. To better understand the nature of Chromoanagenesis and its relationship with diseases, there is a need for the development of new bioinformatics algorithms, data visualization tools, a holistic analysis of the previous findings, and the development of experimental models. Thus, the effects of these structural phenomena in disease development and their potential in diagnosis, treatment, and staging can be explored.

1. Giriş

Tüm genom dizileme tekniklerinin kapasitelerinin artması ve bunu takiben büyük örneklemli genom çalışmalarının hayata geçirilmesiyle, başta kanser gibi hastalıklarda insan genomu varyasyonlarının daha karmaşık yapılara evrilebildikleri gözlenmektedir. Bazı hastalıklarda, bilinen ve önceden tanımlanmış klasik yapısal ve sayısal kromozomal değişimlere ek olarak, oluşum mekanizmaları, sıklıkları, hastalık ilişkileri henüz tam olarak aydınlatılamamış karmaşık genom düzenlemelerine rastlanmaktadır. Gelişen dizileme teknolojilerinin yanında, bu çalışmalardan elde edilen verilerin anlaşılır bir biçimde görselleştirilmesini ve çözülmesini sağlayan biyoinformatik araçların, bu karmaşık yapıların tanımlanmasında büyük katkıları olmaktadır. Son yıllarda, araştırmacılar yeni rastlanan bu genomik instabilite fenomenlerinin yapılarını detaylı bir biçimde incelemeye başlamış, öne sürdükleri hipotetik oluşum mekanizmaları ve belirli yapısal karakteristiklerine göre bu yapıları sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırma Kromoanagenez (Chromo-anagenesis, kromozom yeniden doğuşu) ana başlığı altında toplanan; Kromotripsis (Chromo-thripsis, kromozom parçalanması), Kromonasentez (Chromo-anasynthesis--kromozom yeniden sentezi) ve Kromopleksi (chromo-plexy, kromozom örülmesi) olarak adlandırılan üç farklı fenomeni kapsamaktadır (Pellestor, 2019).

Bu yapıların detaylı olarak karakterize edilmeleri sayesinde kanser hücrelerinin klonal ve karyotip evrimlerinin daha iyi anlaşılması mümkün hale gelmiştir. Buradan elde edilen bilgiler sayesinde hastalık gelişimi ve tedavisi konusunda yeni fikirler ortaya konulabilmektedir. Kromoanagenez ve benzeri kompleks kromozomal yeniden düzenlenmelerin etiyolojileri kanser gibi hastalıkların oluşum mekanizmaları hakkında kabul edilen klasik görüşlerin yeniden irdelenmesi gereğini de ortaya koymaktadır. Kromoanagenezin daha iyi

anlaşılabilmesiyle, kromozomların stabilitelerinin nasıl korunduğu ve bununla ilgili olarak yapısal deoksiribo nükleik asit (DNA) modifikasyonlarının oluşumu ve DNA tamir mekanizmaları hakkında yeni bilgiler elde edilebilecektir. Bu sayede de genomik plastisite ve instabilite dinamikleri hakkında daha detaylı bir bakış açısına sahip olunabilecektir (Holland ve Cleveland, 2012). Kromoanagenez tipi kromozomal yeniden düzenlenme fenomenleri, germ hücrelerinin gelişiminde veya daha erken dönem embriyonik gelişim sırasında meydana gelebilecekleri gibi yaşamın ilerleyen dönemlerinde de gerçekleşerek kalıtsal özellikte yeniden düzenlenmiş yapıların oluşumuna neden olabilirler (Pellestor, Gatinois, Puechberty, Geneviève ve Lefort, 2014). Bu yüzden Kromoanagenez olayları genomun evrimi ile bağdaştırılmaktadır. Aynı bakış açısıyla, bir hücrenin kanser hücresine dönüşüm süreci üzerindeki etkilerinin incelenmesi ve günışığına çıkarılması büyük önem arz etmektedir (Pellestor ve Gatinois, 2020; Pellestor ve diğ., 2014). Bu derlemede Kromoanagenez ve benzeri bazı yapıların oluşum mekanizmaları ve hastalık ilişkilerinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

2. Kromoanagenez

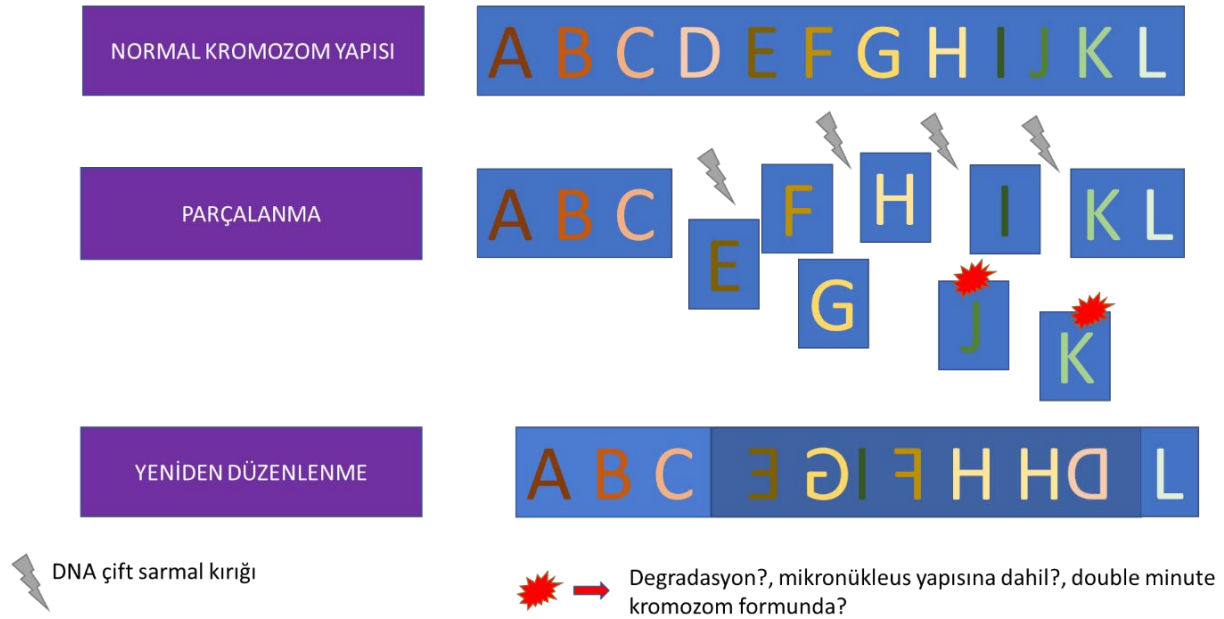
2.1. Kromotripsis

KLL (Kronik Lenfositik Lösemi) hasta genomlarında kromozomal yeniden düzenlenme kalıplarının incelendiği bir çalışmada, bir hastanın 4. kromozomunun uzun koluna lokalize 42 adet somatik genomik yeniden düzenlenmeyi içeren farklı bir anomali kalıbı saptanmıştır. Bu anomali kalıbında, belirli bir sayıda kromozomal segmentinin, hücrede meydana gelen katastrofik bir olay sonucu çoklu DNA çift sarmal kırıkları halinde birbirinden ayrıldığı belirtilmiştir. Bunu olayı takiben, parçalanan segmentlerin bazıları, DNA tamir mekanizmaları aracılığıyla karışık bir düzende/yönde aynı kromozoma yeniden dahil olduğu, bazılarının ekstra kromozomal DNA parçaları olarak hücrede korunduğu (double minute kromozomu formunda veya

mikronükleus kapsamında) veya degrade olarak tamamen kaybolduğu öne sürülmüştür. Bu olaylar sonucu yeniden düzenlenmiş kromozom yapısının meydana gelmesine neden olan mekanizmaya Kromotripsis (Chromothripsis) adı verilmiştir (Stephens ve diğ., 2011) (Şekil 1). Kromotripsis kalıbında, onlarca kümelenmiş kromozomal kırılma noktası, kopya sayısı dalgalanmaları (kromozom boyunca kopya sayısı durumunda 2 ve 1 arasındaki salınımlar) ve bu dalgalanma bölgeleri arasında heterozigotluğun korunması gibi imza niteliğinde özellikler tanımlanmaktadır (Korbel ve Campbell, 2013; Maher ve Wilson, 2012; Pellestor, 2019).

Kromotriptik karakterdeki kromozomlarda kırık noktası birleşim bölgelerinin detaylı analizleri yapıldığında, DNA parçalarının yeniden birleştirilme aşamalarının, Homolog Olmayan Uç Birleştirmesi (Non Homologous End Joining-NHEJ) gibi rekombinasyon temelli tamir mekanizmaları tarafından gerçekleştirildiklerine yönelik kanıtlar elde edilmiştir. Bu tip mekanizmalar mikrohomojiden bağımsız, hataya açık tamir yöntemleridir (Iliakis, Murmann ve Soni, 2015; Jones ve Jallepalli, 2012; Masset ve diğ., 2016; Pellestor, 2019; So, Le Guen, Lopez ve Guirouilh-Barbat, 2017).

Şekil 1. Kromotripsis, tek aşamalı hücresel bir felaket sonucu bir veya birden fazla kromozom bölgesinin lokalize olarak parçalanması, daha sonra bu parçaların Homolog Olmayan Uç Birleştirme (NHEJ) yoluyla hatalı ve karışık sıralı bir şekilde yeniden birleşmesi şeklinde oluşmaktadır. (Şekil Pellestor ve Gatinois, 2020'den uyarlanmıştır).



Kromozomlarda çift dal kırıklarının meydana gelmesinde serbest radikaller, iyonize radyasyon, çeşitli karsinojenler, viral genom entegrasyonları (ör: HPV) gibi birçok dış kaynaklı ajan rol oynamaktadır. Dolayısıyla, bu tip ajanlara maruziyet, Kromotripsis tipi olayların oluşumu için risk teşkil edebilmektedir. (Morishita ve diğ., 2016). Ayrıca yanlış ve hatalı işleyen birçok hücresel mekanizma da Kromotriptik yapıların oluşmasına neden olacak süreçleri

başlatabilmektedir (Pellestor, 2019). Bunların arasında abortif ve hatalı apoptoz (Tubio ve Estivill, 2011), hatalı DNA tamir mekanizmaları (Ciavarras ve Zacksenhaus, 2011; Jones ve Jallepalli, 2012), telomer yapısının bozulması/kaybolması, replikasyon stresi ve kromozomların hatalı segregasyonları örnek verilebilir (Mardin ve diğ., 2015; Passerini ve diğ., 2016; Tubio ve Estivill, 2011). Bunların yanında, Kromotripsis oluşumu ve "genomun koruyucusu" olarak adlandırılan p53

proteininin inaktivasyonu arasında korelasyon da bulunmaktadır (Pellestor, 2019). Bilindiği gibi p53, DNA hasarı sonucu hücre döngüsünün durdurulması, DNA yapısındaki hatanın doğru bir şekilde giderilmesi, eğer giderilemiyorsa hücrenin apoptoz yolağı kapsamında programlı bir şekilde ölüme yönlendirmesini sağlamaktadır. P53 bu şekilde genomun stabilitesini korumaktadır (Fridman ve Lowe, 2003; Vogelstein, Lane ve Levine, 2000). P53 ve Kromotripsis oluşumundaki ilişki, Sonic Hedgehog medulloblastoma beyin tümörlü hastalarda yapılan bir çalışmada da vurgulanmıştır (Rausch ve diğ., 2012). Bu çalışmada, germline TP53 gen mutasyonlarının, hücreyi, Kromotripsis gibi karmaşık DNA yeniden düzenlemelerine daha yatkın hale getirebileceğini ve hatta bu tip olaylardan sonra hücrenin hayatta kalarak malign bir karakterde hayatına devam edebileceğini bildirilmiştir (Rausch ve diğ., 2012).

Kromotripsis olayları sonucu oluşan hasarlı kromozomlar, genellikle genomik instabilite üzerinde pasif bir etkisi olduğu düşünülen mikronükleus içinde de bulunabilirler (Pellestor, 2019; Terradas, Martín ve Genescà, 2016). Mikronükleuslarda hasarlı halde bulunan kromatin yapısı, kusurlu replikasyona uğrayabilir ve hasarlı yapının daha da karmaşık bir hale dönüşmesine neden olabilir (Terradas, Martín, Tusell ve Genescà, 2010). Nükleusun aksine mikronükleusların nükleer por komplekslerinin olmadığı gösterilmiştir (S. Liu ve diğ., 2018). Bununla bağlantılı olarak DNA onarımı ve replikasyonu için gerekli bileşenlerin mikronükleusa teslimatı sekteye uğramakta ve bu sebeple mikronükleus içindeki mevcut hasar daha da artabilmektedir (Terradas ve diğ., 2010). Bu tip kromozom yapılarını taşıyan mikronükleus, hücre tarafından elimine edilemezse mikronükleus, ilerleyen hücre döngülerinde, normal hücre çekirdeğine dahil olarak Kromotriptik yapıların oluşmasına neden olabilir (Huang ve diğ., 2012).

Önerilen tüm Kromotripsis oluşumu modellerinin sinerjik etkileri sonucu buna benzer karmaşık yapıların oluşması da muhtemeldir.

Bununla beraber konu ile ilgili deneysel modellemelere ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2. Kromoanasentez

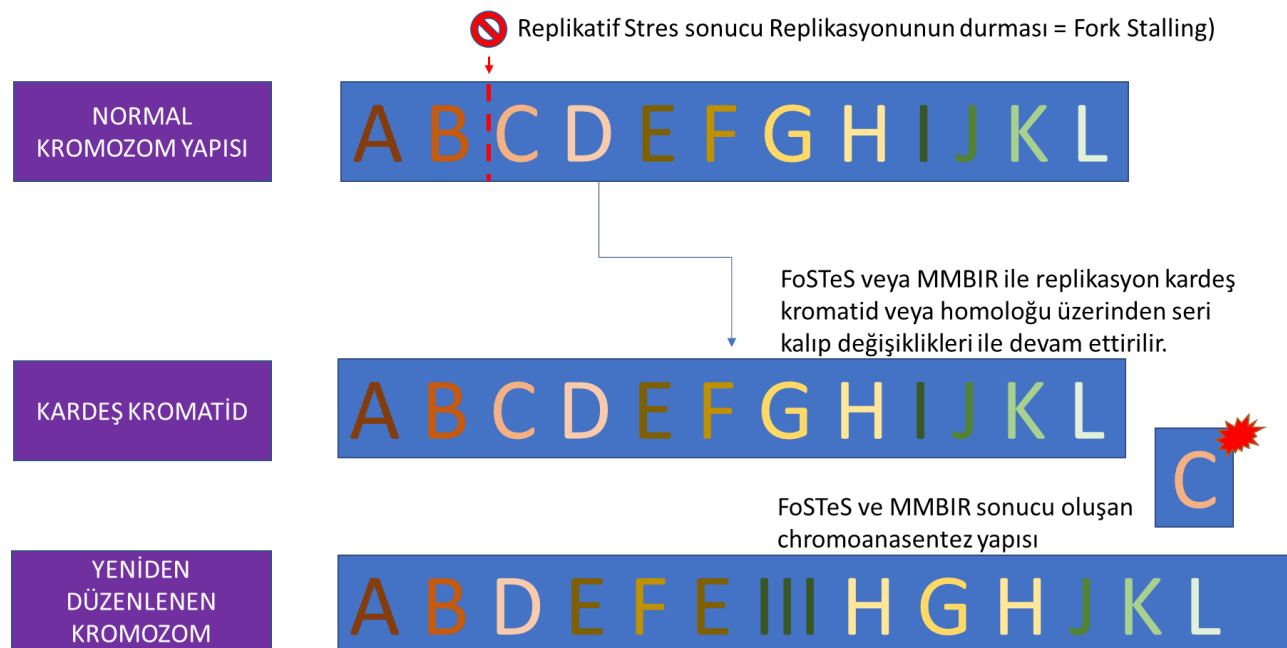
Kromotripsis fenomeninin oluşumuna şüpheli yaklaşan görüşler de olmuştur (Kinsella, Patel ve Bafna, 2014). Buna karşılık Kromotripsis, konjenital anomaliler, kanser ve hatta sağlıklı bireylerde de tespit edilmiştir (Bertelsen ve diğ., 2016; Weckselblatt, Hermetz ve Rudd, 2015; Rode, Maass, Willmund, Lichter ve Ernst, 2016). Kromotripsis araştırmalarına ilgi arttıkça, tüm karmaşık kromozomal yeniden düzenlenme yapılarının Kromotripsis tanımı ile açıklanamayacağı da ortaya çıkmıştır (Pellestor ve Gatinois, 2018). Özellikle de genomik amplifikasyonlarla (kopya sayılarının 3,4 gibi seviyelere çıktığı durumlarda) karakterize karmaşık yeniden düzenlenmelerin oluşumları, Kromotripsiste olduğu gibi NHEJ aracılı mekanizmalarla ile açıklanamamaktadır (Pellestor ve Gatinois, 2018). Bu tip karmaşık yeniden düzenlenme fenomenlerinin başka bir hücresel mekanizma tarafından oluşabileceği öne sürülmüştür. Gözlenen bu farklı tip yeniden düzenlenmiş kromozom yapılarının oluşumuna sebebiyet veren olaya Kromoanasentez (Chromoanasythesis) adı verilmiştir (P. Liu ve diğ., 2011). Her ne kadar Kromoanasentezin moleküler oluşum mekanizmasının Kromotripsisinkinden farklı olduğu düşünülse de biyolojik sonuçları ve oluşum hızları yönünden birbirlerine benzerlik gösterebilmektedirler (Pellestor ve Gatinois, 2018).

Kromotriptik yapıların, parçalanmış kromozomal segmentlerinin NHEJ ile birleşmesi yoluyla oluştuğu bildirilmiştir (Pellestor, 2018.). Buna karşılık Kromoanasentezin, Fork Stalling and Template Switching (FoSTeS) veya Microhomology Mediated Break-Induced Replication (MMBIR) mekanizmaları sonucu meydana geldiği öne sürülmüştür (Pellestor ve Gatinois, 2018). Çok sayıda eksojen veya endojen ajan, replikasyon

çatalının ilerlemesini engelleyebilir veya stabilitesini bozarak replikasyon stresi yaratabilmektedir (Venkatesan, Natarajan ve Hande, 2015). Bilindiği gibi replikasyon hasarlarının çoğu, NHEJ veya Homolog Rekombinasyon (Homologous Recombination) mekanizmaları ile onarılır (Kass, Moynahan ve Jasin, 2016). Herhangi bir şekilde oluşan replikasyon stresi sonucu (örneğin; DNA lezyon bölgeleri, kırılğan DNA bölgeleri gibi replikasyonu zor olan bölgelerde meydana gelebilir) replikasyon çatallarının durduğu veya durakladığı durumlarda, replikasyonun devamı için hataya açık DNA onarım mekanizmaları olan FoSTeS, MMBIR devreye girebilir ve sonuç olarak kompleks yapısal değişimler ve kopya sayısı varyasyonları oluşabilir (Arlt, Wilson ve Glover, 2012; Pellestor ve Gatinois, 2018). Bu olaylar genellikle Kromoanasentez olaylarını açıklayan başlıca mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2). Ayrıca, DNA yapısındaki saç tokası (hairpin) oluşumlarının, tekrar dizisi kümelerinin

ve mobil genetik elemanların (örneğin; transpozonlar) DNA replikasyon kompleksinin işleyişini bozabileceğini ve FoSTeS, MMBIR gibi mekanizmaların işleyişini daha karmaşık hale getirebileceğini göstermiştir (P. Liu ve diğ., 2011). İnsan genomunda bu tarz genomik diziler ve bölgeler FoSTeS ve MMBIR için potansiyel substratlar olarak işlev görmektedirler (Pellestor ve Gatinois, 2018). Sonuç olarak genomik kararsızlık bu bölgelerde tetiklenerek, Kromoanasentez tipi karmaşık kromozomal yeniden düzenlenme yapıları oluşabilir. Replikasyon çatallının durmasından sorumlu birçok moleküler durum olduğu gibi, çeşitli hücresel olaylar, replikasyon kusurlarının altında yatan genom instabilitesini tetikleyebilir. Genom stabilitesini tehlikeye atan tüm çevresel zararlı maruziyetler ve ilgili fizyolojik yollar potansiyel olarak replikasyon stresine ve ardından Kromoanasentez olaylarına yol açabilir (Aguilera ve Gómez-González, 2008; Pellestor ve Gatinois, 2018).

Şekil 2. Kromoanasentez, replikasyon çatallının işlevinin durması sebebiyle, FoSTeS veya MMBIR mekanizmalarının aracılık ettiği tek veya birkaç kromozomun hatalı replikasyonu sonucu meydana gelebilir. (Şekil Pellestor ve Gatinois, 2020'den uyarlanmıştır).



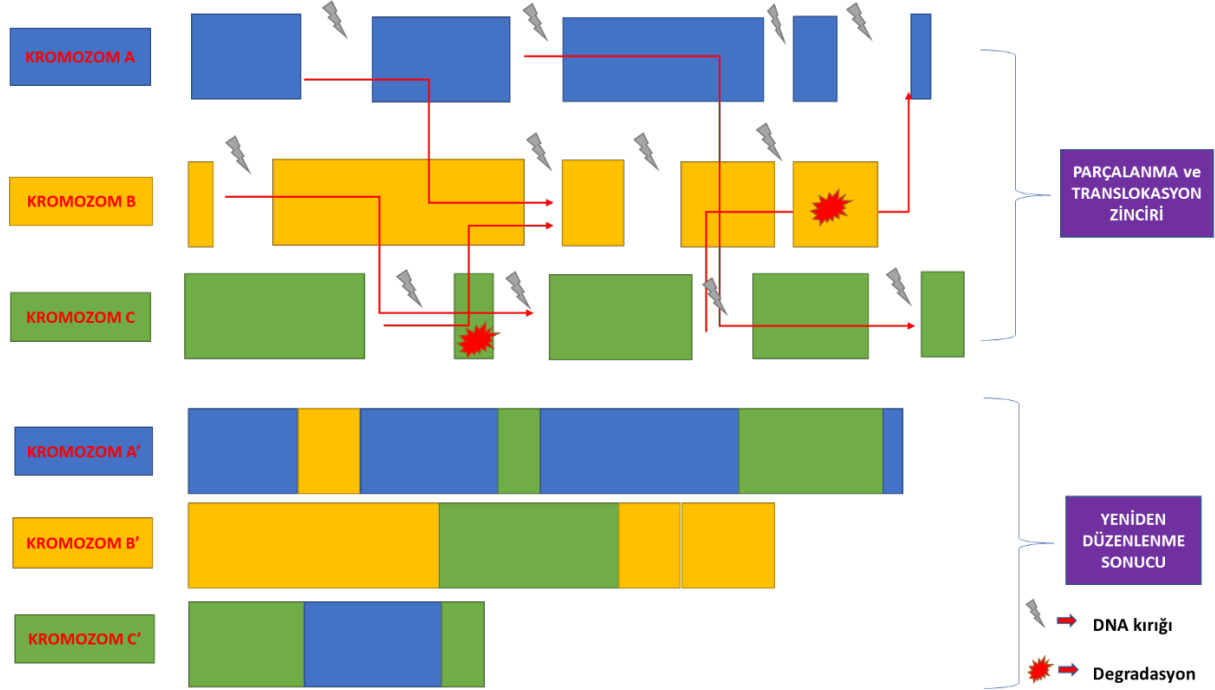
Replikasyona dayalı mekanizmalar dışında, son yıllarda Kromotripsiste olduğu gibi Kromoanasentezde de mikronükleus aracılı modeller dikkat çekmektedir (Pellestor ve Gatinois, 2018). Mikronükleuslarda lagging kromozom veya kromatid fragmanlarının bulunması nedeniyle, mikronükleus, uzun yıllar boyunca genomik kararsızlığının sık görülen bir bileşeni olarak öne çıkmıştır (Xu ve diğ., 2011). Mikronükleus oluşumunu ve onu takiben genom çapı yeniden düzenleme yapılarını incelemek için gerçekleştirilen bir çalışmada, mikronükleus oluşumundan sonra özellikle hücre döngüsünün S ve G2 fazları arasında, geniş çapta kromozomal yeniden düzenlenmelerin olduğu gözlemlenmiştir. Mikronükleusta, kromozomal aberasyonlar ve kusurlu/asenkronik replikasyon olayları, nükleusa kıyasla daha fazla saptanmıştır. Mikronükleus zarfının yıkımını takiben, mikronükleus içindeki kromatinin hala prematüre olarak kondanse olduğu gözlenmiştir. Bu durum yüzünden takip eden hücre bölünmelerinde mikronükleusta bulunan hasarlı kromozomal yapı, primer nükleusa dahil olarak genoma entegre olabilmektedir (Crasta ve diğ., 2012).

2.3. Kromopleksi

Baca ve diğerleri (2013) yaptıkları bir çalışmada 57 prostat tümörünün tüm genom dizileme analizini gerçekleştirmişler ve toplamda 5596 somatik kromozomal yeniden düzenleme olayı

belirlemişlerdir. Tespit edilen bu olayların yaklaşık %40'ının, genellikle kapalı zincirler olarak meydana gelen karmaşık ve uzun yeniden düzenleme serisinin bileşenleri olduğu görülmüştür. Bu tür zincirleme şeklinde gerçekleşen yeniden düzenlemeler kırılma noktalarında, yüksek doğrulukta eşleşen bağlantı bölgeleri bulundurmakta ve/veya kırık noktalarında delesyon köprüleri adı verilen geniş DNA kayıpları bulundurmaktadırlar. Bu zincirdeki yeniden düzenlenme yapılarının sayıları da değişiklik göstermektedir. Bunlar kimi zaman 6 veya daha fazla kromozomun dahil olduğu, sayıları 3-40 arasında değişen yeniden düzenlenmiş parçalar içerebilmektedirler. Tümörlerin yaklaşık %90'ı 5 veya daha fazla yeniden düzenlenme içermektedirken, %60'tan fazlası ise, buna benzer zincirlerden birden fazlasını içermektedir. Yapılan istatistiksel analizler, bu tür yeniden düzenlemelerin birbirlerinden bağımsız olarak ortaya çıkma ihtimallerinin düşük olduğunu, aksine koordineli ve eşzamanlı bir şekilde oluşabileceklerine işaret etmekteydi. Baca ve diğerleri (2013) çalışmaları sonucu tespit ettikleri bu tip yeniden düzenleme fenomenine Kromopleksi (Chromoplexy) adını vermişlerdir. Kromopleksi olayı sonucu, birden fazla kromozomun içinde bulunduğu zincirleme translokasyonlar ve DNA kayıpları meydana gelmesiyle derivatif kromozom yapıları oluşabilir (Şekil 3).

Şekil 3. Kromopleksi, birden çok kromozomun içinde bulunduğu ve muhtemelen aynı anda meydana gelen bir dizi zincirleme translokasyonlar ve kromozomal parçaların hücre içinde kaybolduğu, kromozom içi ve kromozomlar arası meydana gelen yeniden düzenlenme kalıbı olarak ifade edilmektedir. (Şekil Pellestor ve Gatinois, 2020'den uyarlanmıştır).



Kromopleksi sonucu onkogenik füzyon genleri oluşabilir, meydana gelen kırık noktalarına denk gelen genlerin dizileri bozulabilir ya da delesyonlar sonucu genler tam anlamıyla fonksiyonlarını kaybedebilir. Baca ve diğerleri (2013), inceledikleri birden fazla tümörde Kromoplektik olaylarla ilişkilendirilmiş TMRSS2-ERG füzyonu, BRAF ve MAPK1 genlerinin içinde bulunduğu farklı füzyonlar ve PTEN, NKX3.1, TP53 ve CDKN1B gibi tümör süpressörlerin fonksiyon kayıpları ile ilişkili çeşitli onkogenik değişimler tespit etmişlerdir.

Kromopleksi terimi altında açıklanan karakteristik yapısal yeniden düzenlemeler çeşitli malignitelerde gözlenen Kromotripsis fenomeni ile benzerlik göstermektedir. Buna karşın bazı özellikleri ile de birbirlerinden ayrılabilirler (Forment, Kaidi ve Jackson, 2012; Jones ve Jallepalli, 2012). Örneğin Kromotripsis fenomeni tarafından etkilenen bir kromozom içinde kırılma noktaları yüzlerle ifade edilir ve bu yapılar bir veya iki kromozom içinde belirli bölgelerde lokalize bulunur. Buna karşılık Kromoplekside zincirleme

yeniden düzenleme kalıpları kümelenme göstermezken, etkilenen kromozom sayıları 10'larla ifade edilir. Ayrıca Kromotripsis, tümör progresyonunun başlarında tek bir klonal olay olarak ortaya çıkabilirken, Kromopleksi, prostat kanseri evriminde klonlarda ve alt klonlarında birden fazla sayıda ardışık olarak gözlenebilmektedir. Bunlara rağmen, Kromotripsis ve Kromopleksi arasındaki ayrım henüz iyi tanımlanamamıştır ve bazı yapısal yeniden düzenlemeler her iki yapıya benzer ara özellikler taşıyabilir (Baca ve diğ., 2013; Shen, 2013).

Kromotripsis ve Kromopleksi olaylarından sorumlu farklı moleküler mekanizmaların olması muhtemeldir. Kromotripsisin mekanik temelini açıklamak için çeşitli modeller önerilmiştir. Bu kapsamda, mikronükleus oluşumu ve prematür kromozom kondensasyonu ile bağlantılı olarak replikasyon stresi ve mitotik hataların rol oynadığı vurgulanmıştır (Forment ve diğ., 2012; Jones ve Jallepalli, 2012). Mikronükleus oluşumuna ek olarak p53 fonksiyon kaybının, artan Kromotripsis

sıklığı ile sonuçlandığı da belirtilmişti. Bu bilgilere karşılık, Kromopleksinin mekanik temeli Kromotripsis kadar iyi anlaşılamamıştır. Bunun yanında, farklı çalışmalarda, transkripsiyon faktörlerinin bağlanması ile DNA çift dal kırıklarının meydana gelebileceği gösterilmiştir (Haffner ve diğ., 2010; Rubin, Maher ve Chinnaiyan, 2011). Bu hasar modeli ile uyumlu olarak Baca ve diğerleri (2013) prostat kanser genomlarında gözlemledikleri Kromoplektik yeniden düzenleme bölgelerindeki kırık noktalarının, aktif transkripsiyon ve açık kromatin konfigürasyonları ile ilişkilerini göstermişlerdir ().

Kromopleksi birçok prostat tümörü genomunun temel bir özelliği gibi görünse de şu anda diğer kanser türlerinde önemli bir rol oynayıp oynamadığı belirsizdir. Fakat Baca ve diğerleri (2013) küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde, baş ve boyun kanserlerinde ve melanomaların önemli bir bölümünde Kromopleksi tarzı zincirleme yeniden düzenlemeleri tespit etmişlerdir. Bu bulgu Kromopleksinin geniş bir tümör yelpazesinde de meydana gelebileceğini düşündürmektedir (Baca ve diğ., 2013; Shen, 2013).

Kromoanagenez olarak tanımlanan yapılarla ek olarak, 2,778 tümör tüm genom dizisinde birleşme kopya sayısı (Junction Copy Number-JCN) topolojilerinin analiz edilmesi için genom graph hesaplama algoritması uygulanan bir çalışmada, pyrgo, rigma ve tyfonas adı verilen üç yeni kompleks kromozomal yeniden düzenleme fenomeni daha tanımlanmıştır. Bu fenomenler, tümörlerde rastlanan anomalileri çeşitlerine, spesifik genom pozisyonlarına, kopya sayısı durumlarına ve diğer karakteristikleri gibi özelliklerine göre gruplandırmıştır. Tümörlerin genom graphlarından türetilen bu özelliklere göre gruplandırılması, DNA tamir kusurları ve kötü prognoz ile ilişkili yeni alt grupların oluşturulmasını sağlamıştır (Hadi ve diğ., 2020).

3. Kromoanagenez ve Genom Evrimi

Son zamanlarda, Kromopleksi ve Kromotripsis gibi Kromoanagenez fenomenlerinin hastalık gelişimde ciddi etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Özellikle kanserde tümör oluşumunun ve tümör hücresi klonal evriminin temel itici güçleri olabileceklerine dair ciddi görüşler bulunmaktadır. Örneğin, kanser oluşumunda mutasyonların sıralı birikimi ile ilişkili geleneksel "kademeli" (Gradualist) görüşlerin aksine, Kromoanagenez bileşenlerinin sonucu gerçekleşen yapısal değişikliklerinin, "Kesintili Denge" (Punctuated Equilibrium) modeliyle tümör evrimini teşvik ettikleri yeni kanser oluşum hipotezleri öne sürülmektedir (Baca ve diğ., 2013).

Yapısal kromozomal varyasyonların, insan fenotiplerinin evriminde büyük bir etkiye sahip oldukları düşünülmektedir (Feuk ve diğ., 2005). Bu varyasyonların oluşması organizma için bazı faydalı özellikler ortaya çıkarabileceği gibi, hastalık gelişiminde de önemli etkileri bulunmaktadır. Basit yapılı ve belirli büyüklükteki yapısal varyasyonlar, klasik sitogenetik yöntemlerle saptanarak çeşitli genetik sendromlarla ilişkilendirilmektedirler (Tommerup, 1993). Bunun yanında mikroyarray ve yeni nesil dizileme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla, hastalık ilişkili submikroskobik varyantlar da artık kolaylıkla tespit edilebilmektedir (Lupski, 2007, 2015; Malhotra ve Sebat, 2012; Stankiewicz ve Lupski, 2010). Benzer şekilde, daha önce keşfedilemeyen ve tümörigenezis üzerinde ciddi etkileri olduğu düşünülen karmaşık yapısal varyantlar da kanser genomlarında saptanmaya başlamıştır (Gu ve diğ., 2013; B. Liu ve diğ., 2015; Shlien ve Malkin, 2009). Yapılan detaylı biyoinformatik analizler, Kromoanagenez benzeri yapısal varyasyonların düşünüldenden daha karmaşık olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Kanser yanında, Kromoanagenez fenomenlerinin, konjenital hastalıklarda da "karyotip evrimine" etki eden en önemli faktör oldukları ve bu sayede hastalık gelişimlerine sebebiyet verebildikleri öne sürülmektedir. Buna

karşılık Kromoanagenez kapsamında incelenen bazı karmaşık yapısal varyantlara fenotipik olarak normal bireylerde de rastlanılmıştır (Bertelsen ve diğ., 2016; De Pagter ve diğ., 2015; Van Binsbergen, Hochstenbach, Giltay ve Swinkels, 2012). Kromoanagenez olaylarının genom yeniden düzenlenmesi üzerindeki etkilerinin gözlemlendiği daha çarpıcı olaya örnek olarak, Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis (WHIM) sendromlu bir hastanın iyileşmesini sağlayan spontan Kromotripsis olayı verilebilir. WHIM sendromu, kemokin reseptörü CXCR4'ün fonksiyon kazanımı mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant, kombine immün yetmezlik hastalığıdır. Söz konusu çalışmada, WHIM sendromlu hastanın şaşırtıcı olarak iyileştiği bildirilmiştir. Yapılan detaylı genetik analizler sonucu, hastalığa neden olan hatalı CXCR4 allelinin de içinde bulunduğu, 2. kromozomun 163 genlik bir bölgesinin Kromotripsis olayı sonucu silindiği/yapısının değiştiği saptanmıştır. Bu olay sonucu hastalık aleli ortadan kalkmış ve vakanın WHIM sendromu açısından iyileştiği bildirilmiştir. Bu çalışma genetik bir sendromun spontan olarak düzelmesine verilebilecek nadir örneklerdendir (McDermott ve diğ., 2015).

Daha önceden bahsedildiği gibi kanser genomlarının incelendiği çoğu çalışmada Kromoanagenez olayları sıklıkla bildirilmektedir. Kromoanagenez sınıfı altında incelenen ve hücrede tek bir kaotik olay sonucu meydana gelen karmaşık yapısal değişimlerin kanser genomlarında sık gözlenmesi, kanser oluşumunda şu ana kadar kabul gören ilerleyici mutasyonel birikim (gradualist) teorisine meydan okumaktadır (Luijten, Lee ve Crasta, 2018). Kromoanagenez sonucu meydana gelecek büyük çaptaki genetik değişim hücreyi bir anda kanserleşmeye yönlendirebilmektedir. Bu durum evrimsel biyolojideki Kesintili Denge modeline denk gelen makromutasyonel bir olaya analogi göstermektedir (Zepeda-Mendoza ve Morton, 2019). Bu model, kanserin oluş mekanizmasını

yeniden gözden geçirmemiz gereken bambaşka bir görüş olarak karşımıza çıkmaktadır.

İlk olarak Goldschmidt (1915) türler arasındaki büyük farklılaşmalar için önemli genetik değişimlere neden olan büyük makromutasyonların olması gerektiğini savunmuştur. Bu görüş küçük mutasyonların kademeli birikimi sonucu meydana gelen mikro evrim görüşüne ters düşse de tamamen bu fikri reddetmemektedir (Goldschmidt, 1915). Bu iki görüş arasındaki farklılık şu anda kanser gelişimi için önerilen kademeli somatik mutasyon birikimi ve Kromoanagenez temelli kesintili denge tartışması ile benzerlik göstermektedir. Goldschmidt'in hipotezine göre, bazı genlerdeki "tek adımlı" makromutasyonlar, erken gelişimi etkileyerek organizmaların yetişkin fenotiplerinde derin ve ani değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler daha sonra organizmaya yeni bir evrimsel soy kurma potansiyeli kazandırabilirler (Theißen, 2006). Bu olay normal hücrenin kanser hücreğine dönüşümündeki mekanizmayı açıklayabilecek önemli ipuçları taşıyor olabilir. Ancak bilinmektedir ki, bu tip makro mutasyonların büyük çoğunluğu hücre için ölümcül sonuçlar doğurur. Buna rağmen, evrim, popülasyonlar içindeki küçük değişikliklerin sadece kademeli olarak birikmesiyle değil, bu tür etki alanı geniş değişimlerin nadir başarısıyla da ilerleyebilir (Goldschmidt, 1951; Pellestor ve Gatinois, 2020). 1972'de paleontologlar N. Eldredge ve S.J. Gould (Eldredge, 2014), Kesintili Denge teorisini önerdiklerinde, makro evrim modeline yeni bir bakış açısı getirmişlerdir. Bu model, biyolojik evrimin ve yeni türlerin ortaya çıkışının, yerleşik türlerde birkaç varyasyonun meydana geldiği uzun durağan dönemler arasında meydana gelen ani ve derin değişiklikler yoluyla gerçekleştiğini öne sürmüştür (Gould ve Eldredge, 1993; Pellestor ve Gatinois, 2020).

Kesintili Denge ile ilgili değişimler, hücre için etkileri büyük olan sporadik genetik mutasyonları veya gen ekspresyonunu etkileyen kromozom yeniden düzenlemeleri de içerebilir. Kesintili

Denge, eşeyli üreyen organizmalar için geçerlidir ve morfolojik evrimsel değişikliklerin türleşme olaylarıyla büyük ölçüde ilişkili olduğu kabul edilir (Gould ve Eldredge, 1993; Pellestor ve Gatinois, 2020).

Heng (2009) genom değişikliklerinin evrimsel adaptasyon ve türleşmedeki temel katkısını vurgulamak için genom merkezli (genome centric) kavramı tanıtmıştır. Genom merkezli kavram, Goldschmidt (Goldschmidt, 1951) tarafından önerilen makro evrim kavramına atıfta bulunur ve kendi kendine organizasyon ile doğal seleksiyon arasındaki somut ilişkileri tanımlamaya çalışır (Hoelzer, Smith ve Pepper, 2006). Genom merkezli konseptin ana vurgu noktası genom topolojisinin ve karyotipin çevresel etkileşimlerle bağlantısının önemidir. Bu konseptte "karyotip kodlaması" adı verilen anlayışla genomu genlerin ötesinde anlamak ve ilgili evrimsel süreçleri tam anlamıyla aydınlatmak amaçlanmıştır (Heng ve diğ., 2011; Ye, Stilgenbauer, Moy, Liu ve Heng, 2019). Son yıllarda, deneysel kanıtlar, genomik değişikliklerin büyük bir adaptif değer sağlayabildiğini, sanıldığı kadar nadir olmadığını ve küçük etkili mutasyonlarla rekabet ederken daha önde olduklarını göstermektedir (Chouard, 2010; Theißen, 2009). Kromoanagenez fenomeni, aniden ortaya çıkmaları ve genomda meydana getirdikleri kaotik değişikliklerle, söz konusu makro evrim ve Kesintili Denge kavramıyla tutarlı bir mekanizma gibi görünmektedir. Bu nedenle, genom merkezli kaosu çoğu kanserin evriminde önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (G. Liu ve diğ., 2014). Tek adımlı katastrofik genomik olaylar, çoklu kromozomal yeniden düzenlemeler üretebilir ve bu durumun da tümör gelişimini önemli ölçüde hızlandırabileceği düşünülmektedir (Forment ve diğ., 2012; Ly ve diğ., 2017; Willis, Rass ve Scully, 2015). Notta ve diğerlerinin (2016) yaptığı bir çalışmada pankreas tümörlerinde yüksek bir Kromotripsis prevalansı (> %65) gözlemlenmiştir. Bu bulgu ile bağlantılı olarak yazarlar Kromotripsisin pankreas tümörigenezinde kesintili denge modelinin ana mekanizma olabileceği sonucuna varmışlardır.

Kromoanagenez ile ilişkili yeniden düzenlemeler arasında, özellikle Kromotripsis ve Kromoanasentezin, yaşamla uyumlu ve gelişimsel hastalıkların oluşmasına neden olabileceği, herhangi fenotipik bir etki göstermediği veya WHIM sendromu örneğinde olduğu gibi normal bir işlevin geri gelmesini sağlayan büyük ama dengeli genomik yeniden düzenlemeler oluşturabileceğini kanıtlanmıştır (Fukami ve diğ., 2017; McDermott ve diğ., 2015).

Bu yeni genomik değişiklik sınıfının araştırılması, bunların oluşumunu hücrel stres ve genomik stabilite ile ilişkilendiren mekanizmalar hakkında yeni bilgilerin elde edilmesini sağlamıştır (Leibowitz, Zhang ve Pellman, 2015; Zhang, Leibowitz ve Pellman, 2013). Kromoanagenez ile ilgili yeniden düzenlemeler, örneğin replikasyon kökenlerine göre gen pozisyonunu değiştirebilir böylece gen organizasyonlarında hızlı modifikasyonları teşvik edebilirler. Ayrıca, yeni gen bağlantı bloklarının ve yeni kimerik genlerin üretilmesine, gen ekspresyonunun düzenleyici mekanizmalarının bozulmasına yol açabilirler (Fukami ve diğ., 2017).

Kromozomal yeniden düzenlemelerin nükleer topoloji ve gen ekspresyonu üzerindeki doğrudan etkileri, Kromozom konformasyon yakalama (Chromosome conformation capture) teknikleri ve Topologically Associating Domains (TAD) oluşumlarının analizleri ile incelenebilmektedir. Bu yeni yaklaşımlar, çeşitli patolojilerde, kromozomal yeniden düzenlemelerin TAD yapılarının bozulmasını, promotörler ve enhancerlar arasındaki etkileşimleri değiştirerek veya ortadan kaldırarak genlerin ekspresyonunu nasıl etkileyebileceğini göstermeyi mümkün kılmaktadır (Ghavi-Helm ve diğ., 2019; Gonzalez-Sandoval ve Gasser, 2016; Lupiáñez, Spielmann ve Mundlos, 2016).

Kromoanagenez ile ilgili mekanizmalar, Kesintili Denge modeline ve özellikle kanser hücresinin evrimi ile uyumlu bir görüş olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yapısal değişim mekanizmaları ile ortaya çıkan yeni genlerin,

doğal seçim yoluyla hücre popülasyonuna sabitlenmesi sonucu yeni ve farklı hücre soyları meydana gelebilmektedir (Pellestor ve Gatinois, 2020).

Özetle, Kademeli evrimin ortak modelini temsil etse de Kromoanagenez mekanizmaları ile ilişkilendirilen kesintili denge modeli ile genomda büyük modifikasyonlar ve adaptasyonu kolaylaştıran yenilikler oluşabilmektedir (Heng ve diğ., 2011; Pellestor ve Gatinois, 2020; Ye ve diğ., 2019).

4. Sonuç

Genom ve biyoinformatik teknolojilerinin gelişmesi ile genomun işlevi, topolojisi ve plastisitesi daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Son yıllarda yapılan büyük kapsamlı ve detaylı genom analizleri ile genom organizasyonunun ve varyasyonlarının aslında bilinenden daha karmaşık formlarda olabileceği görülmektedir. Buna en güzel örnek olarak Kromoanagenez ve benzeri karmaşık yapısal yeniden düzenlenme fenomenleri verilmektedir. Bu tip yapıların hücre kaderi üzerine büyük etkilerini çeşitli hastalıklarda görmekteyiz. Özellikle kanserin başlıca oluşum mekanizması üzerine etkileri bilim çevrelerinde büyük yankı uyandırmıştır. Bu alanda elde edilebilecek ipuçları sayesinde bir hücrenin kanserleşme süreci daha iyi anlaşılabilir. Kanser araştırmalarında Kromoanagenez örneğinde olduğu gibi, genomun yeniden organizasyonu ve yapısal varyasyonları üzerine yoğunlaşarak, genom mühendisliğine dayanan yeni tedavi ve teşhis seçenekleri geliştirilebilecektir.

5. Kaynakça

Aguilera, A. ve Gómez-González, B. (2008). Genome instability: A mechanistic view of its causes and consequences. *Nature Reviews Genetics*, 9(3), 204–217. doi:10.1038/nrg2268

Arlt, M. F., Wilson, T. E. ve Glover, T. W. (2012). Replication stress and mechanisms of CNV formation. *Current Opinion in Genetics and*

Development, 22(3), 204–210. doi:10.1016/j.gde.2012.01.009

Baca, S. C., Prandi, D., Lawrence, M. S., Mosquera, J. M., Romanel, A., Drier, Y., ... Garraway, L. A. (2013). Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*, 153(3), 666–677. doi:10.1016/j.cell.2013.03.021

Bertelsen, B., Nazaryan-Petersen, L., Sun, W., Mehrjouy, M. M., Xie, G., Chen, W., ... Tümer, Z. (2016). A germline chromothripsis event stably segregating in 11 individuals through three generations. *Genetics in Medicine*, 18(5), 494–500. doi:10.1038/gim.2015.112

Chouard, T. (2010). Revenge of the hopeful monster. *Nature*, 463(7283), 864–867. doi:10.1038/463864a

Ciavarrá, G. ve Zacksenhaus, E. (2011). Multiple pathways counteract cell death induced by RB1 loss: Implications for cancer. *Cell Cycle*, 10(10), 1533–1539. doi:10.4161/cc.10.10.15520

Crasta, K., Ganem, N. J., Dagher, R., Lantermann, A. B., Ivanova, E. V., Pan, Y., ... Pellman, D. (2012). DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature*, 482(7383), 53–58. doi:10.1038/nature10802

De Pagter, M. S., Van Roosmalen, M. J., Baas, A. F., Renkens, I., Duran, K. J., Van Binsbergen, E., ... Kloosterman, W. P. (2015). Chromothripsis in healthy individuals affects multiple protein-coding genes and can result in severe congenital abnormalities in offspring. *American Journal of Human Genetics*, 96(4), 651–656. doi:10.1016/j.ajhg.2015.02.005

Eldredge, N. (2014). APPENDIX: Punctuated Equilibria: An Alternative to Phyletic Gradualism. Time Frames. doi:10.1515/9781400860296.193

Feuk, L., MacDonald, J. R., Tang, T., Carson, A. R., Li, M., Rao, G., ... Scherer, S. W. (2005). Discovery of human inversion polymorphisms by comparative analysis of human and chimpanzee DNA sequence assemblies. *PLoS Genetics*, 1(4), 0489–0498. doi:10.1371/journal.pgen.0010056

Forment, J. V., Kaidi, A. ve Jackson, S. P. (2012). Chromothripsis and cancer: Causes and consequences of chromosome shattering. *Nature Reviews Cancer*, 12(10), 663–670. doi:10.1038/nrc3352

- Fridman, J. S. ve Lowe, S. W. (2003). Control of apoptosis by p53. *Oncogene*, 22(56 REV. ISS. 8), 9030–9040. doi:10.1038/sj.onc.1207116
- Fukami, M., Shima, H., Suzuki, E., Ogata, T., Matsubara, K. ve Kamimaki, T. (2017). Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline. *Clinical Genetics*, 91(5), 653–660. doi:10.1111/cge.12928
- Ghavi-Helm, Y., Jankowski, A., Meiers, S., Viales, R. R., Korb, J. O. ve Furlong, E. E. M. (2019). Highly rearranged chromosomes reveal uncoupling between genome topology and gene expression. *Nature Genetics*, 51(8), 1272–1282. doi:10.1038/s41588-019-0462-3
- Goldschmidt, R. (1915). The material basis of evolution. *Nature*, 95(2385), 550–551. doi:10.1038/095550b0
- GOLDSCHMIDT, R. B. (1951). Chromosomes and genes. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 16, 1–11. doi:10.1101/SQB.1951.016.01.003
- Gonzalez-Sandoval, A. ve Gasser, S. M. (2016). On TADs and LADs: Spatial Control Over Gene Expression. *Trends in Genetics*, 32(8), 485–495. doi:10.1016/j.tig.2016.05.004
- Gould, S. J. ve Eldredge, N. (1993). Punctuated equilibrium comes of age. *Nature*, 366(6452), 223–227. doi:10.1038/366223a0
- Gu, H., Jiang, J. hui, Li, J. ying, Zhang, Y. nan, Dong, X. sheng, Huang, Y. yu, ... Chen, Z. (2013). A Familial Cri-du-Chat/5p Deletion Syndrome Resulted from Rare Maternal Complex Chromosomal Rearrangements (CCRs) and/or Possible Chromosome 5p Chromothripsis. *PLoS ONE*, 8(10). doi:10.1371/journal.pone.0076985
- Hadi, K., Yao, X., Behr, J. M., Deshpande, A., Xanthopoulos, C., Tian, H., ... Imielinski, M. (2020). Distinct Classes of Complex Structural Variation Uncovered across Thousands of Cancer Genome Graphs. *Cell*, 183(1), 197–210.e32. doi:10.1016/j.cell.2020.08.006
- Haffner, M. C., Aryee, M. J., Toubaji, A., Esopi, D. M., Albadine, R., Gurel, B., ... Yegnasubramanian, S. (2010). Androgen-induced TOP2B-mediated double-strand breaks and prostate cancer gene rearrangements. *Nature Genetics*, 42(8), 668–675. doi:10.1038/ng.613
- Heng, H. H. Q. (2009). The genome-centric concept: Resynthesis of evolutionary theory. *BioEssays*, 31(5), 512–525. doi:10.1002/bies.200800182
- Heng, H. H. Q., Liu, G., Stevens, J. B., Bremer, S. W., Ye, K. J., Abdallah, B. Y., ... Ye, C. J. (2011). Decoding the genome beyond sequencing: The new phase of genomic research. *Genomics*, 98(4), 242–252. doi:10.1016/j.ygeno.2011.05.008
- Hoelzer, G. A., Smith, E. ve Pepper, J. W. (2006). On the logical relationship between natural selection and self-organization. *Journal of Evolutionary Biology*, 19(6), 1785–1794. doi:10.1111/j.1420-9101.2006.01177.x
- Holland, A. J. ve Cleveland, D. W. (2012). Chromoanagenesis and cancer: Mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nature Medicine*, 18(11), 1630–1638. doi:10.1038/nm.2988
- Huang, Y., Jiang, L., Yi, Q., Lv, L., Wang, Z., Zhao, X., ... Shi, Q. (2012). Lagging chromosomes entrapped in micronuclei are not “lost” by cells. *Cell Research*, 22(5), 932–935. doi:10.1038/cr.2012.26
- Iliakis, G., Murmann, T. ve Soni, A. (2015). Alternative end-joining repair pathways are the ultimate backup for abrogated classical non-homologous end-joining and homologous recombination repair: Implications for the formation of chromosome translocations. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 793, 166–175. doi:10.1016/j.mrgentox.2015.07.001
- Jones, M. J. K. ve Jallepalli, P. V. (2012). Chromothripsis: Chromosomes in Crisis. *Developmental Cell*, 23(5), 908–917. doi:10.1016/j.devcel.2012.10.010
- Kass, E. M., Moynahan, M. E. ve Jasin, M. (2016). When Genome Maintenance Goes Badly Awry. *Molecular Cell*, 62(5), 777–787. doi:10.1016/j.molcel.2016.05.021
- Kinsella, M., Patel, A. ve Bafna, V. (2014). The elusive evidence for chromothripsis. *Nucleic Acids Research*, 42(13), 8231–8242. doi:10.1093/nar/gku525
- Korb, J. O. ve Campbell, P. J. (2013, 14 Mart). Criteria for inference of chromothripsis in cancer genomes. *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2013.02.023

- Leibowitz, M. L., Zhang, C. Z. ve Pellman, D. (2015). Chromothripsis: A New Mechanism for Rapid Karyotype Evolution. *Annual Review of Genetics*, 49, 183-211. doi:10.1146/annurev-genet-120213-092228
- Liu, B., Conroy, J. M., Morrison, C. D., Odunsi, A. O., Qin, M., Wei, L., ... Wang, J. (2015). Structural variation discovery in the cancer genome using next generation sequencing: Computational solutions and perspectives. *Oncotarget*, 6(8), 5477-5489. doi:10.18632/oncotarget.3491
- Liu, G., Stevens, J. B., Horne, S. D., Abdallah, B. Y., Ye, K. J., Bremer, S. W., ... Heng, H. H. (2014). Genome chaos: Survival strategy during crisis. *Cell Cycle*, 13(4), 528-537. doi:10.4161/cc.27378
- Liu, P., Erez, A., Nagamani, S. C. S., Dhar, S. U., Kołodziejska, K. E., Dharmadhikari, A. V., ... Bi, W. (2011). Chromosome catastrophes involve replication mechanisms generating complex genomic rearrangements. *Cell*, 146(6), 889-903. doi:10.1016/j.cell.2011.07.042
- Liu, S., Kwon, M., Mannino, M., Yang, N., Renda, F., Khodjakov, A. ve Pellman, D. (2018). Nuclear envelope assembly defects link mitotic errors to chromothripsis. *Nature*, 561(7724), 551-555. doi:10.1038/s41586-018-0534-z
- Luijten, M. N. H., Lee, J. X. T. ve Crasta, K. C. (2018). Mutational game changer: Chromothripsis and its emerging relevance to cancer. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 777, 29-51. doi:10.1016/j.mrrev.2018.06.004
- Lupiáñez, D. G., Spielmann, M. ve Mundlos, S. (2016). Breaking TADs: How Alterations of Chromatin Domains Result in Disease. *Trends in Genetics*, 32(4), 225-237. doi:10.1016/j.tig.2016.01.003
- Lupski, J. R. (2007). Structural Variation in the Human Genome. *New England Journal of Medicine*, 356(11), 1169-1171. doi:10.1056/nejmcibr067658
- Lupski, J. R. (2015). Structural variation mutagenesis of the human genome: Impact on disease and evolution. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56(5), 419-436. doi:10.1002/em.21943
- Ly, P., Teitz, L. S., Kim, D. H., Shoshani, O., Skaletsky, H., Fachinetti, D., ... Cleveland, D. W. (2017). Selective y centromere inactivation triggers chromosome shattering in micronuclei and repair by non-homologous end joining. *Nature Cell Biology*, 19(1), 68-75. doi:10.1038/ncb3450
- Maier, C. A. ve Wilson, R. K. (2012). Chromothripsis and human disease: Piecing together the shattering process. *Cell*, 148(1-2), 29-32. doi:10.1016/j.cell.2012.01.006
- Malhotra, D. ve Sebat, J. (2012). CNVs: Harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*, 148(6), 1223-1241. doi:10.1016/j.cell.2012.02.039
- Mardin, B. R., Drainas, A. P., Waszak, S. M., Weischenfeldt, J., Isokane, M., Stütz, A. M., ... Korbel, J. O. (2015). A cell-based model system links chromothripsis with hyperploidy. *Molecular Systems Biology*, 11(9), 828. doi:10.15252/msb.20156505
- Masset, H., Hestand, M. S., Van Esch, H., Kleinfinger, P., Plaisancié, J., Afejar, A., ... Vermeesch, J. R. (2016). A Distinct Class of Chromoanagenesis Events Characterized by Focal Copy Number Gains. *Human Mutation*, 37(7), 661-668. doi:10.1002/humu.22984
- McDermott, D. H., Gao, J. L., Liu, Q., Siwicki, M., Martens, C., Jacobs, P., ... Murphy, P. M. (2015). Chromothriptic cure of WHIM syndrome. *Cell*, 160(4), 686-699. doi:10.1016/j.cell.2015.01.014
- Morishita, M., Muramatsu, T., Suto, Y., Hirai, M., Konishi, T., Hayashi, S., ... Inazawa, J. (2016). Chromothripsis-like chromosomal rearrangements induced by ionizing radiation using proton microbeam irradiation system. *Oncotarget*, 7(9), 10182-10192. doi:10.18632/oncotarget.7186
- Notta, F., Chan-Seng-Yue, M., Lemire, M., Li, Y., Wilson, G. W., Connor, A. A., ... Gallinger, S. (2016). A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature*, 538(7625), 378-382. doi:10.1038/nature19823
- Passerini, V., Ozeri-Galai, E., De Pagter, M. S., Donnelly, N., Schmalbrock, S., Kloosterman, W. P., ... Storchová, Z. (2016). The presence of extra chromosomes leads to genomic instability. *Nature Communications*, 7(1), 1-12. doi:10.1038/ncomms10754

- Pellestor, F. (y.y.). Chromothripsis : methods and protocols, 367. . Aguilera, A. ve Gómez-González, B. (2008). Genome instability: A mechanistic view of its causes and consequences. *Nature Reviews Genetics*, 9(3), 204–217. doi:10.1038/nrg2268
- Pellestor, F. (2019). Chromoanagenesis: Cataclysms behind complex chromosomal rearrangements. *Molecular Cytogenetics*, 12(1), 1–12. doi:10.1186/s13039-019-0415-7
- Pellestor, F. ve Gatinois, V. (2018). Chromoanasythesis: Another way for the formation of complex chromosomal abnormalities in human reproduction. *Human Reproduction*, 33(8), 1381–1387. doi:10.1093/humrep/dey231
- Pellestor, F. ve Gatinois, V. (2020, 28 Ocak). Chromoanagenesis: A piece of the macroevolution scenario. *Molecular Cytogenetics. BioMed Central*. doi:10.1186/s13039-020-0470-0
- Pellestor, F., Gatinois, V., Puechberty, J., Geneviève, D. ve Lefort, G. (2014). Chromothripsis: Potential origin in gametogenesis and preimplantation cell divisions. A review. *Fertility and Sterility*, 102(6), 1785–1796. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.09.006
- Rausch, T., Jones, D. T. W., Zapatka, M., Stütz, A. M., Zichner, T., Weischenfeldt, J., ... Korbel, J. O. (2012). Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell*, 148(1–2), 59–71. doi:10.1016/j.cell.2011.12.013
- Rode, A., Maass, K. K., Willmund, K. V., Lichter, P. ve Ernst, A. (2016). Chromothripsis in cancer cells: An update. *International Journal of Cancer*, 138(10), 2322–2333. doi:10.1002/ijc.29888
- Rubin, M. A., Maher, C. A. ve Chinnaiyan, A. M. (2011). Common gene rearrangements in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(27), 3659–3668. doi:10.1200/JCO.2011.35.1916
- Shen, M. M. (2013). Chromoplexy: A New Category of Complex Rearrangements in the Cancer Genome. *Cancer Cell*, 23(5), 567–569. doi:10.1016/j.ccr.2013.04.025
- Shlien, A. ve Malkin, D. (2009). Copy number variations and cancer. *Genome Medicine*, 1(6). doi:10.1186/gm62
- So, A., Le Guen, T., Lopez, B. S. ve Guirouilh-Barbat, J. (2017). Genomic rearrangements induced by unscheduled DNA double strand breaks in somatic mammalian cells. *FEBS Journal*, 284(15), 2324–2344. doi:10.1111/febs.14053
- Stankiewicz, P. ve Lupski, J. R. (2010). Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annual Review of Medicine*, 61, 437–455. doi:10.1146/annurev-med-100708-204735
- Stephens, P. J., Greenman, C. D., Fu, B., Yang, F., Bignell, G. R., Mudie, L. J., ... Campbell, P. J. (2011). Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell*, 144(1), 27–40. doi:10.1016/j.cell.2010.11.055
- Terradas, M., Martín, M. ve Genescà, A. (2016). Impaired nuclear functions in micronuclei results in genome instability and chromothripsis. *Archives of Toxicology*, 90(11), 2657–2667. doi:10.1007/s00204-016-1818-4
- Terradas, M., Martín, M., Tusell, L. ve Genescà, A. (2010). Genetic activities in micronuclei: Is the DNA entrapped in micronuclei lost for the cell? *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 705(1), 60–67. doi:10.1016/j.mrrev.2010.03.004
- Theißen, G. (2006). The proper place of hopeful monsters in evolutionary biology. *Theory in Biosciences*, 124(3–4), 349–369. doi:10.1016/j.thbio.2005.11.002
- Theißen, G. (2009). Saltational evolution: Hopeful monsters are here to stay. *Theory in Biosciences*, 128(1), 43–51. doi:10.1007/s12064-009-0058-z
- Tommerup, N. (1993). Mendelian cytogenetics. Chromosome rearrangements associated with mendelian disorders. *Journal of Medical Genetics*, 30(9), 713–727. doi:10.1136/jmg.30.9.713
- Tubio, J. M. C. ve Estivill, X. (2011). Cancer: When catastrophe strikes a cell. *Nature*, 470(7335), 476–477. doi:10.1038/470476a
- Van Binsbergen, E., Hochstenbach, R., Giltay, J. ve Swinkels, M. (2012). Unstable transmission of a familial complex chromosome rearrangement. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158 A(11), 2888–2893. doi:10.1002/ajmg.a.35580
- Venkatesan, S., Natarajan, A. T. ve Hande, M. P. (2015). Chromosomal instability-mechanisms and consequences. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 793, 176–184. doi:10.1016/j.mrgentox.2015.08.008

Vogelstein, B., Lane, D. ve Levine, A. J. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, 408(6810), 307–310. doi:10.1038/35042675

Weckselblatt, B., Hermetz, K. E. ve Rudd, M. K. (2015). Unbalanced translocations arise from diverse mutational mechanisms including chromothripsis. *Genome Research*, 25(7), 937–947. doi:10.1101/gr.191247.115

Willis, N. A., Rass, E. ve Scully, R. (2015). Deciphering the Code of the Cancer Genome: Mechanisms of Chromosome Rearrangement. *Trends in Cancer*, 1(4), 217–230. doi:10.1016/j.trecan.2015.10.007

Xu, B., Sun, Z., Liu, Z., Guo, H., Liu, Q., Jiang, H., ... Shao, C. (2011). Replication stress induces micronuclei comprising of aggregated DNA double-strand breaks. *PLoS ONE*, 6(4), e18618. doi:10.1371/journal.pone.0018618

Ye, C. J., Stilgenbauer, L., Moy, A., Liu, G. ve Heng, H. H. (2019). What Is Karyotype Coding and Why Is Genomic Topology Important for Cancer and Evolution? *Frontiers in Genetics*, 10, 1082. doi:10.3389/fgene.2019.01082

Zepeda-Mendoza, C. J. ve Morton, C. C. (2019). The Iceberg under Water: Unexplored Complexity of Chromoanagenesis in Congenital Disorders. *American Journal of Human Genetics*, 104(4), 565–577. doi:10.1016/j.ajhg.2019.02.024

Zhang, C. Z., Leibowitz, M. L. ve Pellman, D. (2013). Chromothripsis and beyond: Rapid genome evolution from complex chromosomal rearrangements. *Genes and Development*, 27(23), 2513–2530. doi:10.1101/gad.229559.113., ... Gallinger, S. (2016). A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature*, 538(7625), 378–382. doi:10.1038/nature19823

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. / Prof. Dr.
İstanbul Üniversitesi -
Cerrahpaşa
hozsari@iuc.edu.tr

Geliş Tarihi: 29.07.2021

Kabul Tarihi: 04.08.2021

Received Date: 29.07.2021

Accepted Date: 04.08.2021

Anahtar Kelimeler:

Değer, ekosistem, paydaş,
sağlık kazanımı, yeni iş
modeli.

Keywords:

Value, ecosystem, stakeholder,
health gain, new business
model.

Değer Temelli Sağlık Hizmeti

S. Haluk ÖZSARI

Özet

Sağlığa değer biçmenin bileşenleri; kişisel değer, teknik değer, tahsis değeri ve sosyal değer olarak sıralanabilir.

Sağlık hizmetine ihtiyacı olanların kendi hedeflerinin karşılanması kişisel değer olarak tanımlanabilir. Teknik değer kavramı, kaynakların ulaştırdığı en iyi sağlık kazanımı olarak açıklanabilir. Tahsis değeri, sağlıkla ilgili kaynakları, sağlık hizmetine ihtiyacı olanlara dağıtmak olarak ifade edilebilir. Sağlıkla ilgili yapılan müdahalenin toplum açısından önemini vurgulayan sosyal değer kavramı, toplumun bu müdahaleye olan katılım ve bağlılığına katkısını da ifade etmektedir.

Dünya deneyiminde en sık kullanılan alan bazı ilaçlarda geri ödeme modelidir. Pilot uygulamalarla gelişme ve yeni iş modeline ihtiyaç, taraflarla risk paylaşımı, başarı ölçütlerinin izleme değerlendirmesi için dijitalizasyon gereği olarak sıralanabilir.

Value-Based Healthcare

S. Haluk ÖZSARI

Abstract

Components of valuing health; personal value, technical value, allocation value and social value.

Meeting the goals of those who need health care can be defined as a personal value. The concept of technical value, which can be explained as the best health gain achieved by resources. Allocation value can be expressed as distributing health-related resources to those who need health care. The concept of social value, emphasizing the importance of the health intervention for the society, also expresses the contribution of the society to the participation, and commitment of this intervention.

There are different examples of value-based health care implemented in different countries. The most frequently used area in the world experience is the reimbursement model for some drugs.

The most commonly used area in world experience is the reimbursement model for some drugs. Development with pilot applications and the need for a new business model, risk sharing with the parties, and digitalization for the monitoring evaluation of success criteria can be listed as the need.

1. Giriş

2000'li yılların ilk çeyreğinden bu yana sağlık hizmetlerinde yeni bir kavram gündeme gelmiştir ve bazı ülkelerde aşamalı bir biçimde uygulamalara başlanmıştır. Sürecin başlangıcı, kavramın Gray tarafından 2001 yılında dile getirilmesine dayanır. Fulford, 2004'te Oxford Üniversitesi'nde "Kanıt Dayalı Tıp; Değer Bazlı Tıp ve Farklı Açılardan Değerler" adlı çalışma yapmıştır. 2006 yılında, İngiltere'de National Health Services (NHS) tarafından Toplum Değerleri Yıllık Raporu'nda değer temelli sağlık hizmeti yer almış ve takiben Gray 2007'de "How To Get Better Value Healthcare" adlı kitabını bu konuya ayırmıştır. ABD Ulusal Bilimler Akademisi 2007 Raporu'nda konuya ağırlık verilmiş ve Potter 2010'da New England Journal of Medicine'da "Değer Temelli Sağlık Hizmeti = Harcanan Her Dolar Karşılık Elde Edilen Sağlık Kazanımı" yayını ile süreci özetlemiştir.

Harvard Üniversitesi'nden Prof. Goldman, 2016 yılında Acıbadem Üniversitesi Sağlık Politikaları Merkezi açılış panelinde değer temelli sağlık hizmeti olarak adlandırılan kavramın, kalite ve memnuniyet çıktıları takibiyle hasta deneyimi, kişi başı sağlık hizmet maliyetleri ve toplum sağlığına yoğunlaştığını vurgulamıştır. Kişi başı sağlık hizmeti maliyetini vurgulama amacının maliyetleri azaltmak olmadığını belirten Goldman, gerçekte odaklanılan konunun, kaynak tasarrufu yerine kaynakların en iyi nasıl kullanılacağına değerlendirilmesi olduğunu ifade etmiştir. Sağlığa değer biçmek; girdilere değil sonuçlara dayalı belirlendiği için ölçüm sunulan hizmetin miktarıyla değil elde edilen sonuçlarla yapılmaktadır, dolayısıyla süreç ile ilgili iyileştirmeler sonuçları etkilemedikçe değer olarak bir katkıda bulunmamaktadır. 360 derece yöntemiyle, odağında hastanın olduğu, ilgili tüm paydaşların süreçte yer aldığı, değer katıcı iyi uygulamalar hedeflenmektedir. Böylelikle sağlık sistemlerinde; maliyetten değere dönüşen, uygulanan tedavinin sonuçta yaşam kalitesinde neyi değiştirdiğinin sorgulandığı, dolayısıyla

yalnızca bir model değil farklı modelleri içeren hizmet basamakları arası koordinasyondan oluşan bir ekosistem ortaya konulmaktadır.

2. Bileşenler

Gelinen noktada, değer temelli sağlık hizmeti; sistemde kökten bir değişimi, hastaya sorumluluk vermeyi, hizmetin sunumundan tedarik ve finansmanına kadar tüm aşamalarda çıktıları odaklı, bütüncül bakışla "değer" hedefli bakışı temel almaktadır. Sonuçta birçok alt bileşenden oluşan yeni bir ekosistem doğmaktadır. Bu sistemin en önemli bileşenleri; kişisel değer, teknik değer, tahsis değeri ve sosyal değer olarak sıralanabilir.

Sağlık hizmetine ihtiyacı olanların kendi hedeflerinin karşılanması kişisel değer olarak tanımlanabilir. Özünde kalitenin yer aldığı bu hedefler arasında; sağlık hizmetinin verilmesi ile ihtiyaç, tercih ve öncelik olarak hasta merkezlilik sıralanabilir. Bireyin hasta olması gerekmez, kendi sağlığını koruma ve geliştirme boyutunda bakıldığında, kişinin kendi sağlığını yönetmesi için kazandırılan her türlü bilgi ve beceri kişisel değer kapsamında düşünülmelidir. ABD'de 2010 yılında Başkan Obama döneminde yayınlanan "Affordable Care Act" federal yasası genel sağlık sigortasını getirmiştir. Başkan Trump döneminde kaldırılan, Başkan Biden'ın tekrar yürürlüğe koyduğu bu yasa, sağlık finansmanı ile birlikte kişinin sağlığını yönetme sorumluluğunu da gündeme getirmektedir. Kişisel değer kavramıyla kişinin sağlığını koruma ve geliştirme ile hasta olduğunda hastalığını yönetme konusunda yapması gerekenlerle doğrudan ilişkilidir.

İkinci önemli bileşen, teknik değer kavramıdır. Sağlık ekonomisinde teknik değer, genel ekonomideki verimlilik ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Verimlilik, en az girdiyle en fazla çıktıya ulaşma anlamına gelir.

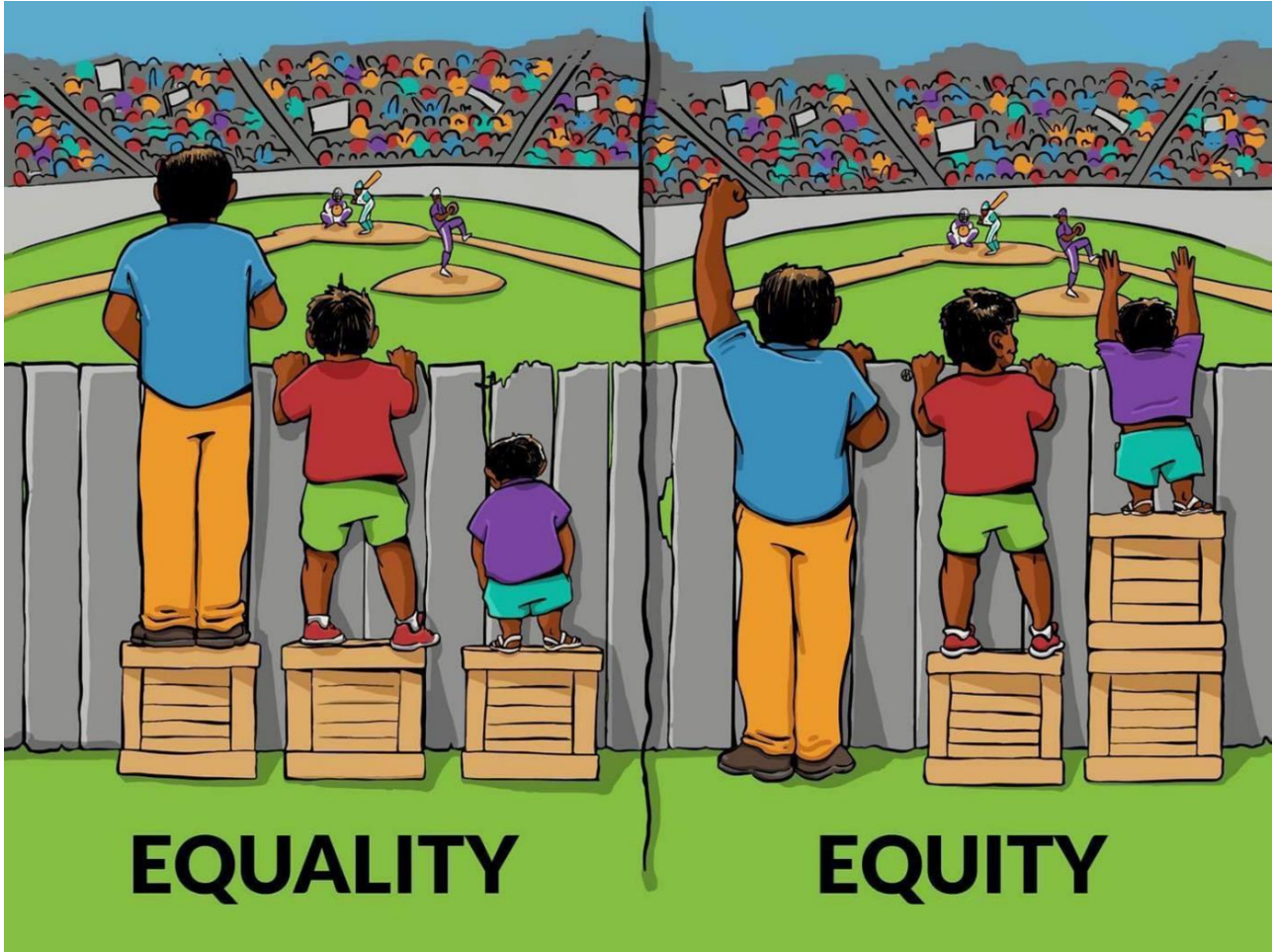
Sağlık alanında çıktı, diğer alanlarda olduğu gibi, her zaman somut bir biçimde ölçülemeyebilir. Bu ölçümlemede, QALY veya

DALY kısaltmaları ile bilinen kaliteye ve engelliliğe uyarlanmış yaşam yılları hesaplamaları esas alınır. Örnek olarak, ilaçla veya ameliyatla yapılabilecek herhangi bir tedaviyle, hastanın yaşam kalitesi veya engellilik düzeyindeki değişim belirlenmektedir. Dolayısıyla, sağlık ekonomisi açısından teknik değer, yapılan sağlık müdahalesi sonucunda kaynakların ulaştırdığı en iyi sağlık kazanımı olarak açıklanabilir. Özetlemek gerekirse, bu kavram; işi doğru yapmak olarak da ifade edilir.

Ekosistemin diğer önemli bir alt başlığı ise tahsis değeridir. Tahsis etmek, ayırmak, belirli bir kaynağı belirli bir işin kullanımına sunmak anlamında kullanılır. Bu kavram, sağlıkla ilgili kaynakları, sağlık hizmetine ihtiyacı olanlara dağıtmak olarak ifade edilebilir. Bu kavramın açıklanmasında hakkaniyet yani adil olma ölçüsü dikkate alınmalıdır. Hakkaniyet, bir başka tanımla da, ihtiyaç bağlamında eşitliktir. Yani; ihtiyacı olana, ihtiyacı olduğu kadar, ihtiyacı olduğu zaman hizmet vermektir. Hakkaniyeti, çok kullanılan bir yaklaşımla ifade etmek mümkündür. 2016 yılında, Angus Maguire'nin Interaction Institute for Social Change'de yayınlanan görseline göre; üç kişiden ikisinin bir gösteriyi izlemeye boyu yetmediğinde, bu boy engelinin aşılması için iki kişinin ayaklarının altına izlemelerine yetecek kadar yükseklik desteği konulmaktadır. Sonuç olarak, üç kişinin tamamı

gösteriyi izlemekte ve böylelikle eşitlikle hakkaniyet arasındaki fark belirgin bir şekilde gösterilebilmektedir. Yani tahsis değeri, sağlık hizmetine ihtiyacı olanlara hakkaniyetli kaynak dağılımı sağlamaktır. Bir önceki bileşen olan teknik verimlilik kavramında özetlenen kelimelerle ifade etmek gerekirse, doğru işi yapmaktır.

Değer temelli sistemi ekosistem olarak tanımlamakta kullanılan en kapsayıcı kavram, özünde bir bakış ve yaklaşımı da simgeleyen sosyal değer kavramıdır. Sağlıkla ilgili yapılan müdahalenin toplum açısından önemini vurgulayan sosyal değer kavramı, toplumun bu müdahaleye olan katılım ve bağlılığına katkısını da ifade etmektedir. İşte bu yüzden de, ekosistem kapsamında sıralanan bu dört bileşen içinde en kapsamlısı olarak düşünülür. Çünkü, özellikle sağlık alanında yapılan bir müdahalenin toplum tarafından değerli bulunmaması, o müdahalenin etkilerini de olumsuz etkileyecektir. Özellikle sağlık gibi, kamunun düzenleme sorumluluğunun sorgulandığı ve sosyal boyutu sürekli önemsenen hizmet alanlarında sosyal değer, politika yapıcılar ve karar vericiler için öncelikli olmaktadır.

Resim 1. Angus Maguire'nin Interaction Institute for Social Change'de yayınlanan görsel

3. Dünya Örnekleri

Değer temelli sağlık hizmetinin farklı ülkelerde uygulanan farklı örnekleri bulunmaktadır. Dünya deneyiminde en sık kullanıldığı alan bazı ilaçlarda geri ödeme modelidir. Son yıllarda, Batı Avrupa ve ABD'de, sağlık sistemlerinde geri ödemedeki ilaçlar için belirlenen sonlanım ölçütlerine göre ödemenin türü, miktarı konusunda değişiklikler yapılmıştır.

En sık rastlanan uygulama, kullanılan ilacın beklenen sonlanım ölçütünü karşılamaması durumunda, maliyetinin firma tarafından karşılanmasıdır. 2015 yılında kâr amacı gütmeyen bir sağlık sigortası ile bir ilaç üreticisi arasında yapılan anlaşma ile kolesterol düşürücü bir ilaç için klinik çalışmalarda elde edilen sonuçların gerçek kullanımda elde edilmemesi halinde sigorta şirketine geri ödeme bulunma taahhüt

edilmiştir. 2017 yılında aynı ilaç için anlaşma daha da genişletilmiş ve firmanın ilacı kullanırken kalp krizi ya da inme geçiren her hasta için geri ödeme yapması şeklinde bir anlaşmaya dönüşmüştür.

Diğer bir ABD örneğinde, 2015 yılında ABD'de Federal Hükümet 65 yaş üstü ABD vatandaşları sağlık hizmetlerini finanse eden kamusal sağlık sigortası yapılanması olan Medicare, MACRA 2015 adıyla bilinen değerlendirme ve ödeme yönteminde değişiklik yaparak (Medicare B Planı), 2019 yılından itibaren uygulamaya başlamıştır. Buna göre; hekimler, kalite, kaynak kullanımı, klinik uygulamada anlamlı değişim, elektronik sağlık kayıtlarını kullanma düzeyleri gibi belirli özelliklere göre, bu program kapsamındaki hekimlere ödenecek miktarın diğerlerinden yüksek olması uygulamasına başlamıştır. Bilgiler kamuya açık olmakta, hekim ya da hastane tercihi yapacak hastalar hekim ya da hastanenin

sonlanım ölçütlerinden haberdar olarak seçimini yapmaktadır.

Avrupa'dan bir örnek ise, Finlandiya'da ve Almanya'da uygulanarak olumlu sonuçlar alınmış olan Michael Porter ve Elizabeth Teisberg tarafından 2006 yılında önerilen modeldir. Bu modelde; mevcut sağlık sistemlerinin değişen koşullara uyum sağlamadığı, sağlanan hizmetler ve uzmanlıklar çerçevesinde örgütlendiği, değer bazlı sistemin ise hasta ve sağlık durumu çerçevesinde olması gerektiği raporlanmaktadır. Örgütlenme modelindeki yenilik, sağlık kurumlarının Entegre Uygulama Birimleri (Integrated Practice Units) kurmasıdır. Bu bağlamda, migren için Almanya'da kurulan West German Headache Center, Almanya'nın sağlık sigortası kuruluşu ile Essen Üniversite Hastanesi işbirliğinde, uzmanlık alanları etrafında değil hasta etrafında örgütlenmiştir.

4. Sonuç

Değer temelli sağlık hizmetinin yaygınlaşması sağlık hizmetindeki ilgili tüm tarafların iş yapma kültürlerinde ciddi boyutlarda değişikliklere yol açacaktır. Bu değişiklikler, sıralanan örneklerden de anlaşılacağı üzere, bazı kritik karar noktalarında yoğunlaşmayı da beraberinde getirecektir. Bunlar arasında;

- Zamana, pilot uygulamalarla gelişmeye ve yeni iş modeline ihtiyaç duyulması,
- Sağlık sistemindeki tüm taraflarla risk paylaşımı,
- Başarı ölçütleri ve bunların eşik değerlerinin tespiti,
- İzleme değerlendirme için bilgi akışı, elektronik sağlık kaydı, dijitalizasyon gereği

ilk akla gelenler olarak sıralanabilir. Ancak bu noktalara dikkat edildiği ölçüde, değer temelli sağlık hizmetinin amacına ulaşmasını sağlayabilecektir.

5. Kaynakça

Davis K, Neese K, Sood A. Amgen And Harvard Pilgrim Agree To First Cardiovascular Outcomes-Based Refund Contract For Repatha® (Evolocumab) (May 02, 2017). "<https://www.prnewswire.com/news-releases/amgen-and-harvard-pilgrim-agree-to-first-cardiovascular-outcomes-based-refund-contract-for-repatha-evolocumab-300449826.html>" adresinden elde edildi.

Blumenthal D, Abrams M, Nuzum R. The affordable care act at 5 years. N Engl J Med. 2015;372(25):2451-8. doi: 10.1056/NEJMp1503614. Epub 2015 May 6.

Defining Value. In: "Value Based Healthcare" (2019). Report of the Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). European Commission. "https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/expert_panel/docs/024_defining-value-vbhc_en.pdf" adresinden elde edildi.

Goldman D (2016). U.S. Institute of Medicine Healthcare Delivery Framework, Acıbadem Üniversitesi Sektör Buluşması 1. İstanbul . <https://www.acibadem.edu.tr/doc/TheFutureInQualityAndSafety.pdf> adresinden elde edildi

Implementing Value-based Pricing for Pharmaceuticals. In: The UK (2020). "<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.455.9856&rep=rep1&type=pdf>" adresinden elde edildi.

Maguire A (2016). Interaction Institute for Social Change. "<https://interactioninstitute.org/illustrating-equality-vs-equity/>" adresinden elde edildi.

Neuman, D (2019). What are the ways MACRA has changed in 2019? May 30th, 2019. "<https://www.elationhealth.com/healthcare-innovation-policy-news-blog/macra-2019/>" adresinden elde edildi.

Özsarı SH (2018). Değer Temelli Yönetim Anlayışının Sağlık Yönetimindeki Yeri. Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Dergisi, 1(2):6-9.

Özsarı SH (2017). Bölüm 7: Sağlık Finansmanı ve Harcamaları, Sağlık Kurumları Yönetimi-I, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayın No: 3511, Açıköğretim

Fakültesi Yayın No: 2346, ISBN: 978-975-06-2123-9, 2017:157-74.

Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med. 2010;363(26):2477-81. doi: 10.1056/NEJMp1011024. Epub 2010 Dec 8.

Tatar M (2018). Sağlık Hizmetlerinde Değer Bazlı Ödeme: Nasıl bir Örgütlenme? Sağlık Ekonomisi ve Politikası. "https://mehtaptatarsaglikekonomisi.com/2018/02/15/saglik-hizmetlerinde-deger-bazli-odeme-nasil-bir- orgutlenme-1/" adresinden elde edildi.

İletişim / Correspondence:

¹ Dr. / PhD.

TÜSEB Türkiye Sağlık
Politikaları Enstitüsü
elif.islek@tuseb.gov.tr

² Dr. / PhD.

TÜSEB Türkiye Sağlık
Politikaları Enstitüsü
yonca.ozatkan@tuseb.gov.tr

³ Uzm. / MSc.

S.B. Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hst.
mkardelenbilir@gmail.com

⁴ Dr. / PhD.

TÜSEB Türkiye Sağlık
Politikaları Enstitüsü
hakan.ari@tuseb.gov.tr

⁵ Uzm. / MSc.

huseyincelik65@yahoo.com

⁶ Prof. Dr. / Prof. Dr.

TÜSEB Türkiye Sağlık
Politikaları Enstitüsü
hhy@tuseb.gov.tr

Geliş Tarihi: 26.07.2021

Kabul Tarihi: 18.08.2021

Received Date: 26.07.2021

Accepted Date: 18.08.2021

Anahtar Kelimeler:

Pandemi, COVID19, Sağlık
politikası, Pandemi stratejileri

Keywords:

Pandemic, COVID19, Health
Policy, Pandemic strategies

Türkiye’de COVID-19 Pandemisi Yönetimi ve Sağlık Politikası Stratejileri

Elif İŞLEK¹, Yonca ÖZATKAN², Merve Kardelen BİLİR³,
Hakan Oğuz ARI⁴, Hüseyin ÇELİK⁵, Hasan Hüseyin YILDIRIM⁶

Özet

Salgın hastalıklar özellikle pandemiler sağlık sistemi ve diğer sektörler üzerinde büyük bir baskı oluşturmaları sebebiyle karar vericiler için en zorlu mücadele alanlarından biridir. Tarihte birçok pandemi ile karşılaşan insanlık son olarak 2019 yılının Aralık ayında Çin’de başlayan COVID-19 pandemisi ile mücadele etmek durumunda kalmıştır. Küresel boyutta yaşanan COVID-19 pandemisine maruz kalan ülkeler çok çeşitli önlem, politik karar ve stratejileri uygulamaya koymuşlardır. Bu çalışmada Türkiye’de COVID-19 pandemisi süresince sağlık sistemi bağlamında alınan önlemler, salgına yanıtta kullanılan politik stratejiler sekiz ana başlık altında incelenerek değerlendirilmiş ve ileriye yönelik öneriler sunulmuştur.

COVID-19 Pandemic Management in Turkey and Health Policy Strategies

Elif İŞLEK¹, Yonca ÖZATKAN², Merve Kardelen BİLİR³,
Hakan Oğuz ARI⁴, Hüseyin ÇELİK⁵, Hasan Hüseyin YILDIRIM⁶

Abstract

Contagious, especially pandemics are the most challenging areas of struggle for decision makers, put great pressure on the health system and other sectors. Humanity, which has faced many pandemics in history, had to fight the COVID-19 pandemic, which started in China in December 2019. Countries exposed to the global COVID-19 pandemic have implemented a wide variety of measures, political decisions and strategies. In this study, the measures taken in the context of the health system during the COVID-19 pandemic in Turkey, the political strategies used in the response to the epidemic were examined and evaluated under eight main headings, and future suggestions were presented.

1. Giriş

Salgın hastalıklar, özellikle pandemiler sağlık sistemi ve diğer sektörler üzerinde büyük bir baskı oluşturması sebebiyle karar vericiler için en zorlu mücadele alanlarından birini oluşturmaktadır. Tarihte birçok pandemi ile karşılaşan insanlık son olarak 2019 yılının Aralık ayında Çin'de başlayarak Ocak 2020'den itibaren hızlı bir şekilde uluslararası yayılım gösteren COVID-19 pandemisi ile mücadele etmek durumunda kalmıştır (Ali vd., 2020; Li vd., 2020; Rothan ve Byraredy, 2020; Lai vd., 2020).

Pandemi sebebiyle 30 Ağustos 2021 tarihi itibarı ile 217.544.609 kişi enfekte olmuş, 4.520.118 kişi ise hayatını kaybetmiştir. Eldeki verilere göre salgının en çok etkilediği ülkelerin başında sırayla Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Hindistan, Brezilya, Fransa, Rusya, Türkiye ve Birleşik Krallık (BK) gelmektedir (Tablo 1) (Worldometer, 2021). Nüfus, gelir düzeyi, demografik yapı, yapılan test sayısı, sağlık sistemi kapasitesi, aşınlanma, alınan önlemler gibi pek çok değişkene bağlı olan vaka ve ölüm sayısı ülkelere göre değişkenlik göstermektedir.

Sağlık sistemlerini zorlayan ve küresel boyutta yaşanan COVID-19 pandemisine maruz kalan ülkeler çok çeşitli önlem, politik karar ve stratejileri uygulamaya koymuşlardır. Ülkelerin almış olduğu önlemler dört ana grupta toplanabilir. Birinci grupta, salgının yayılımını yavaşlatmak amacıyla uygulanan zorunlu maske kullanımı, sosyal mesafe kuralı, test kapasitesinin artırılması, takip sistemi kurulması ve sürveyans uygulaması yer almaktadır. İkinci grupta, yurt içi ve yurt dışı seyahat kısıtlaması ve sosyal etkinliklerin iptali gibi önlemlerin olduğu söylenebilir. Üçüncü grup, ekonomik olarak ülkeleri oldukça zorlayan okulların ve işyerlerinin geçici olarak kapatılması ve sokağa çıkma yasağı vb. önlemlerdir. Son olarak, ülkelerin sağlık sistemlerinin kapasitesini korumak ve geliştirmek için aldığı sağlık sistemine yönelik "özel" önlemler bulunmaktadır (Pueyo, 2020). Dört grupta ele alınan bu önlemlerin ülkeden ülkeye zamanlaması,

kapsamı ve etkileri noktasında farklılık gösterdiği belirtilebilir.

Öncelikle pandeminin başladığı Çin'de salgınla mücadelede bir dizi çok sert önleme başvurulmuştur. Birçok eyalette "Birinci Derece Acil Müdahale" durumuna geçilerek, toplu taşımalar askıya alınmış ve toplumsal karantina süreçleri başlatılmıştır. Ayrıca iki yeni hastane hızla inşa edilmiş, (BBC, 2020; Wu ve McGoogan, 2020) 30.000'den fazla sağlık çalışanı Wuhan şehri ve Hubei Eyaletindeki diğer şehirlere gönderilmiştir (Li vd., 2020). İnternet hastaneleri çevrimiçi konsültasyon ve danışmanlık hizmeti sağlamıştır (Sun vd., 2020). Enfekte kişilerin tespiti ve takibinin yanı sıra teması azaltmak için alınan önlemlerin denetimi ve uygulanması konusunda yapay zekâ, büyük veri, 5G teknolojileri, insansız hava araçları, tanı kitleri, sağlık barkotları, robotlar vb. yenilikçi teknolojiler kullanılmıştır (Shaw vd., 2020).

Kısa sürede hızla artan vakalar mevcut sağlık sisteminin kapasitesini zorlaması sebebiyle çok fazla ölüme neden olmuş ve daha yaşlı nüfusa sahip ülkelerde bu durum ciddi sonuçlara ulaşmıştır. İtalya'daki salgının geldiği nokta bu açıdan önemlidir. İtalya'da bir sağlık krizine dönüşen mevcut durumun, yıllardır süregelen parçalı sağlık sistemi, mali kesintiler, yanlış özelleştirme politikaları ve sağlık sistemini gerekli insan kaynağı ve teknik altyapıdan yoksun bırakmanın doğal bir sonucu olduğu değerlendirilmektedir (Cesari ve Proietti 2020; Saglietto vd., 2020).

Birleşik Krallık'ta ilk vaka Şubat ayının sonunda doğrulanmıştır ve vaka sayısı Mart ayı içerisinde hızlı bir yükseliş göstermiştir. Ancak, diğer ülkelerin kısıtlama önlemlerinin aksine Britanya hükümeti tarafından uygulanacak olan ilk model "kitle bağışıklığı" (herd immunity) olarak ifade edilmiştir. Kitle bağışıklığı, yeterli sayıda insanın popülasyonda yayılan bir hastalığa karşı bağışıklık kazandığı durumu tanımlayan bir epidemiyolojik kavramdır. Salgının bu senaryoda daha hızlı sona ereceği, genç nüfustaki bağışıklığın popülasyonu korumanın bir yolu olduğu, yaşlı nüfusun kısmi izolasyona tabi tutulacağı ve yıkıcı bir ikinci dalga

daha iyi yönetileceği savunulmuştur. Ancak 16 Mart'ta bu modelin uygulanması durumunda mevcut sağlık sisteminin kapasitesinin yetersiz kalacağı ve ölüm sayılarının artacağı bilimsel bir rapor sonucu anlaşılmış ve politika değiştirilmiştir (Ferguson vd., 2020).

Birçok Avrupa Birliği ülkesi gerek demografik benzerlikleri gerekse sağlık sistemlerinin benzerliği sebebiyle İtalya ve İngiltere'ye benzer tablo- larla karşı karşıya kalmıştır. Avrupa Birliği 17 Mart'tan sınırlarını birlik dışı ülkelere kapatmıştır. Ancak 18 Mart'ta ulaşılan ölüm sayısı-yla Avrupa'nın pandeminin yeni merkezi olduğu ve birli-ğin salgınla mücadelede geç kaldığı yorumu Av-rupa Komisyonu Başkanı tarafından ifade edilmiş- tir.

Almanya düşük seyreden ölüm oranıyla diğer Avrupa ülkeleri arasında dikkati çekmektedir. Uzmanlar tarafından Almanya'daki bu tabloda üç faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Bun- ların birincisi, salgında ilk aşamada etkilenenlerin yaş profilinin diğer ülkelerden daha genç olması- dır. Daha önce kronik rahatsızlığı olmayan daha genç hastaların hastalıktan sağ çıkma olasılığının yaşlı hastalara göre çok daha yüksek olduğu bilin- mektedir. İkinci husus yapılan test sayısının yük- sekliğidir; krizin ilk haftasından itibaren haftada yaklaşık 160.000 test yapıldığı ve test kapasitesi- nin artırıldığı vurgulanmaktadır. Birçok şehirde hastanelere veya diğer alanlara yakın bir şekilde test bölmeleri hızla kurulmuştur; bazı federal eya- letlerde de test istasyonları devreye girmiştir. Son olarak sağlık sistemindeki genel hastane, yoğun bakım yatak sayısı ve solunum cihazı sayısı diğer Avrupa ülkelerine kıyasla daha yüksektir. Salgının başlangıcında, Almanya'nın 28.000 yoğun bakım yatağı olduğu; bu sayının 40.000'e kadar yükseltil- diği ve mevcut solunum cihazı sayısının da 10.000 kadar artırıldığı bilinmektedir (Buck, 2020; Cha- zan, 2020; Şimşek, 2020).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise Mart ayı sonuna kadar salgın bütün eyaletlere yayılmış- tır. 30 Ağustos itibari ile vaka sayısı 39.672.109'a ulaşan ABD, pandeminin merkez üssü haline

gelmiştir (Worldometer, 2021). Pandemi başlangı- cında, ABD'de yapılan test sayısı ve hızı diğer ülke- lerin rakamları göz önüne alındığında yavaş olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca Federal sağlık yöne- ticileri kendi bölgelerindeki hastaneler için koru- yucu ekipman, tıbbi malzeme, test kiti ve diğer ge- rekli malzemeler konusunda eksiklikler yaşandığı- nı bildirmişlerdir. ABD sağlık sistemi farklı mo- dellerin birlikte kullanıldığı karma bir sistemdir ve sağlık hizmetleri sunumu hem hükûmet tarafın- dan federal, eyalet ve yerel düzeyde hem de özel sektör tarafından parçalı bir yapı içerisinde sunul- maktadır (Smith ve Medalia, 2015). Sağlık sistem- lerinin sınındığı ve kamu sağlığını inceleyen poli- tikaların uygulanması gerektiği vurgulanan bu sal- gına, Amerikan sağlık sisteminin "hazırlıksız" ola- rak yakalandığı değerlendirilmektedir. Salgına ce- vap verebilme hızı, kapasitesi, kapsayıcılığı, farklı etnik ve sosyal sınıftan kişilerin ve dezavantajlı grupların hizmete erişimi ve alınan önlemlerin ye- tersizliği noktasında eleştirilmektedir (Ağartan, 2020; Aubrey, 2020; Dyer, 2020; Hagemann, 2020; Tartak ve Khidir, 2020; The Lancet, 2020).

Salgının başlangıcında hızlı yanıt oluşturma- yan ülkelere ölüm oranları oldukça yüksek sey- retmiştir. Ancak zamanla mücadele önlemlerinin artırılması ve özellikle de aşılamanın başlamasıyla kritik hasta ve ölüm oranlarında düşüş başlamış- tır.

İlk COVID-19 vaka bildiriminin 11 Mart 2020'de yapıldığı Türkiye'de 7 Temmuz 2021 tarihi itibari ile 5.454.763 vaka tespit edilmiştir. Dünya gene- linde ölüm oranının 2,16 olduğu pandemide Tür- kiye'deki ölüm oranı 0,92'dir (Worldometer, 2021). Pandemi ile mücadele kapsamında yürütülen ça- lışmalar ilk vaka bildiriminin çok öncesinde başla- tılmıştır. 10 Ocak 2020'de Koronavirüs Bilimsel Danışma Kurulu oluşturularak alınacak önlemler konusunda stratejiler belirlenmiştir.

Bu çalışmada Türkiye'de COVID-19 pandemisi süresince sağlık sistemi bağlamında alınan önlem- ler, salgına yanıtta kullanılan politik stratejiler se- kiz ana başlık altında incelenerek değerlendirilmiş ve ileriye yönelik öneriler sunulmuştur.

Tablo 1. 30 Ağustos 2021 Tarihi İtibari ile COVID-19 Vaka Sayısı En Çok Olan 15 Ülke

Ülke	Vaka Sayısı	Kritik Hasta Sayısı	Ölüm Sayısı	Ölüm Oranı	Aşılama*
Dünya	217.544.609	113.633	4.520.118	2,08	-
ABD	39.672.109	25.44	654.715	1,65	%52
Hindistan	32.767.749	8.944	438.589	1,34	%10
Brezilya	20.741.815	8.318	579.330	2,79	%28
Rusya	6.901.152	2.300	182.429	2,64	%25
Birleşik Krallık	6.757.650	982	132.485	1,96	%63
Fransa	6.746.283	2.270	114.308	1,69	%58
Türkiye	6.366.438	633	56.458	0,89	%43
Argentina	5.173.531	2.747	111.383	2,15	%30
İran	4.960.744	7.886	107.151	2,16	%9,3
Kolombiya	4.905.258	8.155	124.811	2,54	%29
İspanya	4.847.298	1.685	84.146	1,74	%69
İtalya	4.534.499	548	129.146	2,85	%60
Endonezya	4.079.267	-	132.491	3,25	%13
Almanya	3.945.540	1.068	92.653	2,35	%60
Meksika	3.335.700	4.798	258.165	7,74	%26

Kaynak: Worldometer (2021); *Ourworldindata (2021): Aşılması tamamlanan kişi oranı

2. COVID-19 Yönetiminde Sağlık Politikası Stratejileri

2.1. Sağlık Yönetimi ve Liderlik

Sağlık hizmetleri yatırımı ve önceki olaylardan edinilen deneyim önemli olsa da COVID-19 gibi küresel pandemiye yanıt vermek, birden fazla düzeyde ve birden fazla paydaş arasında eşgüdüm gerektirmektedir (Sharma vd., 2021). Cumhurbaşkanlığı hükümet sisteminin sağladığı çevikliğin de etkisiyle Türkiye'nin, COVID-19 pandemisinin yönetiminde güçlü bir liderlik ve yönetim örneği sergilediği söylenebilir. Bu bağlamda salgının kontrol altına alınması amacıyla alınacak kararlar ve uygulama süreçlerinde Cumhurbaşkanlığının liderliğinde bilimsel danışma kurulu, Cumhurbaşkanlığı Kabinesi, Sağlık Bakanlığı, yerel ve taşra yönetimlerinin eşgüdümü ile hareket edilmiştir. Alanında önde gelen akademisyenlerden oluşan bilimsel danışma kurulunca alınan kararlar Cumhurbaşkanlığı kabinesine taşınmış ve bilimin pandemi sürecini yönlendirmesi sağlanmıştır (Topaloğlu, 2021). Böylece salgının başında alınan sınır kapılarının kapatılması, pandemi hastanelerinin

oluşturulması, 65 yaş üzeri bireylerin önceliklendirilmesi, kamu misafirhanelerinin sağlık personelinin kullanımına ayrılması gibi hızlı kararlar ve önemler sayesinde Türkiye, pandemi ile en geç tanışan ülkelerden biri olmuştur.

Pandemi sürecinde her düzeydeki sağlık yöneticisi, pandemiyle baş edebilmek, tehditlerden korunmak ve değişimin getirdiği fırsatlardan yararlanmak için birtakım yönetsel stratejiler geliştirmek ve uygulamak zorunda kalmıştır (İ. Şahin, 2021). Küresel çapta salgına hazırlıksız yakalanan birçok ülkede yaşlıların huzurevlerinde ölüme terk edilmesi, hastaneye bahçelerinde, parklarda hasta tedavi edilmesi gibi görüntüler Türkiye'de yaşanmamıştır.

Halk sağlığı konularında halkın doğru bilgilendirilmesi, bilinçlendirilmesi ve etki oluşturulması özellikle salgın hastalık dönemlerinde çok daha fazla önem arz etmektedir (Tosyalı ve Sütçü, 2016). Sürecin başından itibaren Cumhurbaşkanı Recep Tayyip Erdoğan, düzenli olarak yapmış olduğu ulusa sesleniş konuşmaları ile, Sağlık Bakanı Dr. Fahrettin Koca ise Koronavirüs Bilimsel Danışma Kurulu toplantılarının ardından yapmış

olduğu basın toplantıları aracılığıyla kamuoyunu sürekli bilgilendirmiştir.

Pandemi ile birlikte, sahanın gereksinim ve beklentilerine uygun merkezi yönetim kararlarının hızlı bir şekilde alınarak uygulamaya geçilmesi, önem ve önceliği daha iyi anlaşılan bir husus olarak yerini almıştır. Bu noktada özellikle sağlık bilimi alanında veri toplama ve analiz yeteneği arttıkça, proaktif politika geliştirme yeteneğinin de artacağı düşünülmektedir.

Etkili bir yönetişimde kurumlar arası ilişkileri, karşılıklı hak ve yükümlülükleri tanımlayan mevzuat düzenlemelerine ihtiyaç bulunmaktadır. COVID-19 süreciyle birlikte ortaya çıkan yeni gereksinimler, öncelikler ve yapılandırmalar göz önünde bulundurularak yapılacak mevzuat düzenlemelerinin sürekliliği önem arz etmektedir.

2.2. İnsan Kaynakları

Türkiye’de COVID-19 salgınının kontrol altına alınmasında ve bazı ülkelerde görüldüğü gibi yıkıcı sonuçlara yol açmamasında etkili olan en güçlü alanlardan biri sahip olduğu nitelikli sağlık insangücüdür. Haziran 2020 itibarıyla Türkiye’de toplam sağlık sektörü çalışanı sayısı 1.101.417 olup bunun 167.960’ı hekim ve 214.888’i hemşirelerden oluşmaktadır (Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020). COVID-19 nedeniyle iş yükü katlanmış bazı sağlık tesislerinde, sağlık personeli ihtiyacı ciddi oranda artmıştır. Bu ihtiyaca çözüm üretebilmek adına öncelikle Tıpta Uzmanlık Sınavında başarılı olmuş asistanların atama süreçleri hızlandırılarak ivedilikle görevlerine başlamaları sağlanmıştır. Bu kapsamda pandemi sürecinde atama usul ve esaslarına göre 90.000’i aşkın yeni personel istihdamı sağlanarak personelin sağlık hizmet sunumuna bir an önce dâhil olması sağlanmıştır (Biten, 2021).

Uluslararası istatistiklerle karşılaştırıldığında niceliksel olarak bir azlık söz konusu olsa da iyi yetişmiş ve motive sağlık insangücünün verimli kullanımı sayesinde tanı, tedavi ve bakım hizmetleri, filyasyon ve süreyans süreçleri başarılı bir şekilde yürütüldüğü değerlendirilmektedir.

Pandemide en riskli ve en korunması gereken grup sağlık çalışanlarıdır. Türk Toraks Derneği tarafından Aralık 2020 ve Ocak 2021 döneminde gerçekleştirilen anket çalışmasına göre COVID-19’a yakalanan sağlık çalışanlarının oranının %57,4 ve Türkiye’de COVID-19 nedeniyle ölen her 74 kişiden 1’inin sağlık çalışanı olduğu bildirilmektedir (Türk Toraks Derneği, 2021).

Sağlık insangücü politika ve planlamalarının COVID-19 pandemisi gibi yüksek düzey risk ve kriz yönetimi gerektiren durumlara hazırlıklı olacak şekilde orta ve uzun vadeli yapılmasının gerekli olduğu değerlendirilmektedir.

2.3. Halk Sağlığı

Türkiye sağlık sistemi, diğer bileşenlerine ek olarak sahip olduğu güçlü birinci basamak sağlık hizmetleri (aile hekimliği sistemi başta olmak üzere) sayesinde COVID-19 pandemi sürecini daha etkili ve verimli bir şekilde yönetebilmiştir.

Vaka bildirimini sonrasında kaynağın ve etkenin belirlenmesine yönelik yapılan saha çalışması anlamına gelen filyasyonun (Sağlık Bakanlığı, 2018) ve bulaşıcı hastalıklarda yayılmayı önlemek için bir hastalığa maruz kalmış kişilerle temas eden bireyleri tanımlama, değerlendirme ve yönetme süreci olan temaslı takibinin (WHO, 2020) salgının kontrol edilmesinde önemi büyüktür. Türkiye’de COVID-19 salgınına yıkıcı sonuçlara ulaşmadan, kontrol altında tutulması amacıyla özellikle birinci basamak sağlık hizmeti çalışanlarından oluşan temaslı takibi ve filyasyon ekipleri (TTFE) oluşturulmuştur. Bu sayede izolasyon ve karantina önlemleri hızlıca alınabilmektedir.

Türkiye’de 81 ilde bir koronavirüs vakası tespit edildiğinde, söz konusu kişinin iş ve aile bilgileri otomatik olarak Sağlık Bakanlığının elektronik takip sistemine düşmektedir. Bu noktada TTFE harekete geçmekte ve en az üç kişiden oluşan TTFE vaka ortaya çıkar çıkmaz 48 saat boyunca tarama yapmaktadır. Doğrudan adrese ulaşan ekipler her yeni vakada hastalığa karşı yeni bir ağ kurmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2020).

Salgının başlangıcından Mart 2021 tarihine kadar TTFE kapsamında ülke genelinde filyasyon çalışmaları 23.165 ekiple 37.000'i aşkın personel görev yapmaktadır (Biten, 2021). Salgın boyutuna ulaşan bulaşıcı hastalıklarla mücadelede ve salgının yönetilmesinde en önemli araçlardan biri de güçlü bir süveyans sistemidir. Tanı konulan ilk vakadan itibaren hastalıkla ilgili tüm verileri toplamak, kayıt altına almak, analiz etmek, değerlendirmek ve raporlamak anlamına gelen süveyans sistemleri (Sağlık Bakanlığı, 2018), yetkililere gerekli bilgileri anında sağlayarak salgınla mücadele için ne tür önlemler alınması gerektiği konusunda yol gösterici olacaktır. T.C. Sağlık Bakanlığı'nca Bulaşıcı Hastalıklar Süveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde 22 Nisan'da yapılan değişiklikle COVID-19, bildirim esas bulaşıcı hastalıklar listesine eklenmiştir.

Şiddetli salgınları tahmin etme, sağlık hizmetlerini buna göre planlama, aynı zamanda bir pandemiye hazırlıklı olmada süveyans sistemleri önemli bir yere sahiptir (WHO, 2018). Bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde ulusal ve uluslararası boyutta süveyans mekanizmalarının önemi, tüm ülkelerin ortak mücadele verdiği COVID-19 pandemisinde bir kez daha görülmüştür. Gerek COVID-19, gerekse önümüzdeki dönemlerde karşı karşıya kalınabilecek diğer pandemilere karşı hazırlıklı olabilmek amacıyla tüm ülkelerde ortak dili konuşabilen süveyans mekanizmalarının kurulması gerekmektedir. Bu sistemlerin kurulmasında gelişmiş bilgi teknolojilerinden, dijital uygulamalardan ve yapay zekâ uygulamalarından en üst düzeyde yararlanarak olası ve kesin vakalara dair verilerin doğru bir şekilde bilgiye dönüştürülmesi, analiz edilmesi, yorumlanması ve raporlanması önem arz etmektedir.

Solunum yolu ile bulaşan COVID-19 gibi salgınlara mücadelede bağışıklama en önemli faktördür. COVID-19 pandemisinde tüm dünyada aşılama çalışmalarının başlaması ile kritik hasta ve ölüm oranlarının düştüğü gözlemlenmiştir. Türkiye'de 30 Ağustos 2021 tarihi itibarı ile toplam yapılan aşı sayısı 93.377.256, 1. doz uygulanan kişi

sayısı 47.955.208 ve 2. doz uygulanan kişi sayısı 36.792.263'tür (Sağlık Bakanlığı, 2021).

Gelecekte de COVID-19 benzeri salgın risk ve krizlerini etkili bir şekilde yönetebilmek için var olan güçlü aile hekimliği sisteminin, sağlıklı hayat merkezleri uygulaması ile daha yakından entegre edilerek, bireyin tanı ve tedavisinden çok; önleyici ve koruyucu tedaviye yönelik uygulamalara eğilim göstermesinin sağlanması ve bu amaçla GSS geri ödeme mekanizmasında gerekli düzenlemelerin yapılmasının faydalı olacağı değerlendirilmektedir. Ayrıca bireyin gerek koruyucu sağlık gerek tanı, tedavi ve finansman süreçlerinde öz sorumluluğunu sağlayacak, sosyal önlemler ile yasal yaptırımların kombinasyonundan oluşan bir hukuki düzenleme ihtiyacı da önem arz etmektedir.

2.4. Küresel Sağlık

Bu salgın sadece sağlık sistemlerini değil, aynı zamanda uluslararası tedarik zincirini de hazırlıklı olma ve dayanıklılık açısından test etmiştir. Uluslararası dayanışmayı oldukça önemseyen Türkiye, kesintisiz işlemesi gereken uluslararası tedarik akışını da desteklemiştir. Bu bağlamda Türkiye, kişisel koruyucu ekipmanlar ve hibeler sağlayarak ve 65 ülkeye özel ithalat-ihracat izni vererek 80'den fazla ülke ile bazı Uluslararası Örgütlere desteğini göstermiştir. Buna ek olarak, birçok ülkenin ihtiyaçları T.C. Sağlık Bakanlığı'na bağlı Uluslararası Sağlık Hizmetleri A.Ş. (USHAŞ) aracılığıyla karşılanmaktadır (Alp Meşe, 2020).

Uluslararası ticareti kolaylaştırmak için de yeni önlemler alan Türkiye, temel gıda, ilaç ve kişisel koruyucu ekipmanların uluslararası tedarikine daha fazla katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. Ek olarak yabancı hastaları tedavi için kabul etmeye başlayan Türkiye, risk değerlendirmesine bağlı olarak bazı ülkelere uluslararası uçuşları başlatmayı planlamıştır (Alp Meşe, 2020).

2.5. Sağlık Hizmet Sunumu

Türkiye'de COVID-19 pandemisinin yönetiminde birinci basamaktan üçüncü basamak sağlık hizmetlerine kadar her düzeydeki birimlerin ve

sağlık personelinin eşgüdümlü çalışması sayesinde sağlık hizmet sunumunda başarılı bir yönetim sergilenmiştir. Hastalığın tanısının erken konulması, test kapasitenin artırılması, hastanın ve temaslıların izole edilmesi, ilaçların filyasyon ekipleri tarafından hastaların evlerine teslim edilerek tedaviye erken başlanması, filyasyon ekipleri ve aile hekimlerince durumlarının günlük olarak takip edilmesi salgınla mücadelede kritik başarı anahtarı olarak görülmektedir (Tekin, 2021).

Zaman zaman eleştiri konusu olan, Türkiye'deki manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme cihazı sayılarının fazlalığı, özellikle PCR testi ile ilgili şüpheler olduğunda tedaviye erken başlanması açısından pandemi sürecinde avantaja dönüşmüştür. Bununla birlikte, bilimsel danışma kurulunca hazırlanan ve bilimsel yayınlar doğrultusunda sürekli güncellenen tanı, tedavi ve takip kılavuzları, hastaneye yatışı gereken hastaların erken dönemde hastaneye yatırılması, tedavilerinin düzenlenmesi, gerek görülmesi halinde yoğun bakım ünitesine transferinin sağlanmasında önemli fayda sağlamıştır. Bazı Avrupa ülkelerinin aksine Türkiye'de salgının başında dahi sağlık kurumları ve sağlık çalışanlarının konuyla ilgili yeterli bilgiye başvuracak bir kaynağa sahip olmaları büyük avantaj sağlamıştır (Özlü, 2021).

Sağlık hizmet sunum kapasitesinin artırılmasına yönelik olarak Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğüne pandemi döneminde 13 kamu hastanesi ve 21 ek bina hizmete alınmış, ilave 5.500 servis yatağı, 6.100 erişkin yoğun bakım yatağı, 700 ara yoğun bakım yatağı, 3.300 hasta başı monitörü, 1.500 yüksek basınç oksijen cihazı, 800 milyon kişisel koruyucu ekipman temin edilmiştir (Köş, 2021). Böylelikle, pek çok ülkede tecrübe edilen hastaneye kabul edilemeyen, sedyelerle hastane bahçelerinde kalan, mekanik ventilatör desteği alamayan hasta görüntüleri Türkiye'de yaşanmamıştır (Özlü, 2021).

2.6. Sağlık Ekonomisi ve Finansmanı

Türkiye, 2008 yılında hayata geçirilen Genel Sağlık Sigortası (GSS) kapsamında sosyal güvence sahibi olup olmamasına bakılmaksızın ülkede yaşamakta olan tüm vatandaşlara ve göçmenlere COVID-19 ile ilişkili tüm tanı, tedavi ve takip hizmetleri, yoğun bakım tedavisi de dahil olmak üzere ücretsiz sağlamıştır, sağlamaya da devam etmektedir.

Pandemi ile başlayan süreçte en temel ihtiyacın, artan sosyal devlet politika uygulamalarının finansmanında ortaya çıkacağı öngörülebilir. Sağlık sistemlerinin finansmanında kullanılmakta olan vergi ya da prim kaynaklarının azalması, sigorta sistemlerinin finansmanını da derinden etkileyecektir. Ülkemiz açısından bu durum, devletin primlerini ödemek zorunda kalacağı kitleyi de önemli ölçüde artıracaktır. Bu kapsamda geliştirilecek en önemli politika, ekonominin büyümesini sağlayacak uygulamaların devreye alınması, buna yönelik olarak dünya pazarını hedefleyen, sanayi, tarım ve hizmetler alanında üretimin, verimliliğin ve rekabet edebilirliğin artırılması olacaktır.

Pandemi sonrası sağlık sistemlerinin en çok zorlanacağı alanlardan birinin de finansman olacağı belirtilebilir. Gerek istihdamdaki ve ücretlerdeki gerekse kamu gelirlerindeki düşüş, buna karşın sağlık harcamalarında aynı düzeyde düşüş olmaması, finansman sıkıntısının en temel gerekçelerini oluşturacaktır.

Finansman sistemi sorunlarını çözmek için öncelikle GSS primlerinin aktüeryal hesabının yapılarak yeni prim oranlarının yıllık bazda ayarlanabileceği bir yasal alt yapı ve aktüeryal sistem kurgulanabilir. Katılım payları gözden geçirilerek, bireyin öz sorumluluğuna sahip çıkmasını destekleyecek katkı payı uygulamalarına geçilebilir.

2.7. Sağlık Endüstrisi

COVID-19 salgını süresince gerek Çin'de gerek Avrupa ülkelerinde yoğun bakım ünitelerinde artan solunum cihazı ihtiyacı, Türkiye'nin bu konuda erken adım atarak yerli solunum cihazı üretimine

hız vermesini sağlamıştır. 2020 Mart ayı başında Sağlık Bakanlığı ile Sanayi ve Teknoloji Bakanlığının koordinasyonunda özel sektör işbirliğiyle geliştirilen yerli solunum cihazının seri üretimine geçilmiştir (Anadolu Ajansı, 2020a; Dünya Gazetesi, 2020). Öncelikle şehir hastanelerinde kullanılmaya başlanan yerli solunum cihazı oldukça başarılı bulunmuştur. 2020 Mayıs sonu itibarıyla 1000'in üzerinde yerli solunum cihazı ihraç edilmiştir (TRT Haber, 2020).

COVID-19 pandemi süreci, yerli ve milli aşı üretiminin önemini bir kez daha göstermiştir. Salgınla mücadelede en önemli basamak olan aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları tüm dünya ile birlikte Türkiye'de de hızla başlatılmıştır. Bu bağlamda TÜSEB bünyesinde Aşı Enstitüsü kurulmuş ve oluşturulan Aşı Bilim Kurulu çalışmalarına başlamıştır. Ek olarak TÜSEB bu süreçte; ilaç geliştirme, tıbbi cihaz ve biyomalzeme, tanı kiti, aşı geliştirme alanlarında proje iş birliği çağrılarını çıkarmıştır (TÜSEB, 2020). Diğer taraftan TÜBİTAK koordinasyonunda yedi farklı aşı projesi ile hem kimyasal hem de biyoteknolojik yöntemlerin uygulanacağı yedi farklı ilaç geliştirme projesi yürütülmektedir (Anadolu Ajansı, 2020b).

Türkiye'de yeni koronavirüsün (SARS-CoV-2) izolasyonunun başarılı şekilde gerçekleştirildiği bildirilmiştir (Pavel ve diğ., 2020). İzolasyon çalışmasının ardından Türkiye'de ilk kez yerli ve milli inaktif aşı geliştirilmesine başlanmıştır. Ticari ismi TURKOVAC olarak belirlenen aşının Faz 3 çalışmaları 21 Haziran 2021 tarihinde başlatılmış olup, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) ve Erciyes Üniversitesi iş birliğiyle 30 merkezde devam etmektedir. Faz aşamalarının başarıyla sonuçlanmasının ardından aşının seri üretimine geçileceği duyurulmuştur (Anadolu Ajansı, 2021). Türkiye'de COVID-19'a karşı 14 yerli aşı geliştirme çalışması yürütülmekte olup, bunların yedisi TÜSEB, yedisi TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir (DHA, 2021).

Bu süreç ek olarak maske, dezenfektan, eldiven ve tulum gibi basit kişisel koruyucu ekipman üretiminin ne denli gerekli olduğunu da

göstermiştir. Bu anlamda daha önce de ifade edildiği üzere Türkiye yerli ve milli üretimiyle kendine yeterli olduğu gibi dünyanın çoğu ülkesine de yardımda bulunmuştur. Gelecekte de Türkiye'nin bu potansiyeli daha da geliştirilerek ihracatın artırılması önem arz etmektedir.

Türkiye'nin COVID-19'la mücadelesinde attığı en önemli adımlardan biri de yerli tanı kitinin geliştirilerek kullanılmaya başlanması olmuştur. Türkiye'de portföylerinde patentli teknoloji bulunan 10 yerli firma COVID-19 tanı kiti üretmekte olup, bir kısmı ihraç edilmektedir (Sanayi Gazetesi, 2020; Patent Effect, 2020).

Sağlık hizmetleri alanında ampirik tıp uygulamalarından, kişisel tıp uygulamalarına yönelik önemli bir geçiş söz konusudur. Bu bağlamda gerek ilaç ve gerekse tıbbi cihaz alanında mobil sağlık uygulamalarının da desteği ile gerekli teşvik mekanizmalarını da kullanarak dünya pazarını hedefleyen üretim sürecine geçilebilir. Genetik ve biyoteknoloji alanında meydana gelen gelişmeler sonucu kişiselleştirilmiş tedaviye yönelik olarak "plazma fraksinasyon" benzeri kamu alım garantisi verilen projelerin hayata geçirilmesi sağlanmalıdır. Hatta bu tür projelere Ar-Ge aşamasında verilecek teşvikler ile entegre edilen bir yapının kurulması önem arz etmektedir.

2.8. Sağlık Turizmi

Son dönemlerde sağlık turizmi giderek önem kazanmaya başlaması ile beraber, sağlık hizmetlerini nitelikli, donanımlı ve deneyimli sağlık insan gücü ve teçhizatla, makul maliyetlerle sunabilen destinasyonlara olan ihtiyaç giderek artmaktadır.

Türkiye'de USHAŞ ve Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yürütülen çalışmalar sonucunda sağlık turizmi portalı devreye sokulmuş, tedavi sonrası takipler için yurtdışı birimleri oluşturulmuş, tescilli sağlık tesisi ve aracı kuruluş sayısı artırılmıştır. Ancak küresel salgın halini alan COVID-19, sağlık turizmi çalışmalarına da sekte vurmuştur. Pandemi sürecinde ülkeler arası geçişlerdeki kısıtlamalardan dolayı, diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de sağlık turizminde

özellikle salgının ilk döneminde ciddi bir azalma olmakla birlikte, 2021 yılından itibaren sağlık turizmi sayısında artış başlamıştır (S.K. Şahin, 2021).

Türkiye'nin COVID-19 ile başarılı mücadelesi ve bu süreçte Avrupa ülkeleri dâhil olmak üzere birçok ülkeye yardım elini uzatması sonucunda ülkenin sunmuş olduğu sağlık hizmetlerinin dünyada bilinirliği artmış ve bu hizmetlerin uluslararası düzeyde nitelikli ve kabul gören hizmetler olduğuna ilişkin olumlu algılar küresel kamuoyunda perçinleşmiştir. Bu olumlu algıyı COVID-19 sonrası dönemde de sürdürülebilir kılabilmek ve Türkiye'yi sağlık turizminde eşsiz bir destinasyon haline getirebilmek için Ar-Ge'ye dayalı yenilikçi, özgün, yaratıcı ve kullanılabilir bilgiye dayalı entegre, bütüncül, bilimsel ve hiyerarşik bir markalaşmayı içeren bir iş modeli çerçevesi ile hareket etmek gerektiği değerlendirilmektedir (Yıldırım, 2020).

3. Sonuç

Şimdiye kadar COVID-19 salgını ile mücadelede ülkelerin farklı yaklaşımlar izlediği gözlenmiştir. Bu farklı yaklaşımların tıbbi tedavi ve hastalık yönetimi sürecinden, ekonomik önlemlere, sosyal kısıtlamalardan kriz yönetimine kadar geniş bir yelpazede olduğu göze çarpmıştır. Ülkelerin ekonomik, sosyal, demografik ve kültürel yapıları ile sağlık hizmet sunum altyapıları gibi çok çeşitli etmenler bu süreçleri etkilemiştir.

Ülkelerin özellikleri ve COVID-19 salgınına karşı sergilediği farklı uygulamalar, her ülkenin süreci farklı yaşamalarına ve farklı sonuçlarla karşı karşıya kalmalarına neden olmuştur. Birçok ülkede sağlık sistemi tıkanmış, sağlık hizmet sunumu altyapıları yetersiz kalmış, risk grupları korunamamış, ölüm oranları beklenenden fazla olmuş, tedavi ve hizmet sağlama konusunda sağlık profesyonelleri etik ikilemlerle karşı karşıya kalmışlardır.

Türkiye, COVID-19 ile mücadelede başta sağlık sektörü olmak üzere genel olarak başarılı bir performans sergilemiştir, sergilemeye de devam etmektedir. Türkiye'de gerek sağlık sektöründe ve

gerekse diğer sektörler aracılığı ile atılan adımlar sayesinde hem vaka bulaşma ve artış hızı kontrol altına alınmış, hem de tanı ve tedavi süreçleri etkin bir şekilde yürütülmüştür. Bu sayede ölüm oranları da oldukça düşük bir düzeyde kalmıştır. COVID-19 pandemi yönetim sürecinde sağlık sektöründe liderlik ve yönetim, sağlık bilgi sistemleri, sağlık finansmanı, sağlıkta insan kaynakları, ilaç ve tıbbi cihazlar, hizmet sunumu, filyasyon, temaslı takibi ve surveyans sistemleri, koruyucu sağlık hizmetleri ve sağlık turizmi gibi alanlarda yoğunlaşmıştır.

Riskler ve krizler her toplum için hem bir tehdit hem de bir fırsattır. COVID-19 salgını süreci ülkelerin kendilerini tanımaları için bir fırsat olarak değerlendirilmeli, gelecek için önlemler alınmalıdır. Sağlık sistemlerinin eksiklikleri, krizlere yanıt verebilirlik durumları, güçlü ve zayıf yönleri detaylı bir şekilde analiz edilerek olası açıklar kapatılmalıdır. Salgının sağlık sistemleri, toplum psikolojisi, eğitim sistemi, ekonomi ve sosyal ilişkiler gibi alanlar üzerindeki etkileri araştırılmalıdır. Bu araştırma sonuçları gelecekte yaşanabilecek benzeri krizlerin yönetilmesinde karar vericilerin kanıta dayalı karar verebilmeleri için ışık tutacaktır.

4. Kaynakça

- Ali, SA, Baloch M., Ahmed, N., Ali, AA., & Iqbal, A. (2020). The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) - An emerging global health threat. *Journal of Infection and Public Health*, 13(4), 644-646.
- Ağartan, T. (2020). Cracks in COVID-19 treatment reveal need to bolster primary care. *The Conversation*. (<https://theconversation.com/cracks-in-COVID-19-treatment-reveal-need-to-bolster-primary-care-135413>, Erişim tarihi: 22.04.2020).
- Alp Meşe, E. (2020). COVID-19 in the caspian region: implications for health policy. Presentation in Caspian Policy Center Zoom Meeting.
- Anadolu Ajansı. (2020a). Türkiye'nin Koronavirüsle Mücadelesine Bilim Kurulu Yön Veriyor. (<https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/turkiye-nin-koronaviruslemucadele-politikasina-bilim>

kurulu-yon-veriyor/1777215, Erişim tarihi: 24.03.2020).

Anadolu Ajansı. (2020b). Milli Eğitim Bakanı Selçuk: Uzaktan Eğitim 30 Nisan'a Kadar Devam Edecek. (<https://www.aa.com.tr/tr/egitim/milli-egitim-bakani-selcukuzaktan-egitim-30-nisana-kadar-devam-edecek/1779414>, Erişim tarihi: 27.03.2020).

Anadolu Ajansı. (2021). Türkiye'nin ilk yerli aşısı TURKOVAC ile bilimsel bilgi teknolojiye dönüştürüldü. (<https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/turkiyenin-ilk-yerli-asisi-turkovac-ile-bilimsel-bilgi-teknolojiye-donusturuldu/2287431>, Erişim tarihi: 29.08.2021).

Aubrey, A. (2020). Who's hit hardest by COVID-19? why obesity, stress and race all matter. NPR. (<https://www.npr.org/sections/healthshots/2020/04/18/835563340/whos-hit-hardest-by-COVID-19-why-obesitystress-and-race-all-matter>, Erişim tarihi: 18.04.2020).

BBC. (2020). Coronavirus: The Hospital Built in a Matter of Days. (<https://www.bbc.com/news/pictures-51280586>, erişim: 02.02.2020).

Biten, AA. (2021). COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlık İnsangücü Politikaları. Türkiye Sağlık Politikaları Zirvesi 2021: COVID-19 Pandemisi ve Sağlık Politikaları. TÜSEB Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü. 24-25 Mart 2021.

Buck, T. (2020). Germany's coronavirus anomaly: high infection rates but few deaths. Financial Times. (<https://www.ft.com/content/c0755b30-69bb-11ea-800d-da70cff6e4d3>, erişim: 20.04.2020).

Cesari, M., & Proietti, M. (2020). COVID-19 in Italy: ageism and decision-making in a pandemic. Journal of the American Medical Directors Association, 21(5), 576.

Chazan, G. (2020). Oversupply of Hospital Beds Helps Germany to Fight Virus. Financial Times. (<https://www.ft.com/content/d979c0e9-4806-4852-a49abbffa9cecf6>, erişim: 12.04.2020).

DHA (Demirören Haber Ajansı). (2021). Yerli aşıda sonbahar hedefi. (<https://www.dha.com.tr/saglik-yasam/yerli-asida-sonbahar-hedefi/haber-1835248>, Erişim tarihi: 28.08.2021).

Dünya Gazetesi. (2020). O solunum cihazının seri üretimine Sağlık Bakanlığı damgayı vuruyor (<https://www.dunya.com/kose-yazisi/o-solunum-cihazinin-seri-uretimine-saglik-bakanligi-damgayi-vuruyor>

cihazinin-seri-uretimine-saglik-bakanligi-damgayi-vuruyor/465908, Erişim tarihi: 27.05.2020).

Dyer, O. (2020). COVID-19: Black people and other minorities are hardest hit in the US. BMJ. (<https://doi.org/10.1136/bmj.m1483>, Erişim tarihi: 18.04.2020).

Ferguson, NM., Laydon, N., Nedjati-Gilani, G. (2020). Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. London: Imperial College COVID-19 Response Team. (<https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College>, Erişim tarihi: 25.04.2020).

Hagemann, H. (2020). New Survey Highlights Racial Disparities In The Coronavirus Pandemic. NPR. (<https://www.npr.org/sections/coronavirus-liveupdates/2020/04/14/834466606/new-survey-highlights-racial-disparities-in-the-coronavirus-pandemic>, Erişim tarihi: 24.04.2020).

Köş, M. (2021). COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlık Hizmetleri Sunumu Politikaları. Türkiye Sağlık Politikaları Zirvesi 2021: COVID-19 Pandemisi ve Sağlık Politikaları. TÜSEB Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü. 24-25 Mart 2021.

Ourworldindata. (2021). Share of people vaccinated against Covid-19. (<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, Erişim tarihi: 30.08.2021).

Özlü, T. (2021). COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlık Hizmetleri Sunumu Politikaları. Türkiye Sağlık Politikaları Zirvesi 2021: COVID-19 Pandemisi ve Sağlık Politikaları. TÜSEB Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü. 24-25 Mart 2021.

Sharma, A., Borah, SB., & Moses, AC. (2021). Responses to COVID-19: the role of governance, healthcare infrastructure, and learning from past pandemics. Journal of Business Research, 122, 597-607.

Lai, CC., Wang, CY., Wang, YH., Hsueh, S., & Hsueh, P. (2020). Global epidemiology of coronavirus disease 2019: disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. International Journal of Antimicrobial Agents, 55(4), 105946.

Li, JY., You, Z., Wang, Q., Zhou, ZJ., Qiu, Y., Luo, R., & Ge, XY. (2020). The epidemic of 2019 novel-

coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes and Infection*. 22(2), 80-85.

Patent Effect. (2020). <https://www.patentefect.com/> Erişim tarihi: 28.05.2020.

Pavel, S. T. I., Yetiskin, H., Aydin, G., Holyavkin, C., Uygut, M. A., Dursun, Z. B., Celik, I., Cevik, C. Ve Ozdarendeli, A. (2020). Isolation and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Turkey. *Plos one*, 15(9), e0238614.

Pueyo, T. (2020). Coronavirus: learning how to dance. *Medium*. (<https://medium.com/@tomas-pueyo/coronavirus-learning-how-to-dance-b8420170203e>, Erişim tarihi: 20.04.2020).

Rothan, H., & Byraredy, SN. (2020). The epi-demiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433.

Saglietto, A., D'Ascenzo, F, Zoccai, GB., & Ferrari, GMD. (2020). COVID-19 in Europe: the Italian lesson. *The Lancet*. 395 (10230): 1110-1111.

Sağlık Bakanlığı. (2018). Bulaşıcı Hastalıklar ile Mücadele Rehberi, 2018/22Genelgesi. (<https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Ek-lenti/27034,bulasicihastaliklarek39189df2-1e9b-4866-8c87-919b02695fd5pdf.pdf?0>, Erişim tarihi: 05.04.2020).

Sağlık Bakanlığı. (2021). Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/> Erişim tarihi: 12.07.2021.

Sağlık Bakanlığı. (2020). Basın Açıklamaları. (<https://www.saglik.gov.tr>, Erişim tarihi: 11.03.2020-30.04.2020).

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2020). Yayınlanmamış Sağlık İstatistikleri, Ankara.

Sanayi Gazetesi. (2020). (<http://www.sanayigazetesi.com.tr/uretim/yerlifirmalardan-tani-kiti-h21681.html>, Erişim tarihi: 28.05.2020).

Shaw, R., Kim, Y., & Hua, J. (2020). Governance, technology and citizen behavior in pandemic: Lessons from COVID-19 in East Asia. *Progress in Disaster Science*, 6, 100090.

Smith, JC., & Medalia, C. (2015). Health Insurance Coverage in the United States: 2014 Current Population Reports Health Insurance. U.S. Department of Commerce Economics and Statistics

Administration. (<https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2015/demo/p60-253.pdf>, Erişim tarihi: 02.04.2020).

Sun, S., Zhen, YK., & Pan, XX. (2020). China Empowers Internet Hospital to Fight Against COVID-19. *Journal of Infection*. (<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.061>, Erişim tarihi: 14.04.2020).

Şahin, İ. (2021). COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlık Yönetimi Politikaları. Türkiye Sağlık Politikaları Zirvesi 2021: COVID-19 Pandemisi ve Sağlık Politikaları. TÜSEB Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü. 24-25 Mart 2021.

Şahin, SK. (2021). COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlık Turizmi Politikaları. Türkiye Sağlık Politikaları Zirvesi 2021: COVID-19 Pandemisi ve Sağlık Politikaları. TÜSEB Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü. 24-25 Mart 2021.

Şimşek, A. (2020). COVID-19: More Recovered in Germany Than Still Infected. *Anadolu Agency*. (<https://www.aa.com.tr/en/europe/COVID-19-more-recovered-in-germany-than-still-infected/1801865>, Erişim tarihi: 12.04.2020).

Tartak, JC., & Khidir, H. (2020). Opinion: U.S. Must Avoid Building Racial Bias Into COVID-19 Emergency Guidance. *NPR*. (<https://www.npr.org/sections/healthshots/2020/04/21/838763690/opinion-u-s-must-avoid-building-racial-bias-into-COVID-19-emergency-guidance>, Erişim tarihi: 21.04.2020).

Tekin, A. (2021). COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlık Hizmetleri Sunumu Politikaları. Türkiye Sağlık Politikaları Zirvesi 2021: COVID-19 Pandemisi ve Sağlık Politikaları. TÜSEB Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü. 24-25 Mart 2021.

Topaloğlu, S. (2021). COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlık Yönetimi Politikaları. Türkiye Sağlık Politikaları Zirvesi 2021: COVID-19 Pandemisi ve Sağlık Politikaları. TÜSEB Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü. 24-25 Mart 2021.

Tosyalı, H. ve Sütçü, C. (2016). Sağlık İletişiminde Sosyal Medya Kullanımının Bireyler Üzerindeki Etkileri. *Maltepe Üniversitesi İletişim Fakültesi Dergisi*, 3(2), 3-22.

The Lancet. (2020). COVID-19 in the USA: a question of time. 18;395(10232): 1229.

TRT Haber. (2020). Ülke Ülke Yoğun Bakım Yatak Kapasitesi. (<https://www.trthaber.com/haber/saglik/ulke-ulke-yogun-bakim-yatak-kapasitesi-469647.html>, Erişim tarihi: 08.04.2020).

Türk Toraks Derneği. (2021). Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Enfeksiyonu, Aralık 2020 - Ocak 2021 Döneminde Artış Göstermiştir. (<https://www.toraks.org.tr/site/news/10240>, Erişim tarihi: 30.08.2021).

TÜSEB. (2020). Proje Çağrılar. (<https://tbys.tuseb.gov.tr>, Erişim tarihi: 09.06.2020).

WHO. (2018). Managing Epidemics: Key Facts About Major Deadly Diseases. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272442>, Erişim tarihi: 08.04.2020.

WHO. (2020). Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19). (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>, erişim: 10.06.2020).

Worldometer. (2021). Age, Sex, Existing Conditions of COVID-19 Cases and Deaths. (<https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sexdemographics>, Erişim tarihi: 07.07.2021).

Wu, Z., & McGoogan, JM. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a Report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 323(13),1239-1242.

Yıldırım, HH. (2020). Health Tourism and Anatolian Blessings Medicine: A Strategic Business Model Proposal for Turkey's Branding. JHESP Journal of Health Systems and Policies, 2(1): 1-32.