

**İletişim / Correspondence:**

<sup>1</sup> Dr. / PhD.  
Türkiye Sağlık Enstitüleri  
Başkanlığı,  
koralay@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 11.11.2021  
**Kabul Tarihi:** 21.12.2021

**Received Date:** 11.11.2021  
**Accepted Date:** 21.12.2021

**Anahtar Kelimeler:**  
Güvenli Cerrahi, Sağlık  
Hizmetleri, Akreditasyon  
Standartları.

**Keywords:**  
Safe Surgery, Healthcare,  
Accreditation Standards.

## **Sağlıkta Akreditasyon Standartlarındaki Güvenli Cerrahi Bölümünün Diğer Bölümler ile İlişkisi Üzerine Bir Analiz**

**Gülşen KORALAY<sup>1</sup>**

### **Özet**

Cerrahi uygulamalarda hasta güvenliğinin sağlanması, hastanedeki tüm süreçlerin güvenli olmasını gerektirmektedir. Son yıllarda sağlık hizmeti sunan kurum/kuruluşlarda yürütülen akreditasyon faaliyetlerinin, algılanan ve beklenen güvenli sağlık hizmeti sunumuna ciddi katkı sağladığı söylenebilir. Bu çalışmada; Sağlıkta Akreditasyon Standartları (SAS) Hastane Setinin Güvenli Cerrahi Bölümünde yer alan, cerrahi uygulamaların güvenliğini sağlamak amacıyla tasarlanmış standart ve değerlendirme ölçütlerinin, seti oluşturan standart ve değerlendirme ölçütleri (DÖ) ile ilişkisi incelenmiştir. Güvenli cerrahi DÖ'lerinden "Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır" ölçütünün setin tamamını oluşturan standart (%87,5) ve DÖ'leri (%52,3) ile en yüksek oranda ilişkili olduğu tespit edilmiştir. "Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır" DÖ'nün ise; standartlar (%33,9) ve DÖ'leri (%14,4) ile en düşük oranda ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Güvenli cerrahi DÖ'lerinin Hasta Güvenliği (HG) bölümü standardı ile tamamen (%100) ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

## **An Analysis on the Relationship of the Safe Surgery Section With Other Sections in Healthcare Accreditation Standards**

**Gülşen KORALAY<sup>1</sup>**

### **Abstract**

In surgery, it should be ensured that all practices in the hospital are safe for patient safety. In recent years, accreditation activities carried out in health care institutions / organizations have contributed significantly to the perceived and expected safe health care service. In this article; correlation between standards and assessment criteria created to ensure the safety of surgical practices in Safe Surgery Section of Health Care Accreditation Standards (SAS) Hospital Set with standards and assessment criteria (AS) in the set was examined. It was determined that "Precautions should be taken to ensure patient safety before, during and after surgery", among Safe Surgical ASs was found to be most associated with standards (87.5%) and AS (52.3%) in the entire set. "Measures must be taken in order to ensure uninterrupted energy" had the lowest rate association with the standards (33.9%) and assessment criteria (14.4%). It was determined that safe surgical assessment criteria were completely (100%) related to Patient Safety (PS) section standard.

## 1. Giriş

Birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve çoğu zaman hayat kurtaran cerrahi uygulamalarda, tıbbi hataların görülme sıklığının fazla olması ve ciddiyeti değişen derecelerdeki sonuçları nedeniyle, hasta güvenliğinin sağlanması sağlık hizmeti sunan kurum/kuruluşların birincil ve önemli hedefleri arasında yer almaktadır. Günümüzde hastalıkların tedavisinde önemli bir yere sahip olan cerrahi uygulamalarda tedavinin başarısı; cerrahi teknik kadar, ameliyat öncesi hazırlık ve ameliyat sonrası bakım uygulamalarının kusursuz olmasıyla ilişkilidir (Koralay, 2021). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporunda; sağlık kurumlarındaki güvenli olmayan cerrahi uygulamaların, hastaların %25'inde komplikasyonlara neden olduğu ve tüm dünyada her yıl bir milyondan fazla hastanın ameliyat veya komplikasyonlarına bağlı öldüğü belirtilmektedir (DSÖ, 2021). Sağlık hizmeti sunan kurum/kuruluşlarda, cerrahi uygulamalara yönelik; süreçlerin iyi tanımlanmaması, iş akışlarının net ortaya konmaması, bilim ve teknolojinin etkisiyle hızlı değişen tedavi ve bakım protokollerine uyum sağlamadaki yetersizlikler, farklı cerrahi teknik ve anestezi uygulamalarında risk oluşturabilecek faktörlerin yönetilememesi gibi durumlar cerrahi tedavilerin başarısını ve hasta güvenliğini olumsuz etkileyebilmektedir (Koralay, 2021). Anderson ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistematik derlemede; ameliyat dışı hasta yönetimindeki hataların, ameliyattaki teknik nedenlerden kaynaklanan hatalardan daha fazla olumsuz sonuçlara yol açtığı ortaya konmuştur (Anderson, Davis, Hanna ve Vincent, 2013).

Güvenli Cerrahi (GC); cerrahi tedavi amacıyla hastanın hastaneye yatışından, taburcu olmasına kadar geçen ameliyat öncesi, esnası ve sonrası dönemleri kapsayan bakım ve tedavi hizmeti sürecinde, oluşabilecek tıbbi hatalara karşı hastayı korumak veya hataları en aza indirmek olarak tanımlanabilir. Bu nedenle GC'nin

sağlanması; klinik, ameliyathane ve anestezi sonrası bakım ünitesinin uyum içerisinde çalışması ve cerrahi sürecin tüm aşamalarında iş birliği içinde olması ile mümkündür (Candaş ve Gürsoy, 2015). Yanlış hasta, yanlış bölge, yanlış organ cerrahisinin önlenmesi ve yabancı cisim unutulması olasılığının azaltılması gibi cerrahiye özel tıbbi hataların önlenmesi ve hasta güvenliğinin sağlanması amacıyla; kontrol listeleri, sistemler ve rutinler oluşturulması, cerrahinin tüm aşamalarında hasta bakımına katkısı olan tüm sağlık profesyonelleri arasında iletişimin artırılması, uygulanan cerrahiye ilişkin kullanılan teknik, cihaz, ekipman ve teknolojinin güncel ve güvenilir olmasının sağlanması en kritik süreçler olarak tanımlanabilir (ACOG, 2014).

Cerrahiye özel durumlar dışında, sağlık hizmetleri sunumunun tüm aşamalarında; insana bağlı, kuruma bağlı ve dış çevreye bağlı birçok faktör tıbbi hataya neden olmakta ve hasta güvenliğini tehdit etmektedir. Bu nedenle cerrahide hasta güvenliğinin sağlanabilmesi için teknik ve teknik olmayan tüm süreçlerin birbiriyle etkileşim halinde olduğunun ve cerrahi sonucu etkilediğinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Koralay, 2021).

Sağlık bakım organizasyonlarında; hasta bakım kalitesini en iyi şekilde geliştirmek, güvenli hasta bakım ortamı oluşturmak, hasta ve çalışanlara yönelik riskleri en aza indirmek, kaliteyi artırmak ve hasta güvenliğinin sürekliliğini sağlamak amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Yapılan bu çalışmalara ilişkin sağlık kurumlarının performansı, hasta ve organizasyon yapısına odaklı kalite ve akreditasyon sistemleri aracılığıyla değerlendirilmektedir (Kavak Gökmen, Öksüz, Cengiz, Kayral ve Çizmeci Şenel, 2021; Karaca Özdemir ve Kara Usta, 2020). Dünyanın birçok ülkesinde sağlık hizmetleri alanında yürütülen kalite ve akreditasyon çalışmaları, hastalara verilen sağlık bakım kalitesinin iyileştirilmesinde, sağlık hizmetlerinin yönetimi ile ilgili süreçlerin ayrılmaz bir parçasını oluşturmaktadır. Hasta güvenliği özelinde bakıldığında, sağlık

hizmetlerinde akreditasyon çalışmaları; toplum nezdinde güvenlik algısının olumlu yönde etkilemesi sonucu sağlık kuruluşunun tercih edilebilirliği ve reklam yönüyle sağlık kuruluşuna, uygulanan tüm tanı ve tedavi yöntemlerinin en iyi teknik donanım, alanında uzman ve nitelikli profesyonel ekip aracılığıyla uygulanması sonucu hastanın zarar görmesinin engellenmesi yönüyle de hasta ve yakınlarına birçok fayda sağlamaktadır (Hoş, 2016).

Sağlık hizmetlerinde akreditasyon; sağlık kuruluşunun, önceden belirlenmiş ve yayımlanmış standartlara uygunluğunun, herkes tarafından kabul gören bir tüzel kişilik tarafından değerlendirildiği ve onaylandığı resmi bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Gökmen Kavak, 2018). Bir başka deyişle, sağlık kuruluşlarında bakım kalitesini yükseltmek amacıyla; ulusal ihtiyaç ve öncelikler, ulusal ve uluslararası standartlar/çalışmalar, DSÖ hasta güvenliği hedefleri ve Sağlık Hizmetlerinde Uluslararası Kalite Topluluğu (The International Society for Quality in Healthcare: ISQua) ilkeleri doğrultusunda tasarlanmış standartların ve gerekliliklerinin karşılanma durumunu tespit etmek üzere bağımsız bir kurum tarafından değerlendirilme sürecini ifade etmektedir (Gökmen Kavak, 2018; Karaca Özdemir ve Kara Usta, 2020).

Dünyada sağlık bakım organizasyonlarında hizmet kalitesinin değerlendirilmesi ve hasta güvenliğinin iyileştirilmesinde önemli bir itici güç olan akreditasyon çalışmalarını yürüten birçok kuruluş bulunmaktadır. Ülkemizde sağlık hizmetlerinde akreditasyon faaliyetlerinin yürütülmesinden sorumlu bağımsız akreditasyon kuruluşu Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü (TÜSKA)'dır. TÜSKA, yürüttüğü akreditasyon faaliyetlerinde; dünyada akreditasyon faaliyetlerinin çatı kuruluşu olan ISQua tarafından akredite edilmiş Sağlıkta Akreditasyon Standartları (SAS)'nı kullanmaktadır.

Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü tarafından sağlık hizmetleri alanında

yürütülen akreditasyon faaliyetlerinden bir tanesi TÜSKA Hastane Akreditasyon Programı'dır. Hastane Akreditasyon Programı kapsamında kullanılan SAS; hasta güvenliği, kalite iyileştirme, hasta ve hizmet kullanıcı odaklılığı, kurumsal planlama ve performans gibi ilkeleri temel alarak hastanelerde "minimum risk, maksimum güvenlik ve optimum düzeyde kalite"nin sağlanmasını amaçlamaktadır. Standartlar, etkililik, etkinlik, verimlilik, sağlıklı çalışma yaşamı, hasta güvenliği, hakkaniyet, hasta odaklılık, uygunluk, zamanlılık, süreklilik olarak belirlenmiş on temel hedefe ulaşılmasını garanti etmektedir. Standartlar; nitelik olarak uluslararası gelişmeleri dikkate alan, ülkemizdeki sağlıkta kalite altyapısı ile uyumlu, sağlık kuruluşundaki tüm hizmet alanlarını kapsayan, amaçsal yorumlamaya uygun, hizmet süreçlerine ve çıktılarına odaklı, inovasyonu teşvik edici, uygulanabilirliği öne çıkaran, kullanımı kolay, kapsayıcı bir yapıya sahiptir. Yapısal olarak standartlar; standart, değerlendirme ölçütü (DÖ) ve kılavuzlardan oluşmaktadır. Kılavuzlarda standartların amaçları, hedefleri ve standart gereklilikleri yer almaktadır (Gökmen Kavak, 2018). SAS Hastane Setinin bölümlerinden bir tanesi olan GC bölümü; iki standart, beş DÖ ve gerekliliklerden oluşmaktadır (SAS Hastane Seti, 2017).

Cerrahi uygulamalarda hasta güvenliğinin sağlanması, cerrahi süreçle birlikte sürecin tamamını etkileyen ve üzerinde etkisi olduğu düşünülen birçok faktörün kontrol altına alınmasını gerektirmektedir. Bu çalışmanın amacı; SAS Hastane Seti GC bölümünde yer alan değerlendirme ölçütlerinin, GC uygulamaları için üzerinde etkisi olabileceği düşünülen tüm süreçlere ait, setin tamamını oluşturan standart ve DÖ'leri ile ilişkisini ortaya koymaktır.

## 2. Gereç ve Yöntem

SAS Hastane Seti güvenli cerrahi bölümünde yer alan DÖ'lerinin setin tamamını oluşturan standart ve DÖ'leri ile ilişkisini ortaya koymaya yönelik tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmada,

TÜSKA SAS Hastane Seti (v2.0-2017) kullanılmıştır. SAS Hastane Seti (v2.0-2017) 7 Boyut, 33 Bölüm, 58 Standart, 240 DÖ'nden oluşmaktadır. Her bir standart, kendisine ait DÖ ve DÖ'lerinin anlaşılmasına ve uygulanmasına yardımcı olacak şekilde hazırlanmış standart gerekliliklerini içermektedir. SAS Hastane Setinin Sağlık Hizmetleri (SH) boyutlarından olan GC bölümü iki standart, beş DÖ ve gerekliliklerden oluşmaktadır. İlişki durumunun değerlendirilmesi standart, DÖ ve gereklilikler kapsamında yapılmış, GC bölümü dışarıda bırakılarak toplamda 56 standart ve 235 DÖ incelenmiştir. Yapılan değerlendirmede GC DÖ'lerinin her biri, setin diğer bölümlerindeki DÖ'lerinden ve ilgili gerekliliklerinden doğrudan etkilenme durumuna göre incelenmiş ve ilişkisi olduğu düşünülen standart ve DÖ'leri değerlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından yapılan değerlendirme sonrası elde edilen bulgular, iki farklı alan uzmanı ile birlikte tekrar değerlendirilmiş, uzmanların görüşleri ve katkıları doğrultusunda düzenlenerek son hali verilmiştir. Çalışma bulgularının değerlendirilmesinde ilişki

durumu frekans dağılımları (sayı ve yüzde) ile gösterilmiştir.

### 3. Bulgular

Tablo 1.'de SAS Hastane Seti GC bölümü DÖ'lerinin, setin tamamını oluşturan standart ve DÖ'leri ile ilişki durumu verilmiştir. GC bölümü DÖ'lerinden *"Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır"* DÖ'nün setin tamamını oluşturan standart (%87,5) ve DÖ'leri (%52,3) ile en yüksek oranda ilişkili olduğu tespit edilmiştir. *"İlaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır"* DÖ'nün ise tüm standartlarla %46,4, DÖ'leri ile %23,8 ilişkili olduğu saptanmıştır. *"Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir"* DÖ'nün tüm standartlarla %53,5 ilişkili olduğu saptanmıştır. *"Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır"* DÖ'nün ise; standartlar (%33,9) ve DÖ'leri (%14,4) ile en düşük oranda ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 1.** GC DÖ'lerinin SAS Hastane Seti Standart ve DÖ'leri ile İlişki Durumu

| GC Değerlendirme Ölçütleri                                                                                     | SAS Hastane Seti |      |           |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------|-----------|------|
|                                                                                                                | S (56)*          |      | DÖ (235)* |      |
|                                                                                                                | n                | %    | n         | %    |
| Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır. | 49               | 87,5 | 123       | 52,3 |
| Ameliyathane alanlarına yönelik kurallar belirlenmelidir.                                                      | 23               | 41,1 | 42        | 17,8 |
| Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.                    | 30               | 53,5 | 51        | 21,7 |
| İlaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır.                                                            | 26               | 46,4 | 56        | 23,8 |
| Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır.                                               | 19               | 33,9 | 34        | 14,4 |

\* S: Standart, DÖ: Değerlendirme Ölçütü

Tablo. 2'de SAS Hastane Seti GC bölümü DÖ'lerinin, seti oluşturan yedi boyut özelindeki standart ve DÖ'leri ile ilişki durumu değerlendirilmiştir. GC bölümü DÖ'lerinin

tamamının Performans Ölçümü ve Kalite İyileştirme (PÖ) boyutu standardı ile tamamen (%100) ilişkili olduğu tespit edilmiştir. *"Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta*

*güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ’nün standartlar bazında tamamen (%100) ilişkili olduğu boyutların; Performans Ölçümü ve Kalite İyileştirme (PÖ), Hasta Deneyimi (HD) ve Destek Hizmetler (DH) olduğu tespit edilmiştir. DÖ’nün Yönetim ve Organizasyon (YO) boyutu ile %90, Sağlık Hizmetleri (SH) boyutu ile %81,8 ve Acil Durum Yönetimi (AD) ile de %80 oranında ilişkisi saptanmıştır. DÖ’leri kapsamında ilişki durumuna bakıldığında ise en fazla SH (%62,3), DH (%58,9), YO (%57,5) ve HD (%40,7) boyutları ile ilişki içinde bulunduğu tespit edilmiştir. *“Ameliyathane alanlarına yönelik kurallar belirlenmelidir”, “Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir” ve “ilaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır”* ve *“Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ’leri YO standartları ile %80 ilişkili bulunmuştur. GC bölümü DÖ’lerinin tamamının Sağlıklı Çalışma Yaşamı (SÇ) standartları ile %66,6 ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Tablo. 3’de SAS Hastane Seti GC bölümüne ait DÖ’lerinin setin YO boyutunda yer alan bölümlerle ilişkisi incelenmiştir. Güvenli cerrahi DÖ’lerinin tamamının; Organizasyon Yapısı (OY), Temel Politika ve Değerler (PD), Kalite Yönetim Yapısı (KY), Doküman Yönetimi (DY), İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi (OB), Risk Yönetimi (RY) ve Eğitim Yönetimi (EY) bölümlerinin standartları ile tamamen (%100) ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. *“Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır”* ve *“ilaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır”* DÖ’lerinin OY bölümü DÖ’leri ile tamamen (%100) ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. *“Ameliyathane alanlarına yönelik kurallar belirlenmelidir”, “Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir”, “ilaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır”* ve *“Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ’lerinin, PD bölümü DÖ’leri ile %66,6 ilişkisi saptanmıştır. GC DÖ’leri ile Sosyal Sorumluluklar

(SS) standart ve DÖ arasında doğrudan bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo. 4’te SAS Hastane Seti GC bölümü DÖ’lerinin; PÖ boyutunun Göstergelerin İzlenmesi (Gİ) bölümü, SÇ boyutunun İnsan Kaynakları (İK) ve Çalışan Sağlığı ve Güvenliği (ÇG) bölümleri ve AD boyutunun AD bölümü standart ve DÖ’leri ile ilişkili durumu değerlendirilmiştir. GC DÖ’lerinin Gİ ve ÇG standardı ile tamamen (%100), İK standardı ile %50 oranında ilişkili olduğu tespit edilmiştir. *“Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir”* DÖ’nün AD bölümü standartları ile tamamen (%100) ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tablo. 5’te SAS Hastane Seti GC bölümü DÖ’lerinin; HD boyutu bölümleri standart ve DÖ’leri ile ilişki durumu değerlendirilmiştir. *“Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ’nün HD boyutu bütün bölümlerinin standartları ile tamamen (%100) ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda tüm DÖ’lerinin HG bölümü standardı ile tamamen (%100) ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Tablo. 6’da SAS Hastane Seti GC bölümü DÖ’lerinin; SH boyutu bölümleri standart ve DÖ’leri ile ilişki durumu değerlendirilmiştir. *“Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ’nün; Enfeksiyonların Önlenmesi (EÖ), Sterilizasyon Yönetimi (SY), Transfüzyon Yönetimi (TY), Hasta Bakımı (HB) ve Radyasyon Güvenliği (RG) bölümlerinin standartları ile tamamen (%100) ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. *“Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ dışındaki DÖ’lerinin, EÖ standardı ile tamamen (%100) ilişkili olduğu saptanmıştır. *“Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ’nün SH boyutu bölümlerinin standart ve DÖ’leri ile doğrudan bir ilişkisi saptanmamıştır.

**Tablo 2.** GC DÖ'lerinin SAS Hastane Seti Boyutları Standart ve DÖ'leri İle İlişki Durumu

| GC<br>Değerlendirme Ölçütleri                                                                                  | SAS Hastane Seti Boyutları |           |         |        |          |          |         |           |           |           |          |           |         |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------|---------|--------|----------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|---------|----------|
|                                                                                                                | YO*                        |           | PÖ*     |        | SÇ*      |          | HD*     |           | SH*       |           | DH*      |           | AD*     |          |
|                                                                                                                | S (10)                     | DÖ (40)   | S (1)   | DÖ (5) | S (3)    | DÖ (15)  | S (5)   | DÖ (27)   | S (22)    | DÖ (85)   | S (10)   | DÖ (39)   | S (5)   | DÖ (23)  |
|                                                                                                                | n (%)                      | n (%)     | n (%)   | n (%)  | n (%)    | n (%)    | n (%)   | n (%)     | n (%)     | n (%)     | n (%)    | n (%)     | n (%)   | n (%)    |
| Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır. | 9 (90)                     | 23 (57,5) | 1 (100) | 1 (20) | 2 (66,6) | 5 (33,3) | 5 (100) | 11 (40,7) | 18 (81,8) | 53 (62,3) | 10 (100) | 23 (58,9) | 4 (80)  | 7 (30,4) |
| Ameliyathane alanlarına yönelik kurallar belirlenmelidir.                                                      | 8 (80)                     | 12 (30)   | 1 (100) | 1 (20) | 2 (66,6) | 4 (26,6) | 3 (60)  | 6 (22,2)  | 2 (9,1)   | 2 (2,3)   | 5 (50)   | 12 (30,7) | 2 (40)  | 5 (21,7) |
| Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.                    | 8 (80)                     | 12 (30)   | 1 (100) | 1 (20) | 2 (66,6) | 4 (26,6) | 1 (20)  | 1 (37)    | 7 (31,8)  | 9 (10,5)  | 6 (60)   | 16 (41)   | 5 (100) | 8 (34,7) |
| İlaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır.                                                            | 8 (80)                     | 19 (47,5) | 1 (100) | 1 (20) | 2 (66,6) | 5 (33,3) | 1 (20)  | 1 (37)    | 5 (22,7)  | 10 (11,7) | 7 (70)   | 15 (38,4) | 2 (40)  | 5 (21,7) |
| Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır.                                               | 8 (80)                     | 12 (30)   | 1 (100) | 1 (20) | 2 (66,6) | 4 (26,6) | 1 (20)  | 1 (37)    | -         | -         | 5 (50)   | 11 (28,2) | 2 (40)  | 5 (21,7) |

\* YO: Yönetim ve Organizasyon, PÖ: Performans Ölçümü ve Kalite İyileştirme, SÇ: Sağlıklı Çalışma Yaşamı, HD: Hasta Deneyimi, SH: Sağlık Hizmetleri, DH: Destek Hizmetler, AD: Acil Durum Yönetimi

**Tablo 3.** GC DÖ'lerinin SAS Hastane Seti YO Boyutu Bölümleri Standart ve DÖ'leri İle İlişki Durumu

| GC<br>Değerlendirme<br>Ölçütleri                                                                               | SAS Hastane Seti YO Boyutu |          |         |          |         |         |         |        |         |          |         |          |         |        |       |        |         |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|--------|---------|----------|---------|----------|---------|--------|-------|--------|---------|---------|
|                                                                                                                | OY*                        |          | PD*     |          | KY*     |         | DY*     |        | OB*     |          | RY*     |          | EY*     |        | SS*   |        | Kİ*     |         |
|                                                                                                                | S (2)                      | DÖ (7)   | S (1)   | DÖ (6)   | S (1)   | DÖ (4)  | S (1)   | DÖ (5) | S (1)   | DÖ (3)   | S (1)   | DÖ (7)   | S (1)   | DÖ (4) | S (1) | DÖ (1) | S (1)   | DÖ (3)  |
|                                                                                                                | n (%)                      | n (%)    | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)   | n (%)   | n (%)  | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)  | n (%) | n (%)  | n (%)   | n (%)   |
| Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır. | 2 (100)                    | 7 (100)  | 1 (100) | 5 (83,3) | 1 (100) | 4 (100) | 1 (100) | 1 (20) | 1 (100) | 1 (33,3) | 1 (100) | 1 (14,2) | (100)   | 1 (25) | -     | -      | 1 (100) | 3 (100) |
| Ameliyathane alanlarına yönelik kurallar belirlenmelidir.                                                      | 2 (100)                    | 3 (42,8) | 1 (100) | 4 (66,6) | 1 (100) | 1 (25)  | 1 (100) | 1 (20) | 1 (100) | 1 (33,3) | 1 (100) | 1 (14,2) | 1 (100) | 1 (25) | -     | -      | -       | -       |
| Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.                    | 2 (100)                    | 3 (42,8) | 1 (100) | 4 (66,6) | 1 (100) | 1 (25)  | 1 (100) | 1 (20) | 1 (100) | 1 (33,3) | 1 (100) | 1 (14,2) | 1 (100) | 1 (25) | -     | -      | -       | -       |
| İlaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır.                                                            | 2 (100)                    | 7 (100)  | 1 (100) | 4 (66,6) | 1 (100) | 4 (100) | 1 (100) | 1 (20) | 1 (100) | 1 (33,3) | 1 (100) | 1 (14,2) | 1 (100) | 1 (25) | -     | -      | -       | -       |
| Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır.                                               | 2 (100)                    | 3 (42,8) | 1 (100) | 4 (66,6) | 1 (100) | 1 (25)  | 1 (100) | 1 (20) | 1 (100) | 1 (33,3) | 1 (100) | 1 (14,2) | 1 (100) | 1 (25) | -     | -      | -       | -       |

\* OY: Organizasyon Yapısı, PD: Temel Politika ve Değerler, KY: Kalite Yönetim Yapısı, DY: Doküman Yönetimi, OB: İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi, RY: Risk Yönetimi, EY: Eğitim Yönetimi, SS: Sosyal Sorumluluklar, Kİ: Kurumsal İletişim

**Tablo 4.** GC DÖ'lerinin SAS Hastane Seti Bölümleri Standart ve DÖ'leri İle İlişki Durumu

| GC<br>Değerlendirme Ölçütleri                                                                                  | SAS Hastane Seti Boyut ve Bölümleri |        |        |         |         |        |         |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------|---------|---------|--------|---------|---------|
|                                                                                                                | PÖ*                                 |        | SÇ*    |         |         |        | AD*     |         |
|                                                                                                                | Gİ*                                 |        | İK*    |         | ÇG*     |        | AD*     |         |
|                                                                                                                | S (1)                               | DÖ (5) | S (2)  | DÖ (10) | S (1)   | DÖ (5) | S (5)   | DÖ (25) |
|                                                                                                                | n (%)                               | n (%)  | n (%)  | n (%)   | n (%)   | n (%)  | n (%)   | n (%)   |
| Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır. | 1 (100)                             | 1 (20) | 1 (50) | 2 (20)  | 1 (100) | 3 (60) | 4 (80)  | 7 (28)  |
| Ameliyathane alanlarına yönelik kurallar belirlenmelidir.                                                      | 1 (100)                             | 1 (20) | 1 (50) | 1 (10)  | 1 (100) | 3 (60) | 2 (40)  | 5 (20)  |
| Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.                    | 1 (100)                             | 1 (20) | 1 (50) | 1 (10)  | 1 (100) | 3 (60) | 5 (100) | 8 (32)  |
| İlaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır.                                                            | 1 (100)                             | 1 (20) | 1 (50) | 2 (20)  | 1 (100) | 3 (60) | 2 (40)  | 5 (20)  |
| Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır.                                               | 1 (100)                             | 1 (20) | 1 (50) | 1 (10)  | 1 (100) | 3 (60) | 2 (40)  | 5 (20)  |

\* PÖ: Performans Ölçümü ve Kalite İyileştirme, SÇ: Sağlıklı Çalışma Yaşamı, AD: Acil Durum Yönetimi, Gİ: Göstergelerin İzlenmesi, İK: İnsan Kaynakları Yönetimi, ÇG: Çalışan Sağlığı ve Güvenliği, AD: Acil Durum Yönetimi

Tablo. 7'de SAS Hastane Seti GC bölümü DÖ'lerinin; DH boyutu bölümleri standart ve DÖ'leri ile ilişki durumu değerlendirilmiştir. GC DÖ'lerinin tamamının; Atık Yönetimi (AY) bölümü standardı ile tamamen (%100) ve DÖ'leri ile %75 oranında ilişkili olduğu saptanmıştır. *"Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır"*

DÖ, Otelcilik Hizmetleri (OH) standartları ile tamamen (%100) ve DÖ'leri ile %53,8 oranında, Malzeme ve Cihaz Yönetimi (MC) standardı ile tamamen (%100) ve DÖ'leri ile %71,4 oranında ilişkili bulunmuştur. GC DÖ'lerinin tamamının; Tesis Yönetimi (TY) standardı ile tamamen (%100) ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 5.** GC DÖ'lerinin SAS Hastane Seti HD Boyutu Bölümleri Standart ve DÖ'leri İle İlişki Durumu

| GC Değerlendirme Ölçütleri                                                                                     | SAS Hastane Seti HD Boyutu Bölümleri |         |         |          |         |          |         |        |         |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------|---------|----------|---------|----------|---------|--------|---------|--------|
|                                                                                                                | HH*                                  |         | HG*     |          | GB*     |          | HE*     |        | YS*     |        |
|                                                                                                                | S (1)                                | DÖ (12) | S (1)   | DÖ (3)   | S (1)   | DÖ (3)   | S (1)   | DÖ (4) | S (1)   | DÖ (5) |
|                                                                                                                | n (%)                                | n (%)   | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)  | n (%)   | n (%)  |
| Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır. | 1 (100)                              | 6 (20)  | 1 (100) | 1 (33,3) | 1 (100) | 1 (33,3) | 1 (100) | 2 (50) | 1 (100) | 1 (20) |
| Ameliyathane alanlarına yönelik kurallar belirlenmelidir.                                                      | 1 (100)                              | 4 (20)  | 1 (100) | 1 (33,3) | -       | -        | 1 (100) | 1 (25) | -       | -      |
| Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.                    | -                                    | -       | 1 (100) | 1 (33,3) | -       | -        | -       | -      | -       | -      |
| İlaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır.                                                            | -                                    | -       | 1 (100) | 1 (33,3) | -       | -        | -       | -      | -       | -      |
| Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır.                                               | -                                    | -       | 1 (100) | 1 (33,3) | -       | -        | -       | -      | -       | -      |

\* HH: Temel Hasta Hakları, HG: Hasta Güvenliği, GB: Hasta Geri Bildirimleri, HE: Hizmete Erişim, YS: Yaşam Sonu Hizmetler

**Tablo 6.** GC DÖ'lerinin SAS Hastane Seti SH Boyutu Bölümleri Standart ve DÖ'leri İle İlişki Durumu

| Güvenli Cerrahi<br>Değerlendirme Ölçütleri                                                                                 | SAS Hastane Seti SH Boyutu |          |         |          |         |          |         |              |         |              |         |          |          |          |        |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|--------------|---------|--------------|---------|----------|----------|----------|--------|---------|
|                                                                                                                            | EÖ*                        |          | SY*     |          | İY*     |          | TY*     |              | HB*     |              | RG*     |          | LH*      |          | AS*    |         |
|                                                                                                                            | S (1)                      | DÖ (3)   | S (1)   | DÖ (3)   | S (1)   | DÖ (6)   | S (3)   | DÖ (13)      | S (6)   | DÖ (26)      | S (1)   | DÖ (3)   | S (7)    | DÖ (19)  | S (2)  | DÖ (12) |
|                                                                                                                            | n (%)                      | n (%)    | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)        | n (%)   | n (%)        | n (%)   | n (%)    | n (%)    | n (%)    | n (%)  | n (%)   |
| Cerrahi uygulama<br>öncesinde, esnasında ve<br>sonrasında hasta güvenliğini<br>sağlamaya yönelik tedbirler<br>alınmalıdır. | 1 (100)                    | 1 (33,3) | 1 (100) | 2 (66,6) | 1 (100) | 4 (66,6) | 3 (100) | 11<br>(84,6) | 6 (100) | 22<br>(84,6) | 1 (100) | 2 (66,6) | 4 (57,1) | 8 (42,1) | 1 (50) | 3 (25)  |
| Ameliyathane alanlarına<br>yönelik kurallar<br>belirlenmelidir.                                                            | 1 (100)                    | 1 (33,3) | 1 (100) | 1 (33,3) | -       | -        | -       | -            | -       | -            | -       | -        | -        | -        | -      | -       |
| Ameliyat odaları hasta ve<br>çalışan güvenliği koşullarını<br>sağlayacak şekilde<br>düzenlenmelidir.                       | 1 (100)                    | 1 (33,3) | 1 (100) | 1 (33,3) | 1 (100) | 2 (33,3) | -       | -            | 3 (50)  | 3 (11,5)     | 1 (100) | 2 (66,6) | -        | -        | -      | -       |
| İlaç, malzeme ve cihazların<br>yönetimi sağlanmalıdır.                                                                     | 1 (100)                    | 1 (33,3) | 1 (100) | 2 (66,6) | 1 (100) | 4 (66,6) | -       | -            | 1 (100) | 1 (3,8)      | 1 (100) | 2 (66,6) | -        | -        | -      | -       |
| Kesintisiz enerjinin<br>sağlanmasına yönelik<br>tedbirler alınmalıdır.                                                     | -                          | -        | -       | -        | -       | -        | -       | -            | -       | -            | -       | -        | -        | -        | -      | -       |

\* EÖ: Enfeksiyonların Önlenmesi, SY: Sterilizasyon Yönetimi, İY: İlaç Yönetimi, TY: Transfüzyon Yönetimi, HB: Hasta Bakımı, RG: Radyasyon Güvenliği, LH: Laboratuvar Hizmetleri, AS: Acil Sağlık Hizmetleri

**Tablo 7.** GC DÖ'lerinin SAS Hastane Seti DH Boyutu Bölümleri Standart ve DÖ'leri İle İlişki Durumu

| GC<br>Değerlendirme Ölçütleri                                                                                  | SAS Hastane Seti DH Boyutu Bölümleri |          |         |          |         |        |         |          |         |          |         |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------|---------|----------|---------|--------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|
|                                                                                                                | OH*                                  |          | TY*     |          | AY*     |        | BY*     |          | MC*     |          | DK*     |          |
|                                                                                                                | S (5)                                | DÖ (13)  | S (1)   | DÖ (7)   | S (1)   | DÖ (4) | S (1)   | DÖ (6)   | S (1)   | DÖ (7)   | S (1)   | DÖ (3)   |
|                                                                                                                | n (%)                                | n (%)    | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)  | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)    | n (%)   | n (%)    |
| Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır. | 5 (100)                              | 7(53,8)  | 1 (100) | 4 (57,1) | 1 (100) | 3 (75) | 1 (100) | 3 (50)   | 1 (100) | 5 (71,4) | 1 (100) | 1 (33,3) |
| Ameliyathane alanlarına yönelik kurallar belirlenmelidir.                                                      | 2 (40)                               | 3(23,1)  | 1 (100) | 3 (42,8) | 1 (100) | 3 (75) | 1 (100) | 3 (50)   | -       | -        | -       | -        |
| Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.                    | 1 (20)                               | 2 (15,3) | 1 (100) | 3 (42,8) | 1 (100) | 3 (75) | 1 (100) | 3 (50)   | 1 (100) | 4 (57,1) | 1 (100) | 1 (33,3) |
| İlaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır.                                                            | 2 (40)                               | 3(23,1)  | 1 (100) | 1 (14,2) | 1 (100) | 3 (75) | 1 (100) | 1 (16,6) | 1 (100) | 6 (85,7) | 1 (100) | 1 (33,3) |
| Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır.                                               | -                                    | -        | 1 (100) | 3 (42,8) | 1 (100) | 3 (75) | 1 (100) | 1 (16,6) | 1 (100) | 3 (42,8) | 1 (100) | 1 (33,3) |

\* OH: Otelcilik Hizmetleri, TY: Tesis Yönetimi, AY: Atık Yönetimi, BY: Bilgi Yönetimi, MC: Malzeme ve Cihaz Yönetimi, DK: Dış Kaynak Kullanımı

## 4. Tartışma

Cerrahi uygulamalar esnasında hastalar; birbirinden farklı ve karmaşık süreçlere sahip klinik, ameliyathane, ayılma odası ve bazen de yoğun bakım ünitesi arasında nakledilmekte ve sağlık tesisinin farklı alanlarında, birçok sağlık profesyonelinin, cihaz ve ekipmanın dâhil olduğu invaziv işlemlere maruz kalmaktadır (Anderson, 2015). Dolayısıyla cerrahi uygulamalara ilişkin tıbbi hata görülme sıklığı birçok nedene bağlanabilir. Leape (1997), tıbbi hataların büyük çoğunluğunun (yaklaşık olarak %95 ve üzerinin) sistem kaynaklı olduğunu belirterek, sağlık kurumlarında ve diğer hizmet alanlarında sistemin yapılandırılmasının gerekliliğini savunmuştur. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın cerrahide bilinen gerçeklere ilişkin yayımlamış olduğu bir raporda; gelişmiş ülkelerde yılda yaklaşık bir milyon insanın ölümüne neden olan, ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında görülen tıbbi ve teknik hataların %50'sinin önlenabilir hatalar olduğu belirtilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020). Araştırmada GC bölümü DÖ'lerinden *"Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır"* ölçütünün SAS Hastane Setinin tamamını oluşturan standart (%87,5) ve DÖ'leri (%52,3) ile en yüksek oranda ilişkili olduğunun tespit edilmiş olması (Bkz. Tablo.1), güvenli cerrahi için sağlık tesisindeki hastanın dahil olduğu birçok hizmet sürecinin de güvenli olması gerektirdiğini göstermektedir.

Ameliyat odalarının cerrahi ekibin rahat çalışmasına olanak verecek büyüklükte ve yüzeylerinin kolay temizlenebilir, dezenfekte edilebilir olması, odaların sıcaklık, nem ve havalandırma sistemlerinin cerrahiye uygunluğu ve bu uygunluğun sağlanabilmesi için alınması gereken teknik tedbirler gibi birçok kriter ameliyathanede hasta güvenliğinin sağlanmasında kritik noktalardır (Kapıkıran, Bülbüloğlu ve Eti Aslan, 2018). Araştırmanın *"Ameliyat odaları hasta ve çalışan güvenliği koşullarını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir"*

DÖ'nün tüm standartlarla %53,5 ilişkili olduğu bulgusu (Bkz. Tablo.1), ameliyathanede hasta güvenliğini sağlamaya yönelik kritik noktaların, DÖ gereklilikleri kapsamında yer alması nedeniyle güvenli cerrahiye doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. *"Kesintisiz enerjinin sağlanmasına yönelik tedbirler alınmalıdır"* DÖ'nün; standartlar (%33,9) ve DÖ'leri (%14,4) ile en düşük oranda ilişkili olması (Bkz. Tablo.1), ilgili DÖ'nün aslında GC bölümü DÖ'lerinden *"İlaç, malzeme ve cihazların yönetimi sağlanmalıdır"*ın bir bileşeni olmasından kaynaklandığını düşündürmüştür.

Akreditasyon sürecinin sağlık hizmeti kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla; sağlık kalitesi, hasta güvenliği ve verimliliği ölçen kalite göstergelerinin incelendiği bir çalışmada, spesifik göstergelerden elde edilen verilerin kalite iyileştirmeye yönelik örgütsel itici güç oluşturduğu tespit edilmiştir (Marković Petrović, Vuković ve Jović Vraneš, 2018). Araştırmadan elde edilen GC bölümü DÖ'lerinin tamamının Performans Ölçümü ve Kalite İyileştirme (PÖ) boyutu standardı ile tamamen (%100) ilişkili olduğu bulgusu (Bkz. Tablo.2); tüm süreçlerdeki performansın ölçülmesinin ve sonrasında gerçekleştirilecek iyileştirme faaliyetlerinin GC için girdi oluşturacağını düşündürmüştür. *"Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır"* DÖ'nün standartlar bazında tamamen (%100) ilişkili olduğu boyutların; Performans Ölçümü ve Kalite İyileştirme (PÖ), Hasta Deneyimi (HD) ve Destek Hizmetler (DH) olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Tablo. 2). Sağlık hizmetlerinin sunumunda en önemli paydaşlardan bir tanesi hizmetten faydalanan hasta ve yakınlarıdır. Paydaşlarla işbirliği özellikle risk yönetiminin zorunlu olduğu sektörlerde önem kazanmaktadır. Sağlık sektöründe hasta katılımının daha iyi sağlık sonuçlarına, kalitenin ve hasta güvenliğinin iyileştirilmesine katkıda bulunacağı belirtilmektedir (Palteki, 2018). *"Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır"* DÖ'nün HD boyutu ile tamamen ilişki içinde

olması; cerrahi uygulamalarda hasta güvenliğini iyileştirmeye yönelik, hasta geribildirimlerinin dikkate alınmasının önemli bir katkı sağladığını göstermektedir. Sağlık kuruluşlarında hizmetin aksamadan sürdürülmesinde DH önem taşımaktadır. Yemek, çamaşır ve temizlik gibi otelcilik hizmetleri, yapı içindeki havanın temizlenmesi, ısıtılması, soğutulması, hijyen koşullarının tam olarak sağlanabilmesi için iklimlendirmenin sağlanması, aydınlatmanın ve sıhhi tesisat sorunlarının giderilmesi, medikal gazların yönetimi gibi tesis kaynaklarının sürdürülebilirliğini sağlayan teknik hizmetler ile birlikte atıkların bertarafı, bilginin güvenliğinin ve mahremiyetinin sağlanması, tıbbi cihazların yönetimi ve kurum tarafından karşılanamayan, dışarıdan temin etme yoluyla alınan hizmetler DH olarak tanımlanmaktadır (Durgun Şahin, 2016; . Mete, Kahveci Ceylan ve Tatlıoğlu, 2020). DH' in her bir bileşeninin hasta güvenliği ve dolayısıyla cerrahi güvenlik üzerinde etkisi vardır. *“Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ'nün DH boyutu ile tamamen ilişkili (%100) (Bkz. Tablo. 2) olması bu durumun bir sonucudur.

Hata bildirim sistemleri, sağlık çalışanlarının sağlık hizmet sunum süreci içerisinde karşılaştıkları hataları raporlayıp, bunların iyileştirilmesine yönelik aksiyonların alınmasını sağlayan düzenlemeler olması yanında klinik tıpta hasta güvenliğini iyileştirmede uluslararası kabul görmüş araçlardır. Hata bildirim sistemlerinin önemli bir amacı da, elde edilen verilerin analizi yoluyla sağlık hizmeti sunum süreçlerinin iyileştirilmesidir. Hata bildirim yapıldığında, bu konuda deneyimli kişilerce sürecin başından itibaren hatanın nasıl oluştuğu ve bu hatanın altında yatan gerçek kök nedenlerin neler olduğu tespit edilerek, gerekli iyileştirmeler yapıldığında hatanın tekrarı önlenmektedir (Aslan, 2019). Tıbbi hataların azaltılması ve önlenmesi yoluyla hasta güvenliğinin sağlanmasında hata bildirimleri önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte hastane yönetimlerinin hataların rapor edilmesini teşvik edici bir yaklaşıma sahip olması,

hata sonucunda yaşanabilecek olumlu ya da olumsuz durumlara ilişkin geri bildirimde bulunması, bildirim yapılan olayları kanıta dayalı bilgiler ışığında analiz ederek tespit edilen sistemsel faktörlerin iyileştirilmesine yönelik çalışmalar yürütmesi ve sonuçlarını çalışanlarla paylaşması önem arz eden bir konudur (Koralay, 2021). GC DÖ'lerinin tamamının İstenmeyen Olay Bildirim Sistemi (OB) bölümü standardı ile tamamen ilişkili (%100) bulunması (Bkz. Tablo. 3); OB'nin hatalardan öğrenme yoluyla, gerekli iyileştirmelerin yapılmasına olanak tanıyarak cerrahi uygulamalarda hasta güvenliğini tehdit eden durumların ortadan kaldırılması için tetikleyici bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Cerrahi uygulamalarda Güvenli Cerrahi Kontrol Listesi (GCKL) kullanımı; cerrahinin tüm aşamalarında hasta ve sürece ait bilgi kaybını en aza indirmesi, cerrahi ekibin iletişimini geliştirmesi ve cerrahi sürece ilişkin uygulanması gereken protokollerin kontrolünü sağlaması yoluyla cerrahi hataların ve komplikasyonların azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Koralay, 2021). Perioperatif sürece ilişkin; hasta kimliğinin doğrulanması, cerrahi taraf işaretlemesi, ameliyat öncesi hazırlıklar (hastanın açlık durumu, cilt hazırlığı, ameliyata özel işlem, ameliyatta kullanılacak malzeme vb.), antibiyotik ve derin ven trombozu profilaksisi, hastaya ait risklerin değerlendirilmesi gibi konularda uyarıcı nitelikte olan kontrol listeleri tüm süreçte cerrahi hastalarının karşılaşılabileceği bir veya daha fazla kazanın yakalanmasında %40,6 oranında etkili olmaktadır (Canada, 2020). *“Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ'nün gerekliliklerinde önemli bir yere sahip olan GCKL kullanımı, cerrahiye özel tıbbi hataların önlenmesinde ve hasta güvenliğin sağlanmasında önemli bir yere sahiptir.

Sağlık Hizmeti ilişkili Enfeksiyonlar (SHİE); hastanede kalış süresini uzatması, mortaliteyi ve morbiditeyi arttırması, hastanın yaşam kalitesini bozması, iş gücü/üretkenlik kaybına yol açması ve

maliyeti arttırması gibi sonuçları sebebiyle sunulan hizmetin kalitesinin önemli bir göstergesidir (Odabaşoğlu, 2013). Cerrahi birimlerde sık karşılaşılan cerrahi alan enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olup; ameliyat sonrası hastaların daha fazla antibiyotik almasına, tedavi maliyetinin artmasına ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmaktadır (Kalkan ve Karadağ, 2017). *“Cerrahi uygulama öncesinde, esnasında ve sonrasında hasta güvenliğini sağlamaya yönelik tedbirler alınmalıdır”* DÖ’nün; Enfeksiyonların Önlenmesi (EÖ) ve Sterilizasyon Yönetimi (SY) bölümleri standartları ile tamamen ilişkili (%100) (Bkz. Tablo. 6) olması, cerrahi uygulamaların temel koşulu olan sterilizasyonun ve enfeksiyonlara neden olabilecek tüm faktörlerin kontrol altına alınması gerekliliğinden kaynaklanmaktadır. DÖ’nün Hasta Bakımı (HB) bölümü standartları ile de tamamen ilişkili olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo. 6). HB bölümü; altı standart ve 26 DÖ’nden oluşmaktadır. Bölüm içeriği hasta bakım sürecinin planlanması, hasta kimliğinin tanımlanması ve doğrulanması, hasta düşmelerinin önlenmesi, hastaya ait bilgilerinin aktarın süreci, kendine veya başkalarına zarar verme riski olan hastalar ve özellikle hasta gruplarının bakımı gibi konulardan oluşmaktadır. (SAS Hastane Seti, 2017). Cerrahi birimler hasta bakımının özellikle planlama gerektirdiği ortamlardır. Örneğin cerrahi birimler; hastaya özgü nedenler, ameliyat stresi, anestezi etkileri, sıvı elektrolit dengesi ve kan basıncı değişimleri, ağrı gibi birçok nedenle hasta düşmeleri yönünden oldukça riskli birimlerdir (Koralay, 2021). Vitor ve ark. (2015), cerrahi kliniklerde yatan hastaların %86,25’inde düşme riski olduğunu ve bu riskin ameliyat sonrası dönemde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Perioperatif hemşirelik bakımının hasta güvenliği ve memnuniyeti üzerine etkisine yönelik yapılmış bir çalışmada; ameliyat öncesi hemşirelik bakımı verilen hastalarda istenmeyen olay görülme sıklığı (%27,1), ameliyat öncesi bakım verilmeyen hastalara (%40,8) göre düşük bulunmuştur.

Ameliyat sonrası dönemde yetersiz hemşirelik bakımının hastalarda istenmeyen olay (yara yeri enfeksiyonu, basınç veya pozisyona bağlı yaralanmalar, üriner enfeksiyon, pulmoner enfeksiyon) görülme sıklığını önemli derecede artırdığı aynı çalışmanın bulguları arasında yer almıştır (Sillero ve Zabalegui, 2019). Hasta bakımına ilişkin araştırma örneklerinden anlaşılacağı üzere cerrahi uygulamalarda hasta güvenliğinin sağlanabilmesi için hasta bakımının özel olarak planlanması gerekmektedir.

## 5. Sonuç

Cerrahi uygulamaların, ameliyat öncesi, esnası ve sonrası tüm aşamaları; birbirinden farklı bakım stratejilerine ilişkin insan kaynağı, teknoloji, tıbbi cihaz ve malzeme kullanımı, bilgi, beceri, deneyim ve yönetim gerektirmektedir. Cerrahi hataların uygulanan cerrahi teknik dışında; tedavide önlenebilir gecikmeler, yetersiz hasta izlemi ve denetimi, hasta bakımında yeterli ve yetkin olmayan sağlık personelinin rol oynaması, kurum yapısı ve organizasyonu gibi sistemden kaynaklanan durumlarla ilişkili olabilmektedir. Cerrahinin tüm aşamaları, sağlık kuruluşunun nerdeyse süreçlerinden etkilenmektedir. Bu kapsamda değerlendirildiğinde cerrahiye de içine alan hasta güvenliği uygulamalarının sağlık hizmeti sunan kuruluşlarda etkin bir şekilde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Hasta güvenliği uygulamalarının etkin bir şekilde yürütülmesinde sağlık kuruluşunun kalite iyileştirmeye yönelik sahip olduğu kültür önem arz etmektedir.

## 6. Kaynakça

- Anderson O, Davis R, Hanna GB, Vincent CA. Surgical Adverse Events: A Systematic Review. *Am J Surg.* 2013; 206(2): 253-62.
- Aslan Y. Bir Üniversite Hastanesinde Bildirimi Yapılan Tıbbi Hata / Olayların "Dünya Sağlık Örgütü Hasta Güvenliği Uluslararası Sınıflandırması"na Göre Değerlendirilmesi (Doktora Tezi) 2019. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Candaş B, Gürsoy A. Cerrahide Hasta Güvenliği: Güvenli Cerrahi Kontrol Listesi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2015; 3(1): 40-50.
- Durgun Ş. Hastane Yapıları Teknik ve Destek Hizmet Birimlerinin Mekânsal Büyüklük Analizi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcı Hastanesi Örneği. *Çukurova Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi.* 2019; 34 (4): 203-216.
- Gordana Marković Petrović\*, Mira Vuković † , Aleksandra Jović Vraneš† The Impact of Accreditation on Healthcare Quality in Hospitals. *Vojnosanit Pregl.* 2018; 75(8): 803-808. doi.org/10.2298/VSP160728390M
- Hoş C. Sağlıkta Zoru Başarmak: Sağlık Sektöründe Akreditasyon. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi.* 2016, CİEP Özel Sayısı: 498-533.
- Karaca PÖ, Kara IU. Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Standartları: Edirne, Kırklareli ve Tekirdağ'daki Hastanelerin Web Sitelerinin Değerlendirilmesi. *Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi.* 2020; 22(2): 1001-1120. Doi:10.26468/trakyasobed.729046.
- Kalkan N, Karadağ M. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarını Önlemede Güncel Yaklaşımlar ve Hemşirelere Yönelik Önleme Girişimleri Algoritması. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017; 6(4): 280-289.
- Kapıkıran G, Bülbüloğlu S, Aslan FE. Ameliyathanede Hasta Güvenliği, Hasta Güvenliği Kültürü, Medikal Hatalar ve İstenmeyen Olaylar. *Journal of Health and Nursing Management.* 2018; 5(2):132- doi:10.5222/SHYD.2018.132
- Kavak DG, Öksüz AS, Cengiz C, Kayral İH, Şenel FÇ. The Importance of Quality and Accreditation in Health Care Services in the Process of Struggle Against Covid-19. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2020; 50: 1760-1770. doi:10.3906/sag-2007-279.
- Kavak DG. Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü Sağlıkta Akreditasyon Standartları. *Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Dergisi.* 2018; 1(1): 14-20.
- Koralay G. Cerrahi Kliniklerde Çalışan Hemşirelerin Tıbbi Hataya İlişkin Bilgi, Eğilim, Tutum ve Görüşleri: Karma Yöntem Çalışması. (Doktora Tezi) 2021. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
- Leape LL. A System Analysis Approach to Medical Error. *Journal of Evaluation in Clinical Practice,* 1997; 3(3): 213- 222.
- Mete M, Ceylan BK, Tatlıoğlu GS. Hastanelerde Tesis Güvenliği ve Önemi. *Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi.* 2020; 2(2): 80-102.
- Odabaşoğlu E. Çocuk Kliniklerinde Çalışan Hemşirelerin Hatalı Uygulama Eğilimleri ve Etkileyen Faktörler. (Yüksek Lisans Tezi) 2013. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Palteki T. Kalite İyileştirilmesi Çalışmalarında Hasta Katılımının Önemi. *Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Dergisi.* 2018; 1(2): 16-21.
- Patient Safety in the Surgical Environment. ACOG 2014. [İnternet] Erişim Tarihi: 6 Kasım 2021 Erişim Adresi: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2010/09/patient-safety-in-the-surgical-environment>
- Patient Safety Education Program-Canada. Module 12a: Interventional Care: Perioperative Care [İnternet] Erişim Tarihi: 01.09.2020 Erişim Adresi: <https://www.patientsafetyinstitute.ca/en/education/PatientSafetyEducationProgram/Pages/default.aspx>
- Sağlıkta Akreditasyon Standartları Hastane Seti (v2.0/2017). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Ankara. Pozitif Matbaa.
- Sillero AS, Zabalegui A. Safety and Satisfaction of Patients With Nurse's Care in the Perioperative. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2019; 27:e3142. doi: 10.1590/1518-8345.2646.3142.

T.C. Sağlık Bakanlığı [İnternet] Erişim Tarihi:  
17Ağustos 2020 Erişim Adresi:  
<https://kalite.saglik.gov.tr/TR,9088/cerrahide-bilinen-10-gercek.html>

Vitor AF, Moura LA, Fernandes APNL, Botarelli FR, Araújo JNM, Vitorino ICC. Risk for Falls in Patients in the Postoperative Period. Cogitare Enferm. 2015; 20(1):29-37.

WHO Patient Safety Fact File 2019. [İnternet] Erişim Tarihi: 19 Ekim 2021 Erişim Adresi: [https://www.who.int/features/factfiles/patient\\_safety/patient-safety-fact-file.pdf](https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/patient-safety-fact-file.pdf)

**İletişim / Correspondence:**

<sup>1</sup> Uzm. / MSc.

Binalı Yıldırım Üniversitesi  
osman.demirel@saglik.gov.tr

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Ü. / Assoc. Prof. Dr  
Karabük Üniversitesi  
esonuc@karabuk.edu.tr

**Geliş Tarihi:** 15.11.2021

**Kabul Tarihi:** 25.12.2021

**Received Date:** 15.11.2021

**Accepted Date:** 25.12.2021

**Anahtar Kelimeler:**

Evrimsel sinir ağları; Tıbbi görüntüler için derin öğrenme, Tanner-Whitehouse; Greulich ve Pyle

**Keywords:**

Convolutional neural networks; Deep learning for medical images; Tanner-Whitehouse; Greulich and Pyle.

## Yapay Zekâ Teknikleri Kullanılarak Kemik Yaşı Tespiti

Osman DEMİREL<sup>1</sup>, Emrullah SONUÇ<sup>2</sup>

### Özet

Radyografi görüntülerinden kemik yaşının belirlenmesi, çocukların gelişimlerinin takibinde ve adli tıpta önemli bir yer tutmaktadır. Kemik yaşı tayini genellikle Greulich ve Pyle yöntemi veya Tanner-Whitehouse yöntemi kullanılarak sol elin radyolojik muayenesi ile yapılmaktadır. Bu yöntemler gözlemsel eşleşmelere dayalı sonuçlar üretmektedir. Bu durum radyologların tespitleri arasında farklara neden olabilmektedir. Bu çalışmada amaç, hekimlerin yaş tespitinde kullanabilecekleri destekleyici bir yöntem sunarak daha başarılı tahmin yapmalarına olanak sağlamaktır. Çalışmada, kemik yaşını otomatik olarak değerlendirmek için karpal kemiklerin hesaplanmış alanları ve radiusun distal epifiz bölgesinin birlikte kullanıldığı bir yöntem önerilmiştir. 1-7 yaş arası erkek ve kız çocukların sol el grafiklerini içeren yerli bir veri seti kullanılmıştır. Karpal kemikler, Digital Imaging and Communications in Medicine, Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (DICOM) görüntü penceresi değişkenleri, kenar ve kontur tespit ediciler kullanılarak ayrıştırılmıştır. Ayrıştırılan karpal kemikler manuel olarak seçilerek alanlar hesaplanmıştır. Alanlar ve radiusun distal epifiz bölgesi, modellenen yapay sinir ağına verilerek %87 doğruluk ile eğitilmiştir. Modelin test verileri üzerindeki başarı oranı %85 olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak önerilen yöntemin kemik yaşının belirlenmesinde etkili olduğu ortaya konulmuştur.

## Bone Age Determination using Artificial Intelligence Techniques

Osman DEMİREL<sup>1</sup>, Emrullah SONUÇ<sup>2</sup>

### Abstract

Determination of bone age from radiography is important in pediatric development follow-up and forensic medicine. Bone age determination is usually made by radiological examination of the left hand using the Greulich and Pyle method or the Tanner-Whitehouse method. These methods produce results based on observational matches, which can cause differences in the determinations of radiologists. The aim of our study is to provide a supportive method that physicians can use in age determination, allowing them to make a more successful estimation. In this study, a method is proposed in which the calculated areas of carpal bones and the distal epiphyseal region of the radius are used together to assess bone age automatically. A native data set containing left hand graphics of boys and girls aged 1-7 was used. Carpal bones were decomposed using DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) image window variables, edge and contour detectors. Areas were calculated by manually selecting the dissociated carpal bones. The areas and the distal epiphyseal region of the radius were given to the modelled artificial neural network and the network was trained with an accuracy of 87%. The success rate of the model on the test data was measured as 85%. As a result of the study, it was concluded that the proposed method is effective in determining bone age.

## 1. Giriş

Çocukların kemik yaşının değerlendirilmesi, büyüme sırasındaki iskelet bozukluklarının tedavisi için önemlidir (Cheung ve Luk, 2017). Yapısal büyüme gecikmesi, büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, yetersiz beslenme ve kronik hastalığı olan çocuklarda daha fazla görülmektedir (İzgi ve Kök, 2020; Martin ve diğerleri, 2011).

Herhangi bir suç işlendiğinde, şüphelinin bildirilen yaşının şüpheli olduğu ve kişisel belgelerinin geçersiz veya mevcut olmadığı durumlarda yaş tespiti önem kazanmaktadır (Schmeling, Olze, Reisinger, König ve Geserick, 2003).

Sağ elin baskın olarak kullanımı ve sol el kemiklerinin daha az deforme olması nedeniyle değerlendirmelerde sol el kemikleri tercih edilmektedir (Subramanian ve Viswanathan, 2021). Standart bir klinik prosedür olmamasına rağmen, çoğunlukla iki klinik yöntem kullanılmaktadır. En sık kullanılan yöntem Greulich ve Pyle (GP) yöntemidir. Ek olarak, Tanner Whitehouse (TW) yöntemi de bu amaçla kullanılmaktadır (Pinchi ve diğerleri, 2014).

Greulich ve Pyle Atlası, erkek ve kadın sol el röntgen filmlerinin yer aldığı standart referans görüntüler içerir. Kemik yaşı, sol el bileği görüntülerinin atlastaki farklı yaşlar için standart olan görüntüler ile karşılaştırılarak atlasta yer alan en yakın eşleşen referans görüntüleriyle tespit edilir (Manzoor Mughal, Hassan ve Ahmed, 2014).

Tanner Whitehouse (TW2) Method, Tanner'ın (1962-1981) yılları arasında Londra'da bakıma muhtaç çocuklar yurdunda 3000 kız ve erkek çocuk üzerinde her 6 ayda bir aldığı el bileği röntgen görüntülerini 12 yıl süreyle incelemesi sonucu oluşturulmuş bir kemik yaşı belirleme yöntemidir. Radius, ulna ve kısa kemikler kısaca RUS harfleri ile ifade edilir ve 13 kemikten oluşur. Bu yöntemde 13 kemik ve 7 karpal kemik 8 gelişim dönemine ayrılmıştır. Gelişim evrelerinin sayısal hesaplamalarda kullanımı için her bir kemiğin

olgunlaşmaya kadar geçen süreci puanlandırılmıştır. Bireyin kemik yaşı, puanların toplamıyla elde edilmektedir (Öztürk, Kiliçoğlu ve Saka, 2013).

Kullanılan yöntemler uzmanların gözlemsel değerlendirmelerinin farklılıklarına bağlı olarak aynı sonuçları üretememe gibi bir sorunu ortaya çıkarmaktadır (Van Rijn, Lequin, Robben, Hop ve Van Kuijk, 2001).

Alshamrani, Messina ve Offiah (2019) GP atlası kullanarak yapmış oldukları meta-analiz sonucunda, atlası ait standartların kesin sonuçlar üretmediği ve Asyalı erkek ve Afrikalı kadın popülasyonlarına uygulandığında, özellikle adli/yasal amaçlarla kronolojik yaşı belirlemeyi amaçlarken dikkatli kullanılması gerektiği, yanlış sonuçlar üretebileceği kanaatine varmışlardır.

Bilgisayar bilimlerinin gelişimiyle birlikte daha istikrarlı sonuçlar üreten yöntemler üzerine çalışmalar yapılmıştır. Booz ve diğerleri (2020) yaptıkları çalışmada kronolojik yaşı, yapay zeka yaş tahmini ile Kök-Ortalama-Kare Hatasını (RMSD) 0,56 yıl olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda kronolojik yaşı Greulich-Pyle atlas yaş tahminine göre RMSD' si 1,12 yıl olarak hesaplanmıştır. Kullanılan yapay zekâ sistemi ortalama okuma sürelerini %87 oranında azaltmıştır.

Literatürde bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır. Ülkemizde ise veriye ulaşım zorluğu nedeniyle az sayıda çalışma mevcuttur. Hsieh, Jong, Chou ve Tiu (2007) çalışmalarında elin karpal kemiklerinin geometrik özelliklerinin analizine dayanan bilgisayarlı bir kemik yaşı tahmin sistemi geliştirmişlerdir. Kemik yaşını kategorize etmek için doğrusal, en yakın komşu, geri yayılım sinir ağı ve radyal temel işlevli sinir ağı olmak üzere dört sınıflandırıcı ile tespit yapmışlardır. Ding, Zhao, Zhang, Wang ve Zhang (2019) yaptıkları çalışmada X-ray görüntüsünde pediatrik el kemiği segmentasyonu için bir U-Net mimarisi tabanlı çok ölçekli evrişimsel ağ önermişlerdir. Geliştirilen ağ, iki alt örnekleme ve yukarı örnekleme işlemiyle U-Net mimarisine dayanmaktadır ve çocuklarda

büyüme sırasında el kemik ölçeği değişikliklerine karşı koymak için farklı çekirdek boyutuna sahip çoklu filtreler uygulamışlardır.

Koitka ve diğerleri (2020) çalışmalarında kemik yaşı tespitinde kemikleşme alanlarını tanımlayan bir dedektör ağı ve tespit edilen alanlardan yaşı tahmin eden cinsiyete ve bölgeye özgü regresyon ağlarının yer aldığı bir yöntem kullanmışlardır.

Su, Fu ve Hu (2021) çalışmalarında veri artırma yöntemi kullanarak cinsiyet etiketi ve kemik yaşı bilgilerini ayrı olarak ele alan, denetimli ve yarı denetimli eğitimler yaptıklarından bahsetmişlerdir.

Deshmukh ve Khaparde (2022) yaptıkları çalışmada elin orta falanks, üçüncü metakarpal, radius ve ulna gibi beş bölgesini kullanarak hızlı bölgeye dayalı evrişimsel Sinir Ağı (R-CNN) modelinin kullanıldığı bir yöntem geliştirmişlerdir.

Bu çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak gri renk skalasına sahip tekil görüntüler yerine aynı görüntünün Hounsfield Units (HU) değerleri üzerinden çoğaltılmış gri örnekler oluşturularak en uygun gri görüntü seçilerek elin karpal kemiklerinin kontur alanları hesaplatılmıştır. Çalışmada radius distal epifizyal alanlar, oluşturulan maske aracılığı ile DICOM pixel değerleri korunarak belirlenmiştir. Son olarak oluşturulan yapay sinir ağı modeli kullanılarak kemik yaşı tespitinde yarı otomatik bir sistem geliştirilmiştir. Çalışmada Evrişimsel Sinir Ağlarının (Convolutional neural networks, CNN) ve Çok Katmanlı Algılayıcıların (Multilayer Perceptron, MLP) birleşiminden oluşan ağa radiusun epifizyal görüntüsü ve karpal kemiklerin hesaplanan alanları aktararak yaş tahmini yapılmıştır. Çalışmanın kısımları şu şekildedir: İkinci bölüm gereç ve yöntemler bölümü olup veri setinin tanıtımından ve kullanılan görüntü işleme tekniklerinden bahsedilmiştir. Evrişimsel sinir ağı ve çok katmanlı algılayıcı hakkında bilgiler yine bu bölümde yer almaktadır. Üçüncü bölümde modelden elde edilen deneysel sonuçlar sunulmuş ve yorumlanmıştır. Son bölümde ise genel bir tartışma yapılmış ve gelecekte

yapılabilecek çalışmalar için öneride bulunulmuştur.

## 2. Gereç ve Yöntemler

Çalışmada Google Colab derleyici ortamında python programlama dili kullanılarak kodlama yapılmıştır. Geliştirilen masaüstü uygulamayla manuel olarak DICOM görüntüsü farklı HU değerlerine ait gri görüntülere Canny filitesi uygulanarak karpal kemikler kontur bazlı ayrıştırılıp alanları hesaplatılmış, radius bölgesi kesilerek DICOM olarak kaydedilmiştir.

### 2.1. Veri Seti

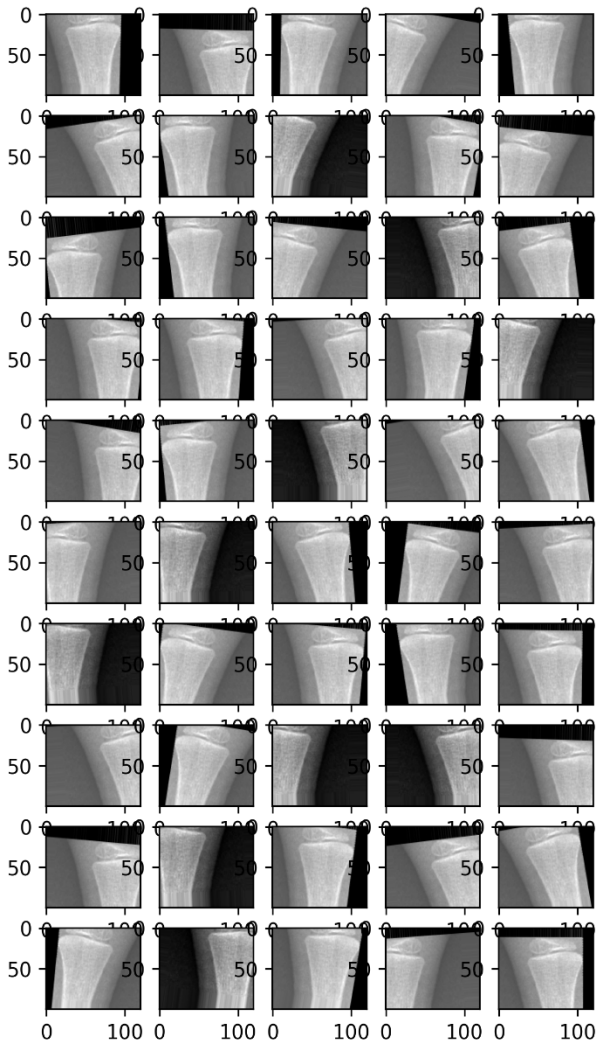
Karabük Üniversitesi Etik Kurul Kararı ve Samsun İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu izni ile Samsun İl Sağlık Müdürlüğü Veri Merkezi tarafından 1-7 yaş kız ve erkek çocuklarına ait sol el radyografilerinin anonimleştirilmesi kurum tarafından yapılarak DICOM görüntü formatında elde edilmiştir.

Ağın eğitiminde aşırı öğrenme olmaması için genellikle büyük bir veri kümesi gerekir (Wang, Ge, Li ve Fang, 2017). Aşırı öğrenme modelin yalnızca eğitim örneğine uygulanabilir bir öğrenme gerçekleştirdiği ve genelleştirilemeyeceği anlamına gelir (Mutasa, Sun ve Ha, 2020).

Veriler DICOM görüntüleyici ile açılarak hasta hareketine bağlı olduğu düşünülen görüntü bozulmaları, görüntülenmek istenilen alana giren yabancı cisimler, dalgalı görüntüler, yetersiz pozlandırma kaynaklı olduğu düşünülen dokular arası farkın az olduğu görüntüler ve yanlış organ görüntüsü gibi görüntüler veri setinden çıkartılarak karpal kemik ve radius alanlarının optimum olanları seçilmiştir. Seçilen 82 radyografik görüntünün radius epifizyal bölgesine veri büyüme işlemi yapılmıştır. Modellerin yüksek eğitim performansına sahip olmasına rağmen, yeni verilerle karşılaşıldığında performansının düştüğü aşırı öğrenme durumunun oluşmaması için eğitim verilerinin miktarı, veri artırma, düzenleme ve bırakma gibi yöntemlerle tespit

edilmektedir (Mutasa ve diğerleri, 2020). Aşırı uymayı engellemek için, veriler DICOM piksel verileri açık kaynak kodlu bir sinir ağı kütüphanesi olan Keras'ın ImageDataGenerator kütüphanesi kullanılarak Resim-1'de görüldüğü gibi öteleme (yatay-dikey), rotasyon ve yatay çevirme yöntemleriyle 4100 görüntü sayısına çıkarılmıştır. Bu görüntüler disk üzerinde olmayıp piksel veri türünde oluşturulan dizide tutulmaktadır ve tekrarlı işlemlerde aynı görüntülerin üretimi için kitaplık parametreleri ayarlanmıştır.

**Resim 1.** Veri Büyütme Tek Radius Epifiz bölgesi



Veri seti, %64 eğitim, %16 doğrulama ve %20 test verisi olacak şekilde bölünmüştür.

## 2.2. Görüntü İşleme

### 2.2.1. Pencereleme

Bilgisayarlı tomografide piksel yoğunluğu Hounsfield birimi olarak ifade edilir. Bilgisayarlı tomografiyle ölçülen ölçeklendirilmiş soğurma birimleridir. Hounsfield birimi, adını ilk pratik CT tarayıcıyı geliştiren ve Allan Cormack ile birlikte 1979 Nobel Tıp Ödülü'nü kazanan Sir Godfrey Hounsfield'dan almıştır (Powsner, Palmer ve Powsner, 2013).

X ışınının dokudan geçerken soğurulması doku yoğunluğu ile orantılıdır. X ışını algılayıcıları, taranan dokulardan geçen fotonların zayıflatma derecesini ölçer ve verileri bayt olarak saklayan görüntü işlemcisi, görüntülenen piksellerin orantılı olarak atanmış piksel parlaklığına sahip olması için bu değerleri dönüştürür (Hermena ve Young, 2021). İlgilenilen piksel için ortalama doğrusal zayıflama katsayısı  $\mu$  olarak ifade edilmiş ve ölçek, suyun 0 HU ve havanın -1000 HU değerinde olacak şekilde tanımlanmıştır (Rehani ve diğerleri, 2015).

$$(HU_{doku}) = \frac{(doku \mu - su \mu)}{su \mu} \times 1000 \quad (1)$$

Formülde (1) her bir piksel için ortalama doğrusal zayıflama katsayısı  $\mu$  olarak ifade edilmiş ve ölçek, suyun 0 HU ve havanın -1000 HU değerinde olacak şekilde tanımlanmıştır (Rehani ve diğerleri, 2015).

Görüntülerdeki HU değerleri 5000 birimlik bir ölçekte ifade edilse de insan gözü optimal koşullarda çok daha az sayıda gri değeri ayırt edebilir.

Pencere genişliği, görüntüye dahil edilen HU aralığını temsil eder. Tablo-1'de HU değerlerine karşılık gelen doku bilgisi verilmiştir. Pencere seviyesi ise görüntü parlaklığını belirler. Pencere seviyesinin yüksekliğine göre parlaklık seviyesi de o kadar yüksek olur. Yağ sudan daha az yoğun olduğundan ve HU değeri -30 ila -70 aralığında

olduğundan, görüntülerde yağ her zaman sudan daha koyu görünür (Cuong ve diğerleri, 2018).

**Tablo 1.** HU Doku Değer Aralıkları

| HU          | Doku                      |
|-------------|---------------------------|
| >1000       | Kemik, kalsiyum, metal    |
| 100 ila 600 | İyotlu BT kontrastı       |
| 30 ila 500  | Noktasal kalsifikasyonlar |
| 60 ila 100  | Kafa içi kanama           |
| 35          | Gri madde                 |
| 25          | Beyaz madde               |
| 20 ila 40   | Kas, yumuşak doku         |
| 0           | Su                        |
| -30 ila -70 | Yağ                       |
| <-1000      | Hava                      |

Radyografik görüntüde Tablo-1’de yer alan 1000 HU değer ile kemik dokusu beyaz en düşük değere sahip hava ise -1000 HU değeriyle siyah olarak görünür.

Pencereleme, görüntünün tüm piksel değerlerinden sadece bir kısmının görüntülenmesine izin verir. Örneğin, bir görüntünün minimum piksel değeri 0 ve maksimum piksel değeri ise 200 olabilir. Görüntünün daha parlak kısımlarındaki kontrast farklılıkları geliştirmek istenirse, 100’den 200’e kadar bir pencere seçilebilir. Seçim sonrası, 0 ila 100 arasında değerlere sahip pikseller en karanlık yoğunlukta görüntülenir ve bu nedenle monitörde görünmeyecektir (Bushberg, Seibert, Leidholdt ve Boone, 2011).

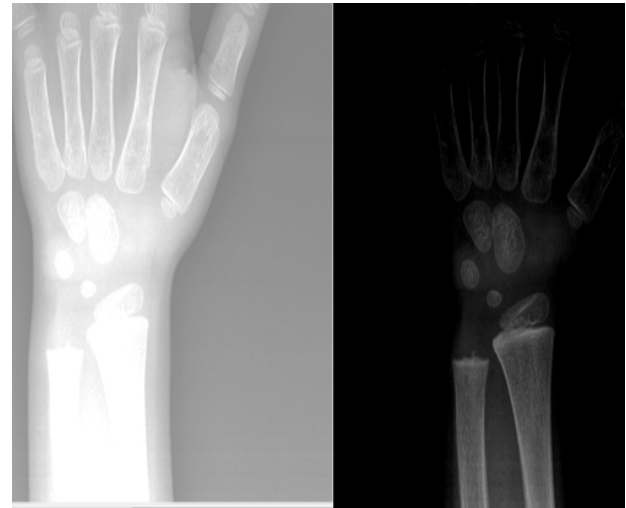
DICOM görüntü formatında tek renkli görüntülerde piksel başına bir örnek bulunur ve görüntüde, depolanan renk bilgisi bulunmaz. Röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleri gibi klinik radyolojik

görüntüler gri skalaya sahiptir. Renk bilgisi bulunan pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon tomografisi (SPECT) gibi nükleer tıp görüntüleri tipik olarak bir renk haritası veya renk paleti ile görüntülenir. DICOM dosyasında piksel verileri bölümü, piksellerin sayısal değerlerinin saklandığı bölümdür. Veri türüne göre piksel verileri, gereken minimum bayt sayısı kullanılarak depolanır (Larobina ve Murino, 2014). DICOM görüntüsünde bulunan piksel, eğim ve kesişim değerleri kullanılarak, HU değerleri hesaplanabilir (Elsayed, Mahar, Kholief ve Khater, 2015).

$$HU = \text{Piksel Değeri} \times \text{Eğim} + \text{Kesişim} \quad (2)$$

DICOM görüntüsünde saklanan veriler, içinde eğim ve kesişme değerlerinin yer aldığı denklem (2) kullanılarak Hounsfield birimlerine dönüştürülür. Çalışmada karpal kemiklerin istenilen ayrımın sağlanması için manuel olarak pencere genişliği ve merkezi Resim-2’de görüldüğü gibi değiştirilmiştir.

**Resim 2.** Farklı Pencere Değerleri

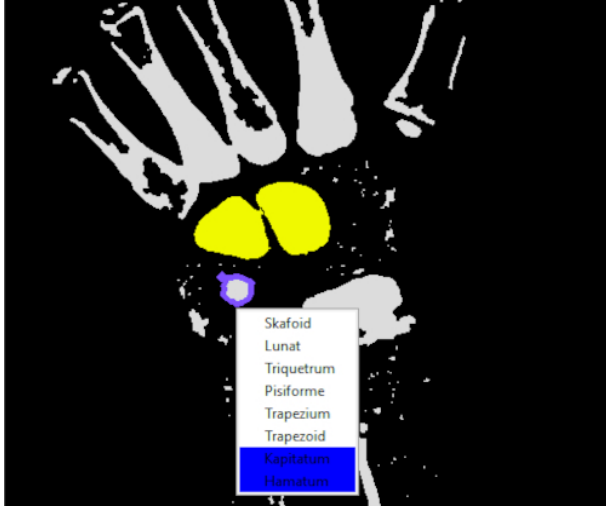


### 2.2.2. Kenar Belirleme

Kontur çıkarma iki adımlı bir süreçtir. Öncelikle kenar algılama ve ardından kenar gruplandırma yapılır (Gong ve diğerleri, 2018).

Kenar algılama, çok sayıda yaklaşımı olan bilgisayarlı görüdeki temel işlemlerden biridir. Marr ve Hildreth (1980) yaptıkları çalışmada, Gauss ve Laplace filtrelerinin sıralı olarak uygulanmasına dayalı LoG filtresini ilk kez kullanmışlardır.

**Resim 3.** Karpal Kemik Seçimi



Başka bir çalışmada, polinom fonksiyonlarını yerel görüntü yoğunluklarına uydurarak ve fonksiyonların yönlü türevinin sıfır geçişlerini bularak kenarlar belirlenmiştir (Haralick, 1984).

Canny yaptığı çalışmada bir optimizasyon işlemi ile kenarları belirlemiş ve Gauss düzgünleştirilmiş bir görüntünün gradyan büyüklüğünün maksimumu olarak optimal dedektörlü bir yaklaşım önerilmiştir (Canny, 1986).

Canny kenar tanımlayıcıda, istenen görüntü ayrıntılarının azaltılması için görüntü uygun bir Gauss filtresiyle düzeltilmeli, her pikselde gradyan büyüklüğü ve gradyan yönü belirlenmeli, bir pikseldeki gradyan büyüklüğü gradyan yönündeki iki komşusundakinden daha büyükse piksel bir kenar olarak işaretlenmelidir. Aksi takdirde, piksel arka plan olarak işaretlenmeli, histerezis eşikleme ile zayıf kenarlar kaldırılmalıdır (Jain, Kasturi ve Schunck 1995).

Bu çalışmada gerçek zamanlı farklı pencereleme seviyelerinde Canny kenar belirleme yöntemi kullanılmıştır.

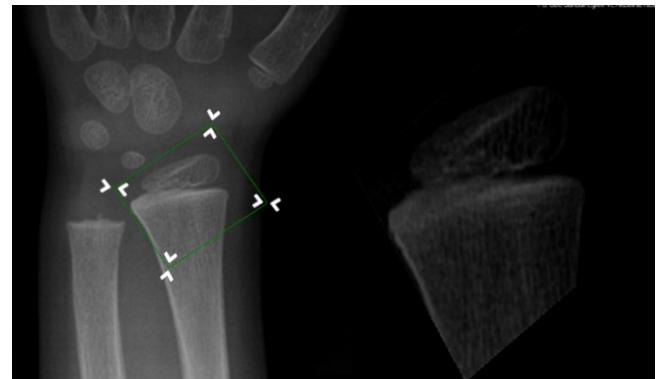
### 2.2.3. Kontur Belirleme

Konturlar şekil analizinde ilgilenilen nesnenin boyutunu bulmada ve nesne algılamada kullanışlıdır. Kontur tespit ediciler yerel ve global operatörler olarak ikiye ayrılır. İlki temel olarak diferansiyel analize, istatistiksel yaklaşımlara, faz uyumluluğuna, sıra filtreleri ve bunların kombinasyonlarına dayanır. İkincisi ise kontur belirginliğinin hesaplanmasını, algısal gruplamayı, gevşeme etiketlemesini ve aktif konturları içerir (Papari ve Petkov, 2011).

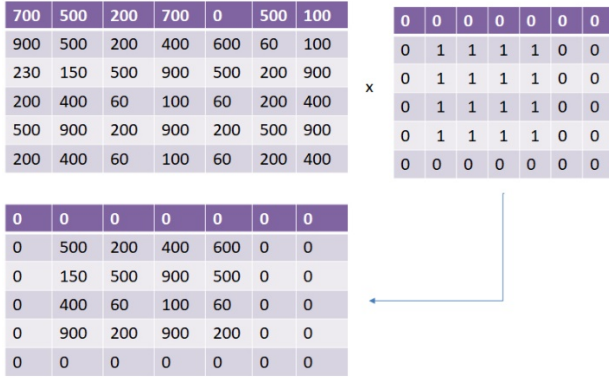
Temelde kenar izleme ve sınır izleme olarak iki tip kontur izleme tekniği bulunmaktadır. Her ikisi de basit, kapalı eğriler için aynı kontur elemanları dizisi ürettiğinden, iki yaklaşım arasındaki fark teknikten ziyade kavramsaldir (Rosenfeld, 1970). Kenar izlemede, kontur "kenarları" oluşturan bitişik piksel çiftlerinden oluşur ve izleme, nesnenin etrafında bir yönde döndürülerek (örneğin saat yönünün tersine) gerçekleştirilir (Codrea ve Nevalainen, 2005).

Çalışmamızda oluşan konturlar Resim-3'te gösterildiği gibi manuel olarak seçilmiş ve alan hesaplaması yapılarak 8 kemik için bir alan dizisi oluşturulmuştur. Henüz oluşmamış karpal kemiklerin alanları 0 kabul edilmiştir.

**Resim 4.** Radius bölgesi tayini



**Resim 5. Görüntünün Maskelenmesi**



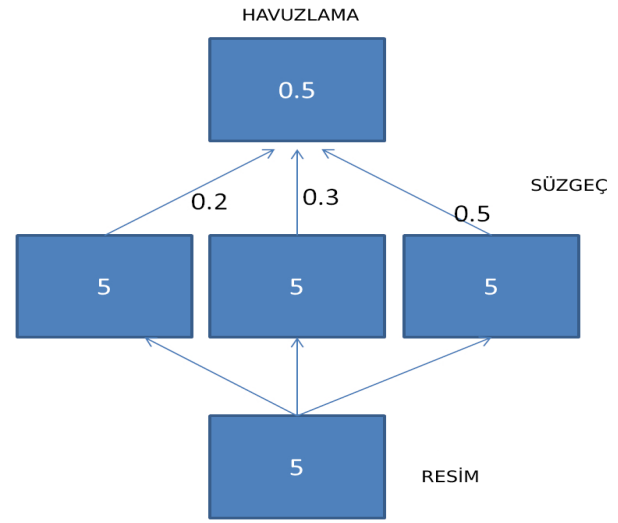
### 2.2.4 Radius kemiğinin seçimi.

Resim-4'te görüldüğü gibi görüntü üzerinden oluşturulan sınır kutusu manuel olarak radius kemiği epifizyal bölgeyi içerisine alacak şekilde konumlandırılmıştır. Seçili bölge Resim-5'de gösterildiği gibi görüntü maskesi oluşturularak kesme işlemi yapılmıştır. Görüntünün orijinal piksel değerleri korunarak bu işlem gerçekleştirilmiştir.

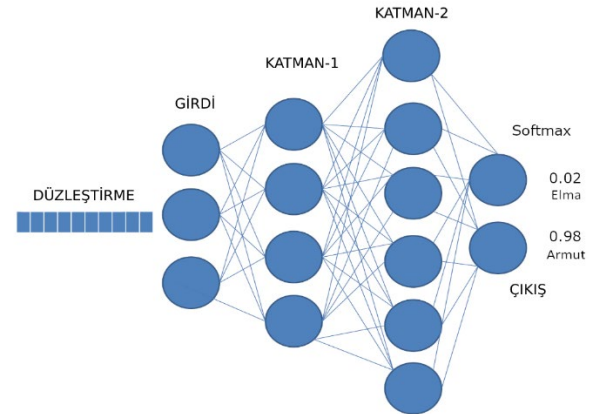
### 2.3 Evrişimsel Yapay Sinir Ağı

Normal bir sinir ağı, girdi verilerini tek bir vektör olarak alır ve bir dizi gizli katmandan geçer. Her gizli katman bir dizi nörondan oluşur, burada her nöron bir önceki katmandaki nöronlara bağlıdır. Çıkış katmanı olarak da adlandırılan son katman, bir görüntü sınıflandırma probleminde sınıf puanlarını içerir. Genel olarak, basit bir evrişimsel sinir ağının üç ana katmanı vardır. Bunlar evrişimsel katman, havuzlama katmanı ve tam bağlantılı katmandır (Sewak, Karim ve Pujari, 2018) (Ahmed ve Sonuç, 2021).

**Resim 6. Havuzlama**



**Resim 7. Tam Bağlantılı Katman**



Evrişimsel katmanın görevi, giriş görüntüsünden özellikleri çıkarmaktır. Bu katman, hesaplamaların büyük kısmının yapıldığı yerdir. Görüntünün üzerine filtreler uygulayarak yeni özelliklerin matrislerini oluşturur. 2-B Evrişimsel sürecin matematiksel formülü şu şekilde verilmektedir:

$$H(x, y) \rightarrow (3)$$

$$= \sum_{n1=-\infty}^{n1=\infty} \sum_{n2=-\infty}^{\infty} F[n1, n2] x G[x - n1, y - n2]$$

Formülde (3), H çıktı, G girdi görüntüsünü temsil eden görüntü matrislerini, F çekirdek matrisini temsil eder. Formülde, x ve y indeksleri görüntü matrisleri, n1 ve n2 indeksleri ise çekirdek matrisleri için kullanılır.

Evrişimsel sinir ağında, evrişimsel katmanlar, çekirdek adı verilen küçük bir pencere ile kare benzeri bir şekilde bir giriş tensörünü filtreler. Çekirdek, bir evrişimsel işlemin filtreleyeceği verileri tam olarak tanımlayan ve aradığını bulduğunda güçlü bir yanıt üretecek olan yapıdır (Zafar, Tzanidou, Burton, Patel ve Araujo, 2018).

Havuzlama katman, genellikle özellik haritalarının görünüşünü azaltmak için kullanılır (Han, Zhong, Cao ve Zhang, 2017). Havuzlama, öğrenilebilir parametrelerin sayısını büyük ölçüde azaltır. Maksimum havuzlama, hareketli bir pencerede, o penceredeki maksimum değerin çıktı olduğu iki boyutlu giriş alanı boyunca

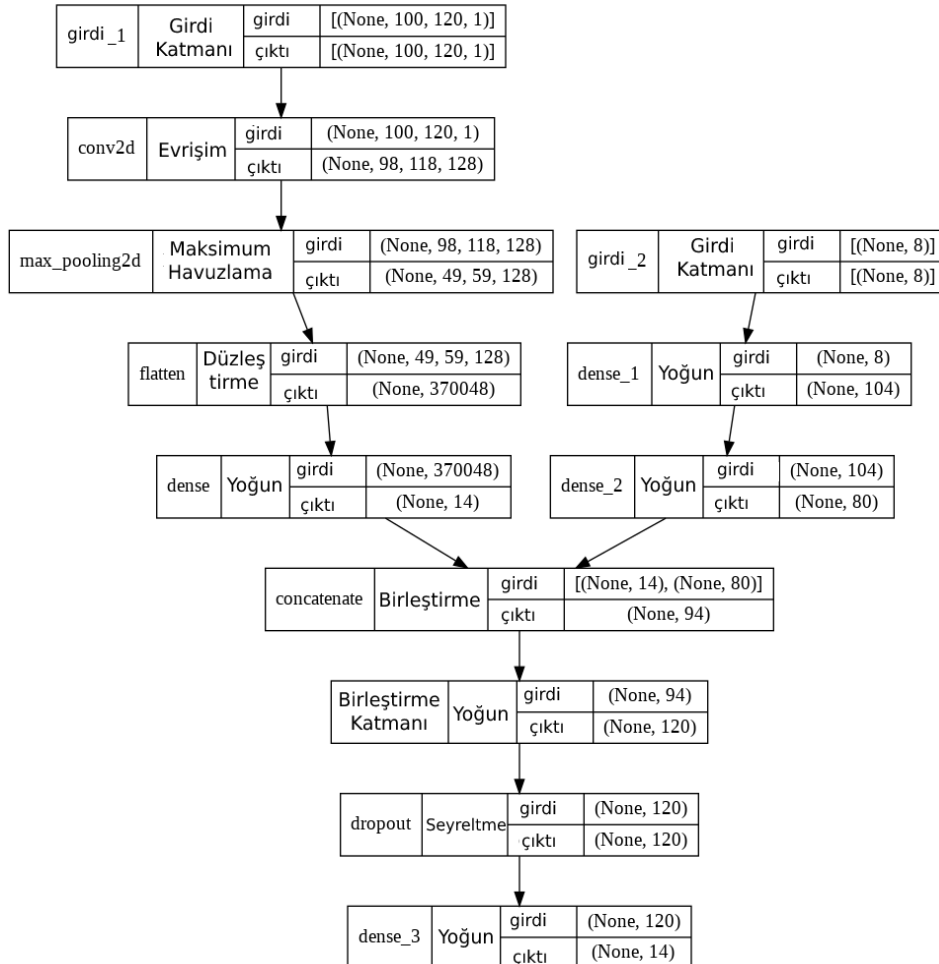
uygulanmasıdır. (Dias ve diğerleri, 2018). Modeldeki parametre sayısı Resim-6'da gösterildiği gibi azaltılmış olur.

Tam bağlantılı katman, bahsedilen katmanlar içerisinde öğrenmenin başladığı katmandır. Resim-7'de gösterildiği gibi düzleştirilen veriler aktivasyon fonksiyonlarının yardımıyla sınıflandırmaya katılırlar.

## 2.4. Çok Katmanlı Algılayıcı

Çok katmanlı algılayıcı (Multilayer Perceptron, MLP), en yaygın kullanılan yapay sinir ağlarından biridir. Çok katmanlı algılayıcının katmanları, yönlendirilmiş, döngüsel olmayan bir grafik oluşturur. Genel olarak, her katman bir sonraki katmana tam olarak bağlıdır; bir katmandaki her yapay nöronun çıktısı, bir sonraki katmandaki her yapay nöron için çıktıya doğru bir girdidir.

**Resim 8.** Uygulamalıya Ait Model



MLP'lerde üç veya daha fazla yapay nöron katmanı bulunur. Giriş katmanı, basit giriş nöronlarından oluşur. Giriş nöronları, yapay nöronların en az bir gizli katmanına bağlanır. Gizli katman, gizli değişkenleri temsil eder; bu katmanın girdi ve çıktıları eğitim verisinde gözlemlenemez. Son olarak, son gizli katman bir çıktı katmanına bağlanır (Hackeling, 2014).

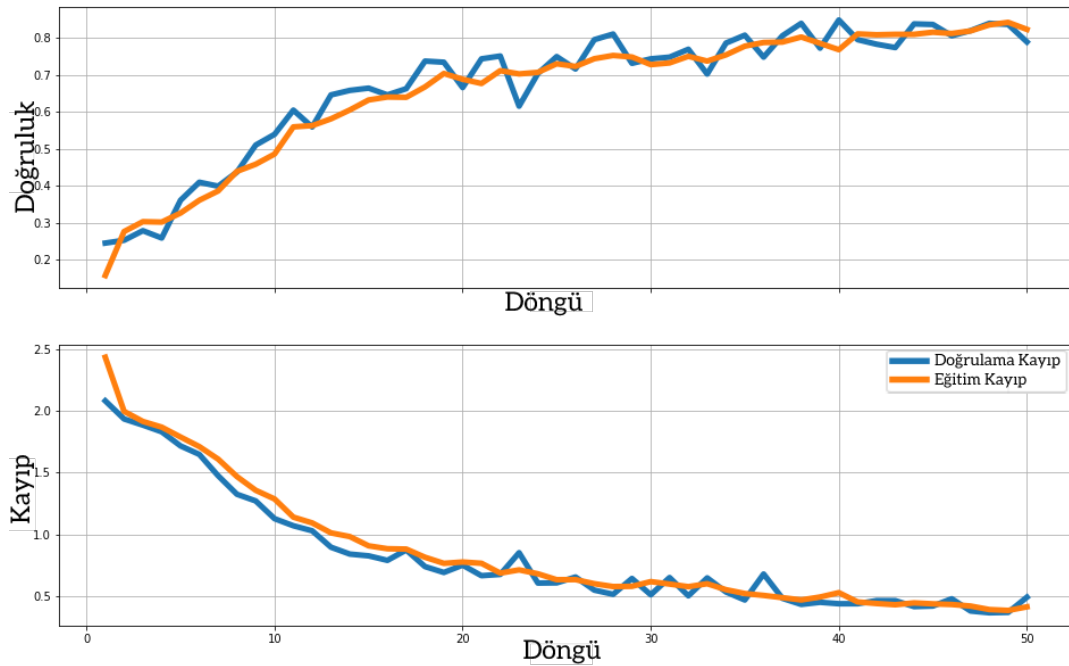
Çalışmada önerilen yapay sinir ağı Resim-8'de görülmektedir. Görüntüler 120x100 piksel ölçeğine getirilerek girdi\_1 olarak, 8 karpal kemik alanı ise girdi\_2 olarak verilmiştir. Evrişim ve havuzlama işlemi sonrasında sınıflandırma için veriler matris yapıdan tek boyutlu dizi yapısına geçirilerek düzleştirme yapılmıştır. Girdi olarak

verilen alan bilgisi aktivasyon fonksiyonları ile birleştirme katmanına iletilir ve burada düzleştirilen veriler ile birleştirme işlemi yapılır. Sonrasında aşırı eğitimi önlemek için seyreltme işlemine tabi tutulur. Seyreltilen veriler softmax fonksiyonuna iletilerek sınıf olasılıkları oluşturularak model eğitilmiştir.

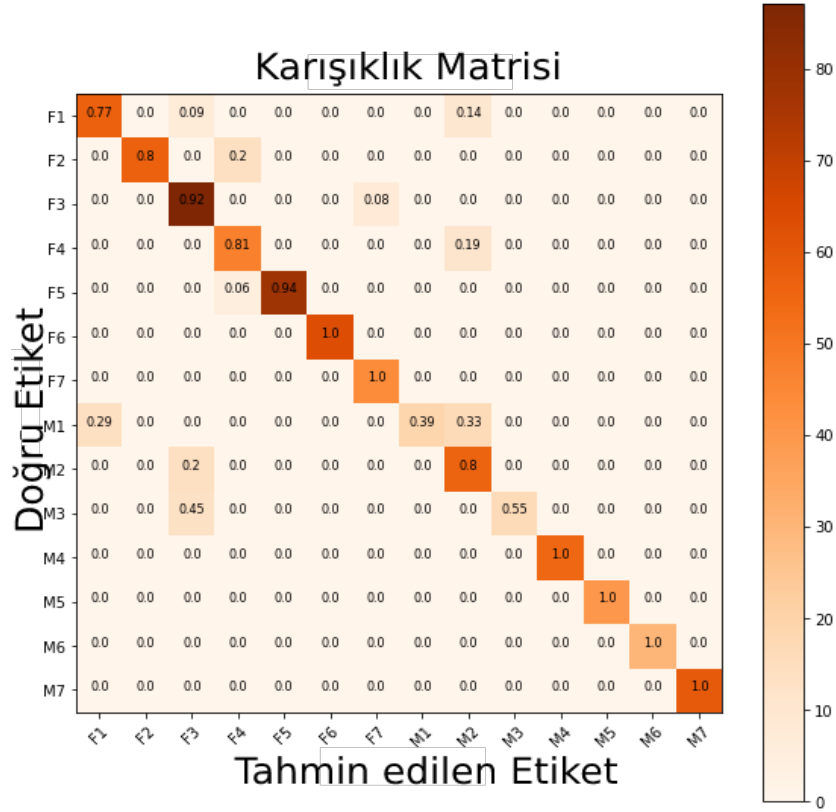
### 3. Bulgular

Ağ 50 döngü ile eğitilmiştir. Eğitim verileri ve doğrulama verilerinin doğruluk oranları genel olarak artış göstermiş, %87 seviyesi modelin doğruluğunun en yüksek olduğu seviye olmuştur. Eğitime ait 50 döngülük sürece ilişkin grafik Resim-9'da gösterilmiştir.

**Resim 9.** Modelin Eğitim Doğruluk Kayıp Grafiği



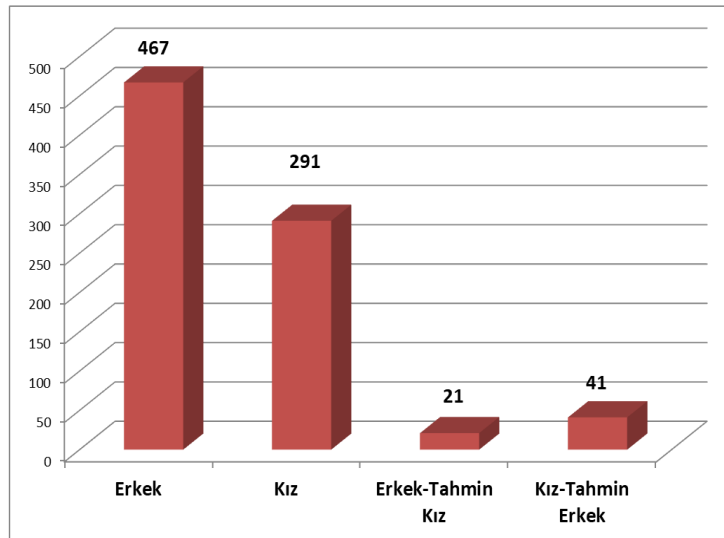
**Resim 10.** Karşılaştırma Matrisi (F-Kız, M-Erkek, 1M -1 Yaş Erkek)

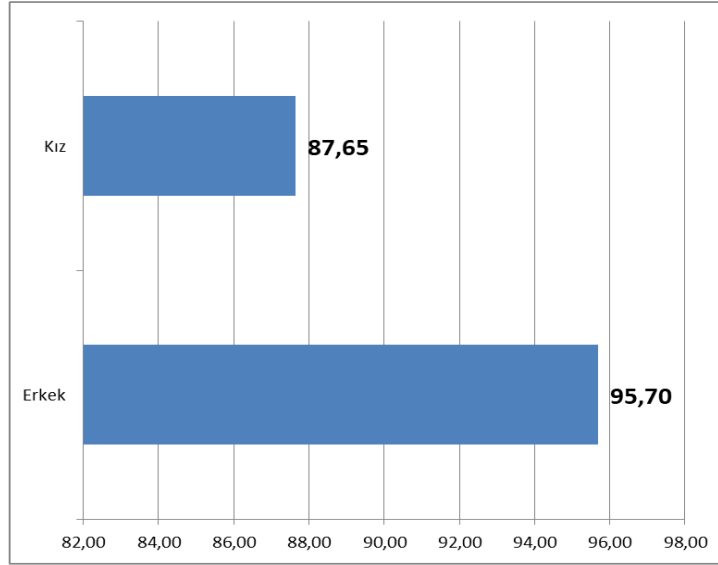


Eğitilmiş modelin başarısı test edildiğinde modelin cinsiyet ve yaş tespit başarımı %85 olarak gerçekleşmiştir. Resim-10'da gösterilen karışıklık (hata) matrisinde modelin en düşük başarımı %39

ile 1 yaş erkek çocuklara ait el görüntülerinde olduğu gözlenmektedir. Eğitilen evrimsel sınır ağı, 5-7 yaş grubundaki kız ve erkek çocuklar için ortalama %99 ile en yüksek başarıyı göstermiştir.

**Resim 11.** Test Sonuçları Cinsiyet Dağılımı (Kişi Sayısı)



**Resim 12.** Test Cinsiyet Oransal Dağılım (%)

Modelin cinsiyete göre doğru tanıladığı erkek çocuk sayısının kız çocuk sayısından fazla olduğu, hatalı tanılamamanın en az erkek çocuklarda olduğu Resim-11'de yer alan test sonuçlarında görülmektedir. Modelin erkek çocuklarını tanılamadaki başarımı kız çocuklarına oranla daha yüksek olup Resim-12'de gösterildiği gibi %95,70 olarak elde edilmiştir.

#### 4.Tartışma ve Sonuç

Veri setinin görüntü formatının DICOM olması görüntü üzerinde daha fazla kontrol imkânı sağlamaktadır. Genel olarak gri görüntü skalasına (0-255) sahip görüntüler tercih edilmekte ve araştırmalar bu görüntülerin bulunduğu veri setleri üzerinden yapılmaktadır. Aynı görüntünün farklı pencereleme seviyelerinde gri skalaya (0-255) çevrilen görüntülerin farklı sonuçlar üreteceği bir gerçektir. Çalışmada karpal kemiklerin DICOM verisinin farklı pencere seviyesinde görüntüleri işlenerek ayrıştırma yapılmıştır. Görüntüler, farklı X-ray tüp mesafesinden elde edildiğinden, görüntüsel boyut farklılıkları mevcuttur (Griffiths, Noakes ve Pocock, 1997). Görüntüleme tekniğini uygulayan kişiye bağlı olarak X-ray ışın şiddetinin görüntülemeye göre farklılık göstermesi aynı doku için farklı HU değerleri üretilmesine sebep olabilmektedir (Afifi, Abdelrazek, Deiab, Abd El-

Hafez ve El-Farrash, 2020). Bu faktörler göz ardı edilerek yapılan eğitimin başarımı %70 seviyelerinde kalmıştır. Sonrasında görüntülerde, her bir görüntünün en yüksek HU değeri üzerinden ve alan verilerinde en büyük ve en küçük alanı üzerinden normalleştirme yapılmıştır. Yapılan bu normalleştirme işlemi neticesinde eğitim başarımı %87'ye yükselmiştir.

Karpal kemiklerin özellikle 6-7 yaşlar arasında daha fazla gelişmesi, bu yaşlara ait görüntülerde kemiklerin üst üste gelerek örtüşmesine sebep olmuştur. Ayrıştırma işlemi çoğunlukla bu görüntülerde başarısız olmuştur. Model test sonuçları incelendiğinde ayrıştırmada yaşanan zorluklara rağmen 5-7 yaş arası erkek ve kız çocuklarda yüksek başarımlar elde edilmiştir.

Çalışmada veri kaynağından çıkarılan farklı nitelikteki özellikler, evrimsel sinir ağı ve çok katmanlı algılayıcı ağdan oluşan yapay sinir ağı modelinde başarılı olarak eğitilmiştir.

Radyoloji kliniklerinde organ veya bölge etiketlenme işlemlerinin yapılması ve bu etiketli yapıyı saklayacak yeni formatların oluşturulması, ileride bu alanda yapılacak çalışmalar için önem arz etmektedir (Martín Noguerol, Paulano-Godino, Martín-Valdivia, Menias ve Luna, 2019).

## 5. Teşekkür

Veri setini temin ettiğimiz Samsun İl Sağlık Müdürlüğü'ne yaptığı katkıdan ötürü yazarlar olarak teşekkür ederiz.

## 6. Kaynaklar

Afifi, M. B., Abdelrazek, A., Deiab, N. A., Abd El-Hafez, A. I. ve El-Farrash, A. H. (2020). The effects of CT x-ray tube voltage and current variations on the relative electron density (RED) and CT number conversion curves. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 13(1), 1-11. doi:10.1080/16878507.2019.1693176

Ahmed, S. R. A. ve Sonuç, E. (2021). Deepfake detection using rationale-augmented convolutional neural network. *Applied Nanoscience*. doi:10.1007/s13204-021-02072-3

Alshamrani, K., Messina, F. ve Offiah, A. C. (2019). Is the Greulich and Pyle atlas applicable to all ethnicities? A systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, 29(6), 2910-2923. doi:10.1007/s00330-018-5792-5

Booz, C., Yel, I., Wichmann, J. L., Boettger, S., Al Kamali, A., Albrecht, M. H., ... Bodelle, B. (2020). Artificial intelligence in bone age assessment: Accuracy and efficiency of a novel fully automated algorithm compared to the Greulich-Pyle method. *European Radiology Experimental*, 4(1), 6. doi:10.1186/s41747-019-0139-9

Bushberg, J. T., Seibert, J. A., Leidholdt, E. M. ve Boone, J. M. (2011). *The Essential Physics of Medical Imaging*. Philadelphia, UNITED STATES: Wolters Kluwer. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ataturk-ebooks/detail.action?docID=2031899> adresinden erişildi.

Canny, J. (1986). A Computational Approach to Edge Detection. *A Computational Approach to Edge Detection*.

Cheung, J. P. Y. ve Luk, K. D.-K. (2017). Managing the Pediatric Spine: Growth Assessment. *Asian Spine Journal*, 11(5), 804-816. doi:10.4184/asj.2017.11.5.804

Codrea, M. C. ve Nevalainen, O. S. (2005). Note: An algorithm for contour-based region filling.

*Computers & Graphics*, 29(3), 441-450. doi:10.1016/j.cag.2005.03.005

Cuong, N. L. Q., Minh, N. H., Cuong, H. M., Quoc, P. N., Anh, N. H. V. ve Hieu, N. V. (2018). Porosity Estimation from High Resolution CT SCAN Images of Rock Samples by Using Housfield Unit. *Open Journal of Geology*, 8(10), 1019-1026. doi:10.4236/ojg.2018.810061

Deshmukh, S. ve Khaparde, A. (2022). Faster Region-Convolutional Neural network oriented feature learning with optimal trained Recurrent Neural Network for bone age assessment for pediatrics. *Biomedical Signal Processing and Control*, 71, 103016. doi:10.1016/j.bspc.2021.103016

Dias, C. A., Bueno, J. C. S., Borges, E. N., Botelho, S. S. C., Dimuro, G. P., Lucca, G., ... Drews Junior, P. L. J. (2018). Using the Choquet Integral in the Pooling Layer in Deep Learning Networks. G. A. Barreto ve R. Coelho (Ed.), *Fuzzy Information Processing içinde*, Communications in Computer and Information Science (ss. 144-154). Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-95312-0\_13

Ding, L., Zhao, K., Zhang, X., Wang, X. ve Zhang, J. (2019). A Lightweight U-Net Architecture Multi-Scale Convolutional Network for Pediatric Hand Bone Segmentation in X-Ray Image. *IEEE Access*, 7, 68436-68445. *IEEE Access*, sunulmuş bildiri. doi:10.1109/ACCESS.2019.2918205

Elsayed, O., Mahar, K., Kholief, M. ve Khater, H. A. (2015). Automatic detection of the pulmonary nodules from CT images. 2015 SAI Intelligent Systems Conference (IntelliSys) içinde (ss. 742-746). 2015 SAI Intelligent Systems Conference (IntelliSys), sunulmuş bildiri. doi:10.1109/IntelliSys.2015.7361223

Gong, X.-Y., Su, H., Xu, D., Zhang, Z.-T., Shen, F. ve Yang, H.-B. (2018). An Overview of Contour Detection Approaches. *International Journal of Automation and Computing*, 15(6), 656-672. doi:10.1007/s11633-018-1117-z

Griffiths, M. R., Noakes, K. A. ve Pocock, N. A. (1997). Correcting the Magnification Error of Fan Beam Densitometers. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(1), 119-123. doi:10.1359/jbmr.1997.12.1.119

- Hackeling, G. (2014). Mastering Machine Learning with scikit-learn. Olton Birmingham, UNITED KINGDOM: Packt Publishing, Limited. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ataturk-ebooks/detail.action?docID=1827594> adresinden erişildi.
- Han, X., Zhong, Y., Cao, L. ve Zhang, L. (2017). Pre-Trained AlexNet Architecture with Pyramid Pooling and Supervision for High Spatial Resolution Remote Sensing Image Scene Classification. *Remote Sensing*, 9(8), 848. doi:10.3390/rs9080848
- Haralick, R. M. (1984). Digital Step Edges from Zero Crossing of Second Directional Derivatives. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, PAMI-6(1), 58-68. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, sunulmuş bildiri. doi:10.1109/TPAMI.1984.4767475
- Hermena, S. ve Young, M. (2021). CT-scan Image Production Procedures-1. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574548/> adresinden erişildi.
- Hsieh, C.-W., Jong, T.-L., Chou, Y.-H. ve Tiu, C.-M. (2007). Computerized geometric features of carpal bone for bone age estimation. *Chinese Medical Journal*, 120(9), 767-770.
- İZgİ, M. S. ve Kök, H. (2020). Kemik Yaşı ve Maturasyon Tespiti. *Selcuk Dental Journal*. doi:10.15311/selcukdentj.477836
- Jain, R., Kasturi, R. ve Schunck, B. G. (1995). Machine vision (C. 5). McGraw-hill New York.
- Koitka, S., Kim, M. S., Qu, M., Fischer, A., Friedrich, C. M. ve Nensa, F. (2020). Mimicking the radiologists' workflow: Estimating pediatric hand bone age with stacked deep neural networks. *Medical Image Analysis*, 64, 101743. doi:10.1016/j.media.2020.101743
- Larobina, M. ve Murino, L. (2014). Medical Image File Formats. *Journal of Digital Imaging*, 27(2), 200-206. doi:10.1007/s10278-013-9657-9
- Manzoor Mughal, A., Hassan, N. ve Ahmed, A. (2014). Bone Age Assessment Methods: A Critical Review. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 30(1), 211-215. doi:10.12669/pjms.301.4295
- Marr, D. ve Hildreth, E. (1980). Theory of edge detection. *Proceedings of the Royal Society of London*, 187-217.
- Martin, D. D., Wit, J. M., Hochberg, Z., Sävendahl, L., Rijn, R. R. van, Fricke, O., ... Ranke, M. B. (2011). The Use of Bone Age in Clinical Practice – Part 1. *Hormone Research in Paediatrics*, 76(1), 1-9. doi:10.1159/000329372
- Martín Noguerol, T., Paulano-Godino, F., Martín-Valdivia, M. T., Menias, C. O. ve Luna, A. (2019). Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats Analysis of Artificial Intelligence and Machine Learning Applications in Radiology. *Journal of the American College of Radiology, Special Issue: Quality and Data Science*, 16(9, Part B), 1239-1247. doi:10.1016/j.jacr.2019.05.047
- Mutasa, S., Sun, S. ve Ha, R. (2020). Understanding artificial intelligence based radiology studies: What is overfitting? *Clinical Imaging*, 65, 96-99. doi:10.1016/j.clinimag.2020.04.025
- Öztürk, Y., Kiliçoğlu, H. ve Saka, N. (2013). İskeletsel 3. Sinif Vakalarda Kemik Olgunluğunun Tanner-Whitehouse (Tw2-Rus) Yöntemi İle Belirlenmesi-The Assesment Of The Skeletal Maturity In Skeletal Class 3 Cases According To Tanner-Whitehouse (Tw2-Rus) Method. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 27(1), 65-70.
- Papari, G. ve Petkov, N. (2011). Edge and line oriented contour detection: State of the art. *Image and Vision Computing*, 29(2), 79-103. doi:10.1016/j.imavis.2010.08.009
- Pinchi, V., De Luca, F., Ricciardi, F., Focardi, M., Piredda, V., Mazzeo, E. ve Norelli, G.-A. (2014). Skeletal age estimation for forensic purposes: A comparison of GP, TW2 and TW3 methods on an Italian sample. *Forensic Science International*, 238, 83-90. doi:10.1016/j.forsciint.2014.02.030
- Powsner, R. A., Palmer, M. R. ve Powsner, E. R. (2013). *Essentials of Nuclear Medicine Physics and Instrumentation*. Somerset, UNITED STATES: John Wiley & Sons, Incorporated. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ataturk-ebooks/detail.action?docID=1127124> adresinden erişildi.
- Rehani, M. M., Gupta, R., Bartling, S., Sharp, G. C., Pauwels, R., Berris, T. ve Boone, J. M. (2015). ICRP Publication 129: Radiological Protection in Cone

Beam Computed Tomography (CBCT). *Annals of the ICRP*, 44(1), 7-127. doi:10.1177/0146645315575485

Rosenfeld, A. (1970). Connectivity in Digital Pictures. *Journal of the ACM (JACM)*, 17(1), 146-160. doi:10.1145/321556.321570

Schmeling, A., Olze, A., Reisinger, W., König, M. ve Geserick, G. (2003). Statistical analysis and verification of forensic age estimation of living persons in the Institute of Legal Medicine of the Berlin University Hospital Charité. *Legal Medicine, Selected papers from the 5th International Symposium on Advances in Legal Medicine (ISALM) 2002*, 5, S367-S371. doi:10.1016/S1344-6223(02)00134-7

Sewak, M., Karim, R. ve Pujari, P. (2018). *Practical Convolutional Neural Networks: Implement Advanced Deep Learning Models Using Python*. Birmingham, UNITED KINGDOM: Packt Publishing, Limited. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ataturk-ebooks/detail.action?docID=5314627> adresinden erişildi.

Su, L., Fu, X. ve Hu, Q. (2021). Generative adversarial network based data augmentation and gender-last training strategy with application to bone age assessment. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 212, 106456. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106456

Subramanian, S. ve Viswanathan, V. K. (2021). Bone Age. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537051/> adresinden erişildi.

van Rijn, R. R., Lequin, M. H., Robben, S. G. F., Hop, W. C. J. ve van Kuijk, C. (2001). Is the Greulich and Pyle atlas still valid for Dutch Caucasian children today? *Pediatric Radiology*, 31(10), 748-752. doi:10.1007/s002470100531

Wang, L., Ge, L., Li, R. ve Fang, Y. (2017). Three-stream CNNs for action recognition. *Pattern Recognition Letters*, 92, 33-40. doi:10.1016/j.patrec.2017.04.004

Zafar, I., Tzanidou, G., Burton, R., Patel, N. ve Araujo, L. (2018). *Hands-On Convolutional Neural Networks with TensorFlow: Solve Computer Vision Problems with Modeling in TensorFlow and Python*. Birmingham, UNITED KINGDOM: Packt

Publishing, Limited. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ataturk-ebooks/detail.action?docID=5504396> adresinden erişildi.

**İletişim / Correspondence:**

<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
tucekurt@gmail.com

<sup>2</sup> Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
myisasevinc@gmail.com

<sup>3</sup> Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
feyzz.meltem.uyasal@gmail.com

<sup>4</sup> Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
elifddemiray@gmail.com

<sup>5</sup> Uzm. / MSc.  
Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
hilaldeniz95@gmail.com

<sup>6</sup> Doç. Dr. / Assoc. Prof. Dr.  
Çanakkale Onsekiz Mart  
Üniversitesi  
yavuzzea@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 11.15.2021

**Kabul Tarihi:** 12.25.2021

**Received Date:** 11.15.2021

**Accepted Date:** 12.25.2021

**Anahtar Kelimeler:**

SARS-CoV-2, COVID-19,  
Mezenkimal kök hücre  
(MKH), İmmünomodulasyon,  
Anti-enflamatuar

**Keywords:**

SARS-CoV-2, COVID-19,  
Mesenchymal stem cell (MSC),  
Immunomodulation, Anti-  
inflammatory

## **COVID-19 Tedavisinde Mezenkimal Kök Hücrelerin Potansiyel Kullanımı Üzerine Kapsamlı Bir İnceleme**

**Tuğçe KURT<sup>1</sup>, İsa SEVİNC<sup>2</sup>, Feyza Meltem UYSAL<sup>3</sup>, Elif Beyza  
DEMİRAY<sup>4</sup>, Hilal Deniz YILMAZ<sup>5</sup>, Yavuz Emre ARSLAN<sup>6</sup>**

### **Özet**

İlk olarak Çin'in Wuhan kentinde tespit edildiği düşünülen yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2), raporlandığı ilk vakadan bu yana kısa süre içinde tüm dünyayı etkisi altına alarak bir salgına dönüşmüştür. Virüs, COVID-19 adı verilen bulaşıcı bir hastalığa neden olarak 250 milyondan fazla kişiyi etkilemiştir. Ayrıca yoğun virüs yükü ile enfekte olmuş bireylerde oluşan sitokin fırtınasının hastalarda akut solunum yolu bozukluğu (ARDS), pulmoner fibrozis ve hatta çoklu organ yetmezliği gibi durumlara neden olabildiği görülmüştür. Yapılan in vitro ve prelinik çalışmalarda mezenkimal kök hücrelerin (MKH) rejeneratif özelliklerinin yanında anti-enflamatuar ve immünomodülatör etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle bilim insanları, rejeneratif bir umut olarak COVID-19 tedavisinde konvansiyonel ilaç veya plazma temelli tedavilere alternatif olarak MKH'leri kullanmayı önermektedir. Böylece hastalarda yoğun ilaç kullanımına bağlı yan etkiler görülmeden MKH terapisi ile immünomodülasyon ve anti-enflamatuar etkilerin sağlanabileceği; ARDS, pulmoner fibrozis, sepsis, çoklu organ yetmezliği gibi olumsuz senaryoların önüne geçileceği düşünülmektedir. Ayrıca MKH'lerin rejenerasyon özelliği sayesinde hasarlı doku tamirinin de yapılabileceği öngörülmektedir. Ancak klinik uygulamalardaki tedavinin başarısı ve hasta güvenliği için yapılacak detaylı çalışmalarla COVID-19 tedavisi için MKH uygulamalarının standardize edilmesi gerekmektedir. Bu derlemede temel olarak COVID-19 tedavisi için yapılan MKH uygulamaları incelenmiştir. Metin içerisinde sırasıyla SARS-CoV-2 ve COVID-19 hastalığı kısaca açıklandıktan sonra yapılan aşı çalışmaları ile enfeksiyon sonrası uygulanan terapiler özetlenerek COVID-19 tedavisi için geliştirilen ve umut vadeden MKH uygulamaları, MKH'lerin tedavideki rolü, etki mekanizması, uygulama güvenliği ve etik konusu tartışılmıştır.

## **A Comprehensive Review on the Potential Use of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of COVID-19**

**Tuğçe KURT<sup>1</sup>, İsa SEVİNC<sup>2</sup>, Feyza Meltem UYSAL<sup>3</sup>, Elif Beyza  
DEMİRAY<sup>4</sup>, Hilal Deniz YILMAZ<sup>5</sup>, Yavuz Emre ARSLAN<sup>6</sup>**

### **Abstract**

Since the first reported case, a new type of coronavirus (SARS-CoV-2) which was thought to be detected first in Wuhan, China, has transformed into a pandemic in a very short time and has been affecting globally. The virus caused an infectious disease called COVID-19 and has infected more than 250 million people so far. Also, it has been observed that in the case of high viral load, due to the cytokine storm the acute respiratory tract disorder (ARDS), pulmonary fibrosis, and even multiple organ failure can be observed in patients. The in vitro and preclinical studies with mesenchymal stem cells (MSC) revealed the MSCs are not only capable of regeneration but also have an anti-inflammatory and immunomodulatory potential. Therefore, scientists offered to use MSC as an alternative for conventional drug or plasma-based therapies in COVID-19 treatment as a regenerative hope. Without any severe side effects as in drug-based applications, MSC therapy can provide an immunomodulatory and anti-inflammatory effect and hamper the scenarios for ARDS, pulmonary fibrosis, sepsis development, and multiple organ failure. Moreover, due to its regenerative nature, it is predicted that the repair of the damaged tissue can be achieved with MSC therapy as well. However, for the clinical applications, the MSC treatments should be standardized for COVID-19 treatment with detailed studies to improve the success of the treatment and patient safety. In this review, we have mainly focused on the MSC applications for COVID-19 treatment. In the text, following the brief explanation of the SARS-CoV-2 and COVID-19, the vaccine studies and post-infection therapies are summarized, then the promising MSC applications for COVID-19 treatment, the role of MSCs, the mechanism of action, the application safety, and ethics are discussed.

## 1. Giriş

İnsanoğlu, içinde bulunduğu 21. yüzyıla kadar birçok felaketle karşılaşmıştır. Bu felaketlerin bazılarında galip ayrılırken, bazılarıyla hala savaşılmaktadır. Bir felaket olarak nitelendirilmesine rağmen kontrolsüz nüfus artışı da dünyayı etkisi altına alan sorunlardan biridir. Birleşmiş Milletler'in verilerine göre 1950'li yıllarda global nüfus, 3 milyarın altında iken 2100'lü yıllarda bu sayının yaklaşık 16 milyar olacağı öngörülmektedir. Artan nüfus yoğunluğu insanoğlunu daha geniş yerleşim yerleri arayışına sokarak doğayı tahrip etmesine neden olmuş ve bu tahribat birçok sorunu beraberinde getirmiştir. Doğal ekosistemlerin bozulması, ormanların tahrip edilmesi, yabani hayvanların yasa dışı ve denetimsiz ticareti, çeşitli hayvan türlerinin steril olmayan şartlarda yetiştirilip tüketilmesi süreç içinde hayvanlardan insanlara geçebilecek pek çok bulaşıcı hastalığın ortaya çıkmasına neden olmuştur (Galaverni ve Bologna, 2020). Bunun yanında, insanoğlunun içinde bulunduğumuz yüzyıla kadar daha önce görülmemiş bir seyahat hızına ve özgürlüğüne kavuşmuş olması bulaşıcı hastalıkların çok kısa bir süre içinde büyük salgınlar haline gelmesine (pandemi) ortam hazırlamıştır. Tarihte, milattan önceye kadar uzanan birçok bulaşıcı hastalıkla mücadele örneği bulunmaktadır. M.Ö. 430-26'da Etiyopya'da ortaya çıkan, oradan Mısır ve Yunanistan'a yayılıp nüfusun %25'inden fazlasının hayatını kaybetmesine neden olan Atina Vebası buna verilebilecek, bilinen en eski örneklerden biridir (Huremović, 2019). 1347-1351 yılları arasında Çin'de ortaya çıkan ve İpek Yolu ile Avrupa'ya ulaşan Kara Veba; Orta Çağ Avrupası'nı derinden etkileyen, Avrupa nüfusunun yaklaşık %30-50'sinin yok eden hafızalara kazınmış sarsıcı bir salgın vakasıdır (DeWitte, 2014; Huremović, 2019). Tüm dünyayı etkisi altına alan bir diğer pandemi ise 1918-1920 yılları arasında meydana gelen İspanyol Gribidir. Bu salgın 20. yüzyılın en ölümcül salgınlarından biri olup yaklaşık 20 ile 50 milyon insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur (Britannica, 2021). 1976'da Zaire'de tanımlanan ve

adını yakınında görüldüğü Ebola Nehri'nden alan Ebola virüsü (Huremović, 2019) ile Uganda'daki maymunlarda keşfedilen, mikrosefali gibi doğum kusurlarının oluşmasına sebep olan sivrisinek esaslı Zika virüsü de yakın geçmişte gördüğümüz salgın hastalıklardandır (Kindhauser, Allen, Frank, Santhana ve Dye, 2016). 2000'li yılların başında ise pek çok kıtayı etkisi altına alan Şiddetli Akut Solunum Yolu Sıkıntısı (SARS) ve Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS) salgınları karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklara sebep olan SARS-CoV ve MERS-CoV zoonotik birer virüs olup koronavirüslerin ileride de önemli bir tehdit oluşturabileceğini göstermektedir (Kindhauser ve diğerleri, 2016; Wu, Wu, Liu ve Yang, 2020). 2019'un Aralık ayının sonlarında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve etiyolojisi henüz belli olmayan bazı pnömoni vakaları tüm dünyayı paniğe sürüklemiştir (Amanat ve Krammer, 2020). Belirlenen ilk vakanın 1 hafta süren ateş, göğüs sıkışması, vücut ağrıları, halsizlik ve öksürük şikayetleriyle hastaneye başvuran 41 yaşındaki erkek hasta olduğu ve benzeri semptomları gösterebilecek diyabet, hepatit, astım vb. hiçbir hastalığı olmadığı raporlanmıştır (Wu ve diğerleri, 2020). Araştırmalar sonucu hastalığın koronavirüs tipi bir virüsten kaynaklandığı, ayrıca hastanın vahşi canlıların da satıldığı bir deniz ürünleri pazarında çalıştığı tespit edilmiştir. Ancak daha sonraki vakaların bazılarında bu pazarla ilgili bağlantı bulunurken, bazılarında bulunamamıştır ("Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-94 HIGHLIGHTS", 2020). Kısa süre içerisinde birçok ülkeye yayılan virüsün şu ana kadar 250 milyondan fazla insanı etkisi altına aldığı raporlanmıştır (WHO, 2021a). 11 Şubat 2020 itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü salgına sebep olan virüsün resmi adını, 2003 yılındaki SARS salgınına neden olan koronavirüse genetik olarak benzemesi nedeniyle, SARS-CoV-2 olarak açıklamış (Amanat ve Krammer, 2020), ardından hastalığın resmi adının ise COVID-19 olduğunu duyurmuştur (CDC, 2021). COVID-19'un pandemi haline gelmesi ile birlikte pek çok ülkede maske takma zorunluluğu, sokağa çıkma yasağı ve

seyahat kısıtlaması gibi ciddi önlemler alınmaya başlanmıştır. Artan endişelerle beraber “Virüs laboratuvar yapımı bir biyolojik silah mı?”, “Pandemi istenilerek mi oluşturuldu?” gibi çeşitli komplo teorileri üretilmiştir (Philip Ball, 2020). Pandeminin yarattığı panik ortamı, bazı tanınmış politikacıları virüsten korunabilmek için vücuda dezenfektan enjekte etmeyi bile önermeye itmiştir (“Coronavirus: Outcry after Trump suggests injecting disinfectant as treatment - BBC News”, y.y.). Tüm dünyada çaresizlik yaratan, Aralık 2021 itibarıyla 270 milyonun üzerinde vaka ve 5 milyonun üzerinde ölüme neden olan COVID-19’un henüz belirlenmiş kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (Worldometer, 2021). Ancak bilim insanlarının, küresel boyutta ciddi sosyolojik, psikolojik ve ekonomik etkileri olan COVID-19 salgınına karşı ilaç, aşı ve etkili tedavi geliştirme çalışmaları ivedilikle devam etmektedir. PubMed verilerine göre pandeminin ilanından bu yana COVID-19’un tedavisiyle ilgili 4500’i aşkın yayın bulunmakta ve bu sayı giderek artmaktadır (PubMed, 2021a). Araştırmalar temel olarak aşı ve ilaç uygulamalarına yönelmekte olup, tedavi için rejeneratif yaklaşımlar da denenmektedir. Yenileyici tedavi yaklaşımında yürütülen çalışmalar incelendiğinde, mezenkimal kök hücreler (MKH), COVID-19’un neden olduğu sitokin fırtınasını önleyebilme ve doku onarımını sağlayabilme yetenekleriyle ilgiyi üzerlerine toplamışlardır (Harrell ve diğerleri, 2019; Rajarshi, Chatterjee ve Ray, 2020; Y. Shi ve diğerleri, 2012).

Bu derlemede temel olarak COVID-19 ve COVID-19 tedavisinde MKH uygulamaları incelenmiştir. Metin içerisinde sırasıyla koronavirüs ve COVID-19 hastalığı kısaca açıklandıktan sonra pandeminin önlenmesine ek olarak bağışıklığın kazandırılması için geliştirilen aşı çalışmaları ile enfeksiyon sonrası uygulanan temel terapiler özetlenmiş, COVID-19 tedavisi için yapılan MKH uygulamalarının mekanizması, uygulama metodu, güvenliği ve etik konusu tartışılmıştır.

Derlemenin yazarları olarak, yaşanan COVID-19 pandemisinin insanlık tarihi için ne ilk ne de son salgın olacağını düşünüyor, ileride karşılaşabileceğimiz olası salgınlara karşı daha bilinçli ve tedbirli olabilmeyi ümit ediyoruz. Tedavi için rejeneratif metotların giderek önem kazanacağı kanaatindeyiz.

## **2. Koronavirüs Ailesi ve SARS-CoV-2**

Koronavirüsler (CoV), farklı hayvan türlerini ve insanları enfekte ederek şiddetli veya hafif akut solunum yolu sıkıntılarına, kronik rahatsızlıklara ve çeşitli bağırsak enfeksiyonlarına neden olabilen zarflı bir RNA virüsü ailesidir (Cui, Li ve Shi, 2018; Hu, Guo, Zhou ve Shi, 2021; Pedersen ve Ho, 2020). Bu aile genomik yapı ve filogenetik sınıflandırma bakımından  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  koronavirus olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadır (Cui ve diğerleri, 2018).  $\alpha$  ve  $\beta$  koronavirüsler yalnızca memelileri enfekte ederken;  $\gamma$  ve  $\delta$  koronavirüsler kuşları, nadiren de memelileri enfekte edebilmektedir (Lau ve diğerleri, 2012). Bilinen tüm RNA virüsleri arasındaki en büyük RNA genomuna sahip CoV’lerin genomu yaklaşık 26-31 kb aralığındadır (Ludwig ve Zarbock, 2020). Küresel yapıda ve yaklaşık 120-160 nm çapında olan CoV’ler, isimlerini yüzey glikoproteinlerinin sebep olduğu yaklaşık 20 nm çapında olan ve taç (korona) şekline benzeyen özgün yapılardan almaktadırlar (Amanat ve Krammer, 2020; Monto, Cowling ve Peiris, 2014). Viral RNA, yapısal olmayan bir dizi proteinin yanı sıra, Spike (S), Membran (M), Zarf (Z) proteinlerini kapsayan üç zar proteinini ve genomu çevreleyen Nükleokapsid (N) proteinini kodlamaktadır (Ludwig ve Zarbock, 2020). Virüsün yayılımı; S proteinlerinin genellikle akciğer alveolar epitel hücreleri, alveolar makrofaj hücreleri ve ince bağırsak enterositlerinde bulunan, insanlarda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)’lere bağlanmasıyla gerçekleşmektedir (Akkoc, 2020). Söz konusu virüsün araştırmacılar tarafından izole edilmesi ve alveolar lavaj

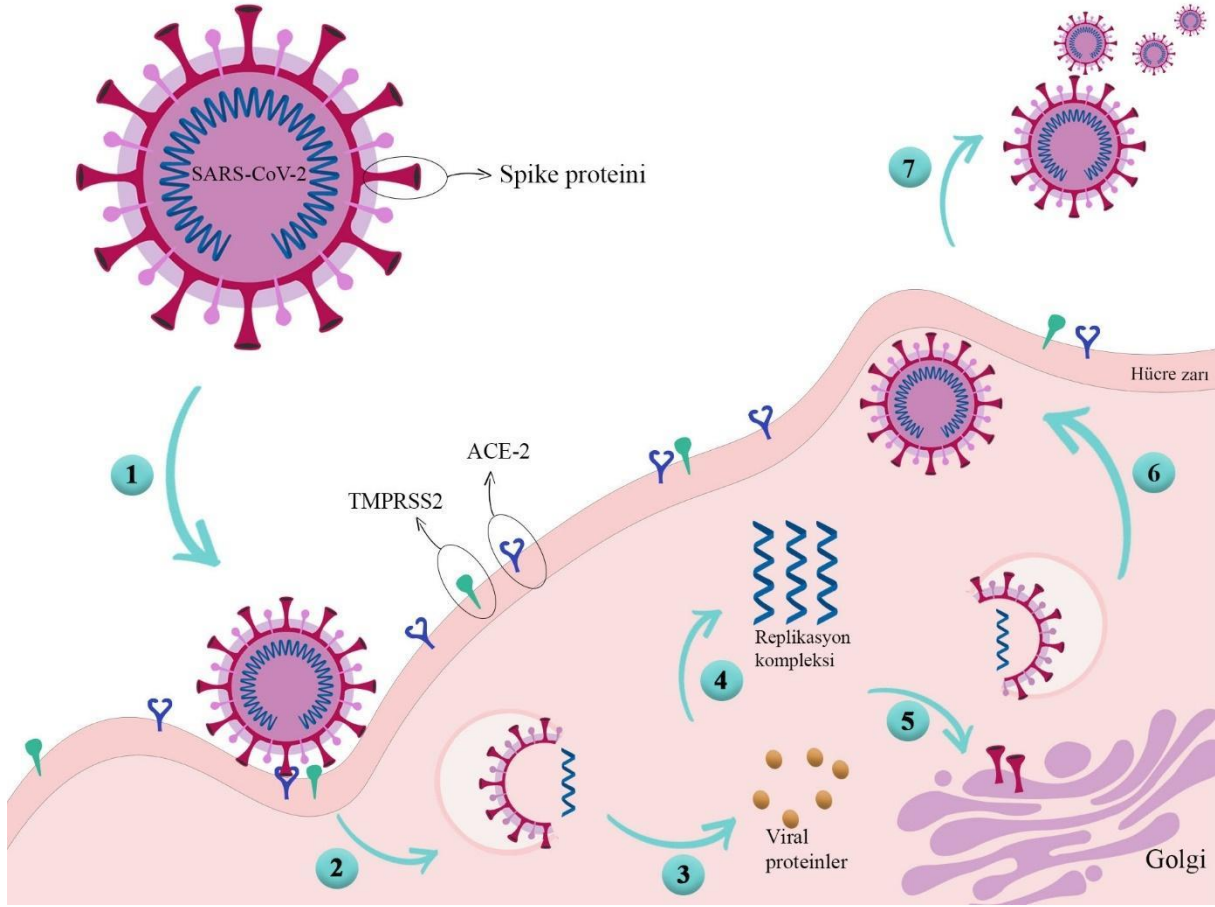
sıvılarının test edilmesinin ardından, CoV kaynaklı hastalığın sebebinin daha önce karşılaşılmayan tek sarmallı, pozitif duyarlı  $\beta$ -koronavirüs olduğu tespit edilmiştir (Hu ve diğerleri, 2021; Lai, Shih, Ko, Tang ve Hsueh, 2020). COVID-19'a neden olan yeni  $\beta$ -koronavirüsün, SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %50 genomik sekans benzerliği gösterdiği bilinmektedir (Hu ve diğerleri, 2021).

### **3. SARS-CoV-2: Moleküler Yapısı ve Patofizyolojisi**

SARS-CoV-2 viral genomu lineer pozitif tek zincirli RNA (+ssRNA) yapıda olup temel olarak iki adet açık okuma çerçevesine (ORF1a, ORF1ab) ve S-proteini dahil olmak üzere diğer yapısal proteinlerin kodlanması için gereken genetik dizilime sahiptir. ORF1a genomik birimi translasyona uğradığında polipeptit-1a (440-500 kDa) yapısı elde edilirken, ORF1ab ifade edildiğinde polipeptit-1ab (740-810 kDa) yapıları elde edilir. Ancak virüs, kendi viral proteaz enzimine sahip olduğu için, ifade edilen polipeptitler proteolitik olarak kesilerek yapısal olmayan protein (nonstructural proteins, nsp) partiküllerini oluşturur. Virüsün yapısal genomunda ise: Spike proteini (S), integral membran proteini (M), küçük zarf proteinleri (E) ve nükleokapsid proteini (N) olmak üzere 4 temel yapısal proteini oluşturacak genetik kodları bulunmaktadır (D. Kim ve diğerleri, 2020).

Virüsün konakçı hücreye etkisi ve bağışıklık tepkisini nasıl tetiklediğine dair moleküler mekanizmaların anlaşılması, COVID-19 için etkili tedavi metodlarının geliştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir (Akkoc, 2020; Shang ve diğerleri, 2020). Temel olarak, virüs zarfında bulunan S proteininin, konakçı hücre zarındaki ACE-2 reseptörüne bağlandığı ve konakçı hücre

zarındaki transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) tarafından hücre zarında tetiklenen konformasyonel değişiklikler sayesinde virüsün konakçı hücreye endositoz yoluyla girebildiği bilinmektedir (Şekil 1) (Hoffmann ve diğerleri, 2020; Rajarshi ve diğerleri, 2020). Ancak, TMPRSS2 yokluğunda da virüsün endositoz yoluyla konakçı hücreye giriş yapabildiği raporlanmıştır, mekanizması ile ilgili detaylı bilgiye ise literatürden ulaşılabilir (Alanagreh, Alzoughool ve Atoum, 2020). Virüsün konakçı hücreye girişinden sonra izlenen temel moleküler mekanizmalar incelendiğinde, viral genomun konak hücre sitoplazması içinde serbest kalarak, translasyona hazır mRNA formunda bulunduğu görülecektir. İfade edilen viral genomun uzun polipeptit zincirleri oluşturduğu ve daha sonra bu zincirlerin viral proteaz enzimleri tarafından kesilerek 'nsp' partiküllerinin oluştuğu görülecektir. Konakçı sitoplazması içinde oluşan bu küçük protein partiküllerinin bir kısmı (nsp12) daha sonra birleşerek virüsün kendi RNA polimeraz enzimini (RNA-bağı RNA polimeraz) üretmesini ve replikasyon kompleksini oluşturmasını sağlamaktadır. Bu durumun kısa sürede konak hücre içinde viral genomun replikasyona uğramasına ve konakçı hücrenin viral genomu translasyonu sayesinde viral proteinlerinin üretilmesinin devamına yol açtığı görülmüştür (D. Kim ve diğerleri, 2020). Ayrıca nihai olarak, üretilen yeni viral genomların nükleokapsidlenerek, konakçı hücrede ifade edilen viral proteinler ile golgi organelinde birleştiği ve virion yapılarını oluşturduğu bilinmektedir. Sonuç olarak konakçı hücrenin içindeki yeni viral kopyaların ekzositoz yoluyla hücreyi terk ettikleri görülmektedir (Şekil 1) (Alnefaie ve Albogami, 2020; D. Kim ve diğerleri, 2020).

**Şekil 1.** Virüsün konakçı hücreye girişi ve çoğalması

1) Konak hücrede TMPRSS2 ve ACE-2 proteinlerinin bulunması halinde virüsün spike proteininden ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücre içine girişi. 2) Viral RNA'nın serbest kalması. 3) Serbest kalan viral RNA'lardan viral proteinlerin sentezlenmesi. 4) Replikasyon kompleksinin oluşması. 5) Replikasyon kompleksi ve viral proteinlerin golgi organelinde virion partiküllerini oluşturması. 6) Oluşan yeni viral partiküllerin hücre içinde birleşerek virüs morfolojisini oluşturması. 7) Replikasyon sonucu oluşan yeni virüslerin hücreden dışarı çıkışı ve hücre lizisi.

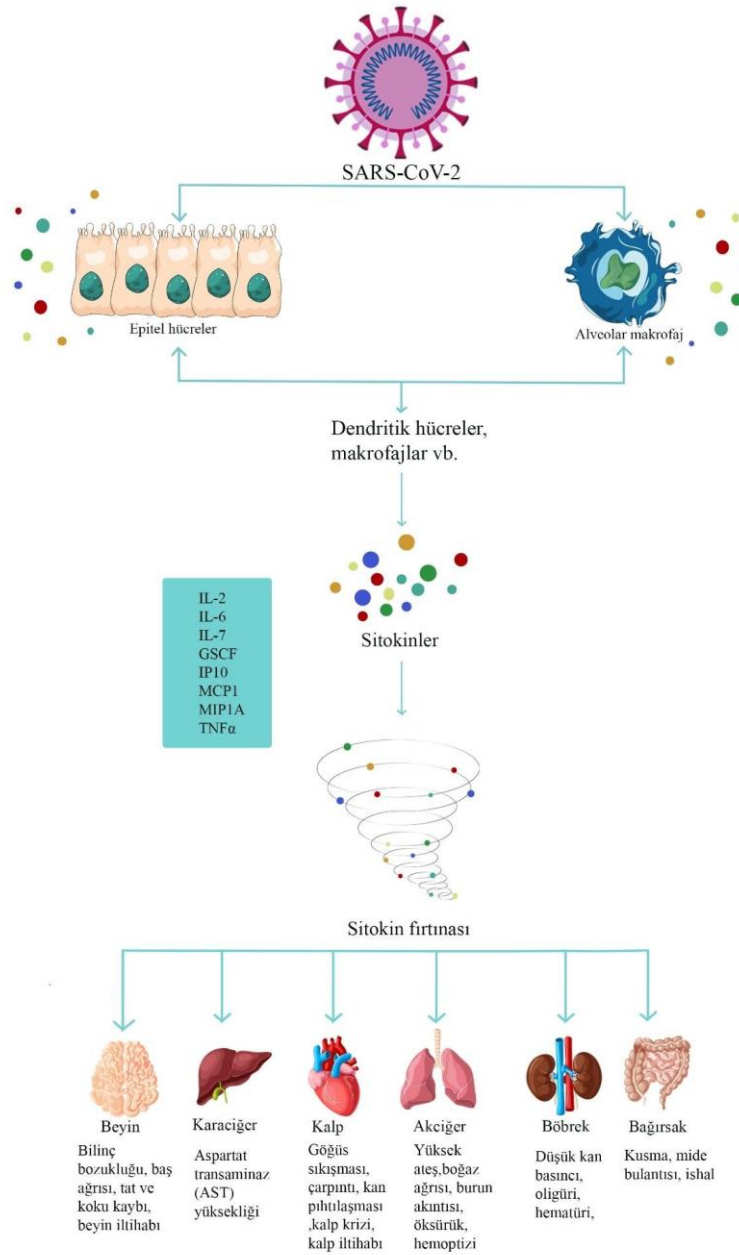
SARS-CoV-2 patofizyolojisi incelendiğinde virüsün konakçı hücreye giriş aşamalarına bağlı olarak pek çok farklı doku tipini enfekte edebildiği görülmüştür. Örneğin, TMPRSS2 ve ACE-2 hücre yüzey reseptörlerinin insanlarda bağışıklık hücreleri, kemik iliği gibi çeşitli dokularda bulunmakla beraber çoğunlukla akciğer dokusundaki kapiler endotel ve alveolar tip II hücrelerinde eksprese edildiği bilinmektedir (Yao, Ye, Huo, Wu ve Wei, 2020). Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akciğer doku tahribatına ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)'na yol açması sık karşılaşılan bir senaryodur (Rogers ve diğerleri, 2020). Ayrıca ACE-2 reseptörünün bir hücre zarı proteini olmasından dolayı insanlarda kalp, karaciğer, böbrek, ince bağırsak gibi farklı

dokularda da bulunabildiği saptanmıştır. Bu durumun, ağır COVID-19 vakalarında hastalarda ARDS'ye ek olarak aritmi, miyokardiyal hasar, akut böbrek hasarı ve çoklu organ yetmezliğine yol açabileceği görülmüştür (Irmak ve diğerleri, 2020; Yao ve diğerleri, 2020). COVID-19 hastalığının tüm patofizyolojisi henüz tam anlamıyla çözilememiş olup araştırmalar devam etmektedir (Brave ve MacLoughlin, 2020). Ancak temel olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve neden olduğu sitokin fırtınası incelenecek olursa (Şekil 2), virüsün öncelikle solunum yoluyla alveolar epitel hücreler ile alveolar makrofajları enfekte ettiği görülecektir. Enfeksiyon sonrası bu hücrelerden salgılanan enflamatuvar sinyaller ile diğer bağışıklık sistemi hücrelerinin aktifleşmesi

sağlanmaktadır. Enfeksiyon şiddetine bağlı olarak aşırı aktifleşen bağışıklık sistemi hücrelerinin ve epitel hücrelerin 'CXCL10 ile CCL2' gibi pro-enflamatuar kemokinleri; 'IL-2, IL-6, IL-7, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A ve TNF $\alpha$ ' gibi enflamatuar sitokinleri yoğun biçimde salgılamasıyla dokuda sitokin fırtınası adı verilen durum gerçekleşmektedir (Şekil 2) (Irmak ve diğerleri, 2020; P. Song, Li, Xie, Hou ve You, 2020). Sitokin

fırtınası sonucu SARS-CoV-2 ile enfekte kişide vasküler hasarların geliştiği, alveolar dokunun kalınlaşıp gaz alışverişinin azaldığı ve buna bağlı olarak ciddi solunum sorunlarının ortaya çıktığı ateş, anemi gibi diğer metabolik düzensizliklerin olduğu hatta ileri vakalarda hastanın sepsise girmesiyle birlikte çoklu organ yetmezliğinin gerçekleşebildiği görülmüştür (Bhaskar ve diğerleri, 2020; Brave ve MacLoughlin, 2020).

**Şekil 2.** SARS-Cov-2 enfeksiyonuna bağlı gelişen sitokin fırtınası ve doku tahribatı



Viral enfeksiyon sonucu salgılanan sitokinler makrofaj, dendritik hücre vb. bağışıklık hücrelerini aşırı aktiveştirerek sitokin fırtınasına yol açar. Meydana gelen sitokin fırtınası sonucunda çoklu organ hasarlarına neden olur.

## 4. Enfeksiyon Öncesi: Salgını Kontrol Altında Tutma ve Bağışıklık

SARS-CoV-2'nin insandan insana vücut sıvıları ve aerosol yoluyla kolayca geçmesi, COVID-19 salgınının kısa süre içerisinde giderek yayılmasına ortam hazırlamış, enfeksiyona bağlı ölüm sayılarının hızla artmasına neden olmuştur. Enfeksiyon tedavisi ve bağışıklığın sağlanmasında çoğu ülke, etkili ve güvenilir ilaçların, aşıların bulunmasını beklerken, salgının kontrolü için katı önlemler almıştır (Alnefaie ve Albogami, 2020). Bu süreç içerisinde özellikle sağlık çalışanları, çocuklar ve yaşlılar gibi risk altındaki popülasyonlarda bulaşmayı en aza indirebilmek için sokağa çıkma kısıtlamaları, maske kullanma zorunluluğu gibi çeşitli uygulamalar gerçekleştirilmiştir (Rothan ve Byraredy, 2020). Aşağıda salgın kapsamında Dünya Sağlık Örgütü'nün, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunabilmek için verdiği tavsiyeler özetlenmiştir (WHO, 2021b):

- Kişiler arasında en az 1,5 metre sosyal mesafe olmalıdır, yakın temastan kaçınılmalıdır.
- Eller düzenli olarak sabun ve suyla yıkanmalı veya dezenfektanla temizlenmelidir.
- Solunum hijyeni sağlanması için maske kullanılmalıdır.
- Öksürük veya hafif ateş gibi küçük semptomlarda dahi kişi kendini izole etmelidir.
- Sık temas edilen yüzeyler mutlaka düzenli aralıklarla dezenfektan ile temizlenmelidir.

Yapılan araştırmalara göre virüsün cam veya plastik yüzeylerde 9 güne kadar tutunduğu görülmüştür. Ancak, %62-71 etanol, %0,5 hidrojen peroksit veya %0,1 sodyum hipoklorit gibi yüzey dezenfektanlarının uygulanmasıyla virüsün 1 dakikadan kısa bir süre içerisinde etkili bir şekilde inaktive edilebildiği görülmüştür (Kampf, Todt, Pfaender ve Steinmann, 2020).

Pandeminin başından itibaren 250 milyondan fazla insanın SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu raporlanmıştır (WHO, 2021b). Ancak tüm bu tedbir ve uygulamalara rağmen SARS-CoV-2'nin insandan insana kontaminasyonu tam anlamıyla engellenememiştir. Peki kontaminasyonu durdurulamayan SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık gerçekleştirilebilir mi?

### 4.1. Toplumsal Bağışıklık: Aşı Teknolojileri ve Aşı Yarışı

Aşı, bir popülasyonda sürü bağışıklığı oluşturabilecek etkiye sahiptir. COVID-19 salgınının sonunun getirilebilmesi etkili, güvenli, uygun maliyetli ve kolayca uygulanabilir aşı teknolojilerinin geliştirilerek toplum geneline aşı ile bağışıklık kazandırılmasıyla mümkün olacaktır (Hosseini, Zahedipour, Mirzaei ve Kazemi Oskuee, 2021; Khuroo, Khuroo, Khuroo, Sofi ve Khuroo, 2020). Salgın süreci içerisinde en güvenilir ve en etkili COVID-19 aşısının geliştirilebilmesi adeta dünya genelinde bir yarış haline gelmiştir. Normal süreçte aşı geliştirmek için izlenen ve oldukça zaman alan deneysel prosedürler yerine, pandemi sürecinde aşı etkinliklerinin değerlendirilebilmesi için daha kısa sürede sonuç verebilen paralel faz denemeleri gerçekleştirilmektedir ve aşıların etkinliğini hızlı bir şekilde kanıtlamak için geniş kitleler üzerinde kontrollü (Faz 3) deneyler başlatılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan bir belgeye göre güncel olarak 105'den fazla aşı adayı bulunmaktadır (CanSinoBIO, 2021; Khuroo ve diğerleri, 2020; Li, Zhang, Gu, Li ve Xia, 2021; SPUTNIK, 2021; WHO, 2021c). Ayrıca ülkemizde de COVID-19 aşısı üretimine dair çalışmalar hızla yürütülmekte olup, Erciyes Üniversitesi ve Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) iş birliği çerçevesinde geliştirilen "Turkovac" isimli yerli inaktif aşısı faz III çalışmalarıyla sahada yerini acil kullanım onayı (AKO) ile almıştır (Pavel ve diğerleri, 2021; WHO, 2021c). Tablo 1'de şimdiye kadar geliştirilmiş 8 adet aşının üretici firması,

türü, ismi, kaç doz uygulandığı, saklanma koşulları ve referansları birlikte özetlenmiştir.

**Tablo 1.** SARS-CoV-2 için geliştirilen bazı aşı adayları ve özellikleri

| Aşı Türü                                                  | Aşı                                   | Üretici Firma                                                      | Doz | Etkinlik                                        | Saklanma Koşulları                                                                                                               | Ref.                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İnaktif Virüs                                             | CoronaVac (Sinovac)                   | Sinovac Ar-Ge Co., Ltd                                             | 2   | NCT04352608 denemesinde 78%                     | inaktif aşılar için tipik +2-8 °C saklama koşulu                                                                                 | (CanSinoBIO, 2021; Forman ve diğerleri, 2021; Li ve diğerleri, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021) |
| İnaktif Virüs                                             | Turkovac                              | Erciyes Üniversitesi ve Türkiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü (TÜSEB) | 2   | NCT04942405<br>NCT05077176<br>Faz III<br>%91,25 | inaktif aşılar için tipik +2-8 °C saklama koşulu                                                                                 | (Pavel ve diğerleri, 2021; WHO, 2021c)                                                           |
| mRNA aşısı                                                | BNT162b1                              | Pfizer\BioNTech                                                    | 2   | %94,8                                           | +2- 8 °C arasında 5 gün veya kullanımdan önce 30 °C'ye kadar 2 saate kadar saklanabilir. Taşınma sırasında ise (-70)-20°C arası  | (Jhaveri, 2021; Khuroo ve diğerleri, 2020; Wouters ve diğerleri, 2021)                           |
| mRNA aşısı                                                | mRNA 1273                             | Moderna / NIAID                                                    | 2   | %94,1                                           | -25°C – (-15) °C (-40) °C'nin altında saklamayın. Uygulamadan önce, bir seferde bir flakon çözündürülmeli. Taşınma için (-20) °C | (Baden ve diğerleri, 2021; Jhaveri, 2021; Khuroo ve diğerleri, 2020; Wouters ve diğerleri, 2021) |
| Viral Vektör Aşısı                                        | Ad5-nCoV-Convidecia                   | CanSino Biological Inc./Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü              | 1   | %68,83                                          | +2- 8 °C arası taşıma için (- 15)- 25°C vektörlü aşılar için                                                                     | (CanSinoBIO, 2021; Forman ve diğerleri, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021)                        |
| Çoğalmayan Viral Vektör /Rekombinant şempanze adenovirüsü | ChAdOx1nC oV-19                       | Oxford Üniversitesi / AstraZeneca                                  | 2   | NCT04324606 kayıt numarası %70,4                | +2- 8°C Dondurulmamalı                                                                                                           | (Jhaveri, 2021; Li ve diğerleri, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021)                               |
| İnsan adenovirüs vektör tabanlı                           | Sputnik-V (eski adıyla Gam-Covid-Vac) | Gamaleya Araştırma Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı, Rusya Federasyonu  | 2   | %91,4 (%95 GA: %85,6-%95,2)                     | Liyofilize formülasyon + 2- 8°C Dondurulmuş formülasyon (-18) °C                                                                 | (Forman ve diğerleri, 2021; SPUTNIK, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021)                           |
| Çoğalmayan Viral Vektör                                   | Ad26.COV2.S                           | Janssen Pharmaceutical (Johnson& Johnson)                          | 1   | Faz III etkinliği genel tahmini %66             | +2 -18°C                                                                                                                         | (Forman ve diğerleri, 2021; Jhaveri, 2021)                                                       |
| Rekombinant Bakulovirüs proteini                          | NVX-CoV2373                           | Novavax                                                            | 2   | Faz III etkinliği genel tahmini %89,50          | +2-8 °C (depolama (-80) °C)                                                                                                      | (Jhaveri, 2021)                                                                                  |

Aşı geliştirmek, yıllarca süren araştırmalar ve bilgi birikimiyle beraber, maliyetli, uğraştırıcı aşamalar içeren bir süreçtir. Ancak yaşanan COVID-19 salgınından dolayı dünya genelinde aşılama acil bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte pandemiden dolayı, ülkelerin sağlık sektörü ve ekonomik durumları zor bir döneme girmiştir. Durum böyleyken aşılarda kısa zaman içerisinde, yeterli hacimde ve düşük maliyetli olarak üretilmesinin insanlık için faydalı olacağı düşünülmektedir (Gumel, Iboi, Ngonghala ve Elbasha, 2021; Martonosi, Behzad ve Cummings, 2021). Bu amaç doğrultusunda Tablo 1’de gösterildiği gibi pek çok farklı biyoteknolojik yöntem aşı geliştirme çalışmalarında kullanılmaktadır (Martonosi ve diğerleri, 2021). COVID-19 aşılardının üretilmesi ve bir yıldan daha kısa sürede uygulanmaya başlanması pandemi süreci içerisinde takdir edilmesi gereken bilimsel bir başarı olarak görülebilir (Forman, Shah, Jeurissen, Jit ve Mossialos, 2021). Ancak, aşılamanın büyük kitlelere ulaşabilmesi için seri üretimlerin gerçekleştirilmesi ile soğuk zincir kurallarına uyarak aşılarda depolama ve lojistiğinin sağlanması, aşılması gereken bir diğer önemli problemidir. Ayrıca kitlesel bağışıklığın sağlanabilmesi için stokta bulunan aşılarda uygun aşı kombinasyonlarının denenerek birim zamanda daha fazla kişiye bağışıklık kazandırılabilmesi düşünülmektedir (Carneiro, Sousa ve Monteiro-Cunha, 2021). Pandeminin sonlanabilmesi için aşı dağıtımı küresel olarak adil bir şekilde sağlanmalıdır. Aşı yarışına bağlı olarak bu doğrultudaki milliyetçiliğin önüne geçilmesi gerekmektedir (Carneiro ve diğerleri, 2021; Jhaveri, 2021). COVID-19 aşılardına erişimde eşitliği sağlamak, aşı gelişimini desteklemek ve fiyatlandırmaları müzakere edebilmek için Nisan 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü ve UNICEF başkanlığında COVAX isimli bir tesis oluşturularak aşı lojistiği ile ticareti denetim altında tutulmaya çalışılmıştır (Berkley, 2021; Wouters ve diğerleri, 2021). Ancak bazı ülkelerin tüm uygulamalara rağmen aşı stokçuluğu yaparak birçok geri kalmış

ve gelişmekte olan ülkenin aşı ihtiyacını elinde bulundurduğuna dair haberler de raporlanmaktadır (Chukwu ve Nnogo, 2021). Aşı teknolojilerindeki gelişmeler ülkeler arası ticari bir koz olarak kullanılmamalı, toplumsal bağışıklığın dünya üzerinde sağlanabilmesi ve pandeminin sonlanması için aşılama uygulamaları tüm dünyada titizlikle yürütölmeye devam edilmelidir.

Mesajcı RNA (mRNA) teknolojisi geliştirmekte olan bir metot olmakla birlikte yeni nesil aşılarda geliştirilmesinde verimli ve etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir (Baden ve diğerleri, 2021; Khuroo ve diğerleri, 2020; Martonosi ve diğerleri, 2021). Pandemi ile birlikte mRNA teknolojisinin aşı üretiminde kullanılması bazı toplumlarda bilgi ve tecrübe eksikliğinden kaynaklı olarak insanların daha çekimsiz bir yaklaşım sergilemesine neden olsa da doğru bilgilendirme ile tereddütlerin azaltılarak aşı hareketliliğinin artırılması hedeflenmektedir (Wentzell ve Racila, 2021). Aşılamada popölasyon genelinde yapılması durumunda, COVID-19’un bulaş riskinin azalması, gelecek ve insanlık için umut vadetmektedir (Munitz, Yechezkel, Dickstein, Yamin ve Gerlic, 2021).

## **5. Enfeksiyon Sonrası: Plazma ve İlaçla Tedavi Yöntemleri**

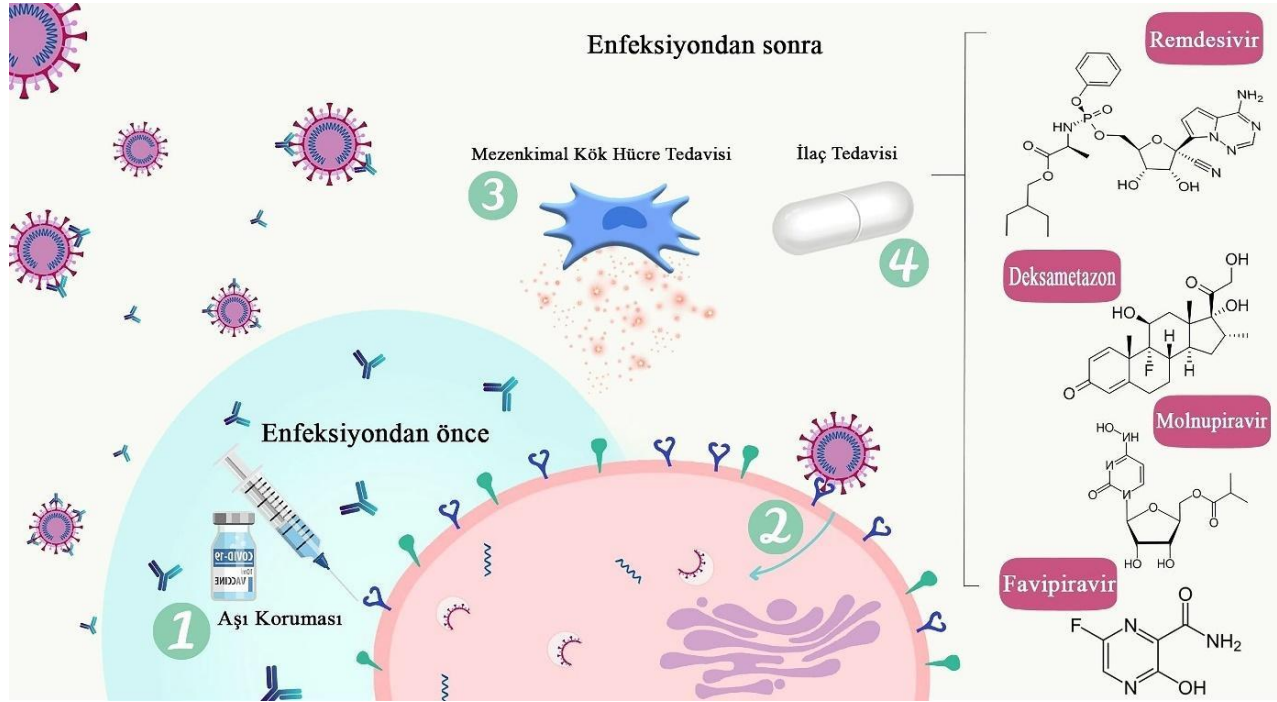
Plazma tedavisi (PT), içerisinde pasif antikorları barındıran ve COVID-19’a karşı etkili olabilen bir tedavi yöntemidir. PT yeni bir yöntem olmamakla beraber ilk olarak SARS ve MERS salgınlarında kullanılmış, tedaviye dair deneyim ve bilgi birikimi elde edilmiştir (Altuntas ve diğerleri, 2021). Tedavi, COVID-19 hastalığını erken evrelerinde atlatarak iyileşmiş bir donörden yeterli düzeyde antikor alınarak hasta kişinin dolaşım sistemine antikorların belirli dozda verilmesiyle gerçekleştirilmektedir (Dassarma, Tripathy ve Matsabisa, 2021). Pandemi sürecinde hastanede yatan COVID-19 hastalarının tedavisi için plazma tedavisinin kullanım izni 23 Ağustos 2020 tarihi itibarı ile alınmıştır (FDA, 2021). Plazma tedavisi sonrasında hastalarda SARS-CoV-2’ye karşı yüksek

düzeyde antikor absorpsiyonu gerçekleştiği, enfeksiyon şiddetinin azaldığı ve mortalitenin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu nedenle COVID-19 tedavisi için PT uygulamasının pasif bağışıklık sağlayan basit ve etkili bir yöntem olduğu düşünülmektedir (Nagoba, Gavkare, Jamadar, Mumbre ve Selkar, 2020).

SARS-CoV-2'nin kristal yapısının çözümlenmesi, uzmanların virüs yapısında bulunan protein hedefiyle etkileşime girebilecek ilaçları geliştirebilmelerini sağlamıştır (Noreen, Maqbool ve Madni, 2021). Amerikan Ulusal Gıda ve İlaç Departmanı (FDA), COVID-19 hastalarını tedavi etmek amacıyla birçok anti-enflamatuar ve anti-viral ilacın kullanımına izin vermiştir. Ancak yapılan çalışmalara göre COVID-19 hastalarının iyileşmesinde etkili olan en umut verici anti-viral ajanlar Remdesivir, Favipiravir ve Molnupiravir olarak belirlenmiştir (Şekil 3) (R. Kumar ve diğerleri, 2021). Anti-viral ilaçlardan biri olan Remdesivir'in TMPRSS2'ye de bağlanarak virüsün konak hücreye girişini engellediği ayrıca RNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu durdurabildiği görülmüştür (Shariare, Parvez, Karikas ve Kazi, 2021). Anti-viral ilaçların haricinde hastalara Deksametazon verilen bazı klinik uygulamalar da bulunmaktadır. Raporlanan

sonuçlara göre, deksametazon tedavisi uygulanan, solunum cihazına bağlı COVID-19 hastalarında ölüm oranının üçte bir azaldığı gözlemlenmiş ve deksametazonun COVID-19 tedavisinde yardımcı bir metot olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (R. Kumar ve diğerleri, 2021).

Pandemi sürecinde COVID-19 tedavisi için pek çok farklı ilaç kombinasyonları denenerek hastalarda kısa sürede en etkili yanıtın alınması hedeflenmiştir. Ancak uygulanan ilaç tedavilerinin dozaja ve hasta geçmişine bağlı olarak yaratabileceği ciddi yan etkilerin oluşma ihtimali göz ardı edilmemelidir. İlaç kombinasyonlarının uygulandığı bazı klinik çalışmaların sonuçlarına göre hastalarda COVID-19 semptomlarının giderilmesine rağmen ilerleyen süreçte hematopoetik ve kardiyovasküler sistemde ilaç kullanımına bağlı rahatsızlıkların oluşabildiği raporlanmıştır (Aygün, Kaya ve Alhaji, 2020). Bu nedenle yan etkilere bağlı hasarın minimum düzeyde olduğu ve hastalarda meydana gelen semptomların giderilmesi ile iyileşmenin sağlanacağı kök hücre uygulamaları gibi rejeneratif tedavi yaklaşım yöntemleri COVID-19 tedavisi için bilim insanlarının dikkatini çekmektedir (Basiri ve diğerleri, 2021).

**Şekil 3.** SARS-CoV-2 enfeksiyonu öncesinde ve sonrasında yapılan uygulamalar

1) Aşı uygulamaları ve aşı olmuş bireyin hücrelerindeki antikor oluşumu ve antikorların virüse bağlanması. 2) Aşı uygulamasının yapılmadığı durumda virüsün hücreyi enfekte etmesi. 3) Enfeksiyon sonrası yapılabilen mezenkimal kök hücre uygulamaları ve ilaç tedavisi. 4) COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı temel ilaçlar ve moleküler yapıları.

## 6. Kök Hücre Uygulamaları ve COVID-19

Rejeneratif tedavi yöntemleriyle birlikte bilim dünyasında büyük ilgi gören kök hücreler, kendini yenileyebilen ve farklı hücre tiplerine dönüşebilen spesifik hücrelerdir (Burgess, 2013; El-Hashash, 2020). Kök hücre teknolojisindeki gelişmelerin klinik uygulamalarda kullanılmasıyla günümüzde Parkinson, Alzheimer, omurilik yaralanmaları, miyokard enfarktüs, felç ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok hastalığın tedavisinde ilerleme kaydedilmiştir (Andrzejewska, Dabrowska, Lukomska ve Janowski, 2021; Joyce ve diğerleri, 2010). Bir yılı aşkın zamandır devam etmekte olan COVID-19 ve diğer viral solunum yolu hastalıklarında meydana gelen doku tahribatı ve fonksiyon bozukluklarının kök hücre terapisi ile giderilmesi konusunda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Araştırma sonuçlarına göre özellikle mezenkimal kök hücrelerin COVID-19 hastalarında kullanılmasıyla, hastalarda

pulmoner fonksiyonların normale döndüğü ve ölüm oranlarının azaldığı raporlanmıştır (Rogers ve diğerleri, 2020). Yapılan çalışmalar doğrultusunda mezenkimal kök hücre uygulamalarının COVID-19 hastalığının oluşturduğu hasarların giderilmesinde umut ışığı olabileceğini düşünmekteyiz.

### 6.1. COVID-19 Tedavisinde Rejeneratif Bir Umut: Mezenkimal Kök Hücreler

Multipotent stromal kökenli mezenkimal kök hücreler (MKH), neredeyse her doku ve organdan izole edilebilmektedirler. Kendi kendini yenileyebilme, kas, kemik, kıkırdak ve yağ dokusu gibi pek çok farklı doku tipine farklılaşabilme özelliklerine sahip kök hücrelerdir (Coelho, Alvites, Branquinho, Guerreiro ve Maurício, 2020; Patel, Shah ve Srivastava, 2013). MKH' lere olan özel ilginin başlıca sebepleri arasında;

- Multipotent kök hücre olmaları,
- Belirli bir süre aralığında klinik kullanım için yeterli hacimde üretilebilmeleri,

- Yağ doku, kemik iliği, göbek kordonu, plasenta ve adet kanı gibi çeşitli dokulardan izole edilebilir, kolayca ulaşılabilir olmaları,
- Tekrarlanan terapötik uygulamalar için korunup saklanabilir olmaları,
- Allojenik MKH uygulamalarında hastada herhangi bir immün reaksiyon oluşturmamaları gösterilebilir (Golchin, Seyedjafari ve Ardeshtyrlajimi, 2020; Rajarshi ve diğerleri, 2020).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde MKH'ler ile yapılmış 100'ün üzerinde klinik çalışmanın raporlandığı görülecektir (ClinicalTrials.gov, 2021; Newman, Yoo, LeRoux ve Danilkovitch-Miagkova, 2009). Yapılan in vitro ve in vivo uygulamalarda MKH'lerin moleküler düzenleyici özellikleri sayesinde enflamasyonu ve sitokin fırtınasını inhibe edebildiği ortaya çıkmıştır. Bu durum MKH terapisinin başta COVID-19 olmak üzere pek çok viral enfeksiyonun tedavisinde kullanımını mümkün kılmaktadır (Thanunchai, Hongeng ve Thitithanyanont, 2015). Bu bağlamda, araştırmacıların COVID-19 hastalığının tedavisi için MKH odaklı çalışmalara yönelimi artmıştır (Rogers ve diğerleri, 2020).

Literatürde MKH ile gerçekleştirilen COVID-19 tedavi çalışmaları sonucunda MKH'lerin;

- Akut akciğer hasarında azalan anti-enflamatuar IL-10 sitokini ürettirebilmek için salgıladığı prostaglandin E2 (PGE2) faktörleriyle makrofajları etkilediği,
- T hücresi proliferasyonunu düşürerek ve B hücresi aktivasyonunu düzenleyerek aşırı lenfosit yanıtını azalttığı,
- Proenflamatuar M1 makrofajlarını, M2 makrofajlarına dönüştürerek enflamatuar süreçlerini baskıladığı,
- Gen ekspresyonlarını düzenleyebilen siRNA'lar sayesinde viral replikasyonu engelleyebildiği,
- Anti-fibrotik özellikleri sayesinde karaciğer, kalp, akciğer ve deri dokularında fibrozis

oluşumunu azaltabileceği görülmüştür (Zengin ve diğerleri, 2020).

MKH'lerin immünomodülatör, anti-enflamatuar ve rejeneratif özellikleri COVID-19 tedavisinde kullanım için "yenilikçi tedavi yöntemi" olarak tanımlanmalarına olanak sağlamıştır (Griffin ve diğerleri, 2013; Jimenez-Puerta, Marchal, López-Ruiz ve Gálvez-Martín, 2020; Moll, Hoogduijn ve Ankrum, 2020). İlerleyen bölümlerde MKH'lerin COVID-19 durumunda gerçekleştirdikleri immünomodülasyon ve anti-enflamatuar etkileri, mitojenik ve rejeneratif özellikleri ile anti-viral ve anti-bakteriyel fonksiyonları tartışılmıştır.

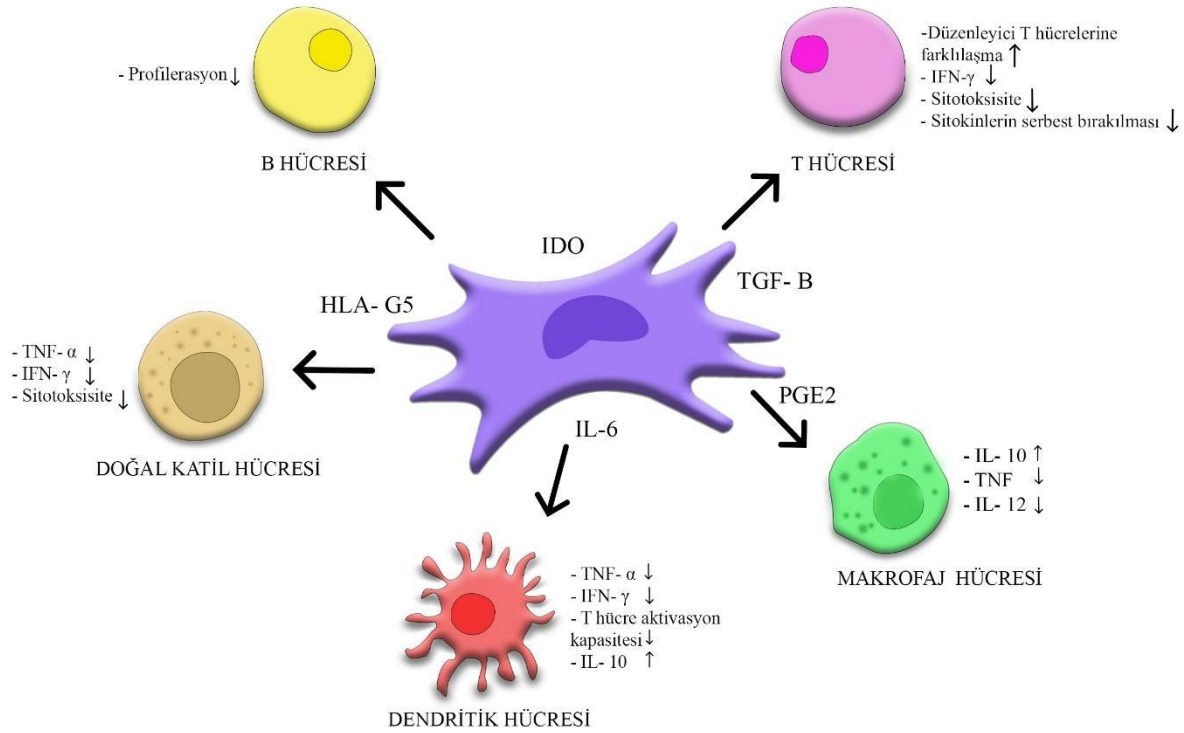
### **6.1.1. Mezenkimal İmmünomodülasyon ve COVID-19**

MKH'ler neredeyse tüm bağışıklık hücreleriyle etkileşime girerek adaptif ve doğuştan gelen immün tepkileri düzenleyebilmeleri ile dikkat çeken hücrelerdir (Vx ve diğerleri, 2021; Wang ve diğerleri, 2009; Q. Zhao, Ren ve Han, 2016). Doğal katil hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B hücreleri başta olmak üzere bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşim sağlayan MKH'ler bu hücrelerde aşırı uyarılmasına bağlı olarak gelişen immün tepkiyi bastırabilmektedir. Bu sebeple MKH'ler, kronik enflamasyon veya otoimmün hastalıkların sebep olduğu doku/organ hasarının onarımı için olanak sağlamaktadır (Gao ve diğerleri, 2016; Squillaro, Peluso ve Galderisi, 2016; Vx ve diğerleri, 2021). MKH'ler yüzeylerinde insan lökosit tip I ve II (HLA I-II) antijenlerini düşük seviyede eksprese ettiği için sitotoksik T hücrelerinden ve doğal katil hücrelerden kaçabilir, nakledildiği hastada immün tepki oluşturmaz ve salgıladıkları dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ), indoleamin 2,3- dioksijenaz (IDO), interlökin- 6 (IL-6), interlökin- 10 (IL-10), prostoglandin E2 (PGE2), insan lökosit antijeni izoformu (HLA-G5) gibi parakrin moleküller ile immün modülatif etki gösterebilmektedirler (Yadav, Vats, Bano ve Bhardwaj, 2020). Ayrıca MKH'lerin tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) ve

interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini ve aktivitesini de düzenlediği bilinmektedir (Şekil 4) (Andrukhov, Behm, Blufstein ve Rausch-Fan, 2019; S. H. Lee, Kwon, Kim, Jung ve Cho, 2017; Yan, Zheng ve Xu, 2018).

Aşağıda, farklı immün hücreleri için SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu gelişen immün yanıtın MKH tedavisi uygulanması durumunda değişen seyri özetlenmeye çalışılmıştır (Şekil 4).

**Şekil 4.** MKH'lerin bazı konakçı bağışıklık hücreleri etkileri ve salgılanan sitokinler



MKH'ler HLA-G5, IL-6, IDO, PGE2, TGF- $\beta$  gibi bazı parakrin molekülleri salgılayarak anti-enflamatuar etkinin sağlanmasına yardımcı olur. IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuar sitokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin sitotoksite ve proliferasyonun baskılanmasında görevlidir.

Doğal katil hücreler (DKH), doğal bağışıklık sistemine ait önemli hücrelerdir. Temel olarak tümör veya patojen ile enfekte olmuş hücrelerin sitolizini gerçekleştiren DKH'ler doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı aktive etmekle görevli olan hücrelerdir (Mundra, Gerling ve Mahato, 2013; Trinchieri, 1989). Şiddetli COVID-19 hastalarında, Doğal katil hücrelerin sayısında azalma ve işlevlerinde kayıp meydana geldiği bildirilmiştir. Bu durumun, SARS-CoV-2 ile enfekte olan hücrelerin sitolize edilememesine ve pulmoner dokuda hasara sebep olan enflamatuar sitokin ve kemokinlerin yüksek seviyelerde salgılanmasına neden olduğu görülmüştür (Huang ve diğerleri,

2020; Qin ve diğerleri, 2020; van Eeden, Khan, Osman ve Tervaert, 2020). Literatürde MKH'lerin Doğal katil hücrelerine karşı yüksek oranda bulunmalarının, DKH'lere bağlı enflamasyonu baskıladığı belirtilmiştir. Ayrıca doğal katil hücreleri tarafından sentezlenen ve makrofaj uyarıcı bir enflamatuar faktör olan IFN- $\gamma$ 'nın MKH varlığında sentezinin azaldığı görülmüştür (Spaggiari, Capobianco, Becchetti, Mingari ve Moretta, 2006; Vx ve diğerleri, 2021). Benzer şekilde MKH'lerin IL-2 ve IL-15 üretimini inhibe ederek DKH hücrelerinin aşırı aktive olmasını engelleyebildiği ve böylece viral enfeksiyon sonrası gelişen aşırı immün yanıtın kontrol

edilebileceği düşünülmektedir (Jimenez-Puerta ve diğerleri, 2020; Weiss ve Dahlke, 2019).

Dendritik hücreler, memeli canlıların immün sistemindeki önemli hücrelerden biri olup, hücre yüzeyinde yer alan antijeni T hücrelerine sunmakla görevli hücrelerdir (Q. Zhao ve diğerleri, 2016). Solunum epitelyumunda dendritik hücreler yer almaktadır (Lambrecht, Prins ve Hoogsteden, 2001). MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 virüsleri ile yapılan çalışmalar incelendiğinde, koronavirüslerin DH'lerden ve bu hücrelerin oluşturdukları immün tepkilerden kaçış mekanizmalarına sahip oldukları anlaşılmıştır (Borges, Hohmann ve Borghi, 2020). Zhou ve ark. yaptıkları bir çalışmada, COVID-19 hastalarının DH sayılarında azalma olduğunu göstermiştir (Zhou ve diğerleri, 2020). Ayrıca SARS-CoV-2 virüsünün olgunlaşmamış DH'leri enfekte edebileceği ve enfeksiyon sonucunda T hücre yanıtını azaltarak viral replikasyonun engellenmesi için önemli olan IFN-I sinyalleşmesini olumsuz etkilediği ifade edilmiştir (Agrawal, Agrawal ve Gupta, 2017; Blanco-Melo ve diğerleri, 2020; Borges ve diğerleri, 2020; J. Liu ve diğerleri, 2020). Ayrıca yaşlanmayla beraber bireylerin DH sayısında azalma ve işlevlerinde bozukluklar meydana geldiği raporlanmıştır (Agrawal ve diğerleri, 2017). Yaşlı insanlarda COVID-19 hastalığının daha ağır seyretmesinin bir nedeninin de bu durum olabileceği düşünülmektedir (Borges ve diğerleri, 2020). COVID-19 enfeksiyonu sonucu DH sayısındaki azalmanın ve fonksiyonlarındaki bozuklukların MKH terapisi ile düzenlenebileceği düşünülmektedir (Leng ve diğerleri, 2020). Literatürde MKH'lerin bulundukları ortamda salgıladıkları sitokinler ve etkiledikleri hücreler yolaklar sayesinde DH'lerin davranışları üzerinde doğrudan ve dolaylı etkilere sahip olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalara göre MKH'ler olgun tip-2 DH'lerin IFN- $\gamma$ 'nin üretimini azalttırarak anti-enflamatuar bir sitokin olan interlökin-10 (IL-10) sentezini arttırdığı, olgun DH'lerin T-hücrelerini aktive edici fonksiyonunu baskıladığı ve dolayısıyla MKH'lerin anti-enflamasyon fonksiyon gösterdiği belirtilmiştir

(Andrukhov ve diğerleri, 2019; S. H. Lee ve diğerleri, 2017; Wada, Gronthos ve Bartold, 2013).

Makrofajlar, özgül bağışıklığın gelişiminde lenfositlere antijen sunan, hücrelerel sinyal molekülleri ile lenfositlere yardımcı olan ve patojen fagositozu yapabilen, immün yanıtta önemli role sahip hücrelerdir (Johnston, 1988). Ancak COVID-19 vakalarında makrofajların aşırı aktive olarak sitokin fırtınasına yol açtığı ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) sebep olabileceği görülmüştür (Gómez-rial, Rivero-calle ve Salas, 2020). Yapılan çalışmalarda CD68+ ve CD169+ makrofajlarının ACE-2 reseptörüne sahip olması nedeniyle, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna maruz kalabildiği görülmüştür. Bu durumun, viral enfeksiyonun yayılmasına neden olabileceği belirtilmiştir (Feng ve diğerleri, 2020). Son zamanlarda, MKH'lerin makrofajların işlevi üzerinde de düzenleyici etkisinin olduğu açığa çıkmıştır. MKH varlığında Prostaglandin E2 (PGE-2) faktörü aracılığıyla makrofajların fagositik aktivitesini ve IL-10 üretimini artırdığı ancak TNF- $\alpha$  ve IL-12 gibi enflamatuar faktörlerin üretilmesinde azalma meydana getirdiği görülmüştür (Eggenhofer ve Hoogduijn, 2012).

**T hücreleri** patojenlere, alerjenlere ve tümörlere karşı verilen aktif cevaplarla beraber, adaptif bağışıklığın düzenlenmesinde de görev almaktadırlar (B. V. Kumar, Connors ve Farber, 2018). Jouan ve ark. yapmış olduğu çalışmada, ağır COVID-19 hastalarının bazı T hücrelerinin fenotipleriyle birlikte fonksiyonel değişikliklere uğradıklarını göstermiştir. Ayrıca, hastalarının solunum yollarında yüksek seviyede aktive olmuş doğal T hücrelerine de rastlanmıştır. MKH'lerin anormal düzeyde aktive olmuş T hücrelerini inhibe edebildiği ve düzenleyici T hücrelerine farklılaşmasını sağlayabildiği düşünülmektedir (Jouan ve diğerleri, 2020). MKH'lerin HLA-G5 sentezleyerek sitotoksik T hücrelerinden kaçabildiği aynı zamanda HLA-G5 faktörünün Th1 hücrelerinin enflamatuar IFN- $\gamma$  sentezlemesini inhibe edebildiği ve IL-10 sentezini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca MKH'lerin düzenleyici T

hücrelerini (Treg) aktive ederek COVID-19 hastalığı durumunda T hücrelerine bağlı gelişen aşırı immün yanıtın düzenlenmesini sağladığı belirtilmiştir (Yadav ve diğerleri, 2020).

**B hücreleri**, antikor ve sitokin üretebilme yeteneklerinin yanında, CD4+ T hücrelerine antijen sunarak immün sisteme hizmet eden hücrelerdir (Mauri ve Bosma, 2012; Pistoia, 1997). B hücreleri, özellikle viral hastalıklara karşı büyük bir silahtır (Cañete ve Vinuesa, 2020). COVID-19 hastalığını geçirmiş kişilerle yapılan araştırmalara göre bellek B hücrelerinin, antikor üretimi sayesinde hastalara sıvısal (humoral) bağışıklık kazandırdıkları gözlemlenmiştir (CO ve diğerleri, 2021). Literatürde, COVID-19 hastalığı ardından oluşan bellek B hücrelerinin, daha sonrasında tekrarlayan enfeksiyonlar için de etkili bir koruma sağladıkları belirtilmiştir (Cañete ve Vinuesa, 2020). MKH'lerin doğrudan ve salgıladığı faktörler ile dolaylı olarak B hücrelerin etkinliklerini düzenlediği bilinmektedir. Örneğin MKH'lerin CD24hiCD38hi B hücreleri ile IL-10 üreten regülatif B hücrelerini (Breg) stimüle ederek aktive ettiği ancak proliferasyonunda bir değişikliğe neden olmadığı bilinmektedir (Carreras-Planella, Monguió-Tortajada, Borràs ve Franquesa, 2019). Ayrıca MKH'lerin immünooglobulin G (IgG) üretimine etki ederek, B hücre fonksiyonlarını düzenlediği raporlanmıştır (Corcione ve diğerleri, 2006; Newman ve diğerleri, 2009; Rasmussen, Le Blanc, Sundberg ve Ringdén, 2007).

Yapılan çalışmalar sonucunda MKH'lerin immün düzenleyici özelliklerinin, anti-enflamatuar etkilere yol açtığı belirtilmiştir. In vivo deneylerde, MKH uygulamasının hastalarda enflamasyonu azalttığı ve hasarlı doku onarımını kolaylaştırdığı raporlanmıştır (Iyer ve Rojas, 2008). Anti-enflamatuar molekülleri salgılaya yetenekleri sayesinde, COVID-19'un ve diğer solunum yolu hastalıklarının tedavisi için MKH'lerin büyük bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (Golchin ve diğerleri, 2020; Liang ve diğerleri, 2020). MKH terapisinin akciğer

hastalıkları modellerinde uygulandığı çalışmalara göre, MKH'lerin genel anlamda akciğer hasarlarının tedavisinde olumlu sonuçlar sergilediği raporlanmıştır (Bari, Ferrarotti, Torre, Corsico ve Perteghella, 2019). Uygulamaların genelinde kemik iliği kaynaklı MKH'ler kullanılmış olmakla beraber göbek kordonu kökenli MKH'lerin de kullanıldığı görülmektedir (Liang ve diğerleri, 2020). 65 yaşındaki ağır COVID-19 hastasının göbek kordonu kaynaklı MKH'ler ile tedavisi sonucu enflamasyonun azalarak akciğer doku rejenerasyonunun sağlanabildiği raporlanmıştır (Liang ve diğerleri, 2020). Benzer şekilde Çin'de, gerçekleştirilen bir çalışmada COVID-19 hastalığını şiddetli geçiren yedi kişinin tedavisi için intravenöz olarak MKH tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonucu hastaların lenfosit sayılarında ve anti-enflamatuar bir sitokin olan IL-10 seviyelerinde artış meydana gelerek, enflamasyona neden olan sitokin (CRP, TNF vb.) seviyelerinde azalma olduğu raporlanmıştır (Leng ve diğerleri, 2020). Bu durum, MKH'lerin COVID-19 tedavisi için etkili bir yöntem olacağını göstermiştir (Leng ve diğerleri, 2020). Yapılan diğer çalışmalarda, MKH'lerin aynı zamanda parakrin olarak dolaşmakta olan büyüme faktörleri, kemokinler ve hücre dışı veziküller gibi biyoaktif molekülleri salgılayabildiğini göstermiştir. Böylece, ilgili bölgede immünomodülasyon ve anti-enflamatuar etki sergiledikleri gözlemlenmiştir (Y. Chen, Shao, Xiang, Dong ve Zhang, 2008; Fu ve diğerleri, 2017). Özetle MKH'ler, sitokin fırtınasını inhibe ederek anti-enflamatuar etki sağlayabildikleri için COVID-19 tedavisinde etkili olarak kullanılabilecekleri düşünülmektedir (Basiri ve diğerleri, 2021).

### **6.1.2. Mezenkimal Kök Hücreler ve Anti-Apoptotik Etki**

Programlanmış hücre ölümü yani apoptoz, hücre ölümü ve yaşamı arasındaki homeostazın sağlanmasıyla birçok hastalığın patogeneğinde aktif rol oynamaktadır (E. Chambers, Rounds ve Lu, 2018; Zhu, Geng, Li ve Jiang, 2020). Apoptozun bir dokuda fazla veya yetersiz olması, hastalıkların

seyrinde etkilidir (Zhu ve diğerleri, 2020). Yapılan çalışmalar MKH'lerin anti-apoptotik özelliklerinin olduğunu ortaya koymaktadır (K. H. Lee, Tseng, Yang ve Tarng, 2019). Bernard ve ark.'ın sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, MKH'lerin akciğer alveol hücrelerinde hipoksiye bağlı oluşan apoptoza karşı, anti-apoptotik etki gösterdiklerini belirtmektedir (Bernard ve diğerleri, 2018). Bu etkinin MKH'lerin salgıladığı, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin büyüme faktörü (IGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), nörotrofin-3 ve sinir büyüme faktörü gibi çeşitli biyoaktif faktörler ile sağlandığı bilinmektedir (Di Rocco, Baldari ve Toietta, 2016; Rogers ve diğerleri, 2020). COVID-19 hastalarında, apoptoz nedeni ile T hücre sayıları azalarak lenfopeni meydana geldiği bilinmektedir (Zheng ve diğerleri, 2020). Bu nedenle MKH'lerin, COVID-19 hastalarında apoptozu önleyerek, lenfopeni senaryosunun önüne geçilebileceği ve hastalığa bağlı gelişen semptomların giderilebileceği düşünülmektedir (Klimczak, 2020; Sadeghi, Soudi, Shafiee ve Hashemi, 2020).

### 6.1.3. Mezenkimal Rejenerasyon

MKH'lerin, mitojenik faktörleri salgılayarak doku tamirini ve yenilenmesini tetiklediği bilinmektedir (Mias ve diğerleri, 2008). Yapılan çalışmalarda, MKH'lerin kemik, kırık, beyin, akciğer ve karaciğer gibi hasarlı veya mutasyona uğramış doku ve organların yenilenmesinde faydalı olduğu raporlanmıştır (Y. Chen ve diğerleri, 2008). Ayrıca, MKH'lerin farklı doku kaynaklarından izole edilmesine bağlı olarak rejenerasyon kabiliyetinin değiştiği de yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Rohban ve Pieber, 2017). COVID-19'un enfekte hastalarda pulmoner hasar ve enflamasyon gibi hasarlar bıraktığı bilinmektedir (Yadav ve diğerleri, 2020). Tam olarak bu noktada MKH'lerin; rejeneratif özellikleri sayesinde pulmoner epitel hücrelerinde oluşan hasarı onarabileceği, tip 2 alveolar epitel benzeri hücrelere farklılaşabileceği ve pulmoner ödemi azaltabileceği öngörülmektedir (Yadav ve diğerleri, 2020).

### 6.1.4. Anti-Viral ve Anti-Bakteriyel Etkiler

MKH'ler, anti-bakteriyel ve anti-viral etki gösterebilmekle beraber, IFITM (interferon kaynaklı transmembran proteini) geni gibi anti-viral proteinlerin üretimini sağlayacak genleri aktive edebilmektedirler (Gentile, Sterodimas, Pizzicannella, Calabrese ve Garcovich, 2020; Khatri, Richardson ve Meulia, 2018; Krasnodembskaya ve diğerleri, 2010). Aynı zamanda anti-enflamatuar özellikleri ve fagositlerin aktive olmasına yardımcı olabilmeleriyle anti-viral etkiyi destekleyebilmektedirler (Alcayaga-Miranda, Cuenca ve Khoury, 2017; Gentile ve diğerleri, 2020). Khatri ve ark.'ın influenza viral pnömonili bir hayvanda yapmış oldukları çalışmanın sonucunda, MKH'lerin virüs replikasyonunu engellediği ve virüsün pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini aşırı tetiklemesinden kaynaklanan sitokin fırtınası etkisini azalttığı belirlenmiştir (Khatri ve diğerleri, 2018). Bu nedenle COVID-19 ve diğer viral solunum hastalarında MKH tedavisinin uygulanmasıyla hasta ölüm oranlarının azalabildiği ve hastalarda pulmoner fonksiyonun iyileşebildiği raporlanmıştır (Khatri ve diğerleri, 2018; Muraca ve diğerleri, 2020; Rogers ve diğerleri, 2020).

### 6.1.5. Pulmoner Doku ve Mezenkimal Kök Hücreler

MKH'ler, doğal olarak birçok organın bağ dokusunda bulunduğu gibi akciğer dokusunda da bulunmaktadır. MKH'lerin akciğerlerdeki rolü tam olarak keşfedilememiş olsa da epitel morfolojisinin korunmasında ve akciğer hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (Sinclair, Yerkovich ve Chambers, 2013). COVID-19 gibi viral enfeksiyonların neden olduğu akciğer enflamasyonuna bağlı hasarların tedavisi için çeşitli hücresel bazlı uygulamalar geliştirilmektedir (Basil ve diğerleri, 2020; Noronha ve diğerleri, 2019). Ancak akciğer dokusunun dinamik ve komplike yapısının,

tedavinin etkinliğini doğrudan etkilediği bilinmektedir (D. C. Chambers ve diğerleri, 2014; De Santis, Bölükbas, Lindstedt ve Wagner, 2018; L. Song ve diğerleri, 2014). Yapılan çalışmalar incelendiğinde pulmoner doku hasarı tedavisi için temel olarak MKH'lerin kullanıldığı görülmektedir (Foronjy ve Majka, 2012). Literatürde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ARDS ve pulmoner fibroz gibi birçok akciğer bozukluğunun tedavisi için MKH uygulamalarının gerçekleştirildiği raporlanmıştır (Geiger, Hirsch ve Hermann, 2017; Gupta ve diğerleri, 2007; Mei ve diğerleri, 2010; Rojas ve diğerleri, 2005). Genel olarak MKH uygulamaları sonucunda, fibrozis gelişmiş akciğer dokusunda enflamasyon yanıtın, pulmoner ödemin ve pulmoner geçirgenliğin azalarak hastalık bulgularının önüne geçtiği belirtilmiştir (De Oliveira ve diğerleri, 2017; Geiger ve diğerleri, 2017; Kennelly, Mahon ve English, 2016). Ayrıca literatürde ölüm oranı %30-40 olarak belirtilen ARDS'nin tedavisinde MKH'lerin rejeneratif ve immün modülatif etkileri sayesinde akut akciğer hasarının engellendiği ve morbidite oranının düştüğü görülmüştür (McIntyre ve diğerleri, 2016). Ancak, akciğer dokusuna nakledilen MKH'lerin konak dokudaki düşük tutunma ve farklılaşma oranları tedavide karşılaşılabilecek en temel problemler olarak görülmektedir (Cai ve diğerleri, 2016). Ayrıca literatürde akciğer kökenli MKH'ler ile yapılan uygulamalar incelendiğinde

akciğer dokusunda meydana gelen hasarın giderilmesi için aşırı aktive olan akciğer MKH'lerinin süreç içinde miyofibroblastik fenotipe dönüşerek hücre dışı matriks üretimini aşırı arttırdığı, pulmoner işlevi bozabileceği ve pulmoner fibroza neden olabileceği görülmüştür (X. Chen ve diğerleri, 2018; Thannickal, Toews, White, Lynch ve Martinez, 2004). Pulmoner doku rejenerasyonu ve ARDS gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisi için MKH uygulamalarının genel olarak umut vadeden yeni nesil bir yöntem olduğu düşünülmektedir (Kotton ve Morrissey, 2014). Ancak, tedavi etkinliği ve hasta yaşam kalitesinin korunması için daha detaylı çalışmaların gerçekleştirilmesine duyulan ihtiyaç devam etmektedir (Abraham ve Krasnodembskaya, 2020).

Sadece bu derleme yazıldığı süreç içinde dahi, COVID-19'un MKH ile tedavisi için yayımlanan ve PubMed veri bankasında kaydedilmiş 400'e yakın çalışma bulunmaktadır (PubMed, 2021b). Ayrıca yayınlanmış çalışmalara dahil olarak yürütülen 60 klinik deneme bulunmaktadır. Bu klinik denemelerin 10 tanesi tamamlanmış olup Tablo 2'de tamamlanmış ve devam etmekte olan klinik denemeler özetlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca aşağıda klinik denemeleri tamamlanmış bazı çalışmalar hakkında bilgiler verilerek tartışılmıştır (ClinicalTrials.gov, 2021):

**Tablo 2.** COVID-19 tedavisinde tamamlanmış ve devam eden bazı klinik MKH uygulamaları (ClinicalTrials.gov, 2021).

| Klinik Çalışma No | Ülke  | Faz   | Durum      | MKH Kaynağı                | Uygulama Metodu                                                                   | Tarih                 |
|-------------------|-------|-------|------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| NCT04276987       | Çin   | I     | Tamamlandı | Yağ Doku eksozom (MKH-EXO) | 5 doz MKH eksozom, uygulama başına $2,0 \times 10^8$ vezikül, aerosol inhalasyonu | 15/02/2020-31/07/2020 |
| NCT04288102       | Çin   | II    | Tamamlandı | Göbek Kordonu              | 3 doz GK-MKH, intravenöz olarak zaman başına $4,0 \times 10^7$ hücre              | 05/03/2020-09/07/2020 |
| NCT04491240       | Rusya | I, II | Tamamlandı | Allojenik MKH              | 10 gün boyunca günde 2 kez, Tip1 $0,5-2 \times 10^{10}$ 3ml eksozom solunması     | 20/07/2020-20/10/2020 |

|             |           |         |            |                           |                                                                        |                       |
|-------------|-----------|---------|------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| NCT04535856 | Endonezya | I       | Tamamlandı | Allojenik MKH             | 5x10 <sup>7</sup> ve 1x10 <sup>8</sup> hücre intravenöz                | 14/11/2020-14/01/2021 |
| NCT04573270 | ABD       | I       | Tamamlandı | Göbek Kordonu             | --                                                                     | 24/24/2020-01/09/2020 |
| NCT04400032 | Kanada    | I,II    | Tamamlandı | Kemik İliği               | 2.5, 5.0, 9.0x10 <sup>7</sup> cells intravenöz                         | 15 /05/2020-06/ 2021  |
| NCT04392778 | Türkiye   | I,II    | Tamamlandı | -                         | 3 doz 3.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                          | 1/04/2020-09/2020     |
| NCT04416139 | Meksika   | II      | Devam eden | Göbek Kordonu             | 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                                | 1/05/2020-1/05/2021   |
| NCT04399889 | ABD       | I, II   | Devam eden | Göbek Kordonu Kanı        | 3 doz 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                          | 18/06/2020-31/07/2021 |
| NCT04252118 | Çin       | I       | Devam eden | Göbek Kordonu             | 3 doz 3.0x10 <sup>7</sup> hücre/kg intravenöz                          | 27 /01/ 2020-12/ 2021 |
| NCT04313322 | Ürdün     | I       | Devam eden | Wharton Jeli              | 3 doz of 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                       | 16/03/2020-30/09/2020 |
| NCT04457609 | Endonezya | I       | Devam eden | Göbek Kordonu             | 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                                | 06/2020-09/2020       |
| NCT04336254 | Çin       | I, II   | Devam eden | Diş Pulpası               | 3 doz 3.0x10 <sup>7</sup> hücre/kg intravenöz                          | 6/04/2020-31/04/2021  |
| NCT04444271 | Pakistan  | I,II    | Devam Eden | Kemik İliği               | 2.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                                | 1/05/ 2020-20/09/2020 |
| NCT04461925 | Ukrayna   | I, II   | Devam eden | Plasenta ve Göbek Kordonu | 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                                | 02/05/2020-12/2021    |
| NCT04333368 | Fransa    | I, II   | Devam eden | Göbek Kordonu             | 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                                | 6/04/2020-6/04/2022   |
| NCT04390139 | İspanya   | I, II   | Devam eden | Wharton Jeli              | 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                                | 13/05/2020-12/2020    |
| NCT04445454 | Belçika   | I, II   | Devam eden | Kemik İliği               | 1.5-3.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                            | 12/07/2020-30/09/2022 |
| NCT04494386 | ABD       | I, II   | Devam eden | Göbek Kordonu             | 1.0x10 <sup>6</sup> hücre intravenöz                                   | 23/07/2020-30/11/2021 |
| NCT04361942 | İspanya   | II      | Devam eden | Göbek Kordonu             | 1.0x10 <sup>6</sup> hücre/kg intravenöz                                | 1/05/2020-31/12/2020  |
| NCT04269525 | Çin       | II      | Devam eden | Göbek Kordonu             | 4 doz 9.9x10 <sup>7</sup> hücre/kg intravenöz                          | 6/02/2020-30/12/2020  |
| NCT04366063 | İran      | II, III | Devam eden | --                        | 2 doz MKH 1.0x10 <sup>8</sup> intravenöz, 2 doz MKH-eksozom intravenöz | 5/04/2020-10/12/2020  |

**NCT04288102:** Çalışma, akciğer hasarı gelişmiş 100 COVID-19 hastası ile yürütülmüş olup tedavi için insan göbek kordonu (umbilikal kord)-MKH'leri kullanılmıştır. Hastalar plasebo ve UK-MKH grubu

olarak ikiye ayrılıp tedavi uygulanacak gruba 0., 3. ve 6. günde UK-MKH (infüzyon başına 4 × 10<sup>7</sup> hücre) uygulaması gerçekleştirilmiştir. Hastaların düzenli olarak yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı

tomografisi, difüzyon ve koşu bandı efor testleriyle akciğer lezyonları incelenmiştir. Gerçekleştirilen 28 günlük inceleme sonuçlarına göre tedavi uygulanan grupta akciğer lezyonları yaklaşık olarak %20 oranında azalırken plasebo grubunda %7 oranında iyileşme görülmüştür. Benzer şekilde efor testi sonuçları ve akciğer hacmi değerlerinde de UK-MKH hücre tedavisi alan grup almayan gruba göre daha uzun mesafe sorunsuz şekilde ilerleyebilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre genel anlamda UK-MKH uygulamasının hastalar için güvenli ve etkin tedavi sunduğu belirtilmiştir (L. Shi ve diğerleri, 2021).

**NCT04491240:** Yapılan klinik denemede MKH eksozomları aerosol formunda COVID-19 hastalarına inhalasyon yoluyla verilerek hastalığın tedavisi amaçlanmıştır. Çalışma 10'ar kişilik 3 gruptan oluşan COVID-19 hastalarıyla yapılmıştır. 2 ana gruba 2 farklı tipteki MKH eksozomları içeren solüsyon uygulanırken 3. gruba kontrol olarak eksozom içermeyen solüsyon uygulanmıştır. EXO-1, EXO-2 ve plasebo grubu olarak nitelendirilen gruptaki hastalara özel olarak hazırlanan çözeltiler 10 gün boyunca uygulandıktan sonra klinik iyileşme zamanları 30 gün boyunca karşılaştırılmıştır. EXO-1 grubunun ortalama iyileşme süresi 13,8 gün olarak belirlenirken, EXO-2 grubu için 14,8 gün ve plasebo grubu için bu süre 14,1 gün olarak gözlemlenmiştir (NCT04491240 ClinicalTrials, 2020).

**NCT04535856:** Çalışma Daewoong Pharmaceutical şirketinin faz 1 klinik denemesi olarak yürütülmüştür. Klinik denemede düşük, yüksek doz ve kontrol grubu olmak üzere 3 farklı grupta toplam 9 COVID-19 hastasına DW-MKH uygulaması yapılarak tedavinin güvenliği test edilmek istenmiştir. Düşük doz grubundaki denekler için 5 x 10<sup>7</sup> DW-MKH; yüksek doz grubundaki denekler için 1 x 10<sup>8</sup> hücre intravenöz olarak uygulanmıştır. Kontrol grubundaki deneklere ise plasebo uygulanmıştır. Denekler, 28 gün boyunca gözlemlenmiştir. Bununla birlikte çalışmadaki tüm gruplara standart COVID-19

tedavisi de uygulanmaya devam edilmiş ve kontrol grubuna kıyasla MKH terapisinin etkisi incelenmiştir. Ancak çalışmanın sonuçları henüz ClinicalTrials.gov'a gönderilmemiştir (NCT04535856 ClinicalTrials, 2021).

COVID-19 tedavisinde kök hücreler ile gerçekleştirilen uygulamaların detaylarına ülkelerin (Amerikan Ulusal Ulusal Tıp Kütüphanesi, Alman Klinik Araştırmalar Raporları vb.) klinik denemeler için oluşturduğu web sitelerinden ulaşılabilir (Irmak ve diğerleri, 2020).

## 7. COVID-19 Tedavisinde Mezenkimal Kök Hücre Güvenliği ve Etik

MKH'ler sahip olduğu kendini kopyalama, çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilme, doku tamiri ve immünmodülasyon gibi özellikleri nedeniyle yenilikçi tedavi yaklaşımlarında tercih edilen terapötik hücresel araçlar haline gelmiştir (Musiał-Wysocka, Kot ve Majka, 2019). Ancak klinik kullanımda MKH tedavilerinin kısa ve uzun vadedeki başarısı, hangi durumlarda nasıl kullanılacağı gibi cevaplanması gereken önemli sorular bulunmaktadır. Bu nedenle MKH uygulamalarına dair, dünya çapında 70,000'in üzerinde yayın ve 800'den fazla kayıtlı klinik çalışma yapılmıştır (Moll ve diğerleri, 2019; Musiał-Wysocka ve diğerleri, 2019; Pittenger ve diğerleri, 2019). Klinik çalışmalarda MKH'lerin genel olarak otoimmün hastalıklar (Sistemik Lupus Eritematozus, SLE), steroide dirençli greft-vs-host hastalığı (GvHD), akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve pulmoner fibrozis gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı görülmektedir (Hashemian ve diğerleri, 2021; Lanzoni ve diğerleri, 2021). MKH'lerin pandemi döneminde COVID-19'un da neden olduğu ARDS, sepsis ve pulmoner fibrozis gibi hastalıkların tedavisinde de uygulandığı çalışmalar görülmektedir (Moll ve diğerleri, 2020). Yürütülmekte olan çalışmalar, umut verici sonuçlar vermekle beraber MKH'lerin klinik kullanımındaki güvenliği incelenmeye devam edilmektedir (Sharma ve Zhao, 2021).

Raporlanan çalışmalarda ARDS tedavisinde MKH uygulamasının endotel doku onarımını teşvik ettiği, alveolar sıvının yenilenmesini sağladığı ve anti-bakteriyel etkinin olduğu gözlemlenmiştir (Xiao ve diğerleri, 2020). Lanzoni ve ark. yaptıkları bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ARDS'li deneklerde göbek kordonu MKH'si kullanarak kök hücrelerin tedavi için etkinliğini ve güvenliğini araştırmışlardır. Deney sonuçlarına göre göbek kordonu MKH'leri uygulanan grupta sağkalım oranının %91 olduğu, hastalarda MKH uygulanmasına bağlı gelişen belirgin herhangi bir yan etkinin olmadığı ve klinik iyileşmenin gerçekleştiği raporlanmıştır. Buna göre, göbek kordonu MKH intravenöz infüzyonunun güvenli olduğu kabul edilmiştir (Lanzoni ve diğerleri, 2021). Gonzalez-Rey ve ark.'ın farelerde oluşturduğu sepsis modelinde ise insan yağ dokusu kaynaklı MKH'ler intravenöz olarak uygulanmış ve sonuçlar incelenmiştir. Sonuçlara göre, MKH'lerin enflamatuvar faktörlerin salgılanmasını inhibe ettiği, düzenleyici Treg hücrelerini aktive ederken Th1 aktivitesini engellediği belirtilmiştir. Ayrıca MKH'lerin tedavi uygulaması boyunca IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinler salgılayarak yangısal tepkiyi azalttığı raporlanmıştır (Gonzalez-Rey ve diğerleri, 2009). Ancak Horak ve ark.'ın domuzlarda sepsis tedavisi için yaptığı MKH uygulamasında, intravenöz olarak verilen kemik iliği kökenli MKH'lerin domuz modellerinde belirgin bir anti-enflamatuvar etki sağlayamadığı ve kontrol grubuna göre herhangi bir iyileşmenin gözlemlenmediği belirtilmiştir (Horak ve diğerleri, 2020). İlginç bir şekilde, domuz modelindeki sepsis tedavisi için göbek kordonu kökenli MKH uygulamasının yapıldığı başka bir çalışmada ise Horak ve ark.'ın aldığı sonuçların neredeyse tam tersi sonuçlar raporlanarak MKH uygulamasının domuzlardaki sepsise bağlı gelişen hipertansiyon, hiperlaktatemi ve çoklu organ yetmezliği sendromlarının ortadan kalkabildiği ve iyileşmenin gerçekleştiği raporlanmıştır (Laroye ve diğerleri, 2018). Literatürdeki sonuçlar arasındaki bu belirgin tezatlığın deneylerde kullanılan MKH'lerin farklı kökenli doku

tiplerinden kaynaklandığı söylenebilir. Bilindiği gibi MKH'ler yetişkin kök hücreler olup pek çok farklı dokudan izole edilebilirler. Ancak bu durum hücresel terapilerde kullanılacak MKH'lerin izole edildiği dokunun tipi, donörün yaşı, tıbbi geçmişi, izolasyon yöntemi, hücre kültürü prosedürleri, tedavinin uygulanma metodu (intravenöz, aeresol vb.) ve uygulanan dozaja bağlı olarak kök hücrelerin immünmodülasyon ve rejenerasyon kapasitelerinde farklılıklara yol açabilmektedir (Lukomska ve diğerleri, 2019). Bu nedenle klinik kullanımda hücresel stabilitenin sağlanması için uzmanlar primer MKH'ler yerine hücre kültürü laboratuvarlarında çoğaltılan MKH hatlarını tercih etmektedir. Ancak çoklu pasaj ve uzun dönem hücre kültürü çalışmalarında da hücre hattı kalitesinin bozulabileceği, mutasyonların ve hücresel yaşlanmanın olabileceği dolayısıyla hücresel performansların farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır (Lukomska ve diğerleri, 2019). Raporlanan çalışmalara göre, hücre kültürü ortamında çoğaltılan MKH hatlarında majör histouyumluluk kompleks molekülü (MHC) tip-I'in primer MKH'lere kıyasla daha az eksprese edildiği görülmüştür. Ayrıca hücre hattı MKH'lerde MHC tip-II'nin, B71, B7-2 ve CD40 gibi immün stimulant moleküllerin ekspresyonunun neredeyse hiç gerçekleşmediği belirtilmektedir. Bu durum MKH'lerin hastaya nakil edildiğinde gelişebilecek immün tepki riskini azaltarak tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir (Rogers ve diğerleri, 2020). Her ne kadar literatürde MKH'lerin hastada immün tepki oluşturmadığı genel bir kabul olsa da yapılan bazı çalışmalara göre özellikle allojenik MKH'lerin antikor oluşumunu tetiklediği ve donöre bağlı olarak hastada MKH'lere karşı immün red cevabının alınabildiği raporlanmıştır (Ankrum, Ong ve Karp, 2014).

Günümüzde klinik MKH uygulamaları, Gelişmiş Tıbbi Tedavi Ürünleri (ATMP) arasında listelenmekte olup MKH üretimi ve kullanımı FDA ve Avrupa İlaç Ajansı yönetmeliğince geliştirilen kılavuzlara bağlı kalınarak gerçekleştirilmektedir (Lukomska ve diğerleri, 2019). MKH üretim standardizasyonunun korunabilmesi için çeşitli

yaklaşımlar geliştirilmiştir. Codinach ve ark, yaptığı bir çalışmada kemik iliği kökenli MKH ile klinik düzeyde üretimi için GMP (Good Manufacturing Practice) yaklaşımıyla geliştirdikleri metotları 48 farklı kemik iliği-MKH örneğinde test etmişlerdir (Codinach ve diğerleri, 2016). Geliştirdikleri yöntemde detaylı olarak MKH örneklerinin hastadan alınması, taşınması, örneklerden MKH izolasyonu, hücrelerin çoğaltılması, tripsinizasyon ve karakterizasyon aşamalarını açıklamışlardır. Ayrıca GMP üretim için gerekli olan kalite kontrol testleri: hücre sayımı ve canlılık değerlendirilmesi, immünofenotipleme, sterilite ve endotoksin testleri, mikoplazma tespiti ve gram boyama analizleri de yapılarak sonuçlar literatüre sunulmuştur. Çalışmaları sonucunda, geliştirdikleri yöntemin GMP kurallarına uyarak klinik hacimde MKH üretimi için tekrarlanabilir, uygulanabilir ve güvenli olduğunu belirtmişlerdir (Codinach ve diğerleri, 2016; Lukomska ve diğerleri, 2019). Ancak diğer MKH tipleri için de standardizasyonunun korunup hastalar için güvenli bir şekilde, yeterli klinik hacimde kök hücre üretiminin ve uygulamalarının yapılacağı prosedürlere olan ihtiyaç devam etmektedir.

Sonuç olarak; MKH'lerin COVID-19'un ve neden olduğu diğer rahatsızlıkların tedavisinde kullanımı, immün modülatif ve rejeneratif özellikleri sayesinde umut verici olup bilim insanlarının MKH'leri bir hücre tedavisi unsuru olarak incelemesine neden olmuştur. Buna karşın yapılan klinik deneylerin çoğunda MKH'lerin pre-klinik deneylerdeki hücresel stabilitesini koruyamadığı ve performansının kök hücre kaynağına bağlı olarak değiştiği görülmüştür. Bu nedenle klinik kullanımda daha verimli ve güvenli hücre tedavilerinin geliştirilebilmesi için daha detaylı çalışmalar yapılarak MKH tedavi prosedürlerinin GMP koşullarına göre optimize edilmesi gerekmektedir (Levy ve diğerleri, 2020).

Kök hücreler ile yapılan çalışmalarda bir diğer önemli konu ise hücrelerin başka bir canlıda farklı amaçlarla kullanımına bağlı olarak gelişen etik

problemlerdir. Literatürde kök hücreler temel olarak iki ana sınıfta incelenir: Bunlar embriyonik kök hücreler (EKH) ve yetişkin kök (YKH) hücrelerdir (Ding, Shyu ve Lin, 2011). Embriyonik kök hücreler, totipotensi en yüksek kök hücre çeşididir. Ancak blastosistin iç hücre külesinden kök hücrelerin izole edilmesi embriyonun yaşamını sonlandırır, bu durum ciddi etik ve ahlaki sorunlar doğurur (de Miguel-Beriaín, 2015; Ding ve diğerleri, 2011). Ülkelerin embriyo canlılığına bağlı olarak kabul ettiği görüş ve politikalar dahilinde EKH kullanımı sıkı kurallara tabidir (Volarevic ve diğerleri, 2018). Ancak YKH'lerin erişkin bireylerin dokularından izole edilip herhangi bir canlının hayatına son verilmeden elde edilebilmesi sayesinde çoğu etik problemin önüne geçilebilmektedir. YKH'ler izole edildiği dokuya bağlı olarak farklılaşma ve kendi kendini yenileyebilme özelliğine sahiptirler (Y. X. Zhao ve diğerleri, 2019). Farklılaşma potansiyeli EKH'lere kıyasla daha az olsa da doku rejenerasyonu ve tedaviler için çoğu kriterleri karşılamaktadır. Literatürde kullanımına en sık rastlanan ve nispeten en sorunsuz çalışılmış YKH çeşidi hematopoetik kök hücreler (HKH)'dir (Verfaillie, 2002). HKH'ler farklılaşarak olgun kan elementlerini ve bağışıklık sistemi hücrelerini oluştururlar (Dzierzak ve Bigas, 2018; Verfaillie, 2002). Hematopoetik olmayan YKH'lerin diğer bir alt kümesi mezenkimal / stromal kök hücrelerdir ve MKH'ler kemik, kas, yağ, epitel doku (deri, alveol vb.), sinir doku gibi birçok doku tipine farklılaşma potansiyeli olan multipotent kök hücrelerdir (Y. X. Zhao ve diğerleri, 2019). MKH'ler EKH'lere kıyasla daha sınırlı bir yaşam süresine sahiptir (Tuan, Boland ve Tuli, 2002). Ancak MKH'lerin kullanımı, embriyonik kök hücrelerin kullanımına göre daha az sorun içermektedir (Ding ve diğerleri, 2011). Avrupa Birliği (EU) yönetmeliğine göre, MKH'ler klinik kullanımda 'Tıbbi Ürün' olarak değerlendirilir ve donör ile hastanın onamı alınması halinde hücrelerin kullanımında bilinen, etik bir problem yoktur. Klinikte tıbbi ürün olarak henüz sadece birkaç MKH ürünü onaylanmıştır (Lukomska ve diğerleri,

2019). Onay alan ürüne örnek olarak Prochymal® (remestemcel-L) verilebilir. Prochymal®, çocuklarda akut graft-vs-host hastalığının (GvHD) allojenik kemik iliğinden elde edilen MKH'ler ile tedavisi için onaylanmış ilk hücresel ilaçtır (Lukomska ve diğerleri, 2019). Geliştirilen bir başka ürün ise Holoclar®'dır. Holoclar®, 'doku mühendisliği ürünü' adı verilen bir tür terapi ürünüdür ve kornea epitelindeki hasarlı hücreleri yenilemek için geliştirilmiştir (Pellegrini ve diğerleri, 2018). Günümüzde onayları alınmış MKH ürünlerin klinik kullanımı mevcut olup bilinen herhangi bir etik problem ile karşılaşmamaktadır. MKH'ler terapötik bir seçenek olarak COVID-19 ile mücadele kapsamında da karşımıza çıkmaktadır. Ancak COVID-19 tedavisinde kullanılan MKH'lerin güvenilirliğini kanıtlamak için daha fazla klinik araştırmanın etik açıdan incelenmesi gerekmektedir (Jeyaraman ve diğerleri, 2020).

## 8. MKH Tedavisindeki Risk ve Sınırlamalar

MKH'ler insan vücudunda çoğu dokudan elde edilebilir. Ancak izolasyon süreci ve donör özellikleriyle ilgili çeşitli sınırlamalar vardır (Berebichez-Fridman ve Montero-Olvera, 2018). Örneğin, kemik iliği-MKH'lerin hastadan izole edilme süreci genellikle ağırlıdır ve izolasyon sonrası hastada enfeksiyon gelişebilir. Ayrıca donör sağlığının tehlikeye girmemesi için kök hücre izolasyonunda kemik iliğinden tek seferde en fazla 20 ml/kg (hasta ağırlığı) numune alınabilir (Berenson ve diğerleri, 2011). Yağ doku kökenli MKH'ler liposuction gibi metotlarla elde edilebildiğinden, kemik iliği MKH'lerin izolasyonuna kıyasla daha az ağırlı olabilir. Ancak yağ doku kökenli MKH'ler, kemik iliği kökenli hücrelere kıyasla farklılaşma potansiyeli ve immünmodülasyon açısından değişkenlik gösterirler (Strioga, Viswanathan, Darinskas, Slaby ve Michalek, 2012). Hücrelerin farklılaşma potansiyeli ve verimi, donörün yaşı, cinsiyeti ve tıbbi geçmişi gibi çeşitli özelliklere bağlıdır

(Berebichez-Fridman ve Montero-Olvera, 2018). Yeterli hücre kaynağı elde etmek için bu sınırlamalar unutulmamalı ve tedavide kök hücrelerden yararlanılırken tüm olumsuz etkiler dikkate alınmalıdır (Berebichez-Fridman ve Montero-Olvera, 2018; Musiał-Wysocka ve diğerleri, 2019).

Klinik uygulamalarda MKH'lerin hedef dokuya ulaşarak çoğalması, dokuda tutunabilmesi ve hedeflenen türde hücrelerin farklılaşabilmesi aşamalarının her biri MKH terapisi için tedavinin başarı durumunu belirleyen önemli faktörlerdir (Drela, Stanaszek, Nowakowski, Kuczyńska ve Lukomska, 2019). Mezenkimal kök hücrelerin hedef dokuya giderken damar yolunda bazı durumlarda agregasyona neden olabileceği veya dokunun dinamikliğine bağlı olarak yeterli miktarda hücrenin hedef dokuda tutunamama risklerinin olduğu bilinmektedir (X. Chen ve diğerleri, 2018; NIH, 2020). Ayrıca hastalara naklinden sonra bazı MKH'lerin kontrolsüz farklılaşmaya gitme riski de bulunmaktadır. Kontrolsüz farklılaşan kök hücreler zamanla hastadaki anti-tümör yanıtını engelleyerek, tümör büyümesini ve metastazın gerçekleşmesini sağlayacak yeni kan damarları oluşturabilir ve bu durum kanser oluşumuna yol açabilir (Volarevic ve diğerleri, 2018). Rubio ve ark., insan yağ dokusundan elde edilen MKH'leri 4-5 ay boyunca in vitro ortamda yetiştirerek, MKH'lerin kanser başlatabilecek mutant kök hücrelere dönüşebileceğini açıklamışlardır (Rubio ve diğerleri, 2005). Dönüştürülmüş hMKH'ler, farelere nakledildiğinde farelerde 4-6 hafta içerisinde hastalık belirtileri görülmüş ve neredeyse tüm organlarında tümör yapıları bulunmuştur (Rubio ve diğerleri, 2005). Kanserli bölgedeki hücreler, MKH'lerle etkileşime girerek onların fenotiplerinde farklılıklar oluşturmuş ve farklılaşan MKH'lerin  $\alpha$ -SMA, FSP1 (Fibroblast-Spesifik Protein) veya FAP (Fibroblast-Aktif Protein) ekspresyonu gibi kanserle ilişkili proteinleri, yüzeylerinde eksprese ettiği görülmüştür (Aponte ve Caicedo, 2017). Bu durum özellikle kanserli hastalara kök hücre tedavisi

uygulanması durumunda dikkat edilmesi gereken bir konu olarak karşımıza çıkar. Çünkü kanser hastaları genellikle uzun süreli kemoterapi veya radyoterapiye maruz kaldığı için bağışıklık sistemleri stabil çalışamaz ve bu da MKH nakline bağlı ikincil bir tümörigenez riskini barındırabilir (Herberts, Kwa ve Hermsen, 2011).

Klinik öncesi çalışmalardan bildiğimiz üzere, MKH'ler in vivo uygulamalarda kısa bir yaşam süresi göstermektedir (Eggenhofer ve Hoogduijn, 2012). Örneğin miyokard enfarktüsü sıçanlara yapılan MKH transplantasyonundan 24 saat sonra MKH'lerin %70'inin öldüğü gözlemlenmiştir (X. B. Liu ve diğerleri, 2012). Bu nedenle klinik kullanımda stabil MKH hatlarının geliştirilmesi tedavi başarısı için oldukça önem arz etmektedir.

MKH uygulamalarında karşılaşılan bir diğer problem ise hücresel yaşlanmadır (senescence). Özellikle insan MKH'lerinin tedavideki verimini sınırlayan hücresel yaşlanma, in vivo uygulamalarda MKH'lerin farklılaşma, immünomodülasyon ve hücresel göç yeteneklerini önemli ölçüde azaltır (H. J. Kim ve Park, 2017). İnsan kaynaklı MKH'lerin, yaşlı insanlardaki dejeneratif hastalıkların tedavisindeki kullanımı ile pozitif sonuçların alınacağı tahmin edilmektedir. Ancak yaşlı hastalarda özellikle otolog kaynaklı MKH'lerin kullanımı, hücrelerin çoğalma verimi düşük olacağı için, tedavinin başarılı bir şekilde gerçekleşmesini engelleyebilmektedir (H. J. Kim ve Park, 2017).

MKH özelliklerinin tedavilerde güvenli şekilde kullanılabilmesi amacıyla in vivo/vitro çalışmalarla detaylı olarak karakterize edilmesi gerekir. COVID-19 hastalığının tedavisi için tek başına MKH kullanımına ilişkin yeterli klinik sonuçlar henüz elde edilmese de bazı çalışmalarda MKH tedavisi uygulanmıştır (Durand, Mallea ve Zubair, 2020). Ancak bu sonuçlar sadece MKH'lerin etkisiyle açıklanamamaktadır. Çünkü, yapılan çoğu MKH tedavisi denemelerinde COVID-19 hastaları aynı zamanda konvansiyonel ilaçlarla da tedavi görmüş olup, bu durum, MKH tedavisinin

sonuçlarını tartışmayı zorlaştırmıştır. Ayrıca yapılan MKH tedavilerinde, kök hücrelerin izole edileceği kaynağın seçimi, hücresel takviyenin dozu ve sıklığı, hazırlama protokolleri (otolog/allojenik) ve hücrelerin hastaya nakil metodu (damar içi, aerosol vb.) tedavilerin başarısını belirleyen sınırlayıcı unsurlar olmuştur (Vx ve diğerleri, 2021). Bu sınırlayıcı etkenlere rağmen genel olarak yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre COVID-19 pnömonisi olan deneklerde MKH tedavisi ile birlikte hastalık belirtilerinin azaldığı gözlemlenmiştir (Leng ve diğerleri, 2020; Liang ve diğerleri, 2020; Zhang ve diğerleri, 2020). Tedavinin olumlu etkileri görülmüş olsa da MKH uygulamasının formülasyonu, hücre kaynağı, doz rejimi ve süresi ile ilgili kriterler kesin bir şekilde belirlenmemiştir. Bu sorunları çözmek için; ilgili hayvan modellerinde klinik öncesi çalışmaların yapılması, sonuçların literatüre sunulması ve çalışmaların bu veriler ışığında yürütülmesi yararlı olabilir (Durand ve diğerleri, 2020).

## 9. Genel Tartışma ve Gelecek Yönelimler

İçinde bulunduğumuz pandemi süreci başlangıcından bu yana pek çok insan COVID-19 ve neden olduğu pnömoniye bağlı rahatsızlıklardan dolayı hayatını kaybetmiştir. Salgının, hijyen kuralları, sosyal mesafe ve aşı politikaları ile kontrol altına alınması hedeflense de yaklaşık 8 milyarlık Dünya nüfusunda virüse karşı genel bir toplumsal bağışıklık henüz sağlanamamış, kişiden kişiye bulaşması engellenememiştir (WHO, 2021b). Bu nedenle bilim insanları COVID-19 ve neden olduğu diğer rahatsızlıkların giderilmesi için uygun ilaç ve tedavi yöntemleri denemektedir (Rogers ve diğerleri, 2020). Ancak klinikte uygulanan çoğu ilaç tedavisinin hastalarda ciddi birçok geçici ve kalıcı yan etkilere neden olduğu görülmüştür (Aygün ve diğerleri, 2020). Bu nedenle araştırmacılar COVID-19 için uygulanan tedavi yöntemlerine ek olarak, daha etkili ve güvenli teknikler geliştirebilme

arayışı içerisinde. Geliştirilen tedavi uygulamaları arasında terapötik MKH uygulamaları da bulunmaktadır (Basiri ve diğerleri, 2021). MKH'lerin doku tamirini sağlayabilme, anti-enflamatuar ve immün modülatif etki sergileme gibi terapötik özelliklerinin olduğu literatürdeki çalışmalardan bilinmektedir (Q. Zhao ve diğerleri, 2016). Bu nitelikler aynı zamanda MKH'lerin COVID-19 tedavisi için de potansiyel birer terapötik ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Rajarshi ve diğerleri, 2020). Güncel klinik çalışmalar incelendiğinde allojenik/ otojenik MKH'lerin terapötik amaçlı COVID-19 ve enfeksiyona bağlı gelişen rahatsızlıklarda kullanıldığı görülecektir (Tablo 2) (ClinicalTrials.gov, 2021). Gerçekleştirilen denemeler sonucunda, MKH uygulamalarının genel olarak umut verici sonuçları olmasıyla birlikte, kullanılan kök hücre kaynağı, hasta geçmişi, uygulama metodu ve dozajına bağlı olarak tedavinin başarısı değişkenlik gösterebilmektedir (Vx ve diğerleri, 2021). Ayrıca yakın gelecekte MKH'lerin klinikte tek başına kullanılmalarının yanı sıra MKH'lerden elde edilen eksozom gibi biyoaktif ürünlerin de terapötik ajan olarak kullanılabileceği bilinmektedir. Böylece klasik hücresel tedavilere kıyasla klinik uygulamaların daha kolay ve güvenli gerçekleştirilebileceği düşünülmektedir. Bu derlemenin yazarları olarak, COVID-19 tedavisinde MKH başarısının, kök hücrelerin ve bulunduğu mikro çevreye bağlı hücresel davranışların genetik ve moleküler seviyede anlaşılması için yapılan detaylı çalışmalarla birlikte tedavi için GMP koşullarına göre standardize edilen izolasyon, üretim ve nakil prosedürleri ile mümkün olacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde MKH uygulamalarını, etkili, yenilikçi ve rejeneratif bir biyolojik yaklaşım olarak görmekteyiz (Leng ve diğerleri, 2020; Mahajan ve Bhattacharyya, 2021).

## 10. Kaynaklar

- Abraham, A. ve Krasnodembskaya, A. (2020). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(1), 28–38. doi:10.1002/sctm.19-0205
- Agrawal, A., Agrawal, S. ve Gupta, S. (2017). Role of dendritic cells in inflammation and loss of tolerance in the elderly. *Frontiers in Immunology*, 8(JUL), 1–8. doi:10.3389/fimmu.2017.00896
- Akkoc, T. (2020). COVID-19 and mesenchymal stem cell treatment; mystery or not. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1298, 167–176. doi:10.1007/5584\_2020\_557
- Alanagreh, L., Alzoughool, F. ve Atoum, M. (2020). The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens* 2020, Vol. 9, Page 331, 9(5), 331. doi:10.3390/PATHOGENS9050331
- Alcayaga-Miranda, F., Cuenca, J. ve Khoury, M. (2017). Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells: Current status and new perspectives of antimicrobial peptide-based therapies. *Frontiers in Immunology*, 8(MAR), 1–15. doi:10.3389/fimmu.2017.00339
- Alnefaie, A. ve Albogami, S. (2020). Current approaches used in treating COVID-19 from a molecular mechanisms and immune response perspective. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(11), 1333–1352. doi:10.1016/j.jsps.2020.08.024
- Altuntas, F., Ata, N., Yigenoglu, T. N., Basci, S., Dal, M. S., Korkmaz, S., ... Celik, O. (2021). Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*, 60(1). doi:10.1016/J.TRANSCI.2020.102955
- Amanat, F. ve Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*, 52(4), 583–589. doi:10.1016/j.immuni.2020.03.007
- Andrukhov, O., Behm, C., Blufstein, A. ve Rausch-Fan, X. (2019). Immunomodulatory Properties of Dental-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Periodontology and Dental Implantology içinde* . IntechOpen. doi:10.5772/intechopen.78049
- Andrzejewska, A., Dabrowska, S., Lukomska, B. ve Janowski, M. (2021). Mesenchymal Stem Cells for

- Neurological Disorders. *Advanced Science*, 8(7), 1–27. doi:10.1002/advs.202002944
- Ankrum, J. A., Ong, J. F. ve Karp, J. M. (2014). Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nature Biotechnology*, 32(3), 252–260. doi:10.1038/nbt.2816
- Aponte, P. M. ve Caicedo, A. (2017). Stemness in cancer: Stem cells, cancer stem cells, and their microenvironment. *Stem Cells International*, 2017. doi:10.1155/2017/5619472
- Aygün, İ., Kaya, M. ve Alhajj, R. (2020). Identifying side effects of commonly used drugs in the treatment of Covid 19. *Scientific Reports*, 10(1), 21508. doi:10.1038/s41598-020-78697-1
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
- Bari, E., Ferrarotti, I., Torre, M. L., Corsico, A. G. ve Perteghella, S. (2019). Mesenchymal stem/stromal cell secretome for lung regeneration: The long way through “pharmaceuticalization” for the best formulation. *Journal of Controlled Release*, 309(July), 11–24. doi:10.1016/j.jconrel.2019.07.022
- Basil, M. C., Katzen, J., Engler, A. E., Guo, M., Herriges, M. J., Kathiriya, J. J., ... Morrissey, E. E. (2020). The Cellular and Physiological Basis for Lung Repair and Regeneration: Past, Present, and Future. *Cell Stem Cell*, 26(4), 482–502. doi:10.1016/j.stem.2020.03.009
- Basiri, A., Pazhouhnia, Z., Beheshtizadeh, N., Hoseinpour, M., Saghzadeh, A. ve Rezaei, N. (2021). Regenerative Medicine in COVID-19 Treatment: Real Opportunities and Range of Promises. *Stem Cell Reviews and Reports*, 17(1), 163–175. doi:10.1007/s12015-020-09994-5
- Berebichez-Fridman, R. ve Montero-Olvera, P. R. (2018). Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells state-of-the-art review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 18(3), e264–e277. doi:10.18295/squmj.2018.18.03.002
- Berenson, J. R., Yellin, O., Blumenstein, B., Bojanower, D., Croopnick, J., Aboulafia, D., ... Spadaccini, C. (2011). Using a Powered Bone Marrow Biopsy System Results in Shorter Procedures, Causes Less Residual Pain to Adult Patients, and Yields Larger Specimens. *Diagnostic Pathology*, 6(1), 23. doi:10.1186/1746-1596-6-23
- Berkley, S. (2021). COVAX explained. GAVI. <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-explained> adresinden erişildi.
- Bernard, O., Jeny, F., Uzunhan, Y., Dondi, E., Terfous, R., Label, R., ... Dard, N. (2018). Mesenchymal stem cells reduce hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial cells by modulating HIF and ROS hypoxic signaling. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 314(3), L360–L371. doi:10.1152/ajplung.00153.2017
- Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J. S., ... Kutty, S. (2020). Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*, 11. doi:10.3389/fimmu.2020.01648
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C., Uhl, S., Hoagland, D., Möller, R., ... tenOever, B. R. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036–1045.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026
- Borges, R. C., Hohmann, M. S. ve Borghi, S. M. (2020). Dendritic cells in COVID-19 immunopathogenesis: insights for a possible role in determining disease outcome. <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1844195>, 40(1–2), 108–125. doi:10.1080/08830185.2020.1844195
- Brave, H. ve MacLoughlin, R. (2020). State of the Art Review of Cell Therapy in the Treatment of Lung Disease, and the Potential for Aerosol Delivery. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6435. doi:10.3390/ijms21176435
- Britannica, T. E. of E. (2021). Influenza pandemic of 1918–19.
- Burgess, R. (2013). Introduction to stem cells. *Stem Cells Handbook: Second Edition*, 1–27. doi:10.1007/978-1-4614-7696-2\_1
- Cai, S. X., Liu, A. R., Chen, S., He, H. L., Chen, Q. H., Xu, J. Y., ... Qiu, H. B. (2016). The orphan receptor tyrosine kinase ROR2 facilitates MSCs to repair lung injury in ARDS animal model. *Cell Transplantation*, 25(8), 1561–1574. doi:10.3727/096368915X689776

Cañete, P. F. ve Vinuesa, C. G. (2020). COVID-19 Makes B Cells Forget, but T Cells Remember. *Cell*, 183(1), 13–15. doi:10.1016/j.cell.2020.09.013

CanSinoBIO. (2021). CanSinoBIO. CanSino Biologics Inc. <http://www.cansinotech.com/html/1/179/180/651.html> adresinden erişildi.

Carneiro, D. C., Sousa, J. D. ve Monteiro-Cunha, J. P. (2021). The COVID-19 vaccine development: A pandemic paradigm. *Virus Research*, 301, 198454. doi:10.1016/j.virusres.2021.198454

Carreras-Planella, L., Monguió-Tortajada, M., Borràs, F. E. ve Franquesa, M. (2019). Immunomodulatory Effect of MSC on B Cells Is Independent of Secreted Extracellular Vesicles. *Frontiers in Immunology*, 10(JUN), 1–8. doi:10.3389/fimmu.2019.01288

CDC. (2021). Basics of COVID-19 | CDC. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/basics-covid-19.html#:~:text=COVID-19 is a dangerous,other parts of the body.> adresinden erişildi.

Chambers, D. C., Enever, D., Ilic, N., Sparks, L., Whitelaw, K., Ayres, J., ... Hopkins, P. M. A. (2014). A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*, 19(7), 1013–1018. doi:10.1111/resp.12343

Chambers, E., Rounds, S. ve Lu, Q. (2018). Pulmonary endothelial cell apoptosis in emphysema and acute lung injury. *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*, 228, 63–86. doi:10.1007/978-3-319-68483-3\_4

Chen, X., Shi, C., Cao, H., Chen, L., Hou, J., Xiang, Z., ... Han, X. (2018). The hedgehog and Wnt/ $\beta$ -catenin system machinery mediate myofibroblast differentiation of LR-MSCs in pulmonary. *Cell Death and Disease*, 9(6). doi:10.1038/s41419-018-0692-9

Chen, Y., Shao, J. Z., Xiang, L. X., Dong, X. J. ve Zhang, G. R. (2008). Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 40(5), 815–820. doi:10.1016/j.biocel.2008.01.007

Chukwu, O. A. ve Nnogo, C. C. (2021). Surmounting inherent challenges in healthcare

service delivery for effective procurement and distribution of COVID-19 vaccines; A developing country context. *Health Policy and Technology*, 10(2), 100518. doi:10.1016/j.hlpt.2021.100518

ClinicalTrials.gov. (2021). Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of COVID-19. US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04573270> adresinden erişildi.

ClinicalTrials, NCT04491240. (2020). Evaluation of Safety and Efficiency of Method of Exosome Inhalation in SARS-CoV-2 Associated Pneumonia. (COVID-19EXO). US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04491240?term=nct04276987&draw=2&rank=3> adresinden erişildi.

ClinicalTrials, NCT04535856. (2021). Therapeutic Study to Evaluate the Safety and Efficacy of DW-MSC in COVID-19 Patients (DW-MSC). US National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04535856?draw=2> adresinden erişildi.

CO, O., NE, S., PW, B., HS, P., K, L., A, G., ... JR, B. (2021). Durable SARS-CoV-2 B cell immunity after mild or severe disease. *The Journal of clinical investigation*, 131(7). doi:10.1172/JCI145516

Codinach, M., Blanco, M., Ortega, I., Lloret, M., Reales, L., Coca, M. I., ... Garcia-López, J. (2016). Design and validation of a consistent and reproducible manufacture process for the production of clinical-grade bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 18(9), 1197–1208. doi:10.1016/j.jcyt.2016.05.012

Coelho, A., Alvites, R. D., Branquinho, M. V., Guerreiro, S. G. ve Maurício, A. C. (2020). Mesenchymal Stem Cells (MSCs) as a Potential Therapeutic Strategy in COVID-19 Patients: Literature Research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(November), 1–13. doi:10.3389/fcell.2020.602647

Corcione, A., Benvenuto, F., Ferretti, E., Giunti, D., Cappiello, V., Cazzanti, F., ... Uccelli, A. (2006). Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 107(1), 367–372. doi:10.1182/blood-2005-07-2657

Coronavirus: Outcry after Trump suggests injecting disinfectant as treatment - BBC News. (y.y.).

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-94 HIGHLIGHTS. (2020).

Cui, J., Li, F. ve Shi, Z.-L. (2018). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* 2018 17:3, 17(3), 181–192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9

Dassarma, B., Tripathy, S. ve Matsabisa, M. (2021). Emergence of ancient convalescent plasma (CP) therapy: To manage COVID-19 pandemic. *Transfusion Clinique et Biologique*, 28(1), 123–127. doi:10.1016/J.TRACLI.2020.11.004

de Miguel-Beriaín, I. (2015). The ethics of stem cells revisited. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 82, 176–180. doi:10.1016/j.addr.2014.11.011

De Oliveira, H. G., Cruz, F. F., Antunes, M. A., De Macedo Neto, A. V., Oliveira, G. A., Svartman, F. M., ... Rocco, P. R. M. (2017). Combined bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy and one-way endobronchial valve placement in patients with pulmonary emphysema: A phase I clinical trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 6(3), 962–969. doi:10.1002/sctm.16-0315

De Santis, M. M., Bölükbas, D. A., Lindstedt, S. ve Wagner, D. E. (2018). How to build a lung: Latest advances and emerging themes in lung bioengineering. *European Respiratory Journal*, 52(1). doi:10.1183/13993003.01355-2016

DeWitte, S. N. (2014). Mortality Risk and Survival in the Aftermath of the Medieval Black Death. *PLoS ONE*, 9(5), e96513. doi:10.1371/journal.pone.0096513

Di Rocco, G., Baldari, S. ve Toietta, G. (2016). Towards Therapeutic Delivery of Extracellular Vesicles: Strategies for In Vivo Tracking and Biodistribution Analysis. *Stem Cells International*, 2016. doi:10.1155/2016/5029619

Ding, D. C., Shyu, W. C. ve Lin, S. Z. (2011). Mesenchymal stem cells. *Cell Transplantation*, 20(1), 5–14. doi:10.3727/096368910X

Drela, K., Stanaszek, L., Nowakowski, A., Kuczyńska, Z. ve Lukomska, B. (2019). Experimental Strategies of Mesenchymal Stem Cell Propagation: Adverse Events and Potential Risk of Functional Changes. *Stem Cells*

International, 2019, 1–10. doi:10.1155/2019/7012692

Durand, N., Mallea, J. ve Zubair, A. C. (2020). Insights into the use of mesenchymal stem cells in COVID-19 mediated acute respiratory failure. *npj Regenerative Medicine*, 5(1). doi:10.1038/s41536-020-00105-z

Dzierzak, E. ve Bigas, A. (2018). Blood Development: Hematopoietic Stem Cell Dependence and Independence. *Cell Stem Cell*, 22(5), 639–651. doi:10.1016/j.stem.2018.04.015

Eggenhofer, E. ve Hoogduijn, M. J. (2012). Mesenchymal stem cell-educated macrophages, 1–5.

El-Hashash, A. H. K. (2020). Mesenchymal stem cells in regenerative medicine and diseases: Hope for better human health. *Mesenchymal Stem Cells in Human Health and Diseases*. Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-0-12-819713-4.00001-3

FDA. (2021). Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. FDA. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-applications-inds-cber-regulated-products/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma> adresinden erişildi.

Feng, Z., Diaoy, B., Wang, R., Wang, G., Wang, C., Tan, Y., ... Chen, Y. (2020). The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes, 2, 1–18. doi:10.1101/2020.03.27.20045427

Forman, R., Shah, S., Jeurissen, P., Jit, M. ve Mossialos, E. (2021). COVID-19 vaccine challenges: What have we learned so far and what remains to be done? *Health Policy*, 125(5), 553–567. doi:10.1016/j.healthpol.2021.03.013

Foronjy, R. F. ve Majka, S. M. (2012). The Potential for Resident Lung Mesenchymal Stem Cells to Promote Functional Tissue Regeneration: Understanding Microenvironmental Cues. *Cells*, 1(4), 874–885. doi:10.3390/cells1040874

Fu, Y., Karbaat, L., Wu, L., Leijten, J., Both, S. K. ve Karperien, M. (2017). Trophic Effects of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration. *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 23(6), 515–528. doi:10.1089/ten.teb.2016.0365

Gao, F., Chiu, S. M., Motan, D. A. L., Zhang, Z., Chen, L., Ji, H. L., ... Lian, Q. (2016). Mesenchymal

stem cells and immunomodulation: Current status and future prospects. *Cell Death and Disease*, 7(1). doi:10.1038/cddis.2015.327

Geiger, S., Hirsch, D. ve Hermann, F. G. (2017). Cell therapy for lung disease. *European Respiratory Review*, 26(144). doi:10.1183/16000617.0044-2017

Gentile, P., Sterodimas, A., Pizzicannella, J., Calabrese, C. ve Garcovich, S. (2020). Research progress on Mesenchymal Stem Cells (MSCs), adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs), drugs, and vaccines in inhibiting COVID-19 disease. *Aging and Disease*, 11(5), 1191–1201. doi:10.14336/AD.2020.0711

Golchin, A., Seyedjafari, E. ve Ardeshtyrlajimi, A. (2020). Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Reviews and Reports*, 16(3), 427–433. doi:10.1007/s12015-020-09973-w

Gómez-rial, J., Rivero-calle, I. ve Salas, A. (2020). Role of Monocytes / Macrophages in Covid-19 Pathogenesis : Implications for Therapy.

Gonzalez-Rey, E., Anderson, P., Gonzalez, M. A., Rico, L., Buscher, D. ve Delgado, M. (2009). Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut*, 58(7), 929–939. doi:10.1136/gut.2008.168534

Griffin, M. D., Elliman, S. J., Cahill, E., English, K., Ceredig, R. ve Ritter, T. (2013). Concise review: Adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: How well are we joining the dots? *Stem Cells*, 31(10), 2033–2041. doi:10.1002/stem.1452

Gumel, A. B., Iboi, E. A., Ngonghala, C. N. ve Elbasha, E. H. (2021). A primer on using mathematics to understand COVID-19 dynamics: Modeling, analysis and simulations. *Infectious Disease Modelling*, 6(August 2020), 148–168. doi:10.1016/j.idm.2020.11.005

Gupta, N., Su, X., Popov, B., Lee, J. W., Serikov, V. ve Matthay, M. A. (2007). Intrapulmonary Delivery of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Improves Survival and Attenuates Endotoxin-Induced Acute Lung Injury in Mice. *The Journal of Immunology*, 179(3), 1855–1863. doi:10.4049/jimmunol.179.3.1855

Harrell, C. R., Sadikot, R., Pascual, J., Fellabaum, C., Jankovic, M. G., Jovicic, N., ... Volarevic, V. (2019).

Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Inflammatory Lung Diseases: Current Understanding and Future Perspectives. *Stem Cells International*, 2019. doi:10.1155/2019/4236973

Hashemian, S. M. R., Aliannejad, R., Zarrabi, M., Soleimani, M., Vosough, M., Hosseini, S. E., ... Baharvand, H. (2021). Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series. *Stem Cell Research and Therapy*, 12(1), 1–12. doi:10.1186/s13287-021-02165-4

Herberts, C. A., Kwa, M. S. G. ve Hermesen, H. P. H. (2011). Risk factors in the development of stem cell therapy. *Journal of Translational Medicine*, 9, 1–14. doi:10.1186/1479-5876-9-29

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052

Horak, J., Nalos, L., Martinkova, V., Tegl, V., Vistejnova, L., Kuncova, J., ... Matejovic, M. (2020). Evaluation of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Sepsis: A Randomized Controlled Porcine Study. *Frontiers in Immunology*, 11(February), 1–13. doi:10.3389/fimmu.2020.00126

Hosseini, S. A., Zahedipour, F., Mirzaei, H. ve Kazemi Oskuee, R. (2021). Potential SARS-CoV-2 vaccines: Concept, progress, and challenges. *International Immunopharmacology*, 97(March), 107622. doi:10.1016/j.intimp.2021.107622

Hu, B., Guo, H., Zhou, P. ve Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141–154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Huremović, D. (2019). Brief History of Pandemics (Pandemics Throughout History). *Psychiatry of Pandemics*, 7–35. doi:10.1007/978-3-030-15346-5\_2

Irmak, D. K., Darıcı, H., Karaöz, E., Irmak, D. K., Darıcı, H. ve Karaöz, E. (2020). Stem Cell Based

Therapy Option in COVID-19: Is It Really Promising? Aging and disease, 11(5), 1174–1191. doi:10.14336/AD.2020.0608

Iyer, S. S. ve Rojas, M. (2008). Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel. Expert Opin Biol Ther, 8(5), 569–582.

Jeyaraman, M., Somasundaram, R., Anudeep, T. C., Ajay, S. S., Vinodh, K. V., Jain, R. ve Khanna, M. (2020). Mesenchymal Stem Cells (MSCs) as a Novel Therapeutic Option for nCOVID-19—A Review. Open Journal of Regenerative Medicine, 09(02), 20–35. doi:10.4236/ojrm.2020.92004

Jhaveri, R. (2021). The Next Set of COVID-19 Vaccines: Leveraging New Development Platforms to Increase Access for More People Around the World. Clinical Therapeutics, 43(4), 702–710. doi:10.1016/j.clinthera.2021.03.007

Jimenez-Puerta, G. J., Marchal, J. A., López-Ruiz, E. ve Gálvez-Martín, P. (2020). Role of Mesenchymal Stromal Cells as Therapeutic Agents: Potential Mechanisms of Action and Implications in Their Clinical Use. Journal of Clinical Medicine, 9(2), 445. doi:10.3390/jcm9020445

Johnston, R. B. (1988). Monocytes and Macrophages. New England Journal of Medicine, 318(12), 747–752. doi:10.1056/NEJM198803243181205

Jouan, Y., Guillon, A., Gonzalez, L., Perez, Y., Ehrmann, S., Ferreira, M., ... Paget, C. (2020). Functional alteration of innate T cells in critically ill Covid-19 patients. medRxiv, 2020.05.03.20089300. doi:10.1101/2020.05.03.20089300

Joyce, N., Annett, G., Wirthlin, L., Olson, S., Bauer, G. ve Nolta, J. A. (2010). Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease. <http://dx.doi.org/10.2217/rme.10.72>, 5(6), 933–946. doi:10.2217/RME.10.72

Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S. ve Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. Journal of Hospital Infection, 104(3), 246–251. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022

Kennelly, H., Mahon, B. P. ve English, K. (2016). Human mesenchymal stromal cells exert HGF dependent cytoprotective effects in a human relevant pre-clinical model of COPD. Scientific Reports, 6(April), 1–11. doi:10.1038/srep38207

Khatrri, M., Richardson, L. A. ve Meulia, T. (2018). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model. Stem Cell Research and Therapy, 9(1), 1–13. doi:10.1186/s13287-018-0774-8

Khuroo, M. S., Khuroo, M., Khuroo, M. S., Sofi, A. A. ve Khuroo, N. S. (2020). COVID-19 Vaccines: A Race Against Time in the Middle of Death and Devastation! Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 10(6), 610–621. doi:10.1016/j.jceh.2020.06.003

Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N. ve Chang, H. (2020). The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. Cell, 181(4), 914–921.e10. doi:10.1016/j.cell.2020.04.011

Kim, H. J. ve Park, J.-S. (2017). Usage of Human Mesenchymal Stem Cells in Cell-based Therapy: Advantages and Disadvantages. Development & Reproduction, 21(1), 1–10. doi:10.12717/dr.2017.21.1.001

Kindhauser, M. K., Allen, T., Frank, V., Santhana, S. ve Dye, C. (2016). Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus, (February), 675–686.

Klimczak, A. (2020). Perspectives on mesenchymal stem/progenitor cells and their derivatives as potential therapies for lung damage caused by COVID-19. World Journal of Stem Cells, 12(9), 1013–1022. doi:10.4252/wjsc.v12.i9.1013

Kotton, D. N. ve Morrissey, E. E. (2014). Lung regeneration: Mechanisms, applications and emerging stem cell populations. Nature Medicine, 20(8), 822–832. doi:10.1038/nm.3642

Krasnodembskaya, A., Song, Y., Fang, X., Gupta, N., Serikov, V., Lee, J. W. ve Matthay, M. A. (2010). Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. Stem Cells, 28(12), 2229–2238. doi:10.1002/stem.544

Kumar, R., Yeni, C. M., Utami, N. A., Masand, R., Asrani, R. K., Patel, S. K., ... Dhama, K. (2021). SARS-CoV-2 infection during pregnancy and pregnancy-related conditions: Concerns, challenges, management and mitigation strategies—a narrative review. Journal of Infection and Public Health, 14(7), 863–875. doi:10.1016/j.jiph.2021.04.005

- Kumar, B. V., Connors, T. J. ve Farber, D. L. (2018). Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*, 48(2), 202–213. doi:10.1016/j.immuni.2018.01.007
- Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J. ve Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(3). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- Lambrecht, B. N., Prins, J.-;B. ve Hoogsteden, H. C. (2001). Lung dendritic cells and host immunity to infection. *European Respiratory Journal*, 18(4).
- Lanzoni, G., Linetsky, E., Correa, D., Messinger Cayetano, S., Alvarez, R. A., Kouroupis, D., ... Ricordi, C. (2021). Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Translational Medicine*, 10(5), 660–673. doi:10.1002/sctm.20-0472
- Laroye, C., Lemarié, J., Boufenzler, A., Labroca, P., Cunat, L., Alauzet, C., ... Gibot, S. (2018). Clinical-grade mesenchymal stem cells derived from umbilical cord improve septic shock in pigs. *Intensive Care Medicine Experimental*, 6(1), 24. doi:10.1186/s40635-018-0194-1
- Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., Yip, C. C. Y., Fan, R. Y. Y., Huang, Y., Wang, M., ... Yuen, K.-Y. (2012). Isolation and Characterization of a Novel Betacoronavirus Subgroup A Coronavirus, Rabbit Coronavirus HKU14, from Domestic Rabbits. *Journal of Virology*, 86(10), 5481–5496. doi:10.1128/jvi.06927-11
- Lee, K. H., Tseng, W. C., Yang, C. Y. ve Tarng, D. C. (2019). The Anti-Inflammatory, Anti-Oxidative, and Anti-Apoptotic Benefits of Stem Cells in Acute Ischemic Kidney Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14). doi:10.3390/ijms20143529
- Lee, S. H., Kwon, J. ye, Kim, S.-Y., Jung, K. ve Cho, M.-L. (2017). Interferon-gamma regulates inflammatory cell death by targeting necroptosis in experimental autoimmune arthritis. *Scientific Reports*, 7(1), 10133. doi:10.1038/s41598-017-09767-0
- Leng, Z., Zhu, R., Hou, W., Feng, Y., Yang, Y., Han, Q., ... Zhao, R. C. (2020). Transplantation of ACE2-Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia. *Aging and Disease*, 11(2), 216–228. doi:10.14336/AD.2020.0228
- Levy, O., Kuai, R., Siren, E. M. J., Bhare, D., Milton, Y., Nissar, N., ... Karp, J. M. (2020). Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. *Science Advances*, 6(30), 1–19. doi:10.1126/sciadv.aba6884
- Li, T., Zhang, T., Gu, Y., Li, S. ve Xia, N. (2021). Current progress and challenges in the design and development of a successful COVID-19 vaccine. *Fundamental Research*, 1(2), 139–150. doi:10.1016/j.fmre.2021.01.011
- Liang, B., Chen, J., Li, T., Wu, H., Yang, W., Li, Y., ... Hu, M. (2020). Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine*, 99(31), e21429. doi:10.1097/MD.00000000000021429
- Liu, J., Li, S., Liu, J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., ... Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 55(December 2019). doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Liu, X. B., Chen, H., Chen, H. Q., Zhu, M. F., Hu, X. Y., Wang, Y. P., ... Wang, J. A. (2012). Angiopoietin-1 preconditioning enhances survival and functional recovery of mesenchymal stem cell transplantation. *Journal of Zhejiang University: Science B*, 13(8), 616–623. doi:10.1631/jzus.B1201004
- Ludwig, S. ve Zarbock, A. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesthesia and Analgesia*, 131(1), 93–96. doi:10.1213/ANE.0000000000004845
- Lukomska, B., Stanaszek, L., Zuba-Surma, E., Legosz, P., Sarzynska, S. ve Drela, K. (2019). Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Stem Cells International*, 2019. doi:10.1155/2019/9628536
- Mahajan, A. ve Bhattacharyya, S. (2021). A brief review on potential application of mesenchymal stem cell and secretome in combating mortality

and morbidity in COVID-19 patients. *Biomedical Journal*, 44(1), 63–73. doi:10.1016/j.bj.2020.09.003

Marco Galaverni, Gianfranco Bologna, R. D. (2020). DOĞANIN YOK OLUŞU VE PANDEMİLERİN YÜKSELİŞİ. WWF INTERNATIONAL. [https://wwftr.awsassets.panda.org/downloads/d\\_oann\\_yok\\_oluu\\_ve\\_pandemilerin\\_yukselii\\_25\\_04\\_20.pdf?9920/Doganin-Yok-Olusu-ve\\_adresinden\\_erisildi](https://wwftr.awsassets.panda.org/downloads/d_oann_yok_oluu_ve_pandemilerin_yukselii_25_04_20.pdf?9920/Doganin-Yok-Olusu-ve_adresinden_erisildi).

Martonosi, S. E., Behzad, B. ve Cummings, K. (2021). Pricing the COVID-19 vaccine: A mathematical approach. *Omega*, 103, 102451. doi:10.1016/J.OMEGA.2021.102451

Mauri, C. ve Bosma, A. (2012). Immune regulatory function of B cells. *Annual Review of Immunology*, 30, 221–241. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-074934

McIntyre, L. A., Moher, D., Fergusson, D. A., Sullivan, K. J., Mei, S. H. J., Lalu, M., ... Stewart, D. J. (2016). Efficacy of mesenchymal stromal cell therapy for acute lung injury in preclinical animal models: A systematic review. *PLoS ONE*, 11(1), 1–16. doi:10.1371/journal.pone.0147170

Mei, S. H. J., Haitsma, J. J., Dos Santos, C. C., Deng, Y., Lai, P. F. H., Slutsky, A. S., ... Stewart, D. J. (2010). Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(8), 1047–1057. doi:10.1164/rccm.201001-0010OC

Mias, C., Trouche, E., Seguelas, M.-H., Calcagno, F., Dignat-George, F., Sabatier, F., ... Cussac, D. (2008). Ex Vivo Pretreatment with Melatonin Improves Survival, Proangiogenic/Mitogenic Activity, and Efficiency of Mesenchymal Stem Cells Injected into Ischemic Kidney. *Stem Cells*, 26(7), 1749–1757. doi:10.1634/stemcells.2007-1000

Moll, G., Ankrum, J. A., Kamhieh-Milz, J., Bieback, K., Ringdén, O., Volk, H. D., ... Reinke, P. (2019). Intravascular Mesenchymal Stromal/Stem Cell Therapy Product Diversification: Time for New Clinical Guidelines. *Trends in Molecular Medicine*, 25(2), 149–163. doi:10.1016/j.molmed.2018.12.006

Moll, G., Hoogduijn, M. J. ve Ankrum, J. A. (2020). Editorial: Safety, Efficacy and Mechanisms of Action of Mesenchymal Stem Cell Therapies.

*Frontiers in Immunology*, 11(February), 1–4. doi:10.3389/fimmu.2020.00243

Monto, A. S., Cowling, B. J. ve Peiris, J. S. M. (2014). Coronaviruses. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, 199–223. doi:10.1007/978-1-4899-7448-8\_10

Mundra, V., Gerling, I. C. ve Mahato, R. I. (2013). Mesenchymal stem cell-based therapy. *Molecular Pharmaceutics*, 10(1), 77–89. doi:10.1021/mp3005148

Munitz, A., Yechezkel, M., Dickstein, Y., Yamin, D. ve Gerlic, M. (2021). BNT162b2 vaccination effectively prevents the rapid rise of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in high-risk populations in Israel. *Cell Reports Medicine*, 2(5), 100264. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100264

Muraca, M., Pessina, A., Pozzobon, M., Dominici, M., Galderisi, U., Lazzari, L., ... Baraldi, E. (2020). Mesenchymal stromal cells and their secreted extracellular vesicles as therapeutic tools for COVID-19 pneumonia? *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 325, 135–140. doi:10.1016/j.jconrel.2020.06.036

Musiał-Wysocka, A., Kot, M. ve Majka, M. (2019). The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies. *Cell Transplantation*, 28(7), 801–812. doi:10.1177/0963689719837897

Nagoba, B., Gavkare, A., Jamadar, N., Mumbre, S. ve Selkar, S. (2020). Positive aspects, negative aspects and limitations of plasma therapy with special reference to COVID-19. *Journal of Infection and Public Health*, 13(12), 1818–1822. doi:10.1016/j.jiph.2020.08.011

Newman, R. E., Yoo, D., LeRoux, M. A. ve Danilkovitch-Miagkova, A. (2009). Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. *Inflammation and Allergy - Drug Targets*, 8(2), 110–123. doi:10.2174/187152809788462635

NIH. (2020). A Pilot Clinical Study on Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes Treating Severe Novel Coronavirus Pneumonia, NCT04276987. Shanghai, China. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04276987?id=NCT04276987&draw=2&rank=1> adresinden erişildi.

Noreen, S., Maqbool, I. ve Madni, A. (2021). Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and

future projection during COVID-19 pandemic. *European Journal of Pharmacology*, 894, 173854. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173854

Noronha, N. D. C., Mizukami, A., Calíari-Oliveira, C., Cominal, J. G., Rocha, J. L. M., Covas, D. T., ... Malmegrim, K. C. R. (2019). Correction to: Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies (*Stem Cell Research and Therapy* (2019) 10 (131) DOI: 10.1186/s13287-019-1224-y). *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1), 1–21. doi:10.1186/s13287-019-1259-0

Patel, D. M., Shah, J. ve Srivastava, A. S. (2013). Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. *Stem Cells International*, 2013. doi:10.1155/2013/496218

Pavel, S. T. I., Yetiskin, H., Uygut, M. A., Aslan, A. F., Aydın, G., İnan, Ö., ... Ozdarendeli, A. (2021). Development of an Inactivated Vaccine against SARS CoV-2. *Vaccines*, 9(11), 1266. doi:10.3390/vaccines9111266

Pedersen, S. F. ve Ho, Y. C. (2020). SARS-CoV-2: A storm is raging. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2202–2205. doi:10.1172/JCI137647

Pellegrini, G., Ardigò, D., Milazzo, G., Iotti, G., Guatelli, P., Pelosi, D. ve De Luca, M. (2018). Navigating Market Authorization: The Path Holoclar Took to Become the First Stem Cell Product Approved in the European Union. *Stem Cells Translational Medicine*, 7(1), 146–154. doi:10.1002/sctm.17-0003

Philip Ball, A. M. (2020). The epic battle against coronavirus misinformation and conspiracy theories. *Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01452-z> adresinden erişildi.

Pistoia, V. (1997). Production of cytokines by human B cells in health and disease. *Immunology Today*, 18(7), 343–350. doi:10.1016/S0167-5699(97)01080-3

Pittenger, M. F., Discher, D. E., Péault, B. M., Phinney, D. G., Hare, J. M. ve Caplan, A. I. (2019). Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regenerative Medicine*, 4(1). doi:10.1038/s41536-019-0083-6

PubMed. (2021a). COVID-19 treatment. US National Library of Medicine.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=COVID-19+treatment> adresinden erişildi.

PubMed. (2021b). mesenchymal stem cell and COVID-19. US National Library of Medicine. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=mesenchymal+stem+cell+and+COVID-19&filter=pubt.journalarticle> adresinden erişildi.

Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768. doi:10.1093/CID/CIAA248

Rajarshi, K., Chatterjee, A. ve Ray, S. (2020). Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnology Reports*, 26, e00467. doi:10.1016/j.btre.2020.e00467

Rasmusson, I., Le Blanc, K., Sundberg, B. ve Ringdén, O. (2007). Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells. *Scandinavian Journal of Immunology*, 65(4), 336–343. doi:10.1111/j.1365-3083.2007.01905.x

Rogers, C. J., Harman, R. J., Bunnell, B. A., Schreiber, M. A., Xiang, C., Wang, F. S., ... Mineev, B. R. (2020). Rationale for the clinical use of adipose-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 patients. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1–20. doi:10.1186/s12967-020-02380-2

Rohban, R. ve Pieber, T. R. (2017). Mesenchymal stem and progenitor cells in regeneration: Tissue specificity and regenerative potential. *Stem Cells International*, 2017. doi:10.1155/2017/5173732

Rojas, M., Xu, J., Woods, C. R., Mora, A. L., Spears, W., Roman, J. ve Brigham, K. L. (2005). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 33(2), 145–152. doi:10.1165/rcmb.2004-0330OC

Rothan, H. A. ve Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433

Rubio, D., Garcia-Castro, J., Martín, M. C., de la Fuente, R., Cigudosa, J. C., Lloyd, A. C. ve Bernad, A. (2005). Spontaneous Human Adult Stem Cell Transformation. *Cancer Research*, 65(8), 3035–3039. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-4194

- Sadeghi, S., Soudi, S., Shafiee, A. ve Hashemi, S. M. (2020). Mesenchymal stem cell therapies for COVID-19: Current status and mechanism of action. *Life Sciences*, 262, 118493. doi:10.1016/j.lfs.2020.118493
- Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A. ve Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(21), 1-8. doi:10.1073/pnas.2003138117
- Shariare, M. H., Parvez, M. A. K., Karikas, G. A. ve Kazi, M. (2021). The growing complexity of COVID-19 drug and vaccine candidates: challenges and critical transitions. *Journal of Infection and Public Health*, 14(2), 214-220. doi:10.1016/j.jiph.2020.12.009
- Sharma, D. ve Zhao, F. (2021). Updates on clinical trials evaluating the regenerative potential of allogenic mesenchymal stem cells in COVID-19. *npj Regenerative Medicine*, 6(1). doi:10.1038/s41536-021-00147-x
- Shi, L., Huang, H., Lu, X., Yan, X., Jiang, X., Xu, R., ... Wang, F. S. (2021). Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). doi:10.1038/s41392-021-00488-5
- Shi, Y., Su, J., Roberts, A. I., Shou, P., Rabson, A. B. ve Ren, G. (2012). How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends in Immunology*, 33(3), 136-143. doi:10.1016/j.it.2011.11.004
- Sinclair, K., Yerkovich, S. T. ve Chambers, D. C. (2013). Mesenchymal stem cells and the lung. *Respirology*, 18(3), 397-411. doi:10.1111/RESP.12050
- Song, L., Guan, X. J., Chen, X., Cui, Z. L., Han, F. F., Guo, X. J. ve Xu, W. G. (2014). Mesenchymal stem cells reduce cigarette smoke-induced inflammation and airflow obstruction in rats via TGF- $\beta$ 1 signaling. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(5), 582-590. doi:10.3109/15412555.2014.898032
- Song, P., Li, W., Xie, J., Hou, Y. ve You, C. (2020). Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica Chimica Acta*, 509, 280-287. doi:10.1016/j.cca.2020.06.017
- Spaggiari, G. M., Capobianco, A., Becchetti, S., Mingari, M. C. ve Moretta, L. (2006). Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: Evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood*, 107(4), 1484-1490. doi:10.1182/blood-2005-07-2775
- SPUTNIK. (2021). GENERAL INFORMATION SPUTNIK V. SPUTNIK. <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/adresinden-erişildi>.
- Squillaro, T., Peluso, G. ve Galderisi, U. (2016). Clinical trials with mesenchymal stem cells: An update. *Cell Transplantation*, 25(5), 829-848. doi:10.3727/096368915X689622
- Strioga, M., Viswanathan, S., Darinskas, A., Slaby, O. ve Michalek, J. (2012). Same or Not the Same? Comparison of Adipose Tissue-Derived Versus Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem and Stromal Cells. *Stem Cells and Development*, 21(14), 2724-2752. doi:10.1089/scd.2011.0722
- Thannickal, V. J., Toews, G. B., White, E. S., Lynch, J. P. ve Martinez, F. J. (2004). Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annual Review of Medicine*, 55, 395-417. doi:10.1146/annurev.med.55.091902.103810
- Thanunchai, M., Hongeng, S. ve Thitithanyanont, A. (2015). Mesenchymal Stromal cells and viral infection. *Stem Cells International*, 2015. doi:10.1155/2015/860950
- Trinchieri, G. (1989). Biology of Natural Killer Cells. *Advances in Immunology içinde* (C. 47, ss. 187-376). Elsevier. doi:10.1016/S0065-2776(08)60664-1
- Tuan, R. S., Boland, G. ve Tuli, R. (2002). Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Res Ther* 2003 5:1, 5(1), 1-14. doi:10.1186/AR614
- UN United Nations. (2019). World Population Prospects - Population Division - United Nations. United Nations. <https://population.un.org/wpp/adresinden-erişildi>.
- van Eeden, C., Khan, L., Osman, M. S. ve Tervaert, J. W. C. (2020). Natural killer cell dysfunction and its role in covid-19. *International Journal of*

Molecular Sciences, 21(17), 1–17.  
doi:10.3390/ijms21176351

Verfaillie, C. M. (2002). Adult stem cells: Assessing the case for pluripotency. *Trends in Cell Biology*, 12(11), 502–508. doi:10.1016/S0962-8924(02)02386-3

Volarevic, V., Markovic, B. S., Gazdic, M., Volarevic, A., Jovicic, N., Arsenijevic, N., ... Stojkovic, M. (2018). Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. *International Journal of Medical Sciences*, 15(1), 36–45. doi:10.7150/ijms.21666

Vx, M., John, A., Koshy, S., Ranjan, R., Anudeep, T. C., Jain, R., ... Reddy, P. H. (2021). Fostering mesenchymal stem cell therapy to halt cytokine storm in COVID-19. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1867(2), 166014. doi:10.1016/j.bbdis.2020.166014

Wada, N., Gronthos, S. ve Bartold, P. M. (2013). Immunomodulatory effects of stem cells. *Periodontology 2000*, 63(1), 198–216. doi:10.1111/prd.12024

Wang, M., Yang, Y., Yang, D., Luo, F., Liang, W., Guo, S. ve Xu, J. (2009). The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Immunology*, 126(2), 220–232. doi:10.1111/j.1365-2567.2008.02891.x

Weiss, A. R. R. ve Dahlke, M. H. (2019). Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. *Frontiers in Immunology*, 10(JUN), 1–10. doi:10.3389/fimmu.2019.01191

Wentzell, E. ve Racila, A. M. (2021). The social experience of participation in a COVID-19 vaccine trial: Subjects' motivations, others' concerns, and insights for vaccine promotion. *Vaccine*, 39(17), 2445–2451. doi:10.1016/J.VACCINE.2021.03.036

WHO. (2021a). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> adresinden erişildi.

WHO. (2021b). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> adresinden erişildi.

WHO. (2021c). COVID-19 vaccine tracker and landscape. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/draft->

landscape-of-covid-19-candidate-vaccines adresinden erişildi.

Worldometer. (2021). COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC CORONAVIRUS CASES. Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> adresinden erişildi.

Wouters, O. J., Shadlen, K. C., Salcher-Konrad, M., Pollard, A. J., Larson, H. J., Teerawattananon, Y. ve Jit, M. (2021). Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *The Lancet*, 397(10278), 1023–1034. doi:10.1016/S0140-6736(21)00306-8

Wu, D., Wu, T., Liu, Q. ve Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 44–48. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004

Xiao, K., Hou, F., Huang, X., Li, B., Qian, Z. R. ve Xie, L. (2020). Mesenchymal stem cells: Current clinical progress in ARDS and COVID-19. *Stem Cell Research and Therapy*, 11(1), 1–7. doi:10.1186/s13287-020-01804-6

Yadav, P., Vats, R., Bano, A. ve Bhardwaj, R. (2020). Mesenchymal stem cell immunomodulation and regeneration therapeutics as an ameliorative approach for COVID-19 pandemics. *Life Sciences*, 263(August), 118588. doi:10.1016/j.lfs.2020.118588

Yan, L., Zheng, D. ve Xu, R.-H. (2018). Critical Role of Tumor Necrosis Factor Signaling in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, 9(JUL), 1658. doi:10.3389/FIMMU.2018.01658

Yao, D., Ye, H., Huo, Z., Wu, L. ve Wei, S. (2020). Mesenchymal stem cell research progress for the treatment of COVID-19: <https://doi.org/10.1177/0300060520955063>, 48(9). doi:10.1177/0300060520955063

Zengin, R., Beyaz, O., Koc, E. S., Akinci, I. O., Kocagoz, S., Sagcan, G., ... Cuhadaroglu, C. (2020). Mesenchymal stem cell treatment in a critically ill COVID-19 patient: a case report. *Stem Cell Investigation*, 7, 17–17. doi:10.21037/sci-2020-024

Zhang, Y., Ding, J., Ren, S., Wang, W., Yang, Y., Li, S., ... Zhou, C. (2020). Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment

for patients with COVID-19 pneumonia. *Stem Cell Research and Therapy*, 11(1), 4–9. doi:10.1186/s13287-020-01725-4

Zhao, Q., Ren, H. ve Han, Z. (2016). Mesenchymal stem cells: Immunomodulatory capability and clinical potential in immune diseases. *Journal of Cellular Immunotherapy*, 2(1), 3–20. doi:10.1016/j.jocit.2014.12.001

Zhao, Y. X., Chen, S. R., Su, P. P., Huang, F. H., Shi, Y. C., Shi, Q. Y. ve Lin, S. (2019). Using Mesenchymal Stem Cells to Treat Female Infertility: An Update on Female Reproductive Diseases. *Stem Cells International*, 2019. doi:10.1155/2019/9071720

Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., ... Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular and Molecular Immunology*, 17(5), 533–535. doi:10.1038/s41423-020-0402-2

Zhou, R., To, K. K. W., Wong, Y. C., Liu, L., Zhou, B., Li, X., ... Chen, Z. (2020). Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity*, 53(4), 864-877.e5. doi:10.1016/j.immuni.2020.07.026

Zhu, Y., Geng, S., Li, Q. ve Jiang, H. (2020). Transplantation of Mesenchymal Stem Cells: A Potential Adjuvant Therapy for COVID-19. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(November), 1–9. doi:10.3389/fbioe.2020.557652

**İletişim / Correspondence:**

<sup>1</sup> Uzm. / MSc.  
İstanbul Medeniyet  
Üniversitesi  
saniye.ada@medeniyet.edu.tr

<sup>2</sup> İstanbul Medeniyet  
Üniversitesi  
cemrerturk@hotmail.com

<sup>3</sup> İstanbul Medeniyet  
Üniversitesi  
aylinzeynepucar@gmail.com

<sup>4</sup> İstanbul Medeniyet  
Üniversitesi  
s.zahidakyuz@gmail.com

<sup>5</sup> İstanbul Medeniyet  
Üniversitesi  
ezgiii\_821@hotmail.com

<sup>6</sup> Dr. Öğr. Ü. / Assoc. Prof. Dr.  
Türkiye Sağlık Enstitüleri  
Başkanlığı  
burcu\_yucel@msn.com

**Geliş Tarihi:** 24.08.2021  
**Kabul Tarihi:** 30.11.2021

**Received Date:** 24.08.2021  
**Accepted Date:** 30.11.2021

**Anahtar Kelimeler:**

Kanser; Kanser  
Metabolizması; Glukoz; Lipit;  
Glutamin

**Keywords:**

Cancer; Cancer Metabolism;  
Glucose; Lipid; Glutamine

## Kanser Hücre Metabolizması

**Saniye ADA<sup>1</sup>, Cemre ERTÜRK<sup>2</sup>, Aylin UÇAR<sup>3</sup>, Süleyman AKYÜZ<sup>4</sup>,  
Fatma DOĞAN<sup>5</sup>, Burcu YÜCEL<sup>6</sup>**

### Özet

Kanser, büyüme ve gelişimi sağlayan kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu hücrenin kontrolsüz bölünmesiyle meydana gelen doku veya organlarda görülen bir hastalık türüdür. Dünya’da en çok görülen ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Kanserli hücreler hızla bölündüklerinden dolayı normal hücrelere göre daha fazla besin alma ihtiyacı hissederler. Bu sebeple kullandıkları besinlerle metabolizmalarında değişikliğe giderler. Bu derlemedeki amacımız kanser hücrelerinin glukoz, glutamin ve lipit metabolizmalarının normal hücre metabolizmalarından farkını açıklamak ve bu farklılıkların kanser gelişimine etkisini göstermektir.

### Cancer Cell Metabolism

**Saniye ADA<sup>1</sup>, Cemre ERTÜRK<sup>2</sup>, Aylin UÇAR<sup>3</sup>, Süleyman AKYÜZ<sup>4</sup>,  
Fatma DOĞAN<sup>5</sup>, Burcu YÜCEL<sup>6</sup>**

### Abstract

*Cancer is a kind of disease that is seen in tissues or organs that occurs when the cell divides uncontrollably because of deterioration in the control mechanisms that ensure cell growth and development. It is the second most common cause of death in the world. Cancer cells act like they need to get more nutrients than normal cells because of their rate of division. For this reason, they change the metabolism of the nutrients they use. Our aim in this review is to explain the difference of glucose, glutamine, and lipid metabolisms of cancer cells from normal cells metabolisms and to show the effect of these differences on cancer development.*

## 1. Giriş

Dünyada, altı ölümden birinin sebebi kanserdir ve ölüm nedenleri arasında da ikinci sıradadır. Kanser biyolojisi içinde en karmaşık ve en çok çalışılan alan ise kanser metabolizmasıdır. Kanser hücreleri, hızlı hücre bölünmesine enerji sağlamak ve biyokütle ihtiyacını karşılamak amacı ile değişen enerji metabolizmasıyla pek çok enzim ve metabolitin dâhil olduğu metabolik yeniden programlamayı gerçekleştirir (Maniam ve Maniam, 2020). Kanser fenotipleri hakkında toplanan kanıtlar, tüm kanser tiplerinin ortak altı özelliğinin olduğunu gösterir. Bunlar; aralıksız proliferatif sinyalleşme, büyüme süpresörlerinden kaçınma, hücre ölümüne direnç, ölümsüzlük, anjiyogenez indüksiyonu ve invazyon/metastaz aktivasyonudur. Sonraki çalışmalar ile bunlara iki özellik daha eklenmiştir; yeniden programlanmış enerji metabolizması ve immun-aracılı yok edimden kurtulma (Kato, ve diğ., 2017).

Metabolik yeniden programlamayla oksidatif fosforilasyondan glikolize değişim, fırsatçı besin alımı modlarını kullanma ve artan lipid biyosentezinde değişiklikler meydana gelir. Kanser hücrelerinde Warburg etkisi de dahil olmak üzere birçok metabolik değişiklik tümör mikro çevresini etkiler (Ramapriyan, ve diğ., 2019).

Disfonksiyonel vaskülatüre ve yüksek besin tüketim oranlarına bağlı olarak tümör mikroçevresinde oksijen ve besin azlığı görülür. Metabolik plastisite ile kanser hücreleri, metabolik yolları tekrar yapılandırma, alternatif besinler kullanma ve diğer hücreler ile etkileşime girmeye bu stres ortamını yöneterek hayatta kalıp çoğalırlar. Metabolik genlerin mutasyonu ya da ekspresyonundaki değişiklikler metabolik yolları yeniden programlar ve bundan sebep normal hücrelerin diğer kaynaklardan sentezleyebileceği non-esansiyel besinlere kanser hücreleri bağımlılıklar geliştirir. Ayrıca bu enzimlerin aktivite kaybı metabolit ara ürünleri ve prekürsörleri etkilediği gibi ikinci olarak non-

metabolik fonksiyonları da etkiler (Garcia-Bermudez, ve diğ., 2019). Son zamanlarda tüm bunlardan dolayı kanser araştırmaları daha bir popülerlik kazanmıştır. Bu derlemedeki amacımız, kanser metabolizmasının normal hücrelerdekinden özellikle ayrıldığı noktalarda genel bir bakış sağlamaktır.

## 2. Glukoz Metabolizması

Basit bir şeker olan glukoz yaşam için en önemli karbonhidratlardan biridir. Hücreler onu bir enerji kaynağı ve metabolik reaksiyonlarda bir ara ürün olarak kullanır. Glukoz katabolizması glikoliz ve trikarboksilik asit döngüsü basamaklarını kapsar. Glikoliz tepkimelerinde glukoz pirüvata çevrilmekte ve ortaya bir miktar enerji açığa çıkmaktadır. Açığa çıkan pirüvat matrikste oksidatif dekarboksilasyonla asetil CoA'ya dönüşür. Çeşitli metabolik yollarda oluşan asetil CoA'nın tamamen oksitlenmesi için trikarboksilik asit döngüsüne girmesi gerekir. Döngü sonunda karbondioksit, su ve enerji açığa çıkar.

### 2.1. Glukoz Taşıyıcıları

Hücresel düzeyde glukoz alma ve metabolize etme yeteneği, mevcut organizmaların büyük çoğunluğu tarafından paylaşılan bir özelliktir. Memeli hücrelerinin çoğu, membran taşıma proteinlerinden GLUT (Glukoz Transporter/SLC2A) familyasının üyelerinin aracılık ettiği sodyumdan bağımsız kolaylaştırıcı difüzyon işlemi ile glukozu hücre içine alır. On dört GLUT proteini insanda eksprese edilir ve fruktoz, miyoinositol ve ürat gibi glukoz dışındaki substratlar için de taşıyıcılar içerir. Çoğu GLUT proteini, substratlarının membranlar arasında kolay (enerjiden bağımsız) çift yönlü transferini katalize eder ve bunlar simetrik veya asimetrik taşıma kinetiği sergileyebilir (Thorens ve Mueckler, 2010).

GLUT1, eritrositler, plasenta, endotelial hücrelerde eksprese edilir ve bu nedenle kan-beyin bariyeri boyunca girişi düzenler; büyüme

faktörü, insülin ve stres varlığında hücrel farklılaşma ve dönüşüm koşullarında değiştiği bulunmuştur (Jun ve diğ., 2011). GLUT2, glukoz için eşsiz bir km'ye (~17 mM) sahiptir. Pankreas  $\beta$  hücrelerinde, intestinal ve böbrek epitel hücrelerinin ve hepatositlerin bazolateral membranlarında çok yüksek düzeyde eksprese edilir (Thorens, 1992). GLUT3, baskın olarak beyinde ifade edildiği bulunan başka bir taşıyıcıdır. Bununla birlikte, plasenta ve testisler gibi yüksek glikoz talebine sahip dokularda da bulunur. GLUT 4, genellikle kalp, iskelet ve kas dokusu gibi insüline duyarlı dokularda bulunur. GLUT5, ince bağırsak ve testislerde fruktozun primer taşıyıcısıdır (Augustin, 2010).

## 2.2. Glikoliz

Glukozun pirüvata çevrilmesini ve bu esnada 2 ADP'den 2 ATP üretimini gerçekleştiren reaksiyonlar serisine glikoliz denir. Glukozun kullanımı için ana yoldur ve tüm hücrelerde sitozolde meydana gelir. 10 reaksiyondan oluşur. Oluşan pirüvat daha sonra aerobik koşullarda sitrik asit döngüsüne katılır, anaerobik koşullarda ise LDH (Laktat dehidrojenaz) enziminin katalizlediği tepkimeyle laktata indirgenir.

## 2.3. Warburg Etkisi

Oksijen varlığında mitokondrisi olan birçok hücre pirüvatın oksidasyonu yoluyla glukozu karbondioksit metabolize eder. Bu reaksiyon, NADH [nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD<sup>+</sup>), indirgenmiş] üretir, bu da minimum laktat üretimi ile ATP üretimini maksimuma çıkarmak için oksidatif fosforilasyonu teşvik eder. Farklılaşmış hücrelerin büyük miktarda laktat üretmesi yalnızca anaerobik koşullar altındadır. Buna karşılık, çoğu kanser hücresi, oksijenin mevcudiyetinden bağımsız olarak büyük miktarlarda laktat üretir ve bu metabolizmaya 'aerobik glikoliz' ya da 'Warburg etkisi' denir (Van der Heiden, ve diğ., 2009).

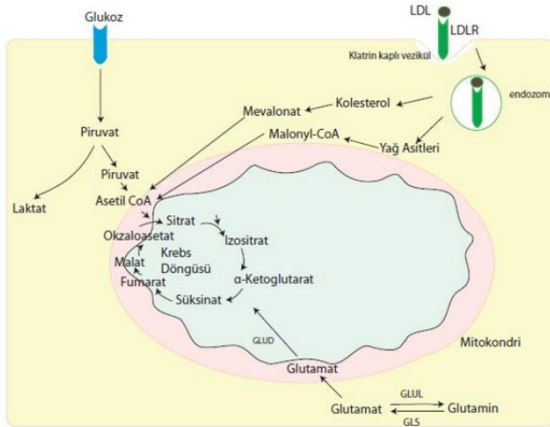
Warburg 1924'te kanser hücrelerinin mitokondri defekti geliştirmesini, bu defektin

aerobik solunumun bozulmasına ve ardından glikolitik metabolizmaya bağımlı hale gelmesine yol açtığını varsaydı (Warburg,1956). Bununla birlikte, sonraki çalışmalar mitokondriyal fonksiyonun çoğu kanser hücresinde bozulmadığı ve kanser hücrelerinde aerobik glikoliz için alternatif bir yol olduğunu göstermiştir (Weinhouse, 1976).

Aerobik glikolizin kullanımıyla daha az enerji elde edilir fakat bu durum iki ana avantaj ile telafi edilir. İlk olarak, aerobik glikoliz daha hızlıdır ve daha fazla sayıda gerçekleşir. Glikoz alımı, hücre dışı ortamdan olabildiğince artar ve birim zaman başına Trikarboksilik asit (TCA) döngüsünden elde edilenden daha fazla enerji elde edilir. İkincisi de prolifere tümör hücrelerinin bolca ihtiyacı olan nükleik asit, protein ve lipid sentezi için bazı ara ürünler metabolik yollara farklı noktalardan girerler (Rodríguez, ve diğ.,2021).

## 2.4. Trikarboksilik Asit Döngüsü

Trikarboksilik asit (TCA) döngüsü, aerobik organizmaların asetil CoA'yı oksitlemelerine ve hücreye enerji, makromoleküller ve redoks dengesi sağlamasına izin veren, mitokondriyal matriks içinde meydana gelen 8 biyokimyasal reaksiyondan oluşur (Şekil 1) (Anderson, ve diğ., 2018). Bunun dışında biyosentetik yollar için prekürsör sağlanması, glukoneogenez, transaminasyon, deaminasyon ve lipogenezde önemli rol alır. Birkaç TCA döngüsü enzimi kanserde deregüle edilir (Valle-Mendiola ve Soto-Cruz, 2020).

**Şekil 1. Sitrik Asit Döngüsü**

## 2.5. Oksidatif Fosforilasyon ve Elektron Taşıma Sistemi (ETS)

Yağ asiti, amino asit ve karbonhidrat oksidasyonu sonucu açığa çıkan enerjinin çoğu NAD<sup>+</sup> ve FAD gibi indirgeyici ekivalanlara aktarılır. NAD<sup>+</sup> ve FAD, NADH ve FADH<sub>2</sub>'ye indirgenir. NADH ve FADH<sub>2</sub> tekrar eski hallerine dönüşmek zorundadır ve bu dönüşüm elektronların ETS aracılığıyla O<sub>2</sub>'e aktarılmasıyla sağlanır. Bu aktarım sırasında oluşan enerjinin çoğu, protonların matriksten membranlar arası boşluğa pompalanmasını sağlar. Membranlar arası boşlukta biriken protonların oluşturduğu proton gradienti sonucunda proton itici gücü meydana gelir. Protonların matrikse doğru hareketi sonucunda depolanan enerji salınır ve ATP sentezlenir.

Sitozolde oluşan NADH'ların mitokondriye geçerken tercih ettikleri mekik sistemlerine göre 36/38 ATP elde edilir. Dihidroksiaseton fosfat/glisero-3-fosfat mekiğinde sitozoldeki NADH'nın mitokondriye FADH<sub>2</sub> şeklinde girmesinden dolayı net 36 ATP elde edilir. Malat/Aspartat mekiğinde sitozoldeki NADH mitokondriye NADH şeklinde girer ve 38 net ATP açığa çıkar.

## 2.6. Kanser Hücrelerinde Glukoz Metabolizmasının Yeniden Düzenlenmesi

Hücre, proliferasyonla ilişkili -biyosentez gerektiren talepleri karşılamak için dışarıdan besin alımını arttırmalıdır. Kanser hücreleri devamlı olarak prolife olduklarından özellikle glukozu çok fazla ihtiyaç duyarlar (Pavlova ve Craig, 2016). Bu yüzden kanserli hücreler, normal hücrelere göre, kandan glukozu 5 - 10 kat daha fazla alır, hatta yapılan çalışmalara göre kanserli bir hücre, ağırlığının %30'u kadar glukozu bir saate tüketebilir (Hamanaka ve Chande, 2012). Bu metabolizma farklılıkları hız kısıtlayıcı allosterik enzimlerin kontrolü kaybetmesiyle olabileceği gibi glukoz taşıyıcılarının aktivasyonlarıyla da ortaya çıkabilir. Bu mekanizmaya, glukoz taşıyıcılarından GLUT1, GLUT3 ve GLUT4'ün aktive edilmesi örnek verilebilir. Bu aktivasyon, tümör -baskılayıcı gen olan p53'ün, GLUT'lar üzerindeki inhibitör etkisinin kalkmasına bağlıdır (Zhang, ve diğ., 2010). p53, hücre döngüsü önleme, DNA onarımı, apoptoz ve yaşlanmaya katılan proteinlerin ekspresyonunu kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür. p53 ayrıca hücre metabolizmayı düzenler, tümör baskılayıcı aktivitelerinde anahtar rol oynar (Parrales ve Iwakuma, 2016).

Glikolizin ilk basamağı olan glukozdan glukoz-6-fosfat oluşumunu katalizleyen hekzokinazlar arasında yer alan hekzokinaz2 (HK2) tümör hücrelerinin glikolitik mekanizmasının yeniden düzenlenmesinde iki önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Birincisi, HK2'nin artışının glikolizis oranlarındaki artış ile sonuçlanmasıdır. Diğer bir rolü ise HK2'nin bir kompleks içerisinde dış mitokondrial membran üzerindeki, voltaj bağımlı anyon kanalları ile mitokondriden sitokrom c salınmasını engelleyerek apoptozisin inhibe edilmesine katkıda bulunmasıdır.

Fruktoz-6-fosfatın fruktoz-1,6-fosfata dönüşümünü katalizleyen fosfofruktokinaz-1 (PFK1) glikolizin majör regülatör basamağıdır. PFK1 aktivitesi, üretimi fosfofruktokinaz 2 (PFK2) tarafından düzenlenen allosterik aktivatörü olan

fruktoz-2,6-bifosfat tarafından arttırılmaktadır (Kisaçam ve Temizer Ozan, 2019).

Fosfofruktokinaz 2, FBPaz ile bifonksiyonel enzim görevi görür (Granchi, Fancelli ve Minutolo, 2014). PFK2/FPaz ailesine ait PFKFB3, HIF1α düzenlemesi altındaki hipoksik tümörlerde aşırı eksprese olmakta ve kinaz aktivitesindeki artış sayesinde, bu tümörlerde glikolitik aktivitedeki artışa katkı sağlamaktadır (Salamon ve diğ., 2017).

Glikolizin son kontrol basamağını katalizleyen ve fosfoenol piruvatın (PEP) piruvata dönüşümünü sağlayan pirüvat kinazın normal dokularda bulunan dominant formu M1PK dır. Kanseri hücrelerinde ise M2PK baskın hale geçer. M2 izoformunun aktivitesi M1 'e göre çok düşüktür, çünkü enzimin aktif bölgesinde bulunan tirozin rezidülerinden fosforillenmiştir. M2 izoformunun düşük aktivitesi nedeniyle piruvat-asetil-CoA dönüşümü azalır. Piruvatların TCA ya girişi engellenir ve laktat oluşumu artar (Erdamar ve diğ., 2015).

Pirüvatın geri dönüşümlü olarak laktata dönüşümünü katalizleyen laktat dehidrogenaz (LDH) enziminin bir izoformu olan LDH-A'nın invazif glikolitik kanserlerde aşırı ifadenmesi hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığını, düşük oksijen konsantrasyonlu ortamlarda dahi tümörün hayatta kalmasını sağladığını göstermektedir (Granchi ve diğ., 2014).

Kanseri hücrelerde aktif yolak anaerobik glikolizdir, yeterince oksijen alamayan hücrelerin mitokondri fonksiyonları bozulur. Mitokondri fonksiyonlarının baskılanmasında hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF-1α) rol oynar. HIF-1α, yetersiz oksijenden dolayı pirüvatı laktata çeviren LDH enziminin transkripsiyon hızını düzenleyerek olaya etki eder (Erdamar, Hacıevliyagil Kazancı ve Gök, 2015). Tümör hücrelerinde oluşan reaktif oksijen türevlerinin Akonitaz'ı ve ETZ bileşenlerinden Kompleks I ve Kompleks III'ü inhibe etmesi de mitokondri baskılanmasının diğeri bir nedenidir.

Glikolize paralel olarak pentoz fosfat yolu (PFY) da kanser hücreleri için çok önemlidir. Glukoz 6-fosfat (G6P), oksidatif ve oksidatif olmayan iki farklı faza sahip olan PFY'yi başlatabilir. Oksidatif faz, NADPH ve ribuloz-5-fosfat (R5P) üretir; oksidatif olmayan faz sadece nükleotidlerin öncüsü olan R5P'yi üretir. NADPH, yağ asidi sentezi için gereklidir. Ayrıca NADPH, glutatyonun (GSH) glutatyon disülfidden (GSSG) yeniden üretilmesi için gerekli olan indirgeme gücüne de sahiptir. PFY, redoks homeostazını sürdürmek ve kanser hücrelerini oksidatif stresten korumak için kritik öneme sahiptir. Birkaç onkogenik protein PFY akışını upregüle eder. Kanseri hücrelerinde, hiperaktif PI3K/AKT ve mTORC1 sinyal yolları, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1 (SREBP1) aktivasyonu yoluyla PFY'deki hız sınırlayıcı enzimlerin (örn., G6PD ve RPIA) ekspresyonunu arttırır (Park ve diğ., 2020).

### **3. Farklı Besin Türlerinin Kanseri Hücre Çoğalmasında Etkileri**

#### **3.1. Glutamin Metabolizması**

Glutamin kanda en çok bulunan, nötral, durumsal esansiyel bir aminoasittir ve ana görevi protein yapısının oluşturulmasıdır. Vücuttaki birçok doku glutamin sentezleyebildiği için normal metabolik durumlarda esansiyel olmayan bir aminoasit olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı durumlarda (fazla egzersiz yapma gibi) vücutta üretilen glutamin yetersiz kalır ve şarta bağlı esansiyel hale geçer yani dışarıdan alınması gerekebilir, çünkü metabolik kullanım hızı sentez hızından daha fazla olmaktadır. Glutamin proteinlerin en önemli aminoasitidir. Yapısında, molekül başına iki amin grubu içerir, dolayısıyla nükleik asit sentezinde nitrojen taşıyıcısı olarak önemli görev alır.

Glutamin metabolizmasının bir yan ürünü olan glutatyon [ $\gamma$ -glutamil-sisteinil-glisin (GSH)] hücre içerisinde bulunan en yoğun antioksidanlardan biridir ve normal dokuyu oksidatif hasara karşı korumaktadır. Glutamin hücreleri hızlı bir şekilde

bölmek için birincil yakıttır ve azotun organlar arasında taşınmasında önemli bir rol oynar (Cruzat, ve diğ., 2018). Glutamin, enerji kaynağı ve nitrojen taşıyıcı olarak görev yapmaktadır. Ayrıca, glikoneogenez ve protein sentezinin en önemli düzenleyicisidir.

Glutamin metabolizmasında çeşitli enzimler yer alır; iki ana hücre içi enzim, glutamin sentetaz (GS) ve fosfata bağlı glutaminazdır (GLS). GS glutamat ve amonyum ( $\text{NH}_4^+$ ) iyonundan ATP ile glutamin sentezlerken, GLS bunun tam tersi etki göstererek glutamini tekrar glutamat ve amonyum iyonuna döndüren glutamin hidrolizinden sorumludur. Hücre içi yerleşimle ilgili olarak GS, öncelikle sitoplazmada bulunur; GLS (aktif halde) mitokondri içinde bulunur. Bu konular, enzimlerin işlevleriyle uyumludur: GS, sitoplazmik proteinlerin ve nükleotitlerin sentezi için glutamin üretir, GLS, glutamata glutamin dönüşümünü, TCA döngüsü girişinde önemli bir adım olarak katalize eder (Cluntun, ve ark., 2018). GS ile glutamin sentezi, glutamat mevcudiyetine bağlıdır. Glutamat, sırasıyla, glutamat dehidrojenazın etkisiyle 2-oksooglutarat  $\text{NH}_4^+$ 'ten veya dallı zincirli amino asitler (özellikle lösin) gibi diğer amino asitlerin katabolizmasından sentezlenir. Sıçanlarla yapılan çalışmalar, lösin gibi dallı zincirli amino asitlerin (BCAAs), hemen hemen sadece serbest  $\text{NH}_3^+$  içerebilen ve GS formundaki glutamin formunun etkisi altında kalabilen glutamat oluşturmak için  $\alpha$ -ketoglutarat ile transamine edilebileceğini bildirmiştir (Holecek, 2018).

Vücut, stres faktörlerinden etkilendiği zaman vücudun metabolik gereksinimlerinin arttığı ve glutaminin iskelet kaslarından dolaşıma salındığı bilinmektedir. Kanser gibi hiperkatabolik stres zamanlarında ise daha fazla glutamin iskelet kaslarından çekilip dolaşıma salınmaktadır. Ayrıca, çalışmalarda kanserli hastaların plazma glutamin seviyelerinde de azalmalar tespit edilmiştir. Glutamindeki bu önemli azalmanın nedeni tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen; bunun kas kütlelerinde azalmayla, kas

tarafından veya tümörün büyümesiyle birlikte glutamatın glutamine dönüşümüyle ve glutamin alımının azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Noe, 2009).

Prolifere olmayan hücreler, kendi enerji ihtiyaçlarını karşılamak için glukoz kökenli karbonları TCA siklusunda tamamen okside etmekten, proliferen hücreler ATP üretimine ek olarak besinleri biyosentezi desteklemek için kullanmaktadır. Sitrat üretimine katkı yaparak glutamin "de novo lipogenezisi" destekler (Salamon, ve diğ., 2017). Prolifere olan hücrelerde sitrat, sitoplazmada lipid biyosentezinde -öncül olan asetil CoA'nın oluşturulmasında kullanılmak üzere mitokondri dışına gönderilmektedir.

TCA döngüsünde devam eden sitrat kaybından dolayı, TCA ara ürünlerinin yenilenmesi (anaplerozis) önemlidir ve glutamin çoğu proliferen hücrede önemli bir anaplerotik substrattır (Daye, Wellen, 2012). Sitrat, asetil CoA ve okzaloasetatın kondenzasyonundan meydana gelmektedir. Glukoz ile glutaminin proliferen olan glioblastoma hücrelerinde 13-karbon'a ( $^{13}\text{C}$ ) etiketlenmesi, bu hücrelerde okzaloasetatın en büyük kaynağının glutamin olduğunu, glukoz karbonlarının ise asetil CoA'nın önemli bir kaynağı olduğunu ortaya koymuştur (DeBerardinis, Mancuso, Daikhin, ve diğ., 2007). Glutaminin TCA döngüsü fonksiyonlarını destekleyen karbon kaynağı olarak rolü glutamin bağımlı kanser hücreleri için kritiktir. c-Myc'i onkojenik düzeylerde eksprese eden hücreler glutamin tükenmesinde ölürlere ve canlılık piruvat, okzaloasetat ya da  $\alpha$ -ketoglutarat gibi TCA siklusu ara ürünlerinin temini ile restore edilebilir (Gao ve diğ., 2009).

Bazı tümör türlerinde TCA döngüsü enzimlerinden süksinat dehidrojenazı ve fumarat hidratazı kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu enzimler inaktive olmakta, mitokondride süksinat fumarat metabolitleri artmaktadır. Bu metabolitlerdeki artışlar  $\alpha$ -ketoglutarat bağımlı prolil hidroksilaz ailesinin aktivitesini bozar.

Böylece HIF-1α'nın yıkılması önlemekte, hipoksik yanıt ile glikolizde artışa neden olmaktadır (Le, ve diğ., 2012). Bu sebeple, glutaminin lipid sentezi ve proliferasyonu desteklemesi, büyük ölçüde tümör mikroçevresindeki besinlerin ulaşılabilirliğini sağlaması ve sitrik asit döngüsünde anaplerotik substrat olarak rol oynamasıyla ilişkilidir (Gao ve diğ., 2009). Glutaminin azalması veya eksikliği radyasyon toleransında da azalmaya yol açabilmektedir, çünkü glutaminin normal dokulardaki oksidatif hasara karşı koruma fonksiyonu bulunmaktadır. Özetle, glutaminin hücrede azalması radyoterapi veya kemoterapi ile oluşan doku hasarının genişliğinin artışı ile sonuçlanabilmektedir.

Hızlı bölünen tümör hücrelerinin enerji ve azot kaynağı (ATP üretimi) yanında hücre metabolizmasının etkin bir düzenleyicisi olarak (protein sentezi ve aminoasit transportu regülasyonu) glutamine ihtiyaç duymaktadır. Kötü huylu kanser hücreleri normal hücrelere kıyasla 5 ila 10 kat daha hızlı glutamin kullanır. Kullanılabilir glutaminin yetersizliğine bağlı gelişen metabolik bozukluklar insülin direnci, hiperlipidemi, adipoz doku kaybı, kas yıkımı, akut faz proteinlerinin hepatik üretimindeki artış ve azalmış bağırsak-bariyer fonksiyonunu içermektedir. Normal insan vücudunda bulunan doğal öldürücü hücreler (NK), bazı tümör hücrelerine karşı doğal parçalama özelliğine sahiptir ve kanserin ilerlemesi veya gerilemesinde önemli bir role sahiptirler. Doğal öldürücü hücrelerin sayısının artması glutamin desteğine bağımlıdır. Tümör büyümesi bu hücrelerdeki glutamin konsantrasyonlarındaki düşüşe bağlı olarak doğal katil hücre aktivitesindeki tükenmeyle ilişkilidir. Bundan dolayı glutamin desteği tümör büyümesini yavaşlatmaktadır (Ünal, 2010).

#### 4. Lipit Metabolizması

Lipitler, nonpolar çözücüler ile dokulardan elde edilebilen, suda çözünür olmayan (hidrofobik) organik moleküllerden oluşan heterojen bir gruptur. Lipitler sulu çözeltiler içinde

çözünmediklerinden dolayı, genellikle ya membran lipidlerinde olduğu gibi bölümlere ayrılmış halde veya beyaz adipositlerde triaçilgliserol damlacıklar halinde bulunurlar ya da lipoproteinin partiküllerinde olduğu gibi proteinle birlikte veya albümin üzerinde plazmada taşınırlar. Lipitler vücut için sadece ana enerji kaynağı olmakla kalmazlar, ayrıca hücrelerin sulu bölümlerinin ve hücre içi yapılarının bölümlenmesine olanak sağlayan hidrofobik bariyer görevini de üstlenirler. Lipitlerin yağda çözünen bazı vitaminlerin düzenleyicisi ve koenzim olarak görev almaları, prostaglandinler ve steroid hormonların vücut homeostazisinin kontrolünde önemli rol üstlenmeleri gibi (Harvey ve Ferrier, 2015) vücutta birçok önemli işlevi bulunmaktadır.

Lipit metabolizması, birden fazla sinyal yolu ile düzenlenir ve çeşitli biyoaktif lipid molekülleri üretir. Yağ asidi, eikozanoidler, diaçilgliserol, fosfatidik asit, lisofosfatidik asit, seramid, sfingosin, sfingosin-1-fosfat, fosfatidilinositol-3 fosfat ve kolesterol gibi sinyalleme molekülleri olarak bilinen bu biyoaktif lipid molekülleri lipit metabolizmasının aktifleştirilmesinde rol oynarlar.

Lipit metabolizması, hücre büyümesi, çoğalma, farklılaşma, hayatta kalma, apoptoz, iltihaplanma, hareketlilik, membran homeostazı, kemoterapi tepkisi ve ilaç direnci gibi birçok hücresel işlemin düzenlenmesine katılır. Biyoaktif lipid molekülleri, mitokondriyal membran geçirgenliğini modüle ederek ve kaspazlar da dahil olmak üzere farklı enzimleri aktive ederek intrinsik yoldan apoptozu teşvik eder (Huang ve Freter, 2015).

Kanser hücreleri sıklıkla biyokimyasal temeli sağlayan ve doğrudan tümör oluşumuna ve maligniteye katkıda bulunan hücresel metabolizmayı değiştirir. Aerobik glikoliz ve arttırılmış glutamin metabolizması gibi metabolik programların yeniden yapılandırılması, kanser hücrelerinin birincil bir tümörden dökülmesi, besin ve enerji açığının üstesinden gelmesi ve sonunda hayatta kalması ve metastazları

oluşturması için çok önemlidir. Bununla birlikte, kötü huylu kanserlerin agresif özelliklerini ortaya çıkaran lipid metabolizmasının rolü belirsizliğini korumaktadır. Araştırmacılar, metastatik hastalık patogenezi ile ilişkili lipid metabolizmasındaki anahtar enzimlere odaklanmıştır. Ayrıca, tümörün agresif ilerlemesine aracılık etmede önemli bir zar yapısı olan-lipit sallarının işlevi de üzerinde durulması gereken bir noktadır.

Lipit metabolizması ve akciğer kanseri arasındaki ilişki son zamanlarda dikkati çeken araştırma konularından biridir. Akciğer kanseri şu anda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en ciddi sağlık sorunlarından biridir. Birden fazla tedavi seçeneği olmasına rağmen, hayatta kalma hala çok az sayıdadır. Metabolizma değişikliği insan kanserinde tarif edilen özelliklerden biri olmasına rağmen, lipid metabolizması bozuklukları daha az bilinmektedir. Lipit metabolizması farklılıkları son zamanlarda daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenle daha derin bir temel bilimsel bilgiye ulaşmak, tanıyı doğrulamak, prognozu tahmin etmek, serulenin, SCD1, ACLY inhibitörleri; statinler, polifenolik bileşikler gibi biyoaktif bileşiklere dayanan terapötik ajanlar geliştirmek, yeni stratejiler elde etmek için faydalı olabilir (Salvador ve diğ., 2017).

Gelişmiş proliferasyon ve hayatta kalma, kanser hücrelerinin ortak özellikleridir. Kanser hücreleri, besin açısından fakir ortamlarda hayatta kalmalarına yardımcı olan metabolik olarak yeniden programlanır. Dolayısıyla, metabolik yeniden programlama günümüzde kanserin bir işareti olarak kabul edilmektedir. Son bulgular lipid metabolizmasının yeniden programlanmasının kanser hücrelerinde de meydana geldiğini göstermektedir, çünkü lipitler; membranların biyosentezi, translasyon sonrası modifikasyonlar, sinyal iletimi için ikinci haberciler ve besin yoksunluğu sırasında bir enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Birçok bilimsel çalışma, tümörün progresinde yağ asidi ve kolesterol ile ilgili enzimlerin aşırı ifadenemesinin olduğunu bildirmiştir. Bunlardan kolesterol; membran

biyogenezi, hücre proliferasyonu ve farklılaşması için gerekli olan birincil lipittir ve ayrıca spesifik biyolojik cevapları indükleyen steroid hormonlarının ve sterollerin öncüsüdür. Normal hücrelerden farklı olarak tümör hücreleri, hücre içi kolesterolü aşırı ifade eder ve bunun gibi başka pek çok metabolitin anormal agregasyonunu gösterir (Yang ve diğ., 2020).

## 5. Sonuç ve Öneriler

Hücre büyümesi ve çoğalması için ön koşullardan biri proteinler, nükleik asitler ve lipitler dahil olmak üzere makromoleküllerin sentezidir. Hücreler, biyokütle üretiminin öncüsü olan metabolik ara maddelerin üretimine izin vermek için metabolizmalarını değiştirmek zorundadır. Onkogenik sinyal yolları birkaç seviyede metabolik süreçleri hedef alır. Kanser hücrelerinin artan metabolik talebi, terapötik müdahale için hedeflenebilecek seçici bağımlılıklar da üretir. Glukoz ve lipid metabolizmasının kanser hücresi büyümesini ve hayatta kalmasını desteklemedeki rolünü anlamak, kanser tedavisi için terapötik pencereler sağlayabilen temel süreçleri belirlemek için çok önemlidir (Brault ve Schulze, 2016).

Kanser küresel olarak en çok görülen hastalıklardan biridir. En sık görülen ve en çok ölüm sebebi olan kanser türleri akciğer, meme, prostat ve kolon kanseridir. Kanserden meydana gelen ölümler genelde düşük ve orta gelirli ülkelerde görülür. Kanser hücreleri sürekli ve kontrolsüz proliferasyon yapma yeteneğine sahiptir. Normal şekilde karşılayamadıkları besin ihtiyaçlarından dolayı metabolizmalar üzerinden değişikliğe giderler. Glukoz metabolizması en çok üstünde durulan ve araştırma yapılan metabolizmadır. Kanser hücrelerinin glukoz metabolizmasında yeniden düzenlenen enzimlerinden biri olan heksokinaz 2'yi inhibe edecek bir ilaç geliştirilmesi kanserden dolayı olan ölümleri azaltabilir. Glukoz metabolizmasının yanısıra glutamin ve lipid metabolizmalarını da

anlamak kanser gelişimini anlamak, tedavi stratejileri geliştirmede önem arz etmektedir.

## 6. Kaynakça

Anderson NM, Mucka P, Kern JG. ve diğ. (2018), The emerging role and targetability of the TCA cycle in cancer metabolism. *Protein Cell*. 9 (2), 216-237.

Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, Curi R. ve diğ. (2018), Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*, 10(11): 1564.

Daye D, Wellen K.E. (2012). Metabolic reprogramming in cancer: Unraveling the role of glutamine in tumorigenesis. *Semin Cell Dev Biol* 23: 362-369.

DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, ve diğ. (2007). Beyond aerobic glycolysis: Transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci*, 104: 19345-19350.

Erdamar H, Hacıevliyagil Kazancı F, Gök S. (2015). Kanserde Biyokimyasal Değişiklikler. *JCAM*, 1-9.

Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, ve diğ. (2009). c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature* 458: 762-765.

Garcia-Bermudez J, Williams RT., Guarecuco R. ve diğ. (2019). Targeting extracellular nutrient dependencies of cancer cells. *Molecular Metabolism* 33,67-82.

Granchi C, Fancelli D, Minutolo F. (2014). An update on therapeutic opportunities offered by cancer glycolytic metabolism. *Bioorg Med Chem Lett*; 24:4915-4925.

Hamanaka RB, Chandel N.S. (2012). Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *J Exp Med*,209(2):211-5.

Harvey R, Ferrier D. (2015). Lippincot Biyokimya 5. Baskı, İstanbul.

Holecek M. (2018). Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr. Metab.*15:33.

Huang C, Freter C. (2015). Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy. *International journal of molecular sciences*. 16(1), 924-949.

Jun YJ, Jang SM, Han H.L.ve diğ. (2011). Clinicopathologic significance of GLUT1 expression and its correlation with apaf-1 in colorectal adenocarcinomas. *World J Gastroenterol*, 17:1866-1873.

Kato Y, Maedaa T, Suzuki A. ve diğ. (2017). Cancer metabolism: New insights into classic characteristics Japanese Dental Science Review.54, 8-21

Kışaçam MA, Temizer Ozan PS. (2019). Kanser Hücrelerinin Metabolik İhtiyaçları ve Bağımlılıkları. *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.*; 31 (1): 67 – 72.

Le A, Lane AN, Hamaker M, ve diğ. (2012). Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab* 15: 110-121.

Maniam S, Maniam S. (2020). Cancer Cell Metabolites: Updates on Current Tracing Methods. *ChemBioChem*, 21, 3476 – 3488

Noe J.E. (2009). L-Glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. *Integrative Cancer Therapies*. 8(4): 409-415.

Park JH, Pyun WY, Park H.W. (2020). Cancer Metabolism: Phenotype, Signaling and Therapeutic Targets. *Cells* 9, 2308;1-31.

Parralles, A, Iwakuma T. (2016). p53 as a Regulator of Lipid Metabolism in Cancer. *International journal of molecular sciences*. 17(12), 2074.

Pavlova NN, Craig B. (2016), The).The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*. Jan 12; 23(1): 27-47.

Ramapriyan R, Caetano MS., Barsoumian, H.B, ve diğ. (2019). Altered cancer metabolism in mechanisms of immunotherapy resistance. *Pharmacology & Therapeutics*, 195, 162-171.

Rodríguez C, Puente-Moncada N, Reiter RJ, ve diğ. (2021).Regulation of cancer cell glucose metabolism is determinant for cancer cell fate after melatonin administration. *J Cell Physiol.*, 236:27-40.

Salamon S, Podbregar E, Kubatkac P. ve diğ. (2017). Glucose metabolism in cancer and

ischemia: Possible therapeutic consequences of the warburg effect. *Nutr Cancer* 69: 177-183.

Salvador M, Gómez de Cedrón M, Rubio MM, ve diğ. (2017). M. Lipid metabolism and lung cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 112, 31–40.

Thorens B. (1992). Molecular and cellular physiology of GLUT2, a high-Km facilitated diffusion glucose transporter. *Int Rev Cytol* 137A: 209–238.

Thorens B, Mueckler M. (2010). Glucose Transporters in the 21st Century. *AJP*, 298:2, 141-145.

Ünal İ. (2010). Radyoterapi uygulanan pelvik malign tümörlü hastalarda profilaktik oral glutamin kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara.

Valle-Mendiola A, Soto-Cruz I. (2020). Energy Metabolism in Cancer: The Roles of STAT3 and STAT5 in the Regulation of Metabolism-Related Genes. *Cancers*, 12;124,1-23.

Van der Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB, (2009). Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324:1029–1033.

Warburg O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science* 123: 309-314.

Weinhouse S. (1976). The Warburg hypothesis fifty years later. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol*. 87:115–126.

Yang J, Wang L, Jia R. (2020). Role of de novo cholesterol synthesis enzymes in cancer. *Journal of Cancer*, 11:1761-1767.

Zhang XD, Qin ZH, Wang J. (2010). The role of p53 in cell Metabolism. *Acta Pharmacol Sin*;31(9):1208-12.

**İletişim / Correspondence:**

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Ü. / Assoc. Prof. Dr.  
Türkiye Sağlık Enstitüleri  
Başkanlığı  
yelizmrh@gmail.com

<sup>2</sup> Türkiye Sağlık Enstitüleri  
Başkanlığı  
nazli.erturk@tuseb.gov.tr

<sup>3</sup> Türkiye Sağlık Enstitüleri  
Başkanlığı  
mervedalms@gmail.com

<sup>6</sup> Prof. Dr. / Prof. Dr.  
Türkiye Sağlık Enstitüleri  
Başkanlığı  
satmandiabet@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 15.12.2021

**Kabul Tarihi:** 24.12.2021

**Received Date:** 15.12.2021

**Accepted Date:** 24.12.2021

**Anahtar Kelimeler:**

Evde Sağlık Hizmetleri, Bakım  
Sunumu, Teknoloji, Tele-  
Sağlık Uygulamaları.

**Keywords:**

Home Health Services, Care  
Delivery, Technology, Tele-  
Health Applications.

## Evde Sağlık Hizmetlerinde Teknoloji Kullanımı

**Yeliz DOĞAN MERİH<sup>1</sup>, Nazlı ERTÜRK<sup>2</sup>, Merve YEMENİCİ<sup>3</sup>,  
İlhan SATMAN<sup>4</sup>**

### Özet

Evde sağlık hizmetleri, yatağa bağımlı hastalar, çeşitli kronik hastalıklar ya da ameliyat sonrası ihtiyaçları nedeniyle sağlık kuruluşuna ulaşımında zorluklar yaşayan hastalara ev ortamında muayene, tetkik, tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinin profesyonel bir sağlık ekibi tarafından verilmesidir. Bilimsel ve teknolojik atılımlar, sosyal hakların gelişmesi ve yaygınlaşması, uzun süreli kurumsal bakım hizmetlerindeki yetersizlikler ve sağlık hizmetleri harcamalarında artan maliyetler evde sağlık hizmetlerini gündeme taşıyan faktörler arasında yer almaktadır.

Son yıllarda teknolojiye gelişmeler, tanı ve tedavi hizmetlerinin sunum şekline ve kalitesine etkileriyle evde sağlık hizmetlerinde önemli gelişmelere sebep olmuştur. Medikal cihazlar arasındaki iletişim, yapay zekâ uygulamaları, karar destek sistemleri, tele-sağlık, giyilebilir teknolojiler, güvenli ev teknolojileri, bakım robotları, büyük veri, nesnelerin interneti, sanal gerçeklik evde sağlık hizmetlerinin inovatif yaklaşımları arasında yer almaktadır. Bu yenilikçi yaklaşımlar sayesinde, kaynakların çok kısıtlı olduğu evde sağlık hizmetlerinde; ileri teknolojiler kullanılarak erişilebilir çözümlerin üretilmesi, hasta ve çalışan memnuniyetinin artırılması, bakım kalitesinin iyileştirilmesi ve maliyetlerin düşürülmesi sağlanabilir.

Bu derlemede evde sağlık hizmetlerinde teknoloji kullanımının öneminin vurgulanması ve bu hizmetlerde kullanılan teknolojilerden bazı örnekler verilmesi amaçlanmıştır.

## Technology Use In Home Health Service

**Yeliz DOĞAN MERİH<sup>1</sup>, Nazlı ERTÜRK<sup>2</sup>, Merve YEMENİCİ<sup>3</sup>,  
İlhan SATMAN<sup>4</sup>**

### Abstract

Home health services are the procurement of examination, treatment, and rehabilitation services in the home environment by a professional healthcare team to bedridden patients, patients who have difficulties in accessing the health institution due to various chronic diseases or post-operative needs. Scientific and technological breakthroughs, development and expansion of social rights, inadequacies in long-term institutional care services, and increasing costs in health care expenditures are among the factors that bring home health services to the agenda.

In recent years, developments in technology have led to significant developments in home health services with their impacts on the delivery pattern and quality of diagnosis and treatment services. Communication between medical devices, artificial intelligence applications, decision-support systems, tele-health, wearable technologies, safe home technologies, care robots, big data, the internet of things, virtual reality are among the innovative approaches of home health services. Thanks to these innovative approaches, in home health services where resources are highly scarce; Now, it is possible to create accessible solutions using advanced technologies, to increase patient and employee satisfaction, to improve the quality of care, and to reduce costs.

In this review, it is aimed to emphasize the importance of technology use in home health services and give some examples of technologies used in these services.

## 1. Giriş

Günümüzde teknolojinin gelişmesine bağlı olarak yaşam süresinin uzaması, kanser ve kronik hastalıkların ivmelenerek artması, ülkelerin sağlık hizmetlerinin etkin yürütülmesi için maliyetlerin artmasına ve hizmet sürecinin daha da zorlaşmasına neden olmaktadır. Hastanelerdeki yoğunluk hem maliyetleri artırmakta hem de alınan hizmetin kalitesini düşürerek sonuçta hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Akdemir ve Leman, 2005; Büken ve Büken, 2003; Erdoğan, 2019).

Türkiye’de yaşam beklentisinin artması ile birlikte, özellikle kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların toplum üzerindeki yükü artmıştır. Bu kapsamda evde bakım gerektiren hastaların oranı da artış göstermektedir. ‘Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı-2017’ çalışmasına göre ülkemizde 70 yaş ve üzeri grupta kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar [diyabet, hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), serebrovasküler hastalıklar (SVH), kanserler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım vb.] nedeniyle bir yıl içerisinde hastaneye başvuranların oranı %40’tır (Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması, 2017).

En temel insan haklarından birisi kuşkusuz sağlığa erişimdir. İyi yönetilen sağlık sistemlerinde tüm vatandaşların sağlığa eşit erişimiyle sağlık hizmetlerinden yararlanması mümkün olabilmektedir. Bu kapsamda, yatağa bağımlı, engelli veya yaşlı olmaları gibi dezavantajları nedeniyle bir sağlık kuruluşuna gidemeyen hastaların sağlık ihtiyaçlarını karşılamak, sağlık hizmeti sunucularının sorumlulukları arasında yer almaktadır (Kalinkara ve Kalaycı, 2017).

Sağlık hizmet sunum süreçlerinin iyileştirilmesi ve erişilebilirliğin sağlanması amacı ile geliştirilen alternatif yollardan biri olan evde sağlık hizmetleri, günümüzde giderek daha çok tercih edilen bir sağlık hizmeti olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hizmetin ihtiyaç sahiplerine adil,

şeffaf, etkili, etkin, eğitilmiş personel ile kolayca erişilebilecek şekilde sosyal devlet anlayışı içinde verilmesi hastanın yaşam kalitesini olumlu etkileyeceği için önem arz etmektedir (Erdoğan, 2019).

Evde sağlık hizmetlerinin temel amacı, hastaların hastanede kalış süresini düşürerek hastane kaynaklı enfeksiyon riskini en aza indirmek, yatak devir hızını artırarak hastanelerden daha çok hastanın hizmet almasını sağlamak, hizmetin aile ortamında verilmesi ile sosyo-psikolojik destek sunmak, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek ve sağlık harcamalarını düşürerek ülke ekonomisine katkıda bulunmaktır. Evde bakım hekimin yönlendirmesi ve tavsiyesi dikkate alınarak koruyucu, tedavi ve rehabilitasyon edici sağlık hizmetlerinin hastaların yaşam ortamında aile fertleri ile beraber sağlık profesyonelleri aracılığı ile verilmesidir (Freedman, 2013; Gündük ve diğ. 2020).

Evde bakım hizmeti kapsamında kronik hastalıkların izlem ve tedavisi, terminal dönem sorunları, fizik tedavi ve konuşma terapileri, solunum destek tedavileri, bazı ilaç uygulamaları, parenteral ve enteral beslenme vb. birçok hizmet sunulmaktadır. Evde bakım ‘ev hastanesi’, ‘evde tıbbi bakım’ veya ‘duvarsız hastane’ olarak da bilinmektedir. Bu tanımlardan görülebileceği üzere evde bakım kavramı çok geniş bir hizmet alanını içermektedir. Bu sebeple sağlık ve sağlık dışında farklı alanlardan uzmanların bakım veren aile ile iş birliği içinde çalışmasını gerektirmektedir. Evde bakım hizmeti alan kişinin gereksinimi de zaman içinde değiştiği için farklı tıbbi ya da tıp dışı disiplinlerden çalışanların bakım sürecinde görev alması gerekebilmektedir (Kalinkara ve Kalaycı, 2017; Chen ve diğ. 2017).

Günümüzde sağlık hizmetleri, evdeki insanlar tarafından da kolay kullanılabilir olmak zorundadır. Önümüzdeki yıllarda insan, yaşam boyu sağlıklı olmak ve sağlığını korumak için evinde nesneler, hizmetler ve insanlardan oluşan bir sistem tarafından desteklenecektir. Yakın zamanda sağlık organizasyonunda ortaya çıkan

bu paradigma değişikliği, artan sayıda bireyin sağlık takibine, hastalık yönetimine ve bazı tedavilerin evde yapılmasına imkan sağlamıştır. Bu aktiviteler birkaç farklı formda olabilmektedir; kişiler sağlıklarını tamamen kendileri yönetip takip edebilir ve sağlıkla ilgili verilerini sağlık profesyonellerine gönderebilir veya Tele-Sağlık ve Tele-Bakım hizmetlerinden yararlanarak uzak mesafedeki sağlık profesyoneli ile iletişim kurabilirler (İncesu ve diğ. 2014; Özer ve Şantaş, 2012; Bahar ve Ersin, 2016).

Dijital sağlık sistemleri ve teknoloji, sağlığın ve hastalığın seyrini etkilemek, gerektiğinde müdahale etmek ve düzenlemek suretiyle 'Evde Sağlık Hizmetleri'nin yaşamsal birer parçası haline gelmişlerdir. Günümüz teknoloji trendleri olarak anılan; 'büyük veri', 'yapay zekâ' (artificial intelligence-AI), 'sanal gerçeklik' (virtual reality-VR), 'artırılmış gerçeklik' (augmented reality-AR), 'hassas (kişiye özel) sağlık', 'nesnelerin interneti' (Internet of Things-IoT) ve 'giyilebilir teknolojiler'in evde sağlık hizmetlerinde kullanımı giderek artmaktadır (Mort, 2013; Ziefle ve Rocker, 2011). Özellikle büyük veri, dijital sağlık ve yapay zekâ alanlarındaki gelişmeler; evde sağlık hizmetlerinin kesintisiz sürdürülmesini sağlamanın ötesinde, hizmetlerin düşük maliyet ile gerçekleştirilmesini sağlamış; ayrıca önleyici tıp, erken tanı ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin hızla çoğalması gibi faydaları da beraberinde getirmiştir (Oudshoorn, 2011; Chwistek, 2020).

Evde sağlık hizmetleri ülkemizde ağırlıklı olarak Sağlık Bakanlığı tarafından sunulmaktadır. Ancak yerel yönetimler ve farklı kurum ve kuruluşların da bu yönde hizmetleri bulunmaktadır. Hasta ve hasta yakınları Sağlık Bakanlığı'na bağlı evde bakım merkezlerinden ya da diğer kaynaklardan hizmet talebinde bulunmakta, hatta bazı durumlarda aynı anda birden çok kaynağı kullanabilmektedirler. Bu durum, zaman zaman hastanın aldığı hizmetin kalitesinin ve etkinliğinin takibinin yapılmasını güçleştirmekte ve kaynakların israfına neden olmaktadır. Bu nedenle hizmet veren kurum ve kuruluşların

koordinasyon halinde çalışması, hasta verilerinin ve takip süreçlerinin kurumlar arası paylaşımlarını destekleyecek dijital evde sağlık sistemlerinin aktifleştirilmesi gereklidir. Artan hizmet talebinin karşılanabilmesi, sunulan hizmet süreçlerinde entegrasyon ve kayıt güvenliğinin sağlanması için alternatif bir yöntem olarak hastaların uzaktan takibine olanak tanıyan 'tele-sağlık' ve 'evde dijital sağlık' uygulamaları gibi sağlık teknolojilerinin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılmasının önü açılmalıdır (Evde Sağlık Hizmetleri Raporu, 2021).

Evde sağlık hizmetinin etkin ve etkili olması için sürekli değişime ayak uydurmak ve hizmet sürecine teknolojiyi entegre etmek gereklidir. Bu derleme çalışması, tüm bu gereksinimler göz önüne alınarak evde sağlık hizmetlerinde teknoloji kullanımının yerini ve önemini vurgulamak, evde sağlık hizmetlerinde kullanılan teknolojilere örnekler vermek amacıyla hazırlanmıştır.

## **2. Evde Sağlık Hizmetlerinde Teknoloji Kullanımı ve Önemi**

Son yıllarda teknolojideki gelişmeler, tanı ve tedavi hizmetlerinin sunum şekline ve kalitesine etkileriyle sağlıkta önemli gelişmelere yol açmıştır. Medikal cihazlar arasında iletişim sağlama ve yapay zekâ uygulamaları ile sağlık personeline hastaya konulacak tanı ve istenecek tetkiklerle ilgili önerilerde bulunmak gibi süreç destekçi dijital çözümler, sağlık sisteminin inovatif yaklaşımları arasında yer almaktadır (Limon, 2019; Şengün, 2016; Joseph ve diğ., 2019). Yaşlanan nüfus küresel çapta hızla artmasına rağmen toplum, bu artışın sağlık sistemi üzerindeki etkilerine henüz hazırlıklı değildir. Sağlıktaki insan gücü yetersizdir, ayrıca yaşlıların sağlık durumlarını yönetmenin ve tedavi etmenin ekonomik boyutu geleneksel yöntemlerle çok zordur. Bu nedenle yaşlıların sağlık sorunlarını yönetmek için alternatif yöntemler geliştirme ihtiyacı doğmuştur (Ziefle ve Rocker, 2011; Evde Sağlık Hizmetleri Raporu, 2021) Teknolojideki gelişmeler ve yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak

kronik hasta sayısının ve evde bakım hizmetleri kapsamının genişlemesi, evde bakım hizmetlerinin sunum şeklini de etkilemekte ve teknoloji odaklı yaklaşımların rolünü artırmaktadır. Soruna yönelik olarak, yaşlı bireylerin evde kalarak sağlık ve bakım maliyetlerinin azaltılmasına yönelik yenilikçi destek teknolojilerinin geliştirilmesi zorunlu hale gelmiştir. Ayrıca, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirttiği gibi günümüzde sağlık hizmetlerine erişim önemli bir sorundur. Bu nedenle tele-sağlık uygulamaları kapsamına sağlık hizmetlerine ulaşmada zorluk yaşayan yaşlılar ve kronik hastalıkları nedeniyle düzenli izlem gerektiren hastaların alınması, bir yandan sağlık harcamalarını azaltmaya yardımcı olurken diğer yandan da hasta sonuçlarında önemli iyileşmeler sağlayabilecektir (Hersh ve diğ. 2001; Heinz ve diğ. 2001).

Tele-sağlık hizmetleri özellikle kronik hastalığı olan hastaların bakım, tedavi süreçlerinin desteklenmesine ve yaşam kalitelerinin yükselmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca hastaların sağlık kurumlarına başvurularının ve ev ziyaretlerinin sayısının azaltılmasıyla bakım maliyetlerinin düşürülmesi de hedeflenmektedir. Bazı ülkelerde bağımsız ve güvenli yaşam için destek teknolojileri ve akıllı evler kullanılmaya başlanmıştır (Kobayashi ve diğ. 2013).

Evde sağlık hizmetlerinde teknoloji kullanımı ile bakımda süreklilik, bakım kalitesi ve hasta memnuniyetinin artırılması, maliyetin azaltılması, performansın değerlendirilmesi, dijital dokümantasyon ve klinik karar destek sistemleri oluşturulması sağlanmaktadır. Aynı zamanda, hastaların durumundaki değişiklikler erken dönemde saptanıp erken müdahale edilmekte, hastaların tedavi ve bakımlarına ilişkin sorumluluk alması sağlanarak memnuniyetleri artırılabilen, günlük yaşamdaki rollerine geri dönmelerine yardımcı olunabilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalar, dijital sağlık uygulamaları ile sağlık personeline ve bakıma daha kolay

ulaşabildiklerini belirtmişlerdir (Evde Sağlık Hizmetleri Raporu, 2021; Çifçili, 2018).

Tele-sağlığın en çok kullanıldığı hastalıkları araştıran bir çalışmaya göre bu hizmetlerin %45 diyabet, %15 HT, %10 depresyon, %9 kalp yetersizliği, %6 demans ve %2 KOAH/astım ve böbrek yetersizliğinde uygulandığı görülmüştür (Wainwright ve Wootton, 2003). Dünyada tele-sağlığın kullanıldığı örnekler bakıldığında; Jerant ve ark., klasik bakım ile hemşire telefon desteğini ve evde tele-izlemi karşılaştırdıkları çalışmada; klasik bakıma göre hemşire telefon desteği ve evde tele izlemin hastaneye yatış oranlarında azalma sağladığını saptamıştır (Jerant, Chaudhry, Phillips, ve diğ. 2007). Benatar ve arkadaşlarının (2003) çalışmasında ise tele-izlem yapılan grubun öz bakım davranışlarında ev ziyareti yapılan gruba göre anlamlı derecede yükselme olduğu görülmüştür (Benatar, Bondmass, Ghitelman ve Avitall, 2003). Cleland ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışma sonuçlarına göre; tele ev izlemi ya da hemşireden telefon desteği alan hastalarda geleneksel bakım alanlara göre sağ kalım oranının arttığı, tele ev izlemi yapılan hastaların sadece hemşireden telefon desteği alan hastalara göre hastanede kaldıkları gün sayısının %26 azaldığı saptanmıştır (Cleland, Louis, Rigby, Janssens ve Balk, 2005). Chaudhry ve arkadaşları, tele-izlem ve klasik bakım gruplarında 6 ay izledikleri çalışmada tele-izlem grubunda öz bakımın arttığını saptamışlardır (Chaudhry, Barton, Mattera, Spertus ve Krumholz, 2007).

Tele-sağlık uygulamaları yaşlıların sağlık ihtiyaçlarında sağlık çalışanlarına bağımlılığını azaltmakta ve mümkün olduğunca bağımsız bir yaşam sürdürmeleri için onları desteklemektedir. Amerikan Emekliler Derneği (American Association of Retired Persons) tarafından yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan yaşlıların dörtte üçünün sağlık çalışanlarının uzaktan tanı koyma veya takip etmelerini sağlayan tele-sağlık sistemlerini kullanmaya gönüllü olduklarını göstermektedir (Ziefle ve Rocker, 2011).

Ev tabanlı e-Sağlık uygulamaları, hem kırsal hem de kentte yetersiz hizmet alan hastalar için evde bakım hizmetlerindeki maliyet ve kısıtlı erişim sorunlarına çözüm olabilecek bir sağlık hizmet sunumu şekli olarak görülmektedir. Diğer yandan ev tabanlı e-Sağlık uygulamalarının başarısı ve yaygınlaşması pek çok kritik faktör tarafından etkilenmektedir. Bunlar kısaca şu şekilde sıralanabilir (Demiris, 2004; Evde Sağlık Hizmetleri Raporu, 2021).

- Evde sağlık hizmetinden faydalananların çok büyük kısmı yaşlı hastalardır. Bu kişilerin yaşa veya klinik duruma bağlı olarak fonksiyonel kısıtlılığı vardır. Bu sistemler geliştirilirken yaşlı veya fonksiyonel kısıtlılığı olan bireylere kolaylık teşkil etmek üzere; gereksiz ses efektlerinin kaldırılması, yazıların uygun puntolarda yazılması ve renk kullanımı gibi detaylara dikkat edilmelidir.
- Sağlık sistemi mahremiyet ve kişisel sağlık verilerinin gizliliği konularında zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu konularda oluşturulan standartlar, elektronik evde bakım uygulamalarının tasarımı ve işletilmesinde referans alınmalıdır.
- Maliyet analizi ve maliyet-etkinlik çalışmaları ev tabanlı e-Sağlık uygulamalarında ödeme ve geri ödeme için karar vermede yol göstermektedir.
- Son olarak ev tabanlı e-Sağlık uygulamalarının satın alma, sistem kurma, ekipmanın bakım-onarımı, ayrıca sağlık çalışanları ve diğer kullanıcıların eğitimi gibi diğer maliyetleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Evde bakım hizmetlerinde tele-sağlık genel anlamda; evde bakım hizmeti veren kuruluşların telekomünikasyon teknolojilerinden yararlanarak bakıma yönelik bilgi, eğitim veya hizmetleri telefon, bilgisayar, interaktif TV, işitsel ve görsel cihazlar veya her birinin farklı kombinasyonlarını kullanmak suretiyle hizmeti bakıma muhtaç bireylere ulaştırması olarak belirtilmektedir.

Kullanılan teknolojiler iletişim, hareketlilik kabiliyeti, elle komut verme, çevreye uyum ve bilişsel olmak üzere çeşitli gruplara göre sınıflandırılmaktadır (Terkeş ve Bektaş, 2016; Oğlak, 2011). Tele-bakım ve tele-tıp, yaşlı bireylerin diğer kişilere bağımlılıklarının azaltılması ve bireyin gereksinimine uygun bakım ve destek hizmetlerin verilmesinde yenilikçi fırsatlar sunmaktadır (Can ve Ünal, 2008). Bu teknolojilerle bireyin güvenliğinin yanı sıra kullanıcının biyolojik fonksiyonları izlenmekte ve ortamda neler olup bittiği kontrol edilebilmektedir. Aynı zamanda akıllı aydınlatma sistemleri, arkadaş tipi robotlar, tuvalet robotları gibi teknolojilerle yaşlıların bağımsız yaşamları ve topluma katılımları desteklenmektedir (Chwistek, 2020).

### 3. Evde Sağlık Hizmetlerinde Teknoloji Trendleri

Sağlığın ve hastalığın seyrini etkileyen, müdahale eden ve düzenleyen teknoloji 'Sağlık Bakım Hizmetleri'nin yaşamsal bir parçası haline gelmiştir. Günümüz teknoloji trendleri olarak anılan büyük veri, yapay zekâ (AI), sanal gerçeklik (VR), artırılmış gerçeklik (AR), hassas sağlık, nesnelerin interneti (IoT) ve giyilebilir teknolojilerin evde sağlık hizmetlerindeki önemi giderek artmaktadır (Clipper ve diğ. 2018; Doğan Merih, 2018).

#### 3.1. Büyük veri

Büyük veri, son yıllarda bilgisayar ve internet ortamında yaratılan ve kullanılamayan verinin değer yaratabilecek şekilde işlenmesi ve faydalı hale dönüştürülmesi için geliştirilen teknolojileri kapsayan bir terimdir. Büyük veri, sağlık alanında IoT, AI, AR ve VR gibi gelişen teknolojiler için verinin işlenerek kullanımını içerir. Evde sağlık hizmet sunumlarında birçok veri üretilir. Özellikle elektronik sağlık kayıtlarının kullanıldığı alanlarda bu veriler oldukça önemli bir kaynak oluşturur. Dijital sağlık kavramı içerisinde yer alan mobil sağlık cihazları, dijital sensörler, tele-sağlık gibi

birçok veri bu sistemler içerisinde yer alır. Bu veriler tek başına bir şey ifade etmez ancak işlenerek, sınıflandırılarak ve görselleştirilerek hem sunulan hizmetlerin daha görünür olmasında, yasal kayıtların oluşturulmasında ve bilimsel çalışmalar için kaynak toplama bakımından değer üretebilirler (Doğan Merih, 2018; Gonzalez Jimenez, 2018; Hintistan ve Çilingir, 2012).

### 3.2. Nesnelerin interneti

Nesnelerin İnterneti teknolojisi (IoT) kavramı; nesnelere/cihazlara gömülü cihazlar, sensörler ve algılayıcı ağlar, gelişmiş internet protokolü gibi teknolojilerin kullanılarak; nesne/cihazlarda mevcut olan bilgileri (büyük veri) paylaşarak, nesne/cihazların birbirleriyle iletişime geçmesi ve kendilerine atanmış görevleri yerlerine yetirmesini sağlayan teknoloji olarak tanımlanabilir. Evde sağlık hizmetlerinde nesnelerin interneti teknolojisi mobil sağlık, uzaktan hasta bakımı, koruyucu sistemler, tanı, tedavi ve hasta takip sistemleri olarak sıralanabilir ayrıca bu teknoloji ile uzaktan hasta takibi, ilaç kontrolü, tıbbi personelin ve donanımın izlenmesi, tıbbi bakım hatalarının (yanlış ilaç/doz/zaman/işlem) azaltılması ve fizyolojik sensörlerden oluşan (Elektrokardiyografi, oksimetre, termometre, nabız, kan glukoz vb.) ve insan vücudundan biyolojik sinyaller toplayan kablosuz vücut alan ağı sistemleri içinde kullanılabilir (Kartal ve Yazıcı, 2017; Bini, 2018).

Nesnelerin interneti teknolojileri sağlıklı durumun kontrolü, denetimi, hastalık durumunun tanısı ve tedavisinde yardımcı olarak insanın yaşam kalitesinin yükselmesine katkıda bulunmaktadır. IoT teknolojisi Alzheimer, Parkinson, kronik hastalıklar, anksiyete (duygudurum bozukluğu), uyku rahatsızlıkları, obezite, ortopedi ve düşme vakalarında kullanılır (Eşkin Bacaksız ve ark. 2020).

### 3.3. Yapay zekâ

Yapay zekâ yöntemlerinden beklenen, insanların düşünme yeteneğini bilgisayarlar aracılığı ile kopyalamak ve belirli ölçüde bilgisayarlara öğrenme yeteneği kazandırabilmektir. Yapay zekâ yöntemlerinin en bilinenleri; 'uzman sistemler', 'bulanık mantık', 'yapay sinir ağları' (YSA) ve 'genetik algoritmalar'dır (Gönül ve ark, 2015; Demirhan ve ark. 2010).

Yapay zekâ yaşamımızın her alanında olduğu gibi sağlıkta da önemli değişimlere neden olmaktadır. 'Endüstri 4.0' ile yaşamımıza giren 'Sağlık 4.0' ve sonrasında duymaya başladığımız sağlıkta dijitalleşme kavramından sık sık bahsedilmektedir. Dijital Sağlık, sağlık uygulamalarının hizmet kalitesini geliştirerek daha verimli hale getirilmesi ve toplumun yararına sunulmasını içermektedir. Yapay zekâ ise daha sıklıkla bilgisayar ve bilişim alanlarında duyduğumuz, insan gibi düşünebilen ve karar verebilen yapılar olarak karşımıza çıkmaktadır (Demirci, 2018).

Evde sağlık hizmetlerinde yapay zekâ elektronik sağlık kayıtlarında, mobil sağlık, tele-sağlık, uzaktan hasta izleme ve hasta takip sensörlerine kadar bakım hizmeti ve eğitimde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde özellikle hizmet kayıtlarının çevrimiçi (online) yapılmasında, ilaç güvenliği uygulamalarında, hasta güvenliği endikatörlerinin kayıt ve izleminde kullanılmaktadır. Ayrıca karar-destek sitemlerinin kullanılması ile hataların önlenmesini ve hizmet süreçlerinde etkin yönlendirmenin yapılmasını sağlamaktadır (Whende, 2020; Önder, 2021).

Yapay zekâ destekli robotlar, sağlık sektörünün yüksek ölçüde verimlilik baskısı yaşadığı ilaç testleri ve üretimi, lojistik sağlama, hasta tedavi ve bakımı gibi pek çok farklı alanda kullanılmaktadır. Robotların etkin kullanımıyla, ilaç testleri ve tıbbi ana-lizlerde yüksek duyarlılık düzeyine ulaşılması, üretiminde verimliliğin artırılması ve hastane içindeki büyük lojistik işlerin hızlı, kolay ve güvenli biçimde gerçekleştirilmesi sağlanmaktadır. Diğer yandan robotlar, hastaları giydirme, banyo

yaptırma gibi günlük işlere yardım etmekten hastaları taşıma, izleme, rehabilite etme ve duygusal destek sağlamaya kadar çeşitli görevlerde sağlık çalışanlarına giderek daha fazla yardımcı olmaktadır (Eşkin Bacaksız ve ark, 2020; Şendir ve ark., 2019; Whende, 2020).

### 3.4. Arttırılmış gerçeklik ve sanal gerçeklik

Sanal gerçeklik, sanal çevrede kişiye herhangi bir durumun içinde onu yaşıyormuş hissi vererek ekstra bir boyut sağlamaktadır. Genel manada sanal gerçeklik, kurgu ve teknolojiyle gerçek ve hayalin birleştirilmesidir (Fuchs, Moreau ve Guitton, 2011). Bir başka tanımda ise fiber optik data, eldiven ve video gözlük yardımıyla kişinin içerisinde hareket edebildiği alternatif bir dünya olarak tanımlanmaktadır. Sanal gerçekliğin yaşanmasını sağlayan bu cihazlar bilgisayar, gözlük, kulaklık ve hareket algılayıcı sensörlerin birleşimiyle oluşan bir donanımdır (Stavropoulos ve ark. 2020; Önder, 2021).

Sanal gerçeklik bireylerin 'orada olma' hissini yaşadığı bilgisayar tabanlı, üç boyutlu ve gerçek olmayan ortamlar için kullanılır. Arttırılmış gerçeklik ise bir adım ötede, dijital bilginin kullanıcının gerçek zamanlı ortam ile birleşmesi olarak tanımlanabilir. Arttırılmış gerçeklik tamamen yapay bir ortam yaratan sanal gerçekliğin aksine, sanal elementleri, var olan ortamın içerisine yerleştirir.

Sanal gerçeklik teknolojilerinin sağlık hizmetleri üzerine muhtemel etkilerinin, sağlık hizmetlerinde kullanılan birçok teknolojiye daha fazla olacağı düşünülmektedir (Riva, 2000). Sanal gerçeklik teknolojileri cerrahide, sağlık çalışanlarının hastalık ya da diğer sağlık sorunlarını teşhis etmesinde, tıp ve sağlık hizmetlerindeki diğer meslek gruplarının eğitiminde, hasta eğitimlerinde, hastaların rehabilitasyonunda ve egzersiz yaptırılması gibi birçok alanda kullanılabilmektedir (Önder, 2021; Whende, 2020).

### 3.5. Giyilebilir teknolojiler

Giyilebilir teknoloji, üstünüze giydiğiniz teknolojik aletlerin genel adıdır. Ancak burada belirgin bir ayrım vardır. Sensörler aracılığı ile kişinin verilerinin alınması ve kişiye özel geri bildirim yapabilen sistemlerdir. Giyilebilir teknolojiler alanındaki gelişmeler ile birlikte, uygulama alanları genişleyerek günümüzde önemli bir konuma ulaşmış olan takılar, kıyafetler ve üzerimizde taşıyabildiğimiz veya vücudumuza invazif olarak yerleştirilen ürünler sağlıklı durumun korunması, hastalık öncesi alarm vermesi, tedavi sürecinin izlenmesini sağlayacak, yaşam kalitesini artıracak ve hastalıklardan da koruyacak sistemlerdir (Önder, 2021; Stavropoulos, ve diğ. 2020).

Giyilebilir teknolojilerin gelişiminde IoT rol oynamıştır. IoT ile giyilebilir cihazlar, akıllı telefonlar, iç mekân konumlandırma, biyometrik sensörler, giyilebilir kameralar, mikrofonlar, uygulamalar ve giyilebilir sensörler ortaya çıkmıştır. IoT teknolojisi ile birlikte birçok giyilebilir cihaz, mobil uygulama, akıllı ev, muhtelif sensörler kullanılmaya başlamıştır (Stavropoulos ve diğ. 2020).

Akıllı bileklikler, saatler, atletler ve rozetler gibi sensörlü modül içeren bu giyilebilir cihazlar aracılığı ile kan basıncı ve kandaki oksijen seviyeleri gibi parametreler tespit edilebilir. Bu giyilebilir cihazlar özellikle kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerin evde bakım sürecinde; ek olarak hastanede operasyon öncesi ve sonrası dönemde hasta takibinde kullanılabilir. Ayrıca bu cihazlar duygu-durum ve uyku bozuklukları, genel yaşlı bakımı ile ilişkili uykunun ölçülmesi ve gerektiğinde ilgili sağlık personeline iletilmesini de sağlayabilmektedir (Stavropoulos ve diğ. 2020; Chwistek, 2020).

Bu tür hizmet ve teknolojiler hastaların ihtiyaçlarına göre değişiklik göstermektedir. Evde kullanılan teknolojilerin çoğu evde yaşayan kişinin kullanımı için olsa da, bazıları sosyal çalışmacılar ve bakım verenlerin kullanımı için de tasarlanmaktadır. Genel olarak çoğu akıllı ev

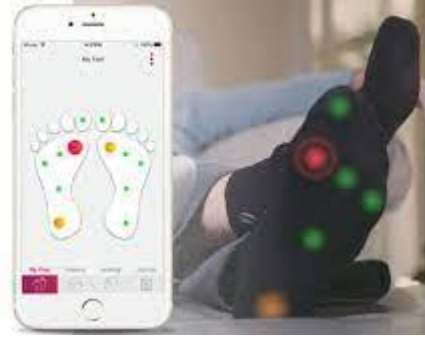
sensörleri ve takip sistemlerinin kombinasyonundan oluşan bu sistemler, aynı zamanda hastanın sosyal yaşama katılımını da sağlamaktadır. Bu kapsamda sensör içeren giysiler ve düşme kaynaklı yaralanmaları önlemek için geliştirilen hava yastıkları ve denge kontrol sistemleri ile giyilebilir teknolojilerde de büyük bir gelişme görülmektedir. Evdeki sensörlü

kiyafetlerle ilişkilendirilen takip sistemlerinin ev sakinleri için güvenli ortam sağladığı ve bu sistemler sayesinde toplanan verilerin analiz edilmesinin sağlığın bozulmasına yol açan aktivite veya rutin değişiklikleri tespit etmede değerli olduğu kanıtlanmıştır (Evde Sağlık Hizmetleri Raporu, 2021).

**Tablo 1.** Evde Sağlık Hizmetlerinde Kullanılan Giyilebilir Teknoloji Örnekleri

| Kullanım Alanları                  | Giyilebilir Teknolojiler                                                                                                      | Görseller                                                                            |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kaybolma</b>                    | Akıllı saat, bileklik, kolye                                                                                                  |   |
| <b>Düşme</b>                       | Akıllı bileklik, saat, rozet                                                                                                  |  |
| <b>Kardiyovasküler hastalıklar</b> | EKG ölçümü yapabilen, kalp atım sayısı hesaplayabilen, kan oksijen satürasyonunu gösteren giyilebilir bileklik, bant, saatler |  |

|                                      |                                                                               |                                                                                      |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Parkinson</b>                     | Titremelere yönelik bağımsız yemek faaliyeti için uygun kaşık, çatal tasarımı |    |
| <b>İşitme rahatsızlıkları</b>        | Kemik iletimli kulaklıklar, sensör bulunduran cihazlar                        |    |
| <b>Sırt yaraları / bası yaraları</b> | Hava yastıklı yelekler                                                        |  |
| <b>Obezite</b>                       | Beslenme kontrollü akıllı bileklikler                                         |  |

|                                        |                                                      |                                                                                      |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Solunum sistemi rahatsızlıkları</b> | Verilen nefesi analiz edebilen cihazlar              |    |
| <b>Denge problemleri</b>               | Giyilebilen destek sistemleri                        |    |
| <b>Diyabet</b>                         | Glikoz ölçümü yapıp mobil uygulamaya ileten cihazlar |   |
| <b>Diyabetik ayak yarası</b>           | Erken dönem tanı sağlayan akıllı çoraplar            |  |

Kaynak: Önder, 2021; Whende, 2020; McInnes, Jammali-Blasi, Bell-Syer ve Leung, 2018

#### 4. COVID-19 Pandemi Sürecinde Evde Sağlık Hizmetlerinde Dijital Sağlık

Pandemi döneminde sosyal mesafeyi korumak için uzaktan çalışma, eğitim ve sosyal yaşamı uzaktan sürdürme prensibini benimseyen çoğu ülke, teknolojik ve yenilikçi çözümler sayesinde

sağlık bakım sürekliliğini sağlayabilmiştir. Tanı ve tedavi süreçlerinin uzaktan yürütülmesi anlamına gelen ve Tele-Sağlık olarak bilinen bu teknolojiler, pandemi sürecinde en sık başvurulanan hizmetler olmuştur (Çapacı ve Özkaya, 2020).

COVID-19 pandemisi ile birlikte dijital sağlık uygulamaları küresel çapta daha fazla ön plana çıkmıştır. Bir başka deyişle, bu kadar bütünleşmiş

bir dünyada, teknolojinin ilerleyişinin insanlığa sunduğu hizmetlerin başında sağlık alanındaki gelişmeler gelmektedir. Pandemi ile Çin, Güney Kore, Amerika Birleşik Devletleri ve Singapur başta olmak üzere birçok ülke virüs mutasyonlarını doğru bir şekilde tespit edebilen yapay zekâ uygulamaları, salgının gerçek zamanlı takibi için 'zinciri bloklama' (block-chain) salgın izleme platformu, sağlık personelinin evde sağlık hizmetleri kapsamında hastalarla uzaktan iletişimin daha etkin olması için 5G teknolojisi, temassız bir şekilde kişilerin vücut sıcaklıklarını ölçen ve anormal bir sıcaklık tespit ettiğinde uyarı veren 'termal ısıölçer', insan yoğunluğunun ve hareket kabiliyetinin yüksek olduğu noktalarda vatandaşların ellerini yıkamalarını ve maske takmalarını hatırlatan '5G teknolojisi ile kontrol edilen otonom devriye robotları', virüse maruz kalmayı minimize etmek için tıbbi ürünlerin ya da ihtiyaç duyulan malzemelerin taşınmasını sağlayan insansız hava araçları (drone); tanı koyma, tedavi planlama ve takip konularında hekimlere destek olması için akıllı görüntü tanıma sistemleri, sosyal izolasyonu korumak için eğitim ya da toplantılarda 'Tencent Meeting', 'WeChat' ve 'Work-300' gibi uygulamalar, COVID-19 klinik protokolleri uygulanmasını sağlayarak yetkililerin uzaktan önleyici bakım yapmalarına izin veren Dijital Tele-Tıp Platformları ve Akıllı Sağlık Uygulamaları başta olmak üzere daha birçok yenilikçi teknoloji daha fazla kullanılmaya başlamıştır (Çapacı ve Özkaya, 2020; Orak ve diğ. 2020; Önder, 2021).

Tele-Sağlık uygulamaları pandemi döneminde hastaların, virüs riskine maruz bırakılmaksızın, evlerinde hızlı bir şekilde değerlendirilmesini ve tedavilerine başlanmasını desteklemektedir. Artık geleneksel ev ziyaretlerinin güncel versiyonu halini alan bu teknoloji, görüntülü konuşma aracılığı ile hastaların ev ortamlarında görülmesini sağlayarak yaşamlarına doğrudan destek sunulmaktadır (Orak ve diğ. 2020).

## 5. Sonuç

Günümüzde evde sağlık hizmetlerinde teknoloji kullanımı dikkate değer ölçüde artmıştır. Yaşlı ve bakıma muhtaç bireylerin evleri gereksinimlerine göre özel alarm, geliştirilmiş kolye, acil uyarı butonları, cep telefonları, banyo rayları, düşmeyi anında merkeze ileten uyarı sistemleri ve yangın-su basmalarında uyarı butonları gibi diğer yardımcı araç sistemleri ile donatılmaktadır. Teknolojinin kullanımı ile tanı, bakım, koruma, güvenlik ve danışmanlık hizmetlerinin uzaktan sunulmasına olanak sağlanmaktadır. Bu teknoloji yaşlının ve evde bakım gereken hastaların bağımlılığını azaltan, yaşam kalitesini yükselten, ev ve birey güvenliğini artıran, aynı zamanda topluma katılmasını daha fazla kolaylaştıran temel bir öge olarak görülmektedir.

Sonuç olarak, evde sağlık hizmetlerinde teknoloji kabul ve kullanım davranışını etkileyen alt faktörler açısından bireylerin örgün ve yaygın eğitim, sosyal sorumluluk ve farkındalık projelerinin yapılması ve kullanıcı dostu teknolojilerin geliştirilmesi önemlidir. Bu uygulamalar hastaların ve evde bakım sunanların bu yöndeki davranışlarının geliştirilmesini sağlayabilecektir. Teknoloji kabul ve kullanımında bireyin sağlık durumu, fiziksel ve bilişsel fonksiyonlarına ilişkin durum ve algıları da esas alınmalıdır. Hizmet veren kurum ve kuruluşların koordinasyon halinde çalışması, hasta verilerinin ve takip süreçlerinin kurumlar arası paylaşımlarını destekleyecek dijital evde sağlık sistemlerinin aktifleştirilmesi sağlanmalıdır. Bu yöndeki araştırmaların artırılması, farklı disiplinlerle ortak çalışmaların gerçekleştirilmesi ve nitel çalışmaların gerçekleştirilmesi literatüre katkı sağlayacaktır.

## 6. Kaynaklar

Akdemir, N., & Leman, B. (2005). İç hastalıkları ve hemşirelik bakımı. (1. Baskı) Vehbi Koç Vakfı Saner, Ankara: Sistem Ofset.

- Bahar, Z., & Ersin, F. (2016). Evde bakım hizmetleri: Türkiye perspektifi. *Turkiye Klinikleri J Public Health Nurs-Special Topics*, 2(3):1-7.
- Benatar, D., Bondmass, M., Ghitelman, J., & Avital, B. (2003). Outcomes of chronic heart failure. *Arch Intern Med*, 163: 347-352. DOI: 10.1001/archinte.163.3.347.
- Bini, S.A. (2018). Artificial intelligence, machine learning, deep learning, and cognitive computing: what do these terms mean and how will they impact health care. *J Arthroplasty*, 33:2358-61.
- Büken, N.Ö., & Büken, E. (2003). Yaşlanma olgusu ve tıp etiği. *Turkish Journal of Geriatrics*, 6(2):75-9.
- Can, Ö., & Ünal, N. (2008). Evde bakım ve tedavi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 6(4):6-13.
- Chaudhry, B., Mattera, J., Spertus, J., Krumholz, H.M. (2007). Randomized trial of telemonitoring to improve heart failure outcomes (Tele-HF): Study Design. *Journal of Cardiac Failure*, 13(9):709-14.
- Chen, M.C., Kao, C.W., Chiu, Y.L., Lin, T.Z., Tsai, Y.T., Zhang, Jian Y.T., et. al. (2017). Effects of home-based long-term care services on caregiver health according to age. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15:208.
- Chwistek, M. (2020). Are you wearing your white coat? Telemedicine in the Time of Pandemic, *JAMA*, 324(2):149-50.
- Cleland, J., Louis, A.A., Rigby, A.S., Janssens, U., & Balk, A.H. (2005). Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: The Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) Study. *J Am Coll Cardiol*, 45(10):1654-64. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.050.
- Clipper, B., Batcheller, J., Thomaz, A., & Rozga, A. (2018). Artificial intelligence and robotics: a nurse leader's primer. *Nurse Leader*, 16:379-84.
- Çapacı, M., & Özkaya, S. (2020). COVID-19 pandemi döneminde tele-tıp uygulamaları. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*; 25 (Özel Sayı 1).
- Çifçili, S.S. (2018). Aile hekimliği gözü ile evde bakım. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 10(1):23-9.
- Demirci, Ş. (2018). Sağlık Hizmetlerinde Sanal Gerçeklik Teknolojileri. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, ISSN: 2147-7892, 6(1):35-46.
- Demirhan, A., Kılıç, Y.A., & Güler, İ. (2010). Tıpta yapay zekâ uygulamaları. *Yoğun Bak Derg*, 9:31-41.
- Demiris, G. (Ed.). (2004). e-Health: Current Status and Future Trends. (Vol. 106). IOS Press.
- Doğan Merih, Y. (2018). İnovatif hemşirelerin yol haritası. (1. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Erdoğan, D. (2019). Evde Sağlık Hizmetleri Biriminden Hizmet Alanların Hizmetten Faydalanma Durumlarının Yaşam Kalitelerine Etkisi: İshakoğlu Çayeli ve Rize Devlet. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi), Avrasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Trabzon.
- Eşkin Bacaksız, F., Yılmaz, M., Ezizi, K., & Alan, H. (2020). Sağlık hizmetlerinde robotları yönetmek. *SHYD*, 7(3): 458-465.
- Evde Sağlık Hizmetleri Raporu. (2021). Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü, Yayın No: 48569, İstanbul.  
[https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/yayinlar/makaleler/pdf/17-08-2021\\_611bbe89b7b76\\_evde\\_saglik\\_hizmetleri\\_raporu.pdf](https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/yayinlar/makaleler/pdf/17-08-2021_611bbe89b7b76_evde_saglik_hizmetleri_raporu.pdf).
- Freedman, J. (2013). Jump-Starting a Career in Hospitals & Home Health Care. The USA: The Rosen Publishing Group, Inc..
- Fuchs, P., Moreau, G., & Guitton, P. (2011). Virtual reality: concepts and technologies. Taylor & Francis Group, London: CRC Press, 1-410. DOI:10.1201/b11612
- Gonzalez Jimenez, H. (2018). Taking the fiction out of science fiction: (Self-aware) robots and what they mean for society, retailers and marketers. *Futures*, 98:49-56.
- Gönül, Y. (2015). Yapay sinir ağları ve klinik araştırmalarda kullanımı. *Genel Tıp Dergisi*, 25:3.
- Güdük, Ö., Güdük Ö., & Sertbaş Y. (2020). Evde sağlık hizmetlerinde informal bakım verenlerin bilgi ve beceri düzeyinin belirlenmesi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(4):648-60. DOI: 10.26453/otjhs.744878.
- Heinz, M., Martin, P., Margrett, J.A., Yearn, M., Franke, W., Yang, H.I., & Chang, C. K. (2012). Perceptions of technology among older adults.

Journal of Gerontological Nursing, 39(1):42-51. doi:10.3928/00989134-20121204-04.

Hersh, W.R., Helfand, M., Wallace, J., Kraemer, D., Patterson, P., Shapiro, S., & Greenlick, M. (2001). Clinical outcomes resulting from telemedicine interventions: a systematic review. BMC Medical Informatics and Decision Making, 1,5-5. doi:10.1186/1472-6947-1-5.

Hintistan, S., & Çilingir, D. (2012). Hemşirelik uygulamalarında güncel bir yaklaşım: Telefon kullanımı. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 9:30-5.

İncesu, E., Tombul, C., Arıkan, M., & Babuçcu, H. (2014). Evde sağlık hizmetlerine erişilebilirlik: Konya Seydişehir Devlet Hastanesi evde sağlık hizmetleri birimi örneği. Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi. 12(4):18-26.

Jerant, A.F., Chaudhry, S.I., Phillips, C.O., Stewart, S.S., Riegel, B.J., Mattera, J.A., & Krumholz H.M. (2007). Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review. J Card Fail, 13(1): 56-62. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.09.001

Joseph, M.L., Huber, D.L., Bair, H., Moorhead, S., & Hanrahan, K. (2019). A typology of innovations in nursing. J Nurs Adm. 49(7-8):389-95.

Kalinkara, V., & Kalaycı, I. (2017). Yaşlıya evde bakım hizmeti veren bireylerde yaşam doyumu, bakım yükü ve tükenmişlik. Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi. 10(2):19-39.

Kartal, Y.A., & Yazıcı, S. (2017). Health technologies and reflections in nursing practices. International Journal, 10(3):1733.

Kobayashi, J., Abdulrazak, L., & Mokhtari, M. (2013, June). Inclusive society: Health and wellbeing in the community, and care at home. Proceedings of the 11th International Conference on Smart Homes and Health Telematics, Singapore.

Limon, S. (2019). Hastanelerdeki tıbbi dokümanların geleneksel ortamdaki elektronik ortama dönüşümü. Uygulamalı Sosyal Bilimler ve Güzel Sanatlar Dergisi, 1(1):30-9.

McInnes, E., Jammali-Blasi, A., Bell-Syer, S. E., & Leung, V. (2018). Support surfaces for treating pressure ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews,10.

Mort, M. (2013). Ageing, Technology and Home Care: New Actors, New Responsibilities. Presses des Mines via Open Edition.

Oğlak, S. (2011). Türkiye’de yaşlı bireylerin bakım gereksinimlerine yönelik yaşadığı ortamda sunulacak bakım modelleri. “İş, Güç” Endüstri İlişkileri ve İnsan Kaynakları Dergisi, 13 (4), 115-30.

Orak, C., Yeşil, Y., Varol, B., & Gökyıldız, B. (2020). Digital Health After the Pandemic. Survey Report.

Oudshoorn, N. (2011). Telecare Technologies and the Transformation of Healthcare. Springer. The UK. Palgrave Macmillan, London. Online ISBN: 978-0-230-34896-7.

Önder E. (2021). Geçmişten Günümüze Evde Sağlık Hizmetleri. İçinde Özyayın Ö., Gündük Ö. (Ed.) Evde Sağlık Hizmetlerinde Teknoloji Kullanımı (203-224). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık, ISBN: 978-625-439-587-1.

Özer, Ö., & Şantaş, F. (2012). Kamunun sunduğu evde bakım hizmetleri ve finansmanı. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(2): 96-103.

Pazar, B., Taştan, S., & İyigün, E. (2015). Tele sağlık sisteminde hemşirenin rolü. Bakırköy Tıp Dergisi. 11(1).

Robert, N. (2019). How artificial intelligence is changing nursing. Nursing Management, 50 (9):30-39.

Stavropoulos, T.G., Papastergiou, A., Mpaltodoros, L., Nikolopoulos, S., & Kompatsiaris, I. (2020). IoT wearable sensors and devices in elderly care: a literature review. Sensors, 20(10), 2826.

Şengün, H. (2016). Sağlık hizmetleri sunumunda inovasyon. Med Bull Haseki, 54:194-8.

Terkeş, N., & Bektaş, H. (2016). Yaşlı sağlığı ve teknoloji kullanımı. DEUHFED, 9(4):153-9.

Üner, S., Balçılar, M., & Ergüder, T. (Ed.). (2018). Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı 2017 (STEPS). Ankara: Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi. [https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/WHO\\_Turkey\\_Risk\\_Factors\\_A4\\_TR\\_19.06.2018.pdf](https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/WHO_Turkey_Risk_Factors_A4_TR_19.06.2018.pdf)

Wainwright, C., & Wootton, R.A. (2003). Review of telemedicine and asthma. Dis Manage Health Outcomes, 11(9):557-63.

Whende, M.C. (2020). Artificial intelligence, critical thinking and the nursing process. OJNI, 23:(1).

Ziefle, M., & Rocker, C. (2011). Human-centered design of e-health technologies: concepts, methods and applications. Medical Information Science Reference. DOI: 10.4018/978-1-60960-177-5.