



Volume 5 Issue 2 | April 2024

YENİ YÜZYIL  
**J**OURNAL OF  
**M**EDICAL  
**S**CIENCES

ISSN 2687-5349  
e-ISSN 2687-5411  
DOI Prefix: 10.46629

 [jms.yeniyuzyil.edu.tr](http://jms.yeniyuzyil.edu.tr)





İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Adına Sahibi  
**Prof. Dr. İ. Yaşar HACISALİHOĞLU**

**Yönetim Yeri / Place of Management**

Maltepe Mahallesi, Yılanlı Ayazma Caddesi,  
No: 26 P.K. 34010  
Cevizlibağ / Zeytinburnu / İstanbul

Baş Editörler / **Editor in Chiefs**

**Prof. Dr. A. Şefik Köprülü**

İYYÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi / Istanbul Yeni Yüzyıl University Department of Anesthesiology and Reanimation

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / **Responsible Editor**

**Prof. Dr. Mine Anğ Küçüker**

İYYÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Baş Editör Yardımcıları / **Co-Editor in Chiefs**

**Dr. Öğretim Üyesi Elif Şahin**  
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

**Doç. Dr. Nurcan Hamzaoğlu**  
İYYU Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyesi

Yayın Koordinatörü / **Editorial Coordinator**

**Arş.Gör. Ahmet Burak IRAK**  
İYYÜ Eczacılık Fakültesi

**Öğr. Gör. Sevcan KARATAŞ**  
İYYÜ SHMYO

Dil Editörü / **Language Editor**

**Doç. Dr. Saman HASHEMİPOUR**

İYYÜ Fen-Edebiyat Fakültesi, İngiliz Dili ve Edebiyatı Bölümü

**DANIŞMA KURULU /**  
**ADVISORY BOARD**

**Prof. Dr. Ayşegül Topal Sankaya**

İYYU Rektör Yardımcısı  
Moleküler Biyoloji  
ve Genetik Bölüm Başkanı

**Prof. Dr. Demir Budak**

İYYÜ Tıp Fakültesi Dekanı

**Prof. Dr. Haluk İşeri**

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

**Prof. Dr. İmer Okar**

İYYÜ Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Cüneyt Ulutin**

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Emekli Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Ömer Bender**

İYYU Sağlık Hizmetleri  
Meslek Yüksekokulu Müdürü

**İletişim / Contact Us**

<http://jms.yeniuyuzil.edu.tr>, [jms@yeniuyuzil.edu.tr](mailto:jms@yeniuyuzil.edu.tr)

**YAYIN KURULU /**  
**EDITORIAL BOARD**

**Prof. Dr. Handan Ayhan**

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi  
Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Halis Dokgöz**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Mehmet Sunay Yavuz**

Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Hülya Yükseloğlu**

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Adli Tıp Enstitüsü Öğretim üyesi

**Prof. Dr. Fatih Parmaksızoğlu**

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı

**Prof. Dr. Serdar Kahraman**

Anadolu Medical Center-John Hopkins  
Medicine Nöroşirürji

**Prof. Dr. Hakan Gerçekoğlu**

Kardiyöşirürji

**Prof. Dr. Mustafa Soylu**

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji ABD

**Doç. Dr. Elif Sinem Bireller**

Acıbadem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Akın Usta**

Balıkesir Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

**Dr. Öğr. Üyesi Taner Güven**

Haliç Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

**Doç. Dr. Nurcan Hamzaoğlu**

İYYU Sağlık Hizmetleri  
Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyesi

**Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tisinli**

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Meriç KARACAN**

İYYÜ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

**Prof. Dr. Şeyda Şebnem ÖZCAN**

İYYÜ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

**YAYIN TÜRÜ**

3 Aylık Ulusal Süreli Yayın

**GRAFİK TASARIM**

Tuna Yıldırım

Clinart Stratejik Araştırmalar Sağlık Danış-  
manlık, Organizasyon Yayıncılık

Ltd. Şti., İstanbul TÜRKİYE

+90 212 291 54 83

Baskı ISSN 2687-5349

Online ISSN 2687-5411

DOI Prefix: 10.46629/JMS





EDİTÖRDEN / EDITORIAL

- V** Editörden / Editorial  
**Ersi ABACI KALFOĞLU, Şefik KÖPRÜLÜ**

DAVETLİ DERLEME / INVITED REVIEW

- 33** Sağlık Etki Değerlendirmesi (SED) Kavramı ve Türkiye Deneyimi  
Health impact assessment concept and Turkish experience  
**Ali Şefik KÖPRÜLÜ, Asım Orçun OKUR, Haydar SUR**

DERLEME / REVIEW

- 37** Eczacılık ve Yapay Zekâ  
Pharmacy and Artificial Intelligence  
**Büşra Sude YANARTAŞ, Hilal KUDAY**
- 48** Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-1 Alfa'nın Doğası ve İnsan Biyolojisindeki Rolü  
The Nature of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha and Its Role in Human Biology  
**Nurettin Onur KUTLU, İlhan YAYLIM**

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- 56** Diş Hastanelerinde Risklerin Ortam Ölçümlerine Dayandırılarak FMEA Yöntemiyle İncelenmesi; Üniversite Hastanesi Örneği  
Environmental Measurements and Assessment of Risks by Hea Method in a University Oral Health Practice and Research Center  
**Sedat ÜLGÜ, Tolga BARIŞIK, Hafız Hulusi ACAR**
- 68** 65-75 Yaş Arası Hastalarda Kardiyovasküler Risk ve Kırık Riski Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi  
65-75 Years Old Relationship Between Cardiovascular Risk and Fracture Risk  
**Ece Yiğit, Dogaç OKŞEN, Sema Uçak BASAT**
- 75** Evaluation of HumDNA Typing (Yanhuang-PCR) Kit for Usability and Reliability in Forensic Sciences and Comparison with Two Different PCR Kits (Identifiler Plus & GlobalFiler)  
HumDNA Typing (Yanhuang-PCR) Kitinin Güvenilirliği ile Adli Bilimlerde Kullanılabilirliğinin Değerlendirilmesi ve İki Farklı PCR Kiti (Identifiler Plus & Globalfiler) ile Karşılaştırılması  
**Nazlı HÖLÜMEN, Ömer KARATAŞ, Sotiri KALFOĞLU, Gavril PETRİDİS, Emel Hülya YÜKSELOĞLU**

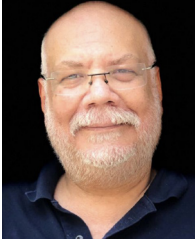
EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

- 31** Effects of the Pandemic on Mental Health of General Population and Healthcare Professionals  
Pandeminin Toplumun ve Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığına Etkileri  
**Serdar ÖZDEMİR, Abuzer ÖZKAN**





# Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences



## Prof. Dr. A. Şefik KÖPRÜLÜ

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Istanbul Yeni Yüzyıl University Department of Anesthesiology and Reanimation

Değerli Meslektaşlarımız,

05 02 sayısında dergimiz Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences'tan Merhaba,

Bir editörün başına gelebilecek en kötü şeyin yazısının “klasik, klişelerle dolu” damgasını yemesidir diye düşündüm. Bugün kurucu bir hocanın, bir arkadaşın arkasından bu sorumluluğu yüklenmenin, onun emeğini nasıl anlatacağıma karar vermenin, nasıl teşekkür edeceğimi bilemememin herşeyden çok daha kötü bir şey olduğunu yaşayarak öğreniyorum. İçerik başlıklarını sırayla satırlara sıralayıp klasik bir editör yazısı yazmayı denedim fakat “söylemek istediklerim” ağır bastı. Sizlerin çok zamanınızı almadan dergimizin kısa tarihine birkaç satır not düşmek istiyorum. Son paragrafta da kısaca sayımızı tanıtacağım.

Akademik niteliği olan süreli yayınlarda, hele o yayın bir üniversiteyi de temsil ediyorsa bilimsellik, tutarlılık ve devamlılık yaşamsal öneme sahiptir. O dergiyi sohbetten, iyi dilekten gerçeğe dönüştürmenin ne yaman bir ateşten gömlek olduğunu sadece giyenler bilir. Genel inanın aksine büyük bir üniversitenin çatısının altında bu projeyi gerçekleştirmek her zaman çok kolay değildir. Sağlık alanında hizmet veren 3 fakülte ve 1sağlık meslek yüksekokulunu ve her biri birbirinden değerli üç yüzün üstünde öğretim üyesini aynı çerçevede uyum içinde eritmek çok fazla insanı ilişki, zaman ve çaba gerektiren bir süreçtir.

Sayın Hocam Prof. Dr. Ersi Kalsoğlu, sizinle birlikte çalışmak çok keyifli, öğretici ve ilham vericiydi. Dergimizin kuruluşundan beri kat ettiğimiz yolda birlikte çalıştığımız kıymetli ekibin yadsınamaz katkısının yanı sıra tartışılmaz başarının arkasındaki asıl kilit taşı sizdiniz. Dergimize hiçbir karşılık beklemeden kendi kişisel zamanınızdan ayırarak yaptığınız katkılar için tüm ekip adına çok teşekkür ediyorum. Kaliteli ve bilimsel iş çıkarma konusundaki duyarlılığınız, kararlılığınız hepimize örnek olmaya devam edecek. Sizin varlığınızı ve desteğinizi her zaman yanımızda hissedeceğiz. Çorbada tuzu olanlar bugüne dek sizin çabanızla hiç bitmedi. Öyle gözüküyor ki açtığımız yolda da hiç bitmeyecek de. Bu vesileyle derginin bilinirliği için çabalayan onca makale yazarımıza, rektörümüz Prof. Dr. Yaşar Hacısalioglu'na ve Mütevelli Heyeti başkanımız sayın Azmi Ofluoglu'na da varlığımızı devam ettirmemizde verdikleri katkılar için teşekkür borcumuzu ödemek isterim. Sağolun, varolun.

Sevgi ve saygılarımla

Prof. Dr. A. Şefik KÖPRÜLÜ



# Sağlık Etki Değerlendirmesi (SED) Kavramı ve Türkiye Deneyimi

## Health impact assessment concept and Turkish experience

Ali Şefik KÖPRÜLÜ<sup>1</sup>, Asım Orçun OKUR<sup>2</sup>, Haydar SUR<sup>3</sup>

AŞK: 0000-0003-1392-8855 AOO: 0000-0002-0825-5919 HS: 0000-0002-6862-179X

<sup>1</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji – Reanimasyon ABD, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Kolan International Hastanesi, Şişli-İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi BD, İstanbul, Türkiye

Batı dünyasında özellikle son yıllarda ulusal ve/veya yerel düzeyde geliştirilen projelerin toplumsal ve bireysel sağlık üzerine etkisini irdelemek amacıyla “sağlık etki değerlendirilmesi (SED)” kavramı bir yöntem olarak önerilmektedir.1 Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) de desteğini alan bu süreç ülkemizde de uygulanmaya başlanmış olup makalemizde bu kavram ve ülkemizdeki durumu tartışılacaktır.

Sağlık etki değerlendirilmesi (SED) DSÖ'nün 1999 yılında yayınlamış olduğu raporda "Bir politika, plan, program veya projenin olası ve bazen amaçlanmamış etkilerini, hem toplum sağlığı hem de bu etkilerin toplum içindeki dağılımı açısından, sistematik olarak değerlendiren yöntem, metot ve araçların bütünü" olarak tanımlanmıştır (2). SED, karar verme aşamasında bir dizi kanıta dayalı öneriler üretmeyi amaçlar. Bu şekilde, önerilen politikaların, programların veya projelerin olumlu sağlık etkilerini en üst düzeye çıkarmaya ve olumsuz etkilerini de en aza indirmeye çalışılır. SED' in temel amacı, sağlık etkileri hakkında var olan bilgi ve kanıtları belirli sosyal ve toplumsal bağlamlara uygulamak, toplum sağlığını ve refahını korumak ve iyileştirmek için kanıta dayalı öneriler geliştirmektir. SED'ler genellikle yeni araştırmaları veya orijinal bilimsel bilgi üretilmesini içermez. Ancak SED'lerin verileri, özellikle bunların zaman içinde izlendiği ve değerlendirildiği durumlarda, diğer SED'leri bilgilendirmek ve proje geliştirme aşamasında kullanılabilir. Ayrıca SED önerilen politika, program veya projenin uygulanmasından önce potansiyel sağlık eşitsizliklerinin belirlenip düzeltilebileceği bir mekanizma olarak da değerlidir.

1948 tarihli DSÖ tüzüğü sağlığı “yalnızca hastalık ve sakatlığın olmaması değil; fiziksel, toplumsal ve zihinsel tam bir iyilik durumu” olarak tanımlamıştır. 1986 yılında Ottawa sözleşmesi ile bu tanım geliştirilerek sağlık “bir bi-

rey ya da grubun bir yanda arzularını tanımlayıp gerçekleştirmeye ve gereksinimlerini karşılamaya, diğer yanda çevresini değiştirmeye ve onunla baş etmeye muktedir olabilmesi” kavramına evrilmiştir. Bu geniş kapsamlı tanım yeni açılımları gündeme taşımıştır (3). Bu açılımlar sonucunda 1999 yılında DSÖ Avrupa Ofisi tarafından yayımlanan Göteborg Belgesi ile SED kavramı ortaya çıkmıştır (4). SED kavramı, DSÖ Avrupa Sağlıklı Şehirler Ağı aracılığı ile 2003-2008 yıllarını kapsayan Sağlıklı Şehirler Projesi dördüncü döneminde ana temalar arasında yer almıştır. Özellikle yerel yönetimler, şehir, çevre ve sağlık alanında çalışanlar, profesyoneller, sivil toplum kuruluşları ve akademisyenlere kavram bu yolla tanıtılmış, bilinirliği sağlanmıştır (5).

Günümüzde SED'in en önemli amacı sağlıklı şehir yaklaşımının sürdürülebilirliğini sağlamaktır (5). Kavram dünyada “Tüm Politikalarda Sağlık” akımının öncüsü olarak kabul edilmektedir (6). İnsanların sağlığı hem değiştirilemeyen (genetik, cinsiyet, yaş) hem de geliştirilip önenebilecek (sosyal, ekonomik, çevresel) ve kısaca “sağlığın belirleyicileri” denilen faktörlerce etkilenmektedir. Bu etkiler direkt (dolaysız) ya da indirekt (dolaylı) olarak negative/pozitif yönde olabilir (7). Bireyin sağlığının içinde bulunduğu toplumsal yapı ve üretim sürecinden etkilendiğini bilinmektedir. Ek olarak içinde bulunduğumuz çağda insanların sosyoekonomik durumları da sağlığını etkilemektedir. Bireylerin kötü yerleşim ve sağlıksız çalışma koşullarının, sağlık hizmetlerine ulaşım durumlarının, yetersiz beslenme ve besin güvensizliğinin, sağlıklı/yeterli suya erişim imkanlarının ve eğitiminin bir bütün olarak sağlık durumlarını etkilediği kabul edilmektedir. Toplumların içinde bulunduğu yaşam alanlarına yapılan her türlü yeni girişimin bireylerin sağlığı üzerine olası etkisi bulunmaktadır. Sağlıklı



bir toplum yaratma çabasının olumlu sonuçlanması için bireylerin içinde bulunduğu tüm çevresel koşullar göz önünde bulundurmasının yanı sıra yaşamın bütün alanlarında üretilen proje, program ve politikaların da sağlık üzerine olumlu ya da olumsuz etkileri öngörülmelidir. Özetle her yeni uygulama toplum sağlığı üzerine etkileri açısından irdelenip değerlendirildikten sonra yaşama geçirilmelidir (8).

Günümüzde bir projenin insana etkileri farklı yöntemler kullanılarak incelenebilir. Bunların başlıcaları;

- Çevre etki değerlendirmesi (ÇED)
- Stratejik ÇED
- Risk Değerlendirmesi
- Sosyal etki değerlendirmesi (SoED)
- Sağlık teknolojisi değerlendirmesi (STD)
- Çevre sağlığı etki değerlendirmesi (ÇsSED)
- Sağlık etki değerlendirmesi (SED)

SED'in gelişimi daha önce ortaya çıkan ÇED ile başlamıştır. ÇED 100'ün üzerinde ülkede kurumsalmış hatta yasallaşmıştır. SED ise görece olarak daha yeni bir kavramdır. SED sürecine dair yasal düzenlemeler ÇED'e oranla çok daha yakın tarihten itibaren sınırlı ülkelerde kabul edilmiştir. Litvanya, Slovenya, İspanya ve Tayland bu ülkelere örnek olarak verilebilir. Ayrıca özel sektör, kamu sektörü ve/veya akademik platformlar aracılığıyla Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi ülkelerde de uygulanmaktadır (9). Avustralya, Danimarka, Litvanya, İrlanda ve İngiltere'de kamu kurumları aracılığıyla SED'i yaygınlaştırmaya yönelik bildiri, eğitim ve SED örnekleri bulunmaktadır (10).

SED'in yukarıda sıralanan yöntemlerden farkı hepsini kapsayan çerçeve değerlendirme olmasıdır. SED çok daha geniş bakış açılı bir planlamanın bütünüdür. Örneğin, analizlerde sadece projeler yerine politika ve programlar irdelenir, doğrudan politika yapıcı ve karar verici tarafından kullanılmak üzere şekillendirilir (5). Böylece politika, program veya projelerin sağlık üzerindeki potansiyel etkileri hakkında ayrıntılı bilgi elde edilir. Karar vericilere uygulamaya geçmeden önce son bir kontrol şansı sağlar. Üretilecek projelerin sağlık üzerinde pozitif ve negatif etkilerin bilinmesi, pozitif etkileri artırmak, negatif etkileri azaltmak amacıyla projelerin değiştirilmesi ve adapte edilmesine olanak tanır (7).

SED'in genelde 3 aşaması vardır. Birinci aşama başlangıç ve teklif seçimini kapsar. Bu aşamada toplumun karar mekanizmasına bir şekilde katılabildiği ancak SED'in sorumluluğunu da üzerine alan bir kurul oluşturulur. Bu kurul kent plancıları, çevre mühendisleri, mimarlar, başta halk sağlığı uzmanları olmak üzere sağlık çalışanları, projeye ilgili mühendislik dallarından çalışanlar, sosyal alan araştırmacıları, halk temsilcileri ve yerel boyutta farklı düşünceleri temsil eden politikacılar tarafından oluşmalıdır. 1 Kurul kendi içinde bir çalışma şartnamesi ve yönetim kurulu belirler. Bu aşamada kaynakların verimli bir biçimde kullanılmasını hedeflenerek teklifler arasında seçim yapılır ve sağlık etkilerinin ve etkilenen toplulukların ve coğrafi alanın belirlenmesi tamamlanır. İkinci aşama değer biçme, raporlama ve dağıtımdan oluşan değerlendirme aşamasıdır. Değerlendirme mutlaka kanıta dayanmalıdır. Etkilenecek olan topluluklarda görülen sağlık etkileri hakkında nitel/nicel veriler toplanarak analiz edilir. Sonuçlara dayalı bir SED raporu yazılarak dağıtılır. Raporlama projeden etkilenen toplumca kolay anlaşılabilir bir dille ve tarafsız olarak yazılmalıdır. Karar verici yetkililere, bölge ile ilgili politikacılara, bölge halkına, meslek odalarına mutlaka dağıtılmalıdır. Gelecekteki projelere de yol gösterici olan üçüncü aşama denetim ve değerlendirmeden oluşur. Sürecin, sonuçların ve yaratılan etkinin (etkililik) değerlendirilmesi bu süreçte yapılır. Bu aşamada görev alacak teknik personelin, özellikle başta halk sağlığı uzmanları olmak üzere sağlık çalışanlarının SED'in diğer aşamalarında görev almamış olması tarafsızlık açısından tercih edilir. SED'in etkinliğinin ortaya çıktığı bu aşamada SED ile ortaya konan projeye ait öngörülerin gerçekleşip gerçekleşmediği; önerilerin dikkate alınıp alınmadığı gözlemlenir. Yapılan izlem sonucu genel bir değerlendirme yapılır. Son aşama olan değerlendirme projenin gerçekleştirildikten sonra projenin olası etkilerine göre birkaç ay ile birkaç yıl içinde yapılabilir. SED çalışması yapılmasının amacına ulaşmış olduğunu gösteren en önemli aşamadır ve mutlaka tamamlanması gerekir. Bu aşamada elde edilen bilgiler toplumun her kesimi ile mutlaka paylaşılmalı, önceden öngörülemeyen etkiler varsa nedenleri, sonuçları toplumla paylaşarak tartışılmalıdır (1,8-12).

SED ülkemiz için de yeni bir kavram olup başta belediyeler olmak üzere yerel yönetimleri ilgilendirmektedir. Ülkemizde nüfusun büyük bölümü ( $\approx$ %80) belediye sınırları içinde yaşamaktadır. Bu sınırlar içinde bireyin yaşamına dolaylı/dolaysız etki eden sıhhi ve gayrisıhhi müesselere ruhsat verme yetkisi çok az istinasiyla belediyelere aittir (13,14). Bu üretimden pazarlamaya hatta tüketilmesine dek çevreye ve insan sağlığına etkiyecek her boyutta işletmenin kuruluş izinlerinin verilmesini, ruhsatlandırılmasını ve denetlenmesini kapsar. Ayrıca kentlerin imar planlamalarını yapmak, yerleşim, ticaret ve sanayi alanlarını belirlemek de belediyelerin asli görevlerindedir. Aslında tüm bu uygulamalardan önce SED çalışması gereklidir. DSÖ'nün "Sağlıklı Kentler" projesinin 2003 - 2008 yılları arasındaki 4. faz hedefinin SED olarak belirlenmesinin temel nedeni de budur (1). 4. fazda DSÖ Sağlıklı kentler ağına üye içinde ülkemizden de kentler 76 kent SED'i kullanmıştır (15).

Türkiye'de SED çalışmaları, ilk kez DSÖ tarafından sağlıklı kent ilan edilen Aydın kentinde 2004 yılında başlatılmıştır (16-18). Aydın şehir sağlığı profilinde yer verilen SED, "Aydın Belediyesi, Katı ve Tıbbi Atık Düzenli Depolama Tesisi Yapımı İş Sağlığı Etki Değerlendirmesine Örnek Kuramsal Yaklaşım" çalışması ile Sağlıklı Kentler Birliği 2. Yıl Konferansı'nda (Aydın, 7-9 Eylül 2006) Türkiye Sağlıklı Kentler Birliği Sağlıklı Şehirler "En İyi Uygulama Ödülü"nü almıştır. Bunu 2005 ve 2007 yıllarında yapılan üniversite destekli bazı çalışmalar takip etmiştir (19).

Türkiye'de ilk SED eğitimleri Gazi Üniversitesi ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi ekibleri tarafından 2005 yılında başlatılmıştır. Bursa'da 2006 yılında Türkiye Sağlıklı Kentler Birliği tarafından DSÖ SED eğitimleri çerçevesinde, üye belediyelere yönelik, "Yeni Başlayanlar için SED Eğitimi" düzenlenmiştir (5). Günümüze dek bazı belediyelerin ve üniversitelerin çabalarıyla bölgesel eğitimler ve projeler gerçekleştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışma/eğitimlerin yaygınlaşmamasının temel gerekçesi Türkiye'de SED ile ilgili yasal bir düzenleme bulunmaması gösterilmektedir. Ülkemizde SED'e en yakın yasal düzenleme Stratejik Çevresel Değerlendirme Yönetmeliğidir (20). Aslında temel soru gerekli yasal düzenlemelerin yapılması ön koşuluyla SED'in bireysel/toplumsal sağlığın geliştirilmesi ve korunması, sağlığa eşitsizliğin giderilmesi

için kaynakların doğru kullanılması ve plan/projelerle ilgili karar alım sürecinde sağlığı önceleyen politikaların uygulanmasında belirleyici bir güç olup olamayacağıdır. Bu sorunun yanıtını öngörmek ülkemizde 1993 yılından beri kanuni dayanağı olan ÇED'in günümüzdeki durumunu irdelemekle mümkündür. SED ve ÇED süreçleri birçok ortak özellik taşır. ÇED; çevreyi doğrudan ve dolaylı olarak etkileyen bir projenin etkilerini planlama aşamasında irdeleyerek yaratabileceği olumsuz etkileri en aza indirebilmek için alternatif çözümlerin belirlenebilmesi amacıyla kullanılan bir yöntem olarak tanımlanır. 1993 yılında 2872 sayılı çevre yasasına dayanılarak çıkarılan ÇED yönetmeliği günümüze kadar kolaylaştırıcı yönde tam 10 kez değişikliğe uğramıştır. Yapılan değişikliklerle ön ÇED ve ilgili kamu kurum/kuruluşlarından görüş alma koşulları kaldırılmış, ÇED'e tabi iş kollarının sayısı daraltılmış, özel sektörün talepleri üzerine petrol, jeotermal kaynak ve maden arama çalışmaları, gemi söküm tesisleri, nükleer tesisler, tehlikeli atık ara depo tesisleri ÇED kapsamından çıkartılmıştır. İlk yönetmelikte karar verici olarak devlet kurumları (örneğin Çevre ve Orman Bakanlığı) belirlenirken zamanla yetki ve sorumluluk özelleştirilmiştir. Tüm bu sürecin sonunda 1993-2009 yılları arasında yapılan 1819 ÇED çalışmasından sadece 31 tanesi olumsuz sonuçlanmıştır (%98,3 sorunsuz). Üstelik bu sonuçlara başvuruların %24,2'sinin petrol ve madencilik, %17,2'sinin atık ve kimya sanayi gibi diğerlerine oranla çevre ve insan sağlığı açısından daha riskli işkollarıyla ulaşılmıştır. 21 Kısaca ÇED deneyimi sadece yasal düzenlemelerin SED için yeterli olamayacağını kanıtlamaktadır.

Günümüzde ülkemizde yapılan proje ve yatırımlarda özellikle çevre ve insan sağlığının ikinci plana itildiğini üzülen görmektediriz. Sürdürülebilir büyüme ve sağlıklı, kalıcı bireysel/toplumsal gelişme için yapılacak proje ve yatırımlardan, uygulanacak politikardan doğrudan etkilenecek olan birey/toplulukların ve konu ile ilgili uzmanların karar alma süreçlerine katılımı yaşamsal öneme sahiptir. Ayrıca SED'in ulusal düzeyde yürütülmesi ve etkin/sonuç getirici bir şekilde uygulanması için yasal dayanağa sahip olması gerekmektedir. Ek olarak akademik kurumların ve konuyla ilgili sivil toplum kuruluşlarının SED'e sahip çıkması, uygulanmasını sağlaması ve yasal boyutunun

ÇED'de olduğu gibi zaman içinde geriye götürülmesini engellemesi gereklidir. SED toplumun bireysel/toplumsal sağlığın geliştirilmesi konusunda bilinçlenmesini sağlayabilir ve kendi geleceğine sahip çıkma olanağı olduğunu gösterir.

## Kaynaklar

1. Soysal A. Sağlık etki değerlendirmesi nedir? Ne değildir? TAF Preventive Medicine Bulletin, 20010;9(6):689-694
2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Avrupa Bölge Ofisi. (1999). Göteborg Konsensüs Belgesi, Health Impact Assessment main concept and suggested approach.
3. World Health Organization, (WHO). Why use HIA? <http://who.int/hia/about/why/-en/print.html> (Erişim tarihi: 01.02.2024).
4. World Health Organization. 1999. Health Impact Assessment. Gothenburg Consensus Paper. <http://www.euro.who.int/document/PAE/Gothenburgpaper.pdf> (Erişim tarihi: 01.02. 2024).
5. Kiraz E.D, Sağlık etki değerlendirmesi, Journal of BSHR 2018;2(2):82-86
6. J, Spanswick L, Palmer N, Christie D, The role of health impact assessment in Phase V of the Healthy Cities European Network , Health Promotion International, Volume 30, Issue suppl.1, 1 June 2015, Pages 71–85, <https://doi.org/10.1093/heapro/dav032>
7. [https://www.skb.gov.tr/wp-content/uploads/2010/06/Saglik\\_Etki\\_Degerlendir-mesi.pdf](https://www.skb.gov.tr/wp-content/uploads/2010/06/Saglik_Etki_Degerlendir-mesi.pdf) [Erişim tarihi: 01.02.2024].
8. Arık H. Sağlık Etki Değerlendirmesi; Teknik mi, Politika mı? Memleket Mevzuat Dergisi; Yerel Yönetim Araştırma, Yardım ve Eğitim Derneği (YAYED). 2007; 3(27): 53–59.
9. UCLA HIA-CLIC. Health Impact Assessment Legislation. <http://www.hiaguide.org/-legislation> (Erişim tarihi: 02.02.2024)
10. Dünya Sağlık Örgütü. Health Impact Assessment. <http://www.who.int/hia/en/HIA> (Erişim tarihi: 02.02.2024).
11. New South Wales Üniversitesi, Sidney, Australia. What is Health Impact Assessment? <http://www.hiaconnect.edu.au/faq.htm> (Erişim tarihi: 02.02.2024)
12. Commonwealth Department of Health and Aged Care Canberra; Australia. 2001. Health Impact Assessment Guidelines. [http://enhealth.nphg.gov.au/council/pubs/pdf/hia\\_guidelines.pdf](http://enhealth.nphg.gov.au/council/pubs/pdf/hia_guidelines.pdf) (Erişim tarihi: 02.02.2024)
13. 5216 sayılı Büyükşehir Belediye Yasası. Resmi Gazete, 23.07.2004 sayı: 25531.
14. 5393 sayılı Belediye Yasası, Resmi Gazete, 24.12.2004 sayı: 25680.
15. Bursa Nilüfer Belediyesi, Sağlık Etki Değerlendirmesi <http://www.nilufer.bel.tr/alt/index.php?o=4&i=goster&id=40> (Erişim tarihi: 03.02.2024).
16. Evcı, E.D., "Sağlık Etki Değerlendirmesi", Aydın Şehir Sağlığı Profili, 425, Aydın İli Sağlıklı Şehir Çalışması, Aydın Şehir Sağlığı Merkezi, Aydın, Eylül 2005.
17. Evcı, E.D., "Sağlıklı Şehir Planlaması ve Sağlık Etki Değerlendirmesi Entegrasyonu" ve "Türkiyeden Örnekler-Aydın," Sağlıklı Kentler Birliği 2.Yıl Konferansı, Aydın, 8 Eylül 2006.
18. Küçükymuk, M., D. Gülgün, D. Evcı, D. Tırkı, E. Kaya, S. Çelimli, A. Elveren, G. Karcı ve D. Erdoğan, "Sağlık Etki Değerlendirmesine Kuramsal Yaklaşım", Aydın Şehir Sağlığı Merkezi, Aydın Belediyesi Şehir Sağlığı Çalışması, Mayıs 2006 (Basılmamış Rapor).
19. Evcı, E.D., Gulis G., Aksakal F.N., Aycan S., Bumin M.A. and Beser E., "Health Impact Assessment of Tourism and Recreational Water Policies," 3th Macedonian Congress of Preventive Medicine With International Participation, Book of Abstracts, 95, Ohrid, R. Macedonia, 04-07 October 2006.
20. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/04/20170408-3.htm>, 8 Nisan 2017 Cumartesi, Sayı:30032, Stratejik Çevresel Değerlendirme Yönetmeliği
21. Çevre ve Orman Bakanlığı, Çevresel Etki Değerlendirmesi ve Planlaması Genel Müdürlüğü. Çevresel Etki Değerlendirmesi Projeleri. <http://www.cedgm.gov.tr/dosya/cedsonuclarar/cedsonuc.htm> (Erişim tarihi: 04.02.2024).



# Eczacılık ve Yapay Zekâ

## Pharmacy and Artificial Intelligence

Büşra Sude YANARTAŞ<sup>1</sup>, Hilal KUDAY<sup>1</sup>

BSY: 0000-0003-0953-2575 HK: 0000-0001-9279-1505

<sup>1</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

### Öz

Endüstri 4.0 devriminin gerçekleşmesi ile kavramlar yeniden anlamlandırılmış ve birçok yeni kavram ortaya çıkmıştır. Yapay zekâ da bu kavramlardan biridir. Bununla birlikte blok zincir, nesnelerin interneti, 5G gibi kavramlarla güncel teknolojiler oluşmuştur.

Teknolojinin hayatımıza daha fazla girmesinin, randevu, reçeteleme ve hasta takibi gibi sağlık hizmetlerinde önemli katkıları olmuştur. Pandemiye sağlığın öneminin daha da artmasıyla, teknolojiye ek olarak dünyada sağlık sistemlerinin hızla dijitalleştiği görülmektedir.

Yeni bir ilaç keşfi ortalama 14 yıl süren, yüklü maliyetlere sebep olan bir birikimdir. Bu keşiflerin birçoğu ise klinik denemelerinde başarısız olmaktadır. Bu sebeple ilaç firmaları, son zamanlarda verimliliklerini artırmak ve süreçten olumlu yönde etkilenmek için yapay zekâyâ yönelmişlerdir.

Yapay zekâ, insanın doğal zekâsına özgü olan, algılama, karar verme ve üretme gibi bilişsel işlevleri taklit eden makineleri tanımlamak için kullanılır. Bu doğrultuda, modern süper bilgisayarlar ve yapay zekâ kullanılarak, moleküllerin etkilerinin tahmin edilmesi planlanmaktadır.

Yapay zekânın eczacılık sektörüne dahil olmasıyla hasta tasarımı, in silico deneyler ve ilaç tedarik sürecindeki yeni teknolojiler popülerlik kazanmıştır. Bu çalışmada amaç dijitalleşmenin ana unsurlarından biri olan yapay zekânın eczacılık üzerine etkisi hakkında bilgi vermektir.

**Anahtar Kelimeler:** Yapay zekâ, eczacılık, ilaç geliştirme süreci

### Abstract

With the realization of the Industry 4.0 revolution, concepts have been re-interpreted and new concepts such as artificial intelligence have emerged. However, up-to-date technologies have emerged with concepts such as blockchain, imaging internet, and 5G. The further introduction of technology into our lives has made significant contributions to health services such as appointments, prescribing, and patient follow-up. With the increasing importance of health in the pandemic, it is seen that health systems in the world are rapidly digitalizing in addition to technology. The discovery of a new drug takes an average of 14 years and incurs huge costs, many of which fail in their clinical trials. For this reason, pharmaceutical companies have recently turned to artificial intelligence to increase their efficiency and to be positively affected by the process. Artificial intelligence is used to describe machines that mimic cognitive functions such as perception, decision-making, and production, which are unique to the natural intelligence of man. In this direction, it is planned to predict the effects of molecules by using modern supercomputers and artificial intelligence. New technologies in patient design, in silico experiments and drug supply processes have gained popularity with the inclusion of artificial intelligence in the pharmaceutical industry. This study aims to provide information about the effect of artificial intelligence—which is one of the main elements of digitalization—on pharmacy.

**Keywords:** Artificial intelligence, pharmacy, drug development process

## 1. GİRİŞ

Yeni bir ilaç keşfetmek birçok sentez basamağından oluşan karmaşık bir süreçtir. Birçok adımdan oluşan bu süreçte basamaklardan birini hızlandırabilecek herhangi bir gelişme tüm süreç üzerinde etkisini gösterecektir (1-2). Bu yüzden ilaç sektöründe ilacın kısa

sürede sentezi, maliyeti, erişilebilirliği günümüzde en önemli gelişme gösteren konular arasında yer almaktadır. Bu amaçla, ilaç firmaları kişisel çıkarlarını göz ardı ederek sektöre küresel bir boyut kazanmayı hedeflemiştir. Özellikle pandemi gibi tüm dünyayı etkileyen süreçlerde açık iletişimin, sağlıkta etik kurallara



uygunluğun ve dijitalleşmenin önemi görülmektedir (3).

Bir bilgisayar uzman sistemi olan yapay zekâ (AI); sayıları veya sembolleri işlemede bilgisayarların eşit derecede iyi çalışma yeteneğinden kapsamlı bir şekilde yararlanır (4). Aynı zamanda kişiselleştirilmiş bilgiye önem verilir ve sadece belirli bir bilgiyi değil aynı zamanda karmaşık sorunları da ele almak için çözümler üretir. Yapay zekâ teknolojisinin sayısal verileri kategorize etmesindeki gelişmeler, ilaç geliştirme sürecinde devrim yaratmak için kullanılabilir (5).

Yapay zekâ güdümlü araçlar, tahmini zor olan karmaşık moleküllerin yapı ve özelliklerinin tespitinde veya deneysel ilişkilerin kurulamayacak kadar karmaşık olduğu sorunlar için çok uygundur. Bu yüzden yapay zekâ son yıllarda sağlık teknolojileriyle birlikte ilaç sentezinin de içinde olduğu birçok alanlarda kullanılmaya başlanmıştır (6).

Sentez aşamasında uygun olan etki mekanizmasını geliştirmek için laboratuvar ortamında hücre bazlı deneyler yapılır. İlaçların molekül düzeyinden başlayarak birden fazla test yoluyla değerlendirilmesi gerekir. Mekanik olarak, ilaçların sadece hastalık hedeflerine yeterli bağlanma affinitesi göstermeleri değil, aynı zamanda bu hedeflere erişimi sağlamak için çoklu fizyolojik engellere karşı uygun taşınmaları gerekmektedir. Bundan dolayı ilaç sentezinde aşılması zor ve süreci uzatan problemler oluşmaktadır. Günümüzün gelişen teknolojisinin önemli bir parçası olan yapay zekânın yükselişi, ilaç tasarımcılarının karşısına çıkan bu zorluklara potansiyel çözüm üreticisi olarak görülmektedir (7).

Bununla birlikte yapay zekâ algoritmaları, ilaç keşif çalışmalarında, kimyasal sentez, molekül taraması, polifarmasi ve ilacın içindeki etken maddenin konunun yeniden değerlendirilmesi gibi birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzdeki ilaç sentezi aşamasında kullanılan akıllı ilaç modülleri için yapay zekâ tabanlı teknolojiler kullanarak dijital odaklı platformlar geliştirilmiştir (2).

Gelişen bu sistemler sayesinde tıp bilimi de tedaviyi hastaya özgü olarak kişiselleştirmek ve hastalığın önceden engellenmesi konusunda yeni yaklaşımlara yol açmaya başlamıştır. Hastanın gen yapısından dolayı ilaca verdiği cevap farklılıklarının değerlendirilmesi ve

potansiyel yeni ilaç hedeflerini temsil eden hastalıklara duyarlı genlerin tanımlanması yeni bir disiplin olan farmakogenomik tarafından incelenmektedir (8).

Yapay zekânın, süreci hızlandırmak ve maliyeti düşürmekle birlikte kişiselleştirilmiş tıptan faydalanarak hastaların bireysel tedavisi için algoritmalar geliştirilmesi mümkün olabilir. Ayrıca insan genom projesinin tamamlanması da farmakogenetiği destekler. Her birey birbirinden farklıdır ve bu farklılıklar kişilerdeki enzimlerin protein sentezi sırasında oluşturduğu değişikliklerden kaynaklanır. Bu değişiklikler (mutasyonlar) kimi zaman hastalığa kimi zamanda taşıyıcı olmaya sebep olurken bazen de hiçbir zarar vermez. Sağlıklı olduğu düşünülen bireyle hasta bireyin molekül yapısı kıyaslanarak var olan mutasyona uygun ilaç üretimi söz konusu olabilir. Böylece protein yapısı üzerinden kişiye özgü yeni bir ilaç molekülü tasarlanarak tedavi sağlanabilir. Durum böyle olunca da dünya ilaç endüstrisi yapay zekânın katkılarından yararlanmak için büyük finans ayırarak yeni ilaç gelişimine özellikle de kişiselleştirilmiş ilaç tasarımına büyük önem vermektedir (2-9).

## 2. YAPAY ZEKÂNIN İLAÇ SEKTÖRÜNDEKİ TARİHÇESİ

Başlangıçta yapay zekânın önemine göre çok ileri bir fikir olması sebebiyle ve o zamana göre önünün açık olmadığı düşüncesiyle benimsenmemiştir. Günümüzde ise kimyaya uygulanan yapay zekâ algoritmaları, büyük ölçüde ilaç keşfini hızlandırması, maliyetlerin düşürülmesi ve pazarlama süresini azaltma nedeniyle desteklenmektedir. Bununla birlikte, yapay zekânın kimyadaki uygulamaları ilaç keşfi ile sınırlı kalmamıştır (6).

1950'li yıllarda, bilim kurgu sayesinde dünya, yapay zekâyâ sahip robotlar kavramıyla tanıştı. Bu dönemde İngiliz bilim insanı Alan Turing insanların sorunları çözmek için akılla birlikte var olan mevcut bilgiyi kullandığını ve yapay zekânın da matematiksel olasılıklarla aynı şeyi yapacağını savundu. Bu görüşünü 1950 tarihli Computing Machinery and Intelligence başlıklı makalesinde akıllı makinelerin nasıl inşa edileceği ve zekâlarının nasıl test edileceğini mantığı çerçevesinde dile getirdi. Maalesef Alan Turing'in bu düşünceleri yazıda kaldı çünkü 1949'dan önce bilgisa-



yarlar sadece söylenenleri yaparlar komutları ise depolayamazlardı. Ve bu gelişme için gerekli bilgi işlem son derece pahalıydı. Bu yüzden yapay zekânın kıymete değer bir yatırım olduğunu finansman olan kurumlara kanıtlamak gerekiyordu (10).

1956'da yeni bir kavram tanımlayarak John McCarthy tarafından Dartmouth Konferansında "Yapay zekâ" terimi, "akıllı makineler yapma bilimi ve mühendisliği" olarak tanımlandı. McCarthy, büyük bir iş birliği çabası hayal ederek, yapay zekâ üzerine açık uçlu bir tartışma için çeşitli alanlardan üst düzey araştırmacıları bir araya getirdi. Konferans McCarthy'nin beklentilerini tam olarak karşılamasa da, herkes AI'nın gelişebilir ve ulaşılabilir olduğu düşüncesine katıldı. İlerleyen süreçlerde zekâ araştırmasına teşviki sağladığı için bu olayın önemi yadsınamaz derecede büyüktür (10).

Bilgisayarlar daha fazla bilgi depolayabilir ve daha hızlı, daha ucuz ve daha erişilebilir duruma geldi. Bununla birlikte makine öğrenimi algoritmaları gelişti ve hangi algoritmanın hangi sorunun çözümüne uygun olduğu daha kolay kavranmaya başlandı (10).

Yapay zekâdaki bu gelişmeler birçok sektörde olduğu gibi ilaç sektörünü de büyük oranda etkilemiştir. İlaç sektöründeki ilk yapay zekâda gelişmeleri, deneysel değerler alma ve regresyon için bir "tanımlayıcı seti" kullanma fikrini ortaya koynan Hammett'in benzen türevlerinin reaksiyonları için reaksiyon hızlarını ve den-

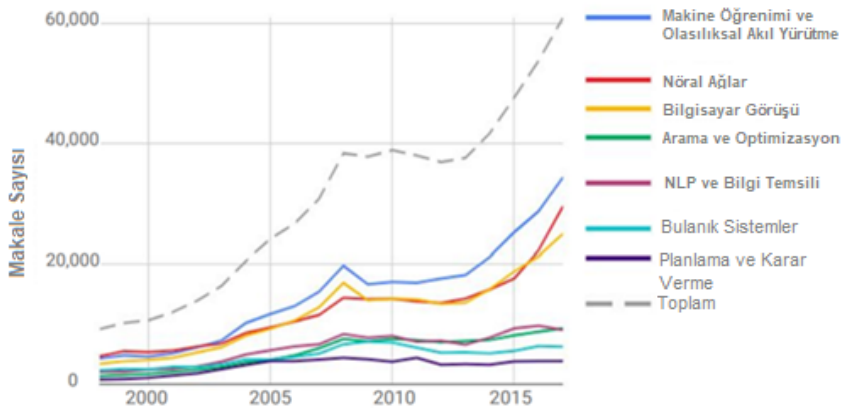
ge sabitlerini birleştiren öncü formülüne kadar gider. Yine ilaç endüstrisinde "Kantitatif Yapı-Etki İlişkilerinin babası" olarak kabul edilen Hansch'in biyoaktif moleküllerin fizikokimyasal ve kantitatif özelliklerinin bilgisayar desteğiyle değerlendirilmesiyle birlikte günümüzde de moleküllerin farmakolojik özelliklerinin tahmin edilmesi ve kimyasal yapıdaki karmaşık modellerin aydınlatması yapay zekâ tabanlı programlarla sağlanabilmektedir (11-12).

Teknolojinin her geçen gün gelişmesi ve var olan bilginin üzerine sürekli olarak yeni bilgi eklenmesi yapay zekâ yaklaşımının da geliştirilmesini gerektirmektedir. Yeni verilerin eklenmesi ve mevcut büyük bir veri boyutu olması AI algoritmalarını derin öğrenmeye dayandırmaktadır (1). Ayrıca yapay zekânın elindeki verilerin insan kaynaklı olduğu ve sonsuz bir güven vermeyeceği unutulmamalıdır. Hukuki ve etik süreçler doğurabileceği gerçeği göz önünde bulundurmalıdır. Bu yüzden de sağlık uzmanlarının kendilerini her daim geliştirmeli ve her bir durumu değerlendirerek hareket etmesi gerekmektedir.

Bir internet sitesi olan Scopus'taki AI hakkında yapılan çalışmalarda artış Şekil 1'de gösterilmiştir. 2014-2017 yılları arasındaki yazılan makalelerin 2010-2014 yılları arasında yazılan makalelere göre daha hızlı yayımlandığı bildirilmiştir. Özellikle makina öğrenimi ve olasılıklara dayalı tahmin yapılmasındaki oranın yıl geçtikçe artışı oldukça belirgindir (12).

Alt kategoriye göre Scopus'taki AI makalelerinin sayısı (1998-2017)

Kaynak: Elsevier



Şekil 1. Yapay zekânın alt yapılarına göre sınıflandırılmış makalelerin 1998-2017 yıllarına göre yayınlanma oranı (12).

Günümüzde yapay zekânın öneminin farkına varıp bu teknolojiyi hayatla özdeşleştirmek oldukça önem arz ediyor. Bu önemin farkında olan Florida Üniversitesi birçok fakültesine olduğu gibi eczacılık fakültesine de yapay zekâyı kullanma olanağı sunuyor. Eczacılık hakkında kalıplaşmış düşünceleri değiştiren teknolojiyle klinik hasta bakımının ilerletilmesine yönelik sorunlara cevaplar buluyor. Araştırmacılar; yeni kanser ilaçları geliştirmek, opioid salgınını durdurmak gibi ülkenin sağlık hizmetleriyle ilgili sorunlara çözüm bulmak için yapay zekâ araçlarını kullanıyor. Üniversitedeki uzmanların bir kısmı hassas tıp için ilaç geliştirmesinde yapay zekâyı kullanırken bir kısmı da anne ve bebek sağlığı için var olan ilaçların güvenilirliğini kontrol etmek için yapay zekâyı kullanıyor. Florida Üniversitesi Eczacılık Fakültesi bünyesinde bulunan 350 milyondan fazla yaşarla ilişkili verilerinin yüksek hızlı yapay zekâ bilgisayarı olan HiPerGator 3.0'ın entegrasyonu ile araştırmaların hızlandırılmasına olanak sağlıyor ve her fırsatı değerlendirmek için en yeni donanıma sahip araçları ve teknolojiyi kullanmaktan geri durmuyorlar. Tüm bunlarla birlikte yapay zekâyı bir fikir ile sınırlandırmayıp öğrencilerine yapay zekâ alanında iş olanakları sunuyor. Amaçları ise en acil durumlarda bile yapay zekâ altyapısını öğrenmiş araştırmacıları en ön safta tutmaktır (13).

### 3. YAPAY ZEKÂNIN GEREKLİLİĞİ

İlaç sektörü, yeni gelişmelerle birlikte süreci hızlandırmayı ve maliyeti azaltmayı aynı zamanda verimliliğin üst seviyeye çıkarılmasını hedeflemiştir (14). Artan yaşlı nüfus, sık karşılaşılan hastalıklar, pandemi ve ilaca erişim zorluğu yapay zekâ uygulamalarının kullanılmasının gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Şimdiye kadar dünyamızda yaklaşık 108 milyar insan yaşamıştır. Bu sayının, yani şimdiye kadar doğan toplam insan sayısının %6,5'ini günümüzün nüfus büyüklüğünü oluşturduğu anlamına gelir (15). TÜİK verilerine göre yaşlı nüfus olarak kabul edilen 65 ve daha üst yaştaki nüfus, 2016 yılında 6 milyon 651 bin 503 kişi iken son beş yılda %24,0 artarak 2021 yılında 8 milyon 245 bin 124 kişi olmuştur. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2016 yılında %8,3 iken, 2021 yılında %9,7'ye yükselmiştir (16). Bu artışla beraber ilaç kullanamama durumları yaşlı popülasyon üzerinde araştırılmıştır.

Artan yaşlı nüfusun ilaç kullanımı ile ilgili ilaçlarını düzenli kullanmama nedenleri üzerine 141 yaşlı kişinin katıldığı bir anket çalışması yapılmıştır. Anket katılan yaşlıların çoğunluğunun ilaçları bittiğinde temin edememeleri, ilaç içmeyi unutmaları veya ilaç saatlerine uyamamaları gibi nedenlerden dolayı ilaç kullanımında sorun yaşadıkları ortaya çıkmıştır. 141 yaşlının katıldığı anket çalışmasının sonucu Tablo 1'de verilmiştir (17).



Şekil 2. Bir ilacın keşfinden pazarlanmasına kadar geçen süreçte yapay zekâ desteği (13).

**Tablo 1.** Bir grup yaşlının ilaç kullanımı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları (17).

İlaçları düzenli kullanmama nedenleri	Sayı	%
İlaç bittiğinde temin edememe	37	26.1
İlaç saatlerine uyamama	30	21.2
Faydasını görememe	7	4.8
Tedaviyi kabul etmeme	18	13.1
İlaçları içmeyi unutma	34	24.0
Tadının kötü olması tabletlerin büyük olması	8	5.9
Ekonomik nedenle alamama	7	4.9
<b>Toplam</b>	<b>141</b>	<b>100</b>

Bu tür olumsuzluklar karşısında ise yapay zekâ, mobil uygulamalar sayesinde ilaç saati hatırlatmada ve tedarik sürecindeki yeni teknolojiler ile ilaç temininin hızlanmasında ve güvenilir olmasında rol alır. 14 dilde tasarlanan mySugr uygulaması, 62 ülkede 1,5 milyon hastaya ulaşan diyabet endüstrisindeki en yaygın mobil sağlık uygulamasıdır (18). Mesela büyük ilaç şirketlerinden biri olan Roche, diyabet yönetimi uygulaması olan mySugr uygulaması ile glikoz ölçüm cihazını eşleştirdi. Böylece uygulama ile şeker hastalarının ilaç kullanım zamanlarını hatırlamaları kolaylaştırılmıştır. Ayrıca uygulamanın oyunlaştırılmış bir teknoloji sistemine sahip olmasıyla kullanıcılar kan şekeri seviyelerine göre uygulamada verilen görevlerini tamamlayarak “diyabet canavarlarını” yeniyorlar (19). Mayer ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada mySugr mobil uygulamasının tedaviyi olumlu yönde desteklediğini bildirmiştir (20).

Blok zincir teknolojisi ile ilaç tanımlanması, doğrulanması, hastaların tedarik zinciri boyunca ilaçları takip edebilmesi ve her bir zincir basamağının bildirimini sağlar. Bunun yanında, akıllı sözleşmeler ve merkezi olmayan depolama uygulaması sayesinde izlenebilir olmasıyla ilaç takip sistemi ile üretimden nihai tüketiciye ulaşınca kadar karşılaşılabilecek problemlere yerinde ve zamanında çözüm imkânı sunmaktadır (21).

Blok zincir tabanlı ilaç tedarik zinciri sayesinde hasta önce istediği ilaç lotunun üretim sürecini başlatmak için yetkili kuruma bir onay talebi gönderir. Talep onaylandıktan sonra, üretici tarafında üretim süreci başlatılır.

Üretici, ilaç lotunun görüntülerini merkezi olmayan bir dosyalama sistemine yükler. İlaç lotu, imalat süreci tamamlandıktan sonra ambalajlanmak üzere distribütöre teslim edilir. Daha sonra dağıtım süreci başlar. Distribütör ilaç lotunu paketler ve paketin bir görüntüsü ortak dosyaya yükler. İlaç lot paketleri eczanelere teslim edildiğinde dağıtım aşaması sona ermiş olur. Tedarik zincirindeki son adımda ise eczane ve hastalar arasındaki etkileşim gerekir. Eczane, hasta tarafından talep edilen ilacı satışını başlatır ve satılan ilaç lotunun bir görüntüsü hastanın gördüğü ortak dosyaya yükler. Sonuç olarak yapay zekânın sağlamış olduğu blok zincir tabanlı uygulamaları sayesinde ilacın tedarik sürecinin izlenmesi şeffaflığı ve güvenilirliği artırır (21).

Bu gelişmelerle birlikte akılcı ilaç kullanımı da sağlanmış olur. Çünkü akılcı ilaç kullanımı; hastalığın tanısı konulduktan sonra hastaya bireysel ihtiyaçlarını karşılayan dozlarda, tedavi için kullanılan ilaçların yeterli zaman diliminde ve en uygun maliyette erişilebilirliğini içerir (22). Yapay zekânın ise bu tanımla hemen hemen örtüşen özellikle olduğu görülmektedir.

Akılcı ilaç kullanımına uyulmaması bilinçsiz antibiyotik kullanımını artırmaktadır. Bu da birçok dirençli bakteri oluşumuna sebep olmaktadır. Bu sorunu çözmek için yapay zekânın derin öğrenme modelinden yararlanarak birçok antibiyotiğe dirençli bakteri türünü öldürebilen yeni bir ilaç geliştirilmiştir (23).

Yapay zekâ (AI), antibiyotik keşif sürecinin bazı bölüm-



lerine daha önceden ilk başlarda yardımcı olmak için kullanılmıştı ancak sıfırdan yani insan varsayımını kullanmadan yepyeni bir antibiyotik tanımlanmamıştı. Ticari adı Halicin (SU-3327) olan antibiyotığın ise araştırmacılar tarafından bakterilere karşı dirençli yapay zekâ ile keşfedilen ilk antibiyotik olduğu bildirilmiştir (24-25).

Laboratuvar testlerinde ilaç, tedavi edilemez olarak kabul edilen suşlarda dahil olmak üzere dünyanın en problemlili hastalığına neden olan tüberküloz bakterilerinin çoğunu öldürdü. İki türde tasarlanmış fare modelindeki enfeksiyonları da temizledi (23-24). Çalışmada kullanılan bilgisayar modelini önemli kılan tasarım ise milyonlarca kimyasal bileşiği birkaç gün içinde tarayabiliyor olması ve mevcut ilaçların mekanizmalarından farklı olarak bakterileri öldüren potansiyel antibiyotikleri seçebiliyor olmasıdır (23).

Son yıllara bakıldığında yeni antibiyotiklerin onaylanmalarında yavaşlamalar olduğu gözlemleniyor. Bunun sebebi yeni mekanizma geliştirmedeki zorluklar ve geliştirilen benzer moleküllerin direnç kazanması olabilir. Dünya genelinde antibiyotiklere karşı gelişen bakteriyel direnç artışı sonucu 2050 yılına kadar yılda on milyon insanın bu sebepten öleceği tahmin ediliyor (23-24).

Termeer Tıp Mühendisliği ve Bilimi Profesörü olan J. Collins, en güçlü antibiyotiklerden biri olduğunu düşündüğü molekülün keşfi sırasında yapay zekâ tabanlı teknolojiden yararlanarak ilaç keşfi için yeni bir platform yaklaşımı geliştirdiklerini söylüyor (23).

İlaç keşifleri için kullanılan in silico taramalı bilgisayar model fikrinde önceden moleküller, bazı kimyasal grupları belirten vektörler olarak tanımlanıyordu. Günümüzde bu durum geliştirilerek molekül tahmininde bulunan vektörle yeni sinir ağları eşleştirilmiş ve otomatik öğrenim sağlanabilmiştir (26).

Yapılan bir çalışmada ise bilgisayar modeli yaklaşık 2.500 molekülü tanımak üzerinde kodlandı. Böylece E. coli'yi öldürmek için gerekli olan kimyasal özellikler tasarlanabildi. Çalışma sonucunda 30 gün boyunca Halicin'e karşı E. coli tarafından bir direnç gelişmediği belirlendi (27).

Bilim insanları daha detaylı araştırmalarla Halicin'in

insan üzerinde kullanımını geliştirmeyi umuyorlar. Ayrıca bu çalışma modelini kullanarak molekülün bakterileri öldürmesini sağlayan kimyasal mekanizmayı öğrenmesiyle yeni ilaçlar tasarlamak için de kullanılabilirliğine inanıyorlar (27).

Yapılan çalışmalardan biri de geçmişte dünya çapında 10.000'den fazla insana enfekte olmuş olan koronavirüsün başka bir çeşidi olan ve 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde beklenmedik bir şekilde ortaya çıkan COVID-19 ile ilgilidir. Pandemiyle birlikte yüksek ölüm oranlarına neden olan bu virüsün önüne geçip salgını engellemek için etkili bir tedavi biçimi arandı. Ancak mevcut bir ilacın geliştirilmesi ya da yeniden etkili bir molekülün keşfedilip piyasaya sürülmesi yıllar sürüyordu (28).

Bu konuda çalışma yapan araştırmacılar ise bu sorunun çözümü olarak mevcut ilacın patojene göre uygun hale getirip yeniden kullanmayı tek yol olarak düşündüler. Bu yüzden ilaç hedef etkileşimlerini ve karmaşık molekül bağlarını doğru tahmin eden yapay zekâ algoritmalarını dikkate alarak Molecule Transformer-Drug Target Interaction (MT-DTI) olarak adlandırılan ilaç-hedef etkileşimini tahmin eden modeli geliştirdiler (28).

#### 4. YAPAY ZEKÂNIN UYGULAMA ALANLARI VE ÖRNEKLERİ

Her zaman teknoloji yanlısı olan ilaç firmaları, ilaçların üretiminden piyasaya sunumuna kadar geçen birçok aşamada hızlı ve pratik oluşuyla birlikte güven de verir (29). Ayrıca yapay zekâ oluşturulan görevleri insanlardan daha hızlı yapabilir ve sürecin işleyişi hakkında farklı bir anlayış sunabilir. Özellikle tekrar ve sayısal analiz gerektiren ayrıntılı işlemlerde yapay zekâ uygulamaları daha hızlı ve daha az hata ile sonuçlanabilir (30).

İlaç şirketlerinin yapay zekâyı seçmelerinin nedeni sürekli olarak yeni verilerden ve deneyimlerden öğrendikçe daha iyi sonuçlar vermek üzere gelişmesidir (29).

Yapay zekânın esnekliği sayesinde molekül keşif ve ilaç geliştirme süreci, üretimi, pazarlaması ve pratik uygulamasına kadar ilaç sektörünün her dalında işlev

görebilir. Böylece ilaç şirketleri, yapay zekâyı temel iş basamaklarına ekleyerek yapılan deneyleri verimli, uygun bütçeli ve sorunsuz hale getirebilir (29).

Yapay zekâ uygulamalarıyla toplanan veri miktarının hesaplanması sağlık alanında da büyük katkılar sağlamıştır. Bunun yanı sıra yapay zekâ uygulamalarının artışı bunların sürekli olarak kullanılmasını da garantilemez. Yapılan bir araştırma da yapay zekâ temelli geliştirilen sistemlerde özellikle gizlilik ile ilgili verilerin korunmasında etik kurallara dikkat edilmesi gerektiği de belirtilmiştir (31).

#### 4.1. Araştırma ve Geliştirme

İlaç geliştirme süreci beş adımdan oluşur. İlk adım keşif ve geliştirmedir. Hastalık etkilerini ortadan kaldırmak için sürece ilişkin bilgiler edinilir hastalığa etkili olabilecek moleküller için test yapılır. Ayrıca molekülün hedef bölgeye ulaşabilmesi için yeni teknolojilerden yararlanır. İlaçların yaklaşık %70'i bir sonraki aşamaya geçer. İkinci adımda ise prelinik araştırmalar yapılarak yeni elde edilen bileşiğin uygunluğuna karar verilir. Üçüncü adımda insan üzerindeki klinik araştırmalarla ilacın güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilir. Dördüncü aşamada FDA (Food and Drug Administration) tarafından kapsamlı bir şekilde incelenen ilacın Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) piyasaya sürülüp sürülmeyeceğine karar verilir ve bunun için 6-10 ay arası gibi bir karar süreci vardır. Son aşamada da pazarlanan ilaçların güvenliği için FDA tarafından izlenir (32).

Bu beş aşamanın tamamı California Biyomedikal Araştırma Birliği tarafından ortalama olarak 12 yıl sürdüğüne karar verilmiştir. Klinik öncesi testlere başlayan ilaçların sadece 5.000'i insan testine girmiş ve bu beş taneden sadece biri insan kullanımı için onaylanmıştır. Ayrıca, yepyeni bir ilaç geliştirmek isteyen şirketlerin ortalama en az 1 milyar ABD Dolarına ihtiyacı vardır (33).

Yapay zekâdaki gelişmeler; ilaç keşfi ve ilacın yeniden işleme süreçlerini kolaylaştırması ve maliyetlerini önemli ölçüde azaltmasıyla birlikte yapay zekâyı ilaç şirketlerinin gözdesi haline getirmiştir. Bu durumun farkında olan her ilaç firması hem maliyeti azaltmak hem de ilaç keşif sürecini basitleştirmek için yapay zekâ algoritmalarını destekleyen araçların kullanımına özen göstermektedir (29).

BenevolentAI ve bunun gibi teknoloji firmaları yapay zekâyı kullanarak birçok molekül seçeneği arasından tedaviye uygun yanıt veren molekülü zamandan tasarruf ederek seçebiliyor (34). Dijital platformların bu denli yarar sağlaması; AstraZeneca, Bayer, Merck, Novartis ve Glaxo Smith Kline (GSK) gibi büyük ilaç şirketlerinin Ar-Ge süreçleri için Exscientia ve Microsoft gibi teknoloji firmalarıyla iş birliği yapmasını sağlıyor (35).

Yapılan projeler sonucu şirketler arası oluşan ortaklıklarda ilaç sektörleri büyük avantaj kazanmakla birlikte şirketler arasındaki liderlik sıralamalarını da ciddi ölçüde değiştiriyor (36). Ayrıca çalışma birliğiyle yapay zekâ kullanımı sadece ilaç sektörü için değil biyoteknoloji kuruluşları için de kazançlı bir yatırım haline geliyor (37). Yapay zekâ girişiminde işbirliği yapan şirketler Şekil 3'te verilmiştir (38).

#### 4.2. AI ile Tanılama-Teşhis

Erken teşhis edilmesi gereken bakteri enfeksiyonları, diyabet, kalp rahatsızlıkları, Alzhemier, vb. hastalıkların belirlenmesinde yapay zekâ tabanlı derin öğrenme modellerinin kullanılması oldukça işe yaramaktadır. Hastalıklı dokunun etrafındaki demografik bilgiler ve boşluklar yapay zeka sayesinde tespit edilebilir. Yapay zekâ tabanlı bilgisayarlarla veriler değerlendirilerek hastalık için optimum tedavi seçenekleri sunabilmektedir (39).

Eski adıyla IBM Watson Health olarak bilinen ve "teşhis ve tedavi uzmanı" olarak gelişen Merative; klinik araştırmalar ve sağlık sektöründeki mevcut verilerle birlikte akıllı sağlık ekosistemleri oluşturan bir şirkettir. Watson, hasat genetiğiyle birlikte hastanın anamnezini değerlendirir daha sonrada kişisel tedavi için bir hipotez oluşturur. Mevcut veri kaynaklarının incelenmesi, tıbbi kayıtların değerlendirilmesi, klinik çalışmalar ve teoride yapılan araştırmaların hepsinin bir havuzda toplanması yapay zekâ ve veri analitiğini sayesinde gerçekleşmektedir (40).

#### 4.3. Antiviral ve Antiinflamatuvar Tedavilerin Birleştirilmesi

Hem Covid-19 hem de şiddetli akut solunum sendromu (SARS), çok ciddi bir inflamatuvar yanıtla kendini gösterir. Bu yüzden antiviral ve antiinflamatuvar tedavileri için kombinasyon çalışmaları yapıldı. BenevolentAI'nin de-



Şekil 3. İlaç şirketleri ve bazı teknoloji firmalarının yeni ilaç geliştirme sürecindeki yapay zeka girişimleri

rin öğrenme tabanlı teknolojisi kullanarak gerekli ilaç hedeflerinin belirlenmesini sağlayan grafiklerle biyolojik yollar arası bağlantı kurulmaya çalışıldı (41-42).

Hücrenin viral enfeksiyonunu inhibe eden bir grup onaylı ilaç araştırıldı (43). Yüksek Janus kinaz (JAK) inhibitörü olan Baricitinib'in klinik testler sonucu şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonlarına karşı kullanılabileceğini belirlendi (44). Yeni bir hastalığa çözüm üretme aşamasında hem antiviral hem de antiinflamatuvar özelliklere sahip olan ilaçların belirlenmesi için tüm onaylı ilaçların affinitesini ve seçiciliğini yeniden incelendi ve sonuçta seçiciliği yüksek olan üç JAK inhibitörü belirlendi. Üçü de Covid-19'lu kişilerde antiinflamatuvar etki göstererek yüksek stokin düzey sonuçlarına karşı etkili oldu. Belirlenen üç aday ilaçtan Baricitinib'in günde bir defa oral yoldan alınması ve yan etki profili göz önünde bulundurulduğunda en iyisi olduğu düşünülüyor. Ayrıca Baricitinib'in JAK'lara olan yüksek affinitesi, antiinflamatuvar etkisi ve avantajlı farmakokinetik özellikleriyle de ön plana çıkıyor (43-45).

Araştırmayı yapan BenevolentAI, Covid-19 için kullanılan antivirallerle Baricitinib kombinasyonlarının vi-

ral enfektiviteyi ve inflamatuvar yanıtını azaltabileceğini söyledi. Ayrıca bu çalışmada kullanılan yapay zekâ güdümlü bilgi grafiğinin kullanımı sonucu daha hızlı yanıt alınarak işi kolaylaştırdığını belirtti (42).

#### 4.4. İlaç Tedavisinin Takibi

Parkinson hastalığındaki titreme düzeyini ölçmek için hastaların motor sinir davranışları geliştirilen bir cihazda tuşlara basış şekil ve süreleri gözlemlenmiştir. Bu süreç sağlık izleme sistemleri ile takip edilmiştir. Elde edilen veriler üzerinde geliştirilen yeni bir derin öğrenme algoritması ile hastalardaki titreme durumlarının frekansı sınıflandırılmış ve motor semptom yoğunluğu gösterilmiştir. Böylece hastalığın ilerlemesinin izlenmesine bağlı olarak tedavinin gelişmesi ve ilaç yan etkilerinin en aza indirilmesi hedeflenmiştir. Araştırma sonucunda, ilacın etkinliği ve hastalık seyrinin ayrıntılı olarak izlenmesiyle yapılan sınıflandırmanın %92,8 oranında doğru olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışma da kullanılan makine öğrenimi sınıflandırma algoritmaları ile geliştirilmiş olan sağlık izleme sistemleriyle gözetimsiz motor sinir verilerinin, ilaçlara verilen tepkinin takibi ve gözetiminde

kullanılmasıyla hastaların tedavide yaşam kalitelerini arttığı belirtilmiştir (46).

#### 4.5. Kişiyi Özel Tedavi

Kişiselleştirilmiş tıp, insanın sağlık durumunun korunması veya hastalığın ilk evrelerinde erken müdahale için hastaya uygun olarak optimize edilmiş ilaç tedavilerinin uygulamasıdır. Her insanın birbirinden farklı olması sebebiyle hastalığın başlangıcı, süreci ve ilaca verdiği tepki bireyseldir (8).

Toplumlardaki farklı gen profillerinden yararlanarak klinik çalışma tasarımları yapay zekâ ile eşleştirilebilir. Yapay zekâ algoritmasının veri tabanına girilen verilerle dünya çapındaki kanser hastalarını klinik çalışmalarla optimizasyon otomatik hale getirilebilir. Ayrıca hastanın yaşam öyküsünün incelenmesi ve genetik taramalarla kişiyi özgü yeni bir ilaç molekülü tasarlanması ve geliştirilmesi mümkün olabilir (36). Bu çalışmaların teoride olmasıyla birlikte gelecek vadeden en önemli öğelerinden biri olması sebebiyle ilaç endüstrisinin özellikle yapay zekâ kullanarak kişiselleştirilmiş ilaç tasarımına büyük finans ayırması kaçınılmaz olacaktır.

Korede yapılan bir çalışmada Technology Acceptance Model (TAM) kullanılarak tasarlanan, evde bakım hizmeti sağlayan bir robotla; hastaların aktivitelerini, zevk aldıkları alanları, beraber yaşadığı kişi sayısı gibi faktörleri göz önünde tutarak kişinin yaşam kalitesini arttırmaya yönelik hizmet vermesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada yer alan hasta ve hasta yakınları takip edilerek robot ile geçirilen süre içerisinde elde edilen bulgular değerlendirilmiş ve sağlıklı yaşamı nasıl etkilediğine bakılmıştır. Çalışma sonucunda robotun kişiyi özgü davranması ve kullanımının kolay olması gibi faktörlerin ön plana çıktığı görülmüştür (47-48-49).

#### 5. SONUÇ

Teknolojideki gelişmelerin artışı yapay zekâyı da etkilemiş ve bugüne kadar birçok alanda hızla etkisini göstermiştir. İlaç sektörü de yapay zekânın derin öğrenme yöntemlerini kullanarak bundan payını almıştır. Sonuçta pahalı, uzun ve karmaşık bir süreç olan ilaç keşfi; yapay zekâ sayesinde hızlandırılmış ve verimliliğini pozitif yönde etkilemiştir (36).

Dünyada pandemiye sebep olan Covid-19 virüsü, sağlıkçılar için hızlı bir ilaç arayışı içine girmesine sebep olmuştur. Bu da ilaç sektörünün yapay zekâyı daha çabuk benimsenmesini sağlamıştır. Sektörün zamanla yarışı yenilikler üretme gerekliliğini doğurmuş ve yatırımcılar her zamankinden daha fazla dijital nitelikli projelere yönelmişlerdir (50).

Japonya'daki Sumitomo Dainippon Pharma ve Birleşik Krallık'taki Exscientia şirketlerinin yapay zekâ algoritmaları kullanılarak DSP-1181 molekülü geliştirilmiştir. Yapay zekâ kullanılarak oluşturulan bu ilaç Obsesif-Kompulsif Bozukluğun (OKB) tedavisi için Faz I klinik denemelerine girmiştir. Çoğu ilaç ortalama 14 yıl süren bir birikim sonucu keşfedilirken firmalar kullandıkları teknik keşifsel araştırma aşamasını 12 ayın altında tamamladıklarını söylemektedir. Hatta Exscientia'nın immüno-onkoloji ajanı olan EXS-21546 ise yapay zekâ ile tasarlanan ve sekiz ayda keşfedilen ilk moleküldür. Exscientia'nın, yeni nesil yapay zekâ destekli ilaç keşif platformu toplamda üç ilaç keşfetmiştir (51-52).

Exscientia'nın keşfettiği üçüncü molekül DSP-0038, Alzheimer hastalığı psikozunun tedavisi için ABD'de Faz I klinik deneylerine Mayıs 2021'de girmiştir (53).

Bir molekülün keşfedilmesinden ilaç olarak piyasaya sürülmesine kadar geçen süre 10-12 yıl sürer. Yapay zekânın geliştirme sürecini hızlandırması ve maliyetleri düşürmesi beklenmektedir.

Keşif aşamasındaki böylesine ciddi bir süreç azalması ortaklık kuran şirketlere yarar sağlamakla birlikte hastalar için de büyük bir umut kaynağı olmaktadır (54).

Bu değişiklik aynı zamanda ilaç endüstrinin genişlemesine yol açabilecektir (55).

Yapay zekâ var olan her bir alandaki mesleklere işlerinde büyük bir erişim kolaylığı sağlamaktadır. Farmasötik ürünlerin antibiyotik, antiviral, antikanser gibi farklı etkilere yönelik etkinlikleri araştırılarak yeniden kullanılmalarının yolu açılarak ilaçların yeni kimyasal bölgelerinin keşfi sağlanabilir. Böylece milyonlarca insanın ölümüne sebep olan ve henüz tedavisi bilinmeyen pek çok hastalığın da tedavisi gerçekleştirilebilir (56, 57, 58).

Yapay zekânın gelecekte mesleklerin yerini alması



beklenirken hastayla temas gerektiren eczacılık sektörünün bazı alanlarında ise bu konu tartışmaya açıktır. Ancak hukuki ve etik kurallar çerçevesinde kullanıldığı yapay zekâ teknolojisi toplum adına yarar sağlamaktadır. Gelişen teknoloji, artan nüfus ve insanoğlunun ihtiyaçları ile birlikte yapay zekâ dünyayı giderek değiştirmekte ve değiştirmeye devam edecektir.

**Received/Geliş Tarihi:** 21.08. 2023

**Accepted/Kabul Tarihi:** 20.04.2024

## Kaynaklar

1. Çelik İN, ARSLAN FK, Tunç R, YILDIZ İ. İlaç Keşfi ve Geliştirilmesinde Yapay Zekâ. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*; 2021;45(2):400-427.
2. Vijayan RSK, Kihlberg J, Cross JB, Poongavanam V. Enhancing preclinical drug discovery with artificial intelligence. *Drug Discovery Today*; 2022;27(4):967-984.
3. Akalın B, Veranyurt Ü. Sağlıkta Dijitalleşme ve Yapay Zekâ. *SDÜ Sağlık Yönetimi Dergisi*; 2020;2(2):128-137.
4. İnce H, İmamoğlu SE, İmamoğlu SZ. Yapay Zekâ Uygulamalarının Karar Verme Üzerine Etkileri: Kavramsal Bir Çalışma. *International Review of Economics and Management*. 2021;9(1):50-63.
5. Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discovery Today*; 2019;24(3):773-780.
6. Apell P, Eriksson H. Artificial intelligence (AI) healthcare technology innovations: the current state and challenges from a life science industry perspective. *Technology Analysis & Strategic Management*. 2023;35(2):179-193.
7. Lo YC, Ren G, Honda H, Davis KL. Artificial intelligence-based drug design and discovery. *Cheminformatics and its applications*. (2019).
8. Tekpınar L, Erdem R. Kişiselleştirilmiş Tıp ve Genom Araştırmalarının Sağlık Çıktıları Bağlamında Değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*; 2019; 22(4):843-862.
9. Zhang Y, Luo M, Wu P, Wu S, Lee TY, Bai C. Application of Computational Biology and Artificial Intelligence in Drug Design. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 5;23(21):13568. doi: 10.3390/ijms232113568.
10. Anyoha R. The History of Artificial Intelligence [internet]. Special edition on artificial intelligence; [cited 2017 Aug 28]. Available from: <https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2017/history-artificial-intelligence/>
11. Yang X, Wang Y, Byrne R, Schneider G, Yang S. Concepts of artificial intelligence for computer-assisted drug discovery. *Chemical reviews*. 2019;119(18):10520-10594.
12. Steering Committee; Shoham Y, Perrault R, Brynjolfsson E, Clark J, Manyika J, Niebles J, Partnership L, Echemendy J, Grosz B, and Project Manager: Bauer Z. Artificial Intelligence Index, Annual Report 2018: [cited 2023 Apr 5]. Available from: [https://hai.stanford.edu/sites/default/files/2020-10/AI\\_Index\\_2018\\_Annual\\_Report.pdf](https://hai.stanford.edu/sites/default/files/2020-10/AI_Index_2018_Annual_Report.pdf)
13. Artificial Intelligence / Powering The Future Of Pharmacy. College of Pharmacy University of Florida [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://pharmacy.ufl.edu/research/artificial-intelligence-empowering-the-future-of-pharmacy/>
14. How to Reduce Costs and Increase Efficiency in Drug Development [internet]. Simbec-Orion; 2022 [cited 2023 Apr 18]. Available from: <https://www.simbecorion.com/how-to-reduce-drug-development-costs/>
15. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina, E. World population growth. *Our world in data*. 2013.
16. Türkiye İstatistik Kurumu [internet]: [cited 2022 Sep 7] Available from: <https://data.tuik.gov.tr/>
17. Demirbağ BC, Timur M. Bir grup yaşlının ilaç kullanımı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2012;11(1):1-8.
18. Debong F, Mayer H, Kober J. Real-World Assessments of mySugr Mobile Health App. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(S2):235-240. [doi: 10.1089/di-a.2019.0019S2-35]
19. Mirzaei A. Eczacılıkta Dijital Dönüşüm [Internet]. *Yesil Science*. Available form: <https://www.yesilscience.com/digitalization-in-pharmacy/>
20. Mayer H, Bankosegger RP, Kober J. Sustainable improvement in quality of blood glucose control in users of mySugr's integrated diabetes management solution. *Diabetes*. 2019;68(Supplement\_1):953-P.
21. Ayhan E, Aytakin M, Güvener H. Türkiye'de İlaç Tedarik Zincirinde Kullanılan İlaç Takip Sistemi ile Blok Zincir Tabanlı İlaç Tedarik Zinciri Uygulamalarının Karşılaştırılması. 7th International Istanbul Scientific Research Congress;2021 Dec 18-19. *Journal of Transportation and Logistics* 2021;6(2):177-195.
22. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Akılcı İlaç Kullanımı [internet]. Available form: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanari/ilac/akilci-ilac-kullanimi> [cited 2023 Sep 7].
23. Trafton A. Artificial intelligence yields new antibiotic. MIT News Office [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 13]. Available from: <https://news.mit.edu/2020/artificial-intelligence-identifies-new-antibiotic-0220>
24. Marchant J. Powerful antibiotics discovered using AI. *Nature* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 13]. Available from: doi:<https://doi.org/10.1038/d41586-020-00018-3>
25. Higashihira S, Simpson SJ, Collier CD, Natoli RM, Kittaka M, Greenfield EM. Halicin Is Effective Against Staphylococcus aureus Biofilms In Vitro. *Clin Orthop Relat Res*. 2022;480(8):1476-1487.
26. Jayatunga MKP, Xie W, Ruder L, Schulze U, Meier C. AI in small-molecule drug discovery: a coming wave? *Nature; Nature Reviews Drug Discovery*. 2022;21(3):175-6.
27. Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, et al. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell*. 2020;180(4):688-702.e13.
28. Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (2019-nCoV), Wuhan, China through a drug-target interaction deep learning model [internet]. *bioRxiv*; 2020 [cited 2022 Nov 13]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020>

- 20.01.31.929547v1.article-metrics
29. Kirkpatrick P. Machine learning for small molecule drug discovery in academia and industry. *Nature; biopharmadealmakers*. 2023;3:100056.
30. S. Sarwar et al., Physician perspectives on integration of artificial intelligence into diagnostic pathology. *npj Digital Medicine*. Scripps Research Translational Institute, *npj Digital Medicine* 2019;2(1):28.
31. Sharma M, Savage C, Nair M, Larsson I, Svedberg P, Nygren, JM. Artificial Intelligence Applications in Health Care Practice: Scoping Review. *Journal of Medical Internet Research*, 2022;24(10):e40238.
32. The Drug Development Process [internet]. U.S. Food and Drug Administration 2018 [cited 2022 Nov 13]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
33. New Drug Development Process [internet]. California Biomedical Research Association [cited 2022 Nov13]. Available from: <https://ca-biomed.org/wp-content/uploads/2020/08/FS-DrugDevelop.pdf>
34. Uçar Ö. İlaç Devleri Yapay Zekâ Şirketleriyle Birlikte Çalışıyor [internet]. *Tek Düz Dijital* 2018 [cited 2022 Nov 13]. Available from: <https://tekdozdijital.com/yapay-zekâ-ilac/>
35. Schuhmacher A, Gatto A, Kuss M, Gassmann O, Hinder M. Big Techs and startups in pharmaceutical R&D - A 2020 perspective on artificial intelligence. *Drug Discovery Today*. 2021;26(10):p2226-2231.
36. Altinel S. Yapay Zekâ ve Ar-Ge [internet]. *Pharmaworld 2021* [cited 2022 Nov 13]. Available from: <https://pharmaworlddergi.com/?p=841>
37. Kulkov I. The role of artificial intelligence in business transformation: A case of pharmaceutical companies. *Technology in Society*. 2021;66:101629.
38. AI in pharma Top five applications [internet]: *Netscribes*, 08 Sep, 2020 Available from: <https://www.netscribes.com/ai-in-pharma-applications/>
39. Kumar Y, Koul A, Singla R, Ijaz MF. Artificial intelligence in disease diagnosis: a systematic literature review, synthesizing framework and future research agenda. *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing*, 2022;1-28.
40. Merative [internet]. Wikipedia. [cited 2022 Nov 16] Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Merative>
41. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(4):400-402.
42. Brackley P. Benevolent AI analyses approved drug as potential Covid-19 treatment [internet]. *Cambridge Independent*; 2020 [cited 2022 Nov 13]. Available from: <https://www.cambridgeindependent.co.uk/business/benevolentai-analyses-approved-drug-as-potential-covid-19-treatment-9102147/>
43. Schultz MB, Vera D, Sinclair DA. Can artificial intelligence identify effective COVID-19 therapies? *EMBO Molecular Medicine*. 2020; 12: e12817.
44. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *The Lancet*. 2020;395.
45. Allawi, SH, Farman, MS, & Abdulkareem, NH. A comparative study between recurrent miscarriages resulting from thyroid dysfunction and autoimmune diseases in the first trimester of pregnancy. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022;13(1):1843.
46. Pedrosa TÍ, Vasconcelos FF, Medeiros L, Silva LD. Machine learning application to quantify the tremor level for parkinson's disease patients. *Procedia computer science*. 2018;138:215-220.
47. Thadatharntip W, Vongurai R. Artificial Intelligence Healthcare: An Empirical Study on Users' Attitude and Intention to Use toward a Personal Home Healthcare Robot to Improve Health and Wellness Conditions in Bangkok. Thailand. *UTCC International Journal of Business & Economics*, 2020;12(1):3-25.
48. Feride Eşkin Bacaksız, Metin Yılmaz, Kalbinur Ezizi, Handan Alan. Sağlık Hizmetlerinde Robotları Yönetmek Managing Robots in Healthcare. Sayı:3, Cilt:7, Yıl:2020
49. Betül Akalın, Ülkü Veranyurt. Sağlık Hizmetleri ve Yönetiminde Yapay Zekâ Artificial Intelligence in Health Services and Management. Sayı:1, Cilt:5, Yıl: 2021
50. Gandla K, Reddy KTK, Babu PV, Sagapola R, Sudhakar P. A review of artificial intelligence in treatment of Covid-19. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022;13(01)254-264
51. Parkins K. Exscentia's third AI-discovered molecule to enter trials [internet]. *Clinical Trials Arena*; 2021 [cited 2022 Nov 13]. Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/exscentias-third-ai-discovered-molecule-to-enter-trials/>
52. Sumitomo Dainippon Pharma and Exscentia Joint Development New Drug Candidate Created Using Artificial Intelligence (AI) Begins Clinical Study [internet]. *Sumitomo Dainippon Pharma Co. Ltd. and Exscentia Ltd.*; 2020 [cited 2022 Nov 13]. Available from: [https://exscentia.cdn.prismic.io/exscentia/af0c-7de4-e2ed-4526-b2a3-a26735ea8bf5\\_Press+release\\_30012020\\_E.pdf](https://exscentia.cdn.prismic.io/exscentia/af0c-7de4-e2ed-4526-b2a3-a26735ea8bf5_Press+release_30012020_E.pdf)
53. Wills, T. AI drug discovery: assessing the first AI-designed drug candidates to go into human clinical trials [internet]. *CAS*; 2022 [cited 2022 Nov 13]. Available from: <https://www.cas.org/resources/cas-insights/drug-discovery/ai-designed-drug-candidates>
54. Farghali H, Canová NK, Arora M. The potential applications of artificial intelligence in drug discovery and development. *Physiological Research*. 2021;70(4):715-722.
55. Burki T. A new paradigm for drug development. *The Lancet Digital Health*, 2020;2(5):226-227.
56. Shazai A, How artificial intelligence is revolutionising drug design [internet]. *Varsity*; 2022 [cited 2023 May 8]. Available from: <https://www.varsity.co.uk/science/23527>
57. Melo MCR, Maasch JRMA, Fuente-Nunez C. Accelerating antibiotic discovery through artificial intelligence. *Communications Biology*. 2021;4:1050.
58. Jayatunga MKP, Xie W, Ruder L, Schulze U, Meier C, AI in small-molecule drug discovery: a coming wave?. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):175-176.



# Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-1 Alfa'nın Doğası ve İnsan Biyolojisindeki Rolü

## The Nature of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha and Its Role in Human Biology

Nurettin Onur KUTLU<sup>1</sup>, İlhan YAYLIM<sup>2</sup>

NOK: 0000-0002-3306-6570 İY: 0000-0003-2615-0202

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağırcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Merkezi, Moleküler Tıp Bilim Dalı, İstanbul-Türkiye

### Öz

*Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha*, oksijen seviyelerine karşı hücrel yanıtta merkezi bir rol oynayan kritik bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1 $\alpha$ , ökaryotlar ve tüm omurgalı/omurgasız canlıların tümünde oksijensiz ortamda hücrel düzeyde adaptasyon sağlanmasında görevlidir. On beş kromozomda yüzden fazla gene bağlanma noktaları olduğu belirlenmiştir. Metabolizma, anjiyogenez, hematopoez, epitel hücrelerinin çoğalması ve göçü, eritropoez, bağışıklık, inflamasyon, kanser, epigenetik düzenlenme, apoptosis ve oto-fajide kritik bir rol oynar. Bu derlemede, HIF-1 $\alpha$ 'nın yapısı, düzenlenmesi ile hipoksi, yangı, yaralanma, iskemi ve kanser gibi patolojik süreçlerle olan etkileşimlerini son bilimsel gelişmeler ışığında sunmayı amaçlıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** HIF-1 alfa, hipoksi, anjiyogenez, metabolizma, yangı, kanser, iskemi

### Abstract

Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) is a critical transcription factor that plays a central role in the cellular response to oxygen levels. HIF-1 $\alpha$  is involved in cellular adaptation to hypoxia in eukaryotes and all vertebrates and invertebrates. More than a hundred gene binding sites have been identified on fifteen chromosomes. It plays a critical role in metabolism, angiogenesis, hematopoiesis, proliferation and migration of epithelial cells, bone metabolism, erythropoiesis, immunity, inflammation, cancer, epigenetic regulation, apoptosis and autophagy. In this review, we aim to present the structure and regulation of HIF-1 $\alpha$  and its relationship with pathological processes such as hypoxia, inflammation, injury, ischemia and cancer in the light of recent scientific developments.

**Keywords:** HIF-1 Alpha, hypoxia, angiogenesis, metabolism, inflammation, cancer, ischemia.

### Giriş

HIF-1 alfa, Genomun yaklaşık %1,0-1,5'i hipoksi tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir ve hipoksi ile indüklenebilir faktör -1alfa bu genlerin çoğunu modüle eden transkripsiyon faktörüdür(1); vücudun doku hipoksisine yanıt olarak düşük oksijen koşulları altında aktive olur. Farklı sistemler arasında karmaşık bir mekanizmayı yürüten bir transkripsiyon faktörüdür (2).

HIF-1 $\alpha$ 'nın doku oksijenlenmesi üzerine düzenleyici etkisi dışında damar yapılanması, kan elemanlarının üretilmesi, epitel hücrelerinin çoğalması ve göçü, böbreklerde eritropoetin sentezi, glikoz metabolizması, hücrel bağışıklık, yangı, kanser, otofaji, apoptozis ve epigenetik düzenlenmeler gibi pek çok hususta anahtar bir görev üstlenir (2-10).

Bu derlemede, hücrel hayatta kalımı ve pek çok hastalığın gelişiminde kritik bir öneme sahip olan HIF-1 alfa'yı

biyolojik yapısı, temel işlevlerini son bilimsel gelişmeler çerçevesinde bilim insanlarının dikkatine sunmayı amaçladık. Böylelikle HIF-1 sinyal yolunun daha iyi anlaşılması ile ilerde daha etkili ve güvenilir hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olmayı umuyoruz.

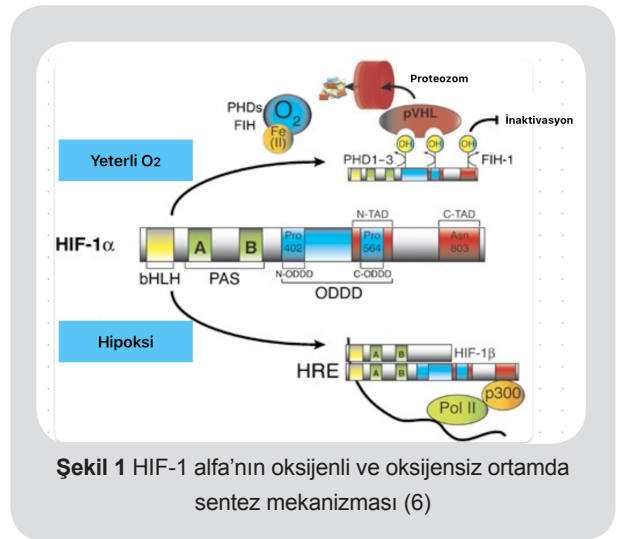
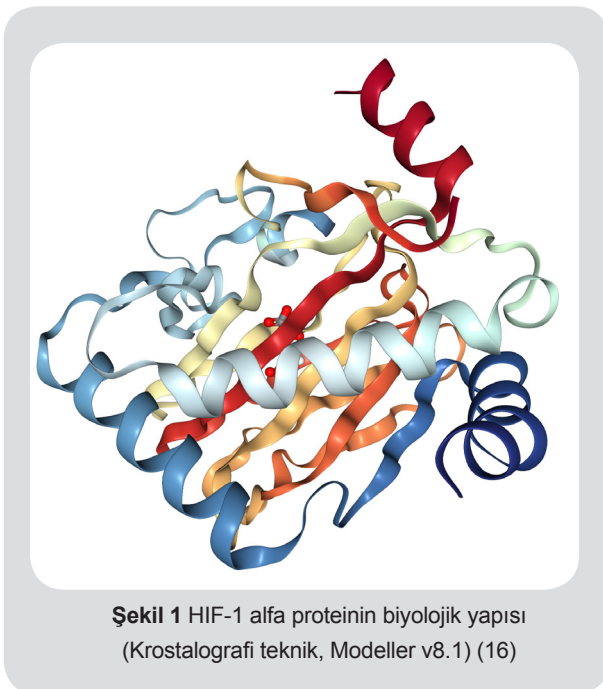
### HIF-1 $\alpha$ 'nın Yapısı ve Düzenlenmesi:

HIF'ler üç üyeli bir ailedir ve O<sub>2</sub>'ye duyarlı bir  $\alpha$ 'dan oluşan heterodimerlerdir. alt birimleri (11) ve O<sub>2</sub>'ye duyarlı olmayan alt birimi HIF-1 $\beta$ 'dir. HIF-1 $\alpha$ , HIF'lerin en iyi karakterize edilmiş izoformudur ve HIF'ler hakkındaki mevcut bilgilerin çoğu yapısı ve bu transkripsiyonel faktörlerin düzenlenmesi ile ilgili çalışmalara dayanmaktadır (12). Memeli HIF-1 $\alpha$  ve daha az ölçüde HIF-2 $\alpha$ . HIF-1 $\alpha$ , 120-kDa'lık bir polipeptit alt birimidir, 91- ila 94-kDa polipeptit alt birimi olan HIF-1 $\beta$  ile heterodimerize olarak transkripsiyon faktörü HIF-1'i oluşturur (13). HIF-1 ve HIF-2 ile



karşılaştırıldığında, HIF-3 hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Bu kısmen birden fazla HIF-3 varyantının varlığından kaynaklanmaktadır. Bu HIF-3 varyantlarının varlığı, HIF-3 işlevlerinin aydınlatılmasını çok zorlaştırmıştır. Tam uzunluktaki HIF-3 proteininin oksijenle düzenlenen bir transkripsiyon aktivatörü olarak işlev gördüğüne ve hipoksiye yanıt olarak transkripsiyonel programı aktive ettiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Birçok HIF-3 hedef geni tanımlanmıştır. Bazı kısa HIF-3 varyantları HIF-1/2 eylemlerinin baskın-negatif düzenleyicileri olarak hareket ederken, diğer HIF-3 varyantları ortak HIF- için rekabet ederek HIF-1/2 eylemlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (14).

HIF-1 alfa, hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyen ve hipoksiye yanıt elemanı (HRE) içeren bir transkripsiyon faktörüdür. Sekiz yüz yirmi altı amino asitten oluşan büyük biproteindir. Yapısal olarak temel (15) ve Per-ARNT-Sim olmak üzere iki DNA bağlanma alanı içerir. HIF-1 alfa'nın N-terminal bölgesindeki temel bölge, DNA'ya sarmal-halka-sarmal yapıda bağlanır. Adını içerdığı bazik, heliks-halka-heliks motiflerinden alan bu bölge, HIF-1β ile dimerleşme ve DNA'ya bağlanmada görevlidir (3, 12) (Şekil 1) (16). HIF-1α'nın yapısal olarak düzenlemesi özellikle post-translasyonel gerçekleşir(4).



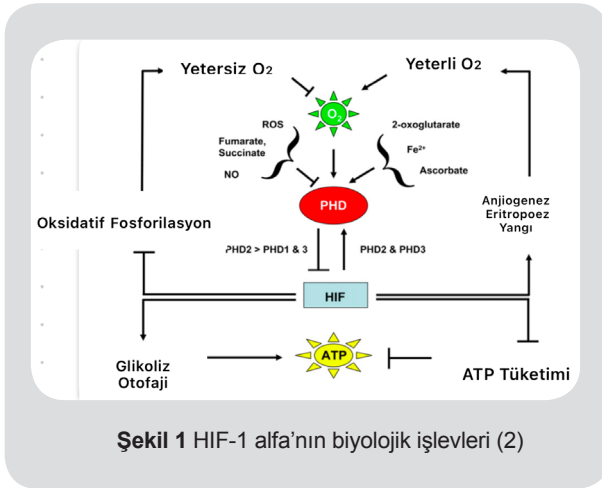
HIF işlevlerinin düzenlenmesinde birçok aracı protein görev alır. HIF-1 alfa, oksijene bağımlı prolin hidroksilasyonu ve ardından VHL aracılı ubiquitinlenme yoluyla düzenlenir (17-24) (Tablo 1)(3). HIF-1 alfa, düşük oksijenli ortamda stabil hale gelerek HIF-1β ile heterodimer oluşturur ve hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Normal oksijen koşullarında, prolin hidroksilaz alanı proteini (PHD'ler), HIF-1α'yı hedefleyerek proteazomal parçalanma için hidroksillenir. Hipoksi, PHD aktivitesini baskılar, HIF-1α'nın istikrarını sağlar. Ayrıca, HIF-1α'nın işlevleri Von Hippel-Lindau (23) protein ve oksijen algılama kompleksi gibi faktörler tarafından düzenlenir (Şekil 2) (6).

HIF-1 alfa proteininin bu yapısal özellikleri, hedef genlerin transkripsiyonel düzenlenmesindeki kilit rolünü belirler. Özellikle hipoksi koşullarında aktif hale gelen bu transkripsiyon faktörü, hücrenin oksijenli ortamda dengesini korumak için pek çok farklı geni uyarır; on beş kromozomda yüzden fazla gene bağlanma noktaları olduğu belirlenmiştir (4, 9, 25). Bu hedef genlerden belli başlı bazıları: Vasküler endotelial büyüme faktörü (23), glikoz taşıyıcı 1 (26), eritropoetin, serin/treonin kinazlar (PLK1, PLK3), laktat dehidrojenaz A, serin biyosentazdır (3, 4, 6-10, 25).

**HIF-1'in Transkripsiyonel Aktivasyon Mekanizması:** HIF-1, hedef genlerinin transkripsiyonunu hipoksiye yanıt olarak uyarıcı ve baskılayıcı etkileşimler yoluyla düzenler.

HIF-1'in beta alt birimleri yüksek oranda korunur ve hücre çekirdeğinde stabilize olur. Düşük oksijen koşul-





Şekil 1 HIF-1 alfa'nın biyolojik işlevleri (2)

ları altında, HIF- $\alpha$  alt birimlerinin proteazomal bozunması durdurulur, alfa alt birimleri stabilize edilir ve çekirdeğe aktarılarak HIF- $\beta$ 'ya bağlanmasına izin verilir. Beta alt birimleri 1 $\alpha$  alt birimlerine bağlandığında, kompleks HIF-1 transkripsiyon faktörünü oluşturur. Ayrıca, beta alt birimleri 2 $\alpha$  alt birimlerine bağlandığında HIF- 2'yi oluşturabilir. HIF- $\alpha/\beta$  stabilizasyonu sağlandıkça, bu transkripsiyon faktörü transkripsiyonel işlevini gösterecek ve çeşitli hedef genleri düzenleyecektir (27).

HIF-1'in transkripsiyonel aktivasyonu şu şekilde gerçekleşir:

1. HIF-1 alfa ve HIF-1 $\beta$  alt birimleri, hipoksi koşullarında heterodimer oluşturur (6, 8).
2. HIF-1 dimer, hedef genlerin promotör bölgelerindeki hipoksiye yanıt elementlerine (HRE) bağlanır (4).
3. HIF-1'e, transkripsiyonel yardımcı aktivatörler bağlanır: p300 ve CBP gibi koaktivatörler histon asetiltransferaz aktivitesi gösterir (6, 10).
4. RNA Polimeraz II ve yardımcı transkripsiyon faktörlerini çağırır (10).
5. Hedef genlerde transkripsiyonu gerçekleştirilir (10).

HIF-1 ayrıca bazı transkripsiyon faktörlerini baskılayarak da (NOTCH gibi) hedef gen ekspresyonunu dolaylı olarak düzenler (8).

Halen HIF-1 yolu üzerinden kanser, iskemi, yara iyileşmesi gibi patolojik süreçler için ilaç araştırmaları yoğun olarak devam etmektedir. Deneysel olarak, HIF baskılayıcı bazı maddelerin fare tümör modellerinde anjiyogenez ve büyümeyi durdurduğu gösterilmiştir (28-30). Ancak

elde mevcut potansiyel ilaçların, sistemik yan etkileri, klinik çalışma yetersizlikleri gibi nedenlerle tedavide kullanımları henüz bulunmamaktadır (28-31) (Tablo 2) (4).

### HIF-1 $\alpha$ 'nın Biyolojik İşlevleri:

HIF-1 $\alpha$ , oksijensiz ortamda hücrel yanıt, damar gelişimi, glikoz metabolizması, yangı, eritropoez ve hücre ile ilgili genlerin gen ifadesinde yer alır (Şekil 3) (2). Bu proteinin işlevleri arasında en temel ve en çok bilinen fonksiyonu hipoksik ortamda hücrel adaptasyonu sağlama görevidir.

**1. Düşük Oksijenli Ortamda Hücrel Yanıt:** HIF-1 alfa proteininin aktivitesi, hücrel oksijen seviyesine bağlı olarak sıkı bir şekilde düzenlenir. Bununla birlikte, moleküler seviyede oksijen düzeylerinin nasıl bu kadar hassas algılanabildiği halen açıklık kazanmamıştır (2).

Dokuda oksijen normal düzeylerdeyken PHD enzimi sayesinde HIF sentezini baskılanmış durumdadır. Bu enzimler oksijen bağımlı olup HIF baskılayıcı etkilerini HIF-1 alfa'daki prolin rezidülerini hidroksiprolin'e dönüştürerek gösterir. Normal fizyolojik oksijen seviyelerinin varlığında, HIF- $\alpha$  alt birimleri, PHD'ler tarafından oksijene bağlı bozunma alanı içindeki spesifik prolin kalıntıları üzerinde hidroksillenir. HIF- $\alpha$ 'nın hidroksillenmiş formu daha sonra 26S proteazom tarafından ubiquitinasyon ve degradasyon için HIF-1/2/3 $\alpha$ 'yı hedefleyen von Hippel Lindau proteini tarafından tanınır. Bununla birlikte, düşük oksijen varlığında, PHD'ler inaktiftir ve HIF- $\alpha$  artık parçalanmaz, birikmesine ve hipoksi yanıt elemanı içeren genleri aktive ettiği çekirdeğe taşınmasına izin verir. Hidroksilasyon sonrası von Hippel-Lindau (VHL) tümör baskılayıcı protein, HIF-1 alfa'yı tanır ve ubiquitinlenmesini sağlar (11). Ubiquitinlenen HIF-1 alfa 26S proteozomlar tarafından parçalanır (3, 10, 32).

Hipoksi durumunda ise PHD inaktif olur; hidroksilasyon gerçekleşmez ve HIF-1 alfa protein kararlı hale gelir. Kararlı HIF-1 alfa, çekirdeğe yer değiştirir ve HIF-1 $\beta$  ile heterodimer oluşturarak transkripsiyonel aktivasyona neden olur (10, 14).

Hipoksik koşullar altında, oksijene bağlı PHD1, -2 ve -3 enzim aktivitesinin inhibisyonu, HIF-1 $\alpha$ 'nın ubiquitin-proteazom yolu ile parçalanmasıyla sonuçlanır. HIF-1 $\alpha$  birikir ve HRE'ye bağlanan heterodimerik bir kompleks oluşturmak üzere ARNT'ye bağlandığı çekirdeğe transloke olur. Böylece, hedef genlerin transkripsiyonu, promotör bölge



DNA replikasyonunu kolaylaştırarak. Aracılığıyla fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) veya Ras/MAPK yolağı, çeşitli büyüme faktörleri ve bunların ilgili reseptörleri hipoksiye karşı hücrel tepkiler ve aşağıdakilerin ifadesini düzenler HIF-1 $\alpha$  (34).

HIF-1 alfa, VEGF, PDGF, Ang-2 gibi anahtar anjiyogenik faktörlerin gen ifadesini doğrudan düzenleyerek yeni damar oluşumunu uyarır (5, 25, 30, 35, 36). Vasküler endotelial büyüme faktörü (23), HIF-1'in en önemli hedef proteinlerinden biridir. HIF-1, VEGF promotör bölgesindeki HRE'ye bağlanarak gen ifadesini artırır. Böylelikle hipokside damar oluşumu teşvik eder (25, 36).

Kanser hücrelerinde anjiyogenezi ve tümör büyümesi aşırı HIF-1 alfa aktivitesi ile ilişkilidir (25). Kanser hücrelerinde aşırı HIF-1 aktivasyonu, VEGF üretimini uyararak tümör anjiyogenezi neden olur. Yeni damar oluşumu, tümör büyümesi ve metastazı için gereklidir (29).

**3. Metabolik Düzenlenme:** HIF-1 $\alpha$ , hipoksik ortamda hücrelerin metabolik olarak yeniden programlanmasında hayati bir rol oynar. HIF-1 alfa, hücrel glikolizi uyararak, hipoksi ortamında anerobik glikolizle ATP üretimini sağlar(37). Anaerobik glikolizde, glikoz hücre içinde laktata kadar parçalanır, mitokondride oksidatif fosforilasyon azalır (37, 38). Glikoz taşıyıcıların (39) ve glikolitik enzimlerin (hekzokinaz, fosfofruktokinaz) sentezini arttırmak suretiyle glikolizi sağlar (26, 40).

HIF-1, mitokondriyal etkisini mitokondriyal solunumu baskılayarak gerçekleştirir (37, 41): glikozun oksidatif fosforilasyondan uzaklaştırılmasını teşvik eder ve pürüvatın laktata dönüşümünü teşvik eder (4, 41). HIF-1, mitokondrideki pirovat dehidrojenaz enzimini inhibe eder(37). Böylece mitokondride glikozun oksidatif parçalanması ve ATP üretimi azalır. HIF-1 ayrıca sitokrom c oksidazın bazı alt birimlerini baskılayarak elektron taşıma zinciri aktivitesini düşürür (42). Sonuçta oksijen tüketimi ve ATP sentezi azalır, hücre glikoza yönelir. Ancak uzun süreli mitokondriyal baskılanma hücreler için zararlı olabilir. Bu nedenle HIF-1'in etkisi geçici ve homeostazı sağlamaya yöneliktir (43). Bu metabolizma değişiklikleri, düşük oksijen koşulları altında hücrelerin hayatta kalımına yönelik bir avantajlıdır. Ancak aynı mekanizma hipoksik ortamda glikolizi kanser hücreleri için mikro-çevreye göre bir üstünlük sağlar (Warburg etkisi) (38). Kanser hücrelerinde HIF-1 aktivasyonu, aerobik glikolizi teşvik eder; glikolitik bir fenotip kazandırarak hayatta kalım için bir avantaj sağlar (40, 44).

**4. Bağışıklık Yanıtı ve Yangı Gelişimi:** HIF-1 $\alpha$ , pro-inflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin işlevini düzenleyerek bağışıklık yanıtının yönetilmesine katkıda bulunur (7). Bu etki, bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu düzenlemesinde büyük önem arz eder. HIF-1'den HIF-2'ye geçiş, çoğu genin her ikisi tarafından da düzenlenebilmesine rağmen, akut hipoksiden uzun süreli hipoksiye adaptasyonu yönetir. Aktivasyon üzerine HIF-2 $\alpha$ , vasküler-endotelial protein tirozin fosfataz ekspresyonunu artırır; bu da VE-kaderin fosforilasyonunu azaltarak bağlantılarının bütünlüğünü destekler ve endotelial bariyer işlevinin kaybını önler. Bunun aksine, alveolar epitel hücrelerinde HIF-1 $\alpha$  ekspresyonu NF-kB aracılı bir şekilde akciğer inflamasyonunu artırır ve CD55'i orantılı olarak aşağı düzenleyen ve kompleman aracılı endotel hasarını artıran hücre aracılı inflamasyonu (CD4+ CD8+) ve proinflamatuar sitokinleri destekler (45).

Son çalışmalar HIF-1'in bakteriyel enfeksiyonlarda merkezi bir rol oynadığını göstermektedir. HIF-1'in aktivasyonu patojenin doğasına ve belirli konakçılardaki enfeksiyonların özelliklerine bağlıdır. Bugüne kadar, enfeksiyonlarda HIF-1 aktivasyonu olgusunun konakçı üzerinde koruyucu veya zararlı bir etkiye sahip olup olmadığı tam olarak açık değildir (46).

HIF-1 ile bağışıklık sistemi ve yangısal süreçler arasında karmaşık bir etkileşim vardır. HIF-1'in inflamasyon üzerindeki etkileri bağlam-bağımlıdır ve çift yönlüdür. TNF- $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$  birikimini artırır (47). Makrofajlar, nötrofiller ve diğer bağışıklık hücreleri tarafından sentezlenir(48) Fagositoz, sitokin salgılanması, kemokinlerin sentezi üzerine düzenleyici bir etki sağlar (49). Bir taraftan da, yangısal yanıtı baskılayıcı etkisi IL-10 un sentezi üzerinden devam eder (35). HIF-1, kronik yangısal yanıtta NF-kB'ye ikincil artış göstererek görev alır (50). Sonuç olarak, HIF-1'in yangıyı uyarıcı veya baskılayıcı etkisi zaman ve mekâna göre değişkenlik gösterir. Dolayısıyla yangının çeşitli evrelerinde farklı görevler üstlenir.

**5. Alyuvar Çoğalmasının (Eritropoez) Düzenlenmesi:** Eritropoetin hipoksi altında böbreklerden salgılanmasının en önemli düzenleyicisi HIF-1 alfa'dır. Eritropoetin geninin promotör bölgesine bağlanarak transkripsiyonunu doğrudan uyarır(51) oksijenin sunumunu artırır (43). Yüksek rakımda yaşayanlarda görülen polisitemi, HIF-1'e bağlı eritropoetin artışı ile ilişkilidir (52). HIF aktivasyonu, bazı böbrek tümörlerinde patolojik, eritropoetin aşırı üretimine ve alyuvarların aşırı artışına 'polisitemiye' sebep

olur (43, 53). Nihayetinde, HIF-1 alfa eritropoezin ana düzenleyicisidir ve doku oksijen homeostazı için hayati öneme sahiptir (54).

**6. Hücre Sağ Kalımı ve Çoğalmasının Düzenlenmesi:** HIF-1, düşük oksijen koşullarında hücrenin hayatta kalması ve uyum sağlamasında kritik rol oynar. Hücre sağ kalımı ve apoptoz üzerindeki etkileri karmaşıktır ve hücre tipine göre değişkendir. Kontrollü aktivasyonu, hayatta kalımı idame ederken aşırı uyarılması hücre ölümünü tetikler.

Sağ kalım üzerine en bilinen etkisi, hipoksik ortamda enerji metabolizmasını düzenleyici etkisidir (3). Ayrıca HIF-1 protein ailesi, anti apoptotik proteinlerin (Bcl-2, Mcl-1) sentezi; serbest oksijen radikal temizleyici enzimlerin (katalaz ve süperoksit dismutaz) uyarılması; büyüme faktörlerinin (IGF-2, TGF- $\alpha$ , EGF) salgılanması üzerinden faaliyet gösterir (55, 56).

Eğer, HIF-1 aşırı uyarılırsa bazı hücrelerde programlı hücre ölümünü tetikler. Bu etkisi, pro-apoptotik proteinlerin (BNIP3, NIX, NOXA) sentezi ile p53 aracılı apoptoz yolağı üzerinden gerçekleşir (55).

HIF-1'in apoptozdaki iki yönlü düzenleyici etkisini oto-faji mekanizması üzerinde de sergilediği bildirilmiştir. Bir taraftan otofajiyi başlatan BNIP3, BNIP3L, AMPK proteinlerini hedef alırken, diğer taraftan otofajiyi baskılayan proteinleri mTOR aktivitesini düzenleyerek gösterir (57). Bu iki zıt eyleminin erken dönemde uyarılma, geç dönemde ise baskılanma olarak gerçekleştiği düşünülmektedir (58).

HIF-1'in yaralanma sonrası doku iyileşmesinde önemli rolleri vardır. Bu süreçte damarlaşma ile doku kanlanmasını artırır; yangısal hücrelerin doku göçünü artırarak doku metaloproteazlarının yardımıyla hücre göçü; mezenkimal kök hücrelerinin yara bölgesine çekerek epitel yenilenmesi ve yangısal sürecin zaman içinde baskılanması aşamalarında anahtar bir rol üstlenir (59-61). HIF-1 iskemi sonrasında apoptotik hücre ölümünü sınırlar; kök hücre göçünü ve farklılaşmasını düzenler, onarımı teşvik eder (33, 62, 63). Ancak uzamış HIF-1 aktivitesi aşırı inflamasyona veya fibroze neden olabilir (64). HIF-1'i hedefleyen bazı tedaviler deneysel olarak iskemi-enfarktüs modellerinde faydalı bulunmuştur, ancak klinikte kullanımları sınırlıdır (62, 65).

**7. Kanser Gelişimi ve İlerleme Süreci:** HIF-1 proteini bir taraftan vücut hücrelerinin hipoksik şartlarda pek çok fizyolojik süreci hayatta kalım lehine başlatarak

faydalı olurken, aynı durum kanser hücreleri tarafından kullanıldığında vücudun aleyhine bir netice verir. HIF-1'in aktivasyonu, birçok kanser türünde tümör büyümesi, anjiyogenez, metabolizma, metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur(66). Günümüzde HIF üzerine yapılan bilimsel çalışmaların büyük çoğunluğu bu konuda teksif olmuştur. Ayrı bir derleme konusu olabilecek bu konu, yer sıkıntısı ve HIF-1'in kanserle olan çok yönlü ilişkileri nedeniyle bu yazıda sadece ana başlıklarından bahsedilerek kifayet edilecektir.

HIF-1 proteini, tümör hücrelerinin hipoksik bir ortamda mikro-çevre ve bağışıklık hücrelerine karşı verdiği mücadelede çok önemli bir destek sağlar (4, 39, 67-70). Yukarıda bahsi geçen anaerobik metabolizma, damarlaşma, programlı hücre ölümüne direnç, bağışıklık baskılanması vb. gibi mekanizmalar, tümör hücrelerinin kontrolsüz büyümeleri için benzersiz bir ortam sağlar (39). Ayrıca bu proteinin doku metaloproteaz enzim sentezi, epitel-mezenşim dönüşümü, kemotaksis gibi yordamlar ile metastatik süreci başlatıp kolaylaştırıldığı bilinmektedir (68, 70, 71). Bu nedenle günümüzde araştırmalar, kanser tedavisinde özellikle HIF-1 baskılayıcılar (Tablo 2) ve HIF-1'i hedef alan ilaçların bulunmasına yönelmiştir. Bu zamana kadar ki bulgular ümit verici olmakla birlikte konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

HIF-1 $\alpha$ , hücre biyoloji üzerinde geniş kapsamlı etkileri olan oksijen homeostazının ana düzenleyicisidir. HIF-1'in hücre sağ kalımı, yangı, doku onarımı ve programlı hücre ölümü üzerindeki zıt yönlü etkileri, hücre tipi ve duruma göre değişkenlik gösterir. Önemi anjiyogenez, metabolizma ve bağışıklık tepkilerini etkilemek için oksijen algılamasının ötesine uzanır. HIF-1 $\alpha$  düzenlemesi ve HIF-1 işlevlerinin inceliklerinin anlaşılması, geniş bir hastalık yelpazesinde tedavi potansiyeli itibariyle değerli bilgiler sağlayacağı muhakkaktır.

Received/Geliş Tarihi: 17.10.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 18.04.2024

## Kaynaklar

1. Ajdukovic, J., HIF-1--a big chapter in the cancer tale. *Exp Oncol*, 2016. 38(1): p. 9-12.





2. Kaelin, W.G., Jr. and P.J. Ratcliffe, Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*, 2008. 30(4): p. 393-402.
3. Majmundar, A.J., W.J. Wong, and M.C. Simon, Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell*, 2010. 40(2): p. 294-309.
4. Semenza, G.L., Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 2012. 148(3): p. 399-408.
5. Xia, X., et al., Integrative analysis of HIF binding and transactivation reveals its role in maintaining histone methylation homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(11): p. 4260-5.
6. Weidemann, A. and R.S. Johnson, Biology of HIF-1alpha. *Cell Death Differ*, 2008. 15(4): p. 621-7.
7. Palazon, A., et al., HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*, 2014. 41(4): p. 518-28.
8. Keith, B., R.S. Johnson, and M.C. Simon, HIF1alpha and HIF2alpha: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer*, 2011. 12(1): p. 9-22.
9. Schodel, J., et al., High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq. *Blood*, 2011. 117(23): p. e207-17.
10. Semenza, G.L., Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol*, 2014. 9: p. 47-71.
11. Toth, R.K. and N.A. Warfel, Strange Bedfellows: Nuclear Factor, Erythroid 2-Like 2 (Nrf2) and Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) in Tumor Hypoxia. *Antioxidants (Basel)*, 2017. 6(2).
12. Yang, C., et al., HIF-1: structure, biology and natural modulators. *Chin J Nat Med*, 2021. 19(7): p. 521-527.
13. Albadari, N., S. Deng, and W. Li, The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Drug Discov*, 2019. 14(7): p. 667-682.
14. Duan, C., Hypoxia-inducible factor 3 biology: complexities and emerging themes. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016. 310(4): p. C260-9.
15. Kewley, R.J., M.L. Whitelaw, and A. Chapman-Smith, The mammalian basic helix-loop-helix/PAS family of transcriptional regulators. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004. 36(2): p. 189-204.
16. Chowdhury, R., et al., Structural basis for oxygen degradation domain selectivity of the HIF prolyl hydroxylases. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 12673.
17. Bakker, W.J., et al., Differential regulation of Foxo3a target genes in erythropoiesis. *Mol Cell Biol*, 2007. 27(10): p. 3839-3854.
18. Carbia-Nagashima, A., et al., RSUME, a small RWD-containing protein, enhances SUMO conjugation and stabilizes HIF-1alpha during hypoxia. *Cell*, 2007. 131(2): p. 309-23.
19. Cheng J, K.X., Zhang S, Yeh ET., SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1alpha during hypoxia. *Cell*, 2007. 3(131): p. 584-595.
20. Luo, W., et al., Hsp70 and CHIP selectively mediate ubiquitination and degradation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha but Not HIF-2alpha. *J Biol Chem*, 2010. 285(6): p. 3651-3663.
21. Shatrov, V.A., et al., Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) triggers hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) accumulation via redox-dependent mechanisms. *Blood*, 2003. 101(12): p. 4847-9.
22. Simon, M.C., Siah proteins, HIF prolyl hydroxylases, and the physiological response to hypoxia. *Cell*, 2004. 117(7): p. 851-3.
23. Isaacs, J.S., et al., Hsp90 regulates a von Hippel Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 alpha-degradative pathway. *J Biol Chem*, 2002. 277(33): p. 29936-44.
24. van de Sluis, B., et al., COMMD1 Promotes pVHL and O2-Independent Proteolysis of HIF-1alpha via HSP90/70. *PLoS One*, 2009. 4(10): p. e7332.
25. Qutub, A.A. and A.S. Popel, Reactive oxygen species regulate hypoxia-inducible factor 1alpha differentially in cancer and ischemia. *Mol Cell Biol*, 2008. 28(16): p. 5106-19.
26. Chen, C., et al., Regulation of glut1 mRNA by hypoxia-inducible factor-1. Interaction between H-ras and hypoxia. *J Biol Chem*, 2001. 276(12): p. 9519-25.
27. Liu, M., et al., Novel Therapeutic Targets for Hypoxia-Related Cardiovascular Diseases: The Role of HIF-1. *Front Physiol*, 2020. 11: p. 774.
28. Lee, K., et al., Acriflavine inhibits HIF-1 dimerization, tumor growth, and vascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(42): p. 17910-5.
29. Semenza, G.L., Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Semin Cancer Biol*, 2009. 19(1): p. 12-6.
30. Semenza, G.L., HIF-1 inhibitors for cancer therapy: from gene expression to drug discovery. *Curr Pharm Des*, 2009. 15(33): p. 3839-43.
31. Harada, H., et al., The Akt/mTOR pathway assures the synthesis of HIF-1alpha protein in a glucose- and reoxygenation-dependent manner in irradiated tumors. *J Biol Chem*, 2009. 284(8): p. 5332-42.
32. Kaelin, W.G., Proline hydroxylation and gene expression. *Annu Rev Biochem*, 2005. 74: p. 115-28.
33. Zheng, J., et al., HIF-1alpha in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review). *Mol Med Rep*, 2021. 23(5).
34. Chang, H., et al., Effect of sedation with dexmedetomidine or propofol on gastrointestinal motility in lipopolysaccharide-induced endotoxemic mice. *BMC Anesthesiol*, 2020. 20(1): p. 227.
35. Dehne, N. and B. Brune, HIF-1 in the inflammatory microenvironment. *Exp Cell Res*, 2009. 315(11): p. 1791-7.
36. Ke, Q. and M. Costa, Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*, 2006. 70(5): p. 1469-80.
37. Kim, J.W., et al., HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*, 2006. 3(3): p. 177-85.
38. Lu, H., R.A. Forbes, and A. Verma, Hypoxia-inducible factor 1 activation by

- aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J Biol Chem*, 2002. 277(26): p. 23111-5.
39. Masoud, G.N. and W. Li, HIF-1alpha pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2015. 5(5): p. 378-89.
40. Semenza, G.L., HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest*, 2013. 123(9): p. 3664-71.
41. Papandreou, I., et al., HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab*, 2006. 3(3): p. 187-97.
42. Fukuda, R., et al., HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell*, 2007. 129(1): p. 111-22.
43. Semenza, G.L., Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med*, 2011. 365(6): p. 537-47.
44. Vander Heiden, M.G., L.C. Cantley, and C.B. Thompson, Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009. 324(5930): p. 1029-33.
45. Marchetti, M., COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Ann Hematol*, 2020. 99(8): p. 1701-1707.
46. Devraj, G., et al., Hypoxia and HIF-1 activation in bacterial infections. *Microbes Infect*, 2017. 19(3): p. 144-156.
47. Frede, S., U. Berchner-Pfannschmidt, and J. Fandrey, Regulation of hypoxia-inducible factors during inflammation. *Methods Enzymol*, 2007. 435: p. 405-19.
48. Blouin, C.C., et al., Hypoxic gene activation by lipopolysaccharide in macrophages: implication of hypoxia-inducible factor 1alpha. *Blood*, 2004. 103(3): p. 1124-30.
49. Peyssonnaud, C., et al., HIF-1alpha expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J Clin Invest*, 2005. 115(7): p. 1806-15.
50. Rius, J., et al., NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. *Nature*, 2008. 453(7196): p. 807-11.
51. Rankin, E.B., et al., Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. *J Clin Invest*, 2007. 117(4): p. 1068-77.
52. Semenza, G.L., Regulation of physiological responses to continuous and intermittent hypoxia by hypoxia-inducible factor 1. *Exp Physiol*, 2006. 91(5): p. 803-6.
53. Rosenberger, C., et al., Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(7): p. 1721-32.
54. Haase, V.H., Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010. 299(1): p. F1-13.
55. Greijer, A.E. and E. van der Wall, The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol*, 2004. 57(10): p. 1009-14.
56. Sermeus, A. and C. Michiels, Reciprocal influence of the p53 and the hypoxic pathways. *Cell Death Dis*, 2011. 2(5): p. e164.
57. Bellot, G., et al., Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol*, 2009. 29(10): p. 2570-81.
58. Mazure, N.M. and J. Pouyssegur, Hypoxia-induced autophagy: cell death or cell survival? *Curr Opin Cell Biol*, 2010. 22(2): p. 177-80.
59. Yamashita, T., et al., Impairment of HIF-2alpha Expression Induced the Compensatory Overexpression of the HIF-1alpha/SDF-1 Axis to Promote Wound Healing. *Stem Cells Dev*, 2023. 32(19-20): p. 592-605.
60. Xu, W., et al., Hypoxia changes chemotaxis behaviour of mesenchymal stem cells via HIF-1alpha signalling. *J Cell Mol Med*, 2019. 23(3): p. 1899-1907.
61. Botusan, I.R., et al., Stabilization of HIF-1alpha is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(49): p. 19426-31.
62. Dong, P., Q. Li, and H. Han, HIF-1alpha in cerebral ischemia (Review). *Mol Med Rep*, 2022. 25(2).
63. Zhang, Z., et al., PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep*, 2018. 18(4): p. 3547-3554.
64. Ma, Z., et al., PDK4 facilitates fibroblast functions and diabetic wound healing through regulation of HIF-1alpha protein stability and gene expression. *FASEB J*, 2023. 37(10): p. e23215.
65. Jia, Z., et al., Ischemic Postconditioning Protects Against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury via the HIF-1alpha/miR-21 Axis. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 16190.
66. Semenza, G.L., Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2003. 3(10): p. 721-32.
67. Liao, D. and R.S. Johnson, Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2007. 26(2): p. 281-90.
68. Lu, X. and Y. Kang, Hypoxia and hypoxia-inducible factors: master regulators of metastasis. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(24): p. 5928-35.
69. Palazon, A., et al., Molecular pathways: hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer. *Clin Cancer Res*, 2012. 18(5): p. 1207-13.
70. Shen, X., et al., Prolyl hydroxylase inhibitors increase neoangiogenesis and callus formation following femur fracture in mice. *J Orthop Res*, 2009. 27(10): p. 1298-305.
71. Gilkes, D.M. and G.L. Semenza, Role of hypoxia-inducible factors in breast cancer metastasis. *Future Oncol*, 2013. 9(11): p. 1623-36.



# Diş Hastanelerinde Risklerin Ortam Ölçümlerine Dayandırılarak FMEA Yöntemiyle İncelenmesi; Üniversite Hastanesi Örneği

Environmental Measurements and Assessment of Risks by Hea Method in a University Oral Health Practice and Research Center

Sedat ÜLGÜ<sup>1</sup>, Tolga BARIŞIK<sup>2</sup>, Hafız Hulusi ACAR<sup>2</sup>

SÜ: [0000-0002-1095-3724](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.146) TB: [0000-0003-0946-8534](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.146) HHA: [0000-0001-7864-1009](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.146)

<sup>1</sup> Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İş Sağlığı ve Güvenliği Koordinatörlüğü, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

## Öz

Ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin verildiği kurumlarda iş sağlığı güvenliği uygulamaları, yaşanabilecek iş kazalarının ve meslek hastalıklarının önüne geçmede önemli bir yaklaşım olduğu bilinmektedir. Bu kurumlarda fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik, psikososyal vb. birçok risk etmeni bir arada bulunmaktadır. Ağız ve diş sağlığı hizmetlerinin verildiği kurumlarda diş üniteleri, laboratuvar, sterilizasyon birimi gibi bölümler yer almakta ve çalışanların işlem esnasında maksimum hassasiyeti göstermesi ve iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uygun hareket etmesi gerekmektedir. Bu bağlamda Ağız Diş Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde mevcut risklerin tespit edilip gerekli önlemlerin alınması adına FMEA (Hata Türleri ve Etkileri Analizi) yöntemiyle risk analizi çalışması gerçekleştirilmiştir. Risk analizindeki bulguları destekleme ve somut veriler oluşturma adına işletmede aydınlatma, toz, termal konfor, radyasyon, gürültü (kişisel ve ortam), VOC (uçucu organik bileşikler) gibi ortam ölçümleri gerçekleştirilerek çalışmaya derinlik katılmıştır. Bu çalışmayla ağız diş sağlığı uygulama ve araştırma merkezlerinde mevcut risklerin etkili bir şekilde tespit edilmesi ve alınacak önlemler ile kurum içerisinde yaşanabilecek iş kazaları ve meslek hastalıklarının en aza indirilmesi hedeflenmiştir. Bu araştırma, bulgularıyla ve ortam ölçüm sonuçlarıyla değerlendirildiğinde risklerin belirlenip gerekli önlemlerin alınmasının kazaların azalmasında önemli bir etken olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yine bu çalışma ile FMEA yönteminin ADMS gibi kurumlarda uygulama konusunda çok yoğun bilgi birikimi ve tecrübe gerektiren bir metot olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Diş Hastanesi, Ortam Ölçümleri, HTEA, Risk Değerlendirmesi

## Abstract

It is well recognised that workplace safety procedures followed by organisations that offer oral and dental health care services play a significant role in preventing potential workplace accidents and illnesses. These institutions coexist with risk factors that are physical, chemical, biological, ergonomic, psychosocial, and so on. In institutions where oral and dental health services are offered, there are departments such as dentistry units, laboratories, and sterilization units; staff members are required to act in line with occupational health and safety regulations and display the utmost sensitivity at all times. A risk analysis study using the FMEA (Failure Types and Effects Analysis) method was conducted in this situation in order to identify the risks and implement the appropriate safety measures in the Oral and Dental Health Application and Research Center. In order to support the findings in the risk analysis and to create concrete data, depth was given to this study by performing environmental measurements such as lighting, dust, thermal comfort, radiation, noise (personal and ambient), and volatile organic compounds (VOCs). This study aims to effectively identify the existing risks in oral health practise and research centres and to minimise the work accidents and occupational diseases that can be experienced in the institution with the measures to be taken. When evaluated with the findings of this research and the results of environmental measurement, It has been found that assessing the risks and implementing the appropriate safeguards are crucial to lowering accidents. However, it has been seen that the FMEA method used in the study is a method that requires extensive knowledge and experience in practise in institutions such as ODHC.

**Keywords:** Dental Hospital, Environmental Measurements, FMEA, Risk Assessment



## 1.GİRİŞ

Ağız diş sağlığı merkezlerinde yapılan diş hekimliği faaliyetleri esnasında bir takım mesleki riskler ile karşılaşılabilmektedir. Bu risklere belli bir süre maruz kalmak çeşitli meslek hastalıklarının oluşumuna sebebiyet vermektedir. Sayısız meslekler arasında diş hekimliği faaliyetleri birçok meslek hastalığına maruz kalabileceğinden dolayı tüm dünyada tehlikeli meslekler arasında kabul görmektedir [1].

İş sağlığı ve güvenliği uygulamaları, çalışanların sağlığı ve güvenliği için alınan önlemlerdir. Bu önlemler, iş kazalarını ve meslek hastalıklarını önlemek için tasarlanmıştır. Ağız ve diş sağlığı hizmetleri veren kurumlarda da bu tür önlemler alınmalıdır.

Bu kurumlarda iş sağlığı ve güvenliği uygulamaları şunları içerir:

**Çalışanların eğitimi:** Çalışanlar, işyerinde karşılaşılabilecekleri riskler hakkında eğitilmelidir. Bu eğitimlerde, iş kazalarının ve meslek hastalıklarının nasıl önlenebileceği konusunda bilgilendirilirler.

Günümüz teknolojisi ofislerde, protez laboratuvarlarında ve diş ünitlerinde kullanılan ekipmanların son derece modern ve yenilikçi olmasına olanak sağlamaktadır. Bu olanaklar her ne kadar görsel güzelliği yanı sıra da ergonomik ve iş sağlığı ve güvenliği açısından birçok tehlike ve riski beraberinde getirmektedir. Bu nokta da ergonomi devreye girerek kaza ve yaralanmaları en aza indirmenin yolunu arayarak iş-insan ilişkisini sağlamaktadır. Çalışanlar kendilerine uygun olarak yapacakları ufak tefek değişiklikler kendi konforlarını arttırarak yapacakları işlerde yüksek verimi sağlayacaktır [2].

**Çalışma ortamının düzenlenmesi:** Çalışma ortamı, iş sağlığı ve güvenliği açısından uygun hale getirilmelidir. Bu, temiz bir çalışma alanı, uygun aydınlatma ve havalandırma, düzenli temizlik ve dezenfeksiyon gibi unsurları içerir. Ergonominin bütüncül hedefi, işi işçiyle eşleştirmektir. Bu işçi verimliliğini sağlayarak, sağlık, güvenlik ve kullanılan cihazlarla sağlanan konforun artmasını sağlar. Bu tasarımı sağlamak hem insan vücudunun işlevi hem de sınırlılıklarını ve temel mühendislik ilkelerini anlamayı gerektirir [3].

**Risk değerlendirmesi:** Ağız ve diş sağlığı hizmetleri veren kurumlarda risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirmeler, çalışanların karşılaşılabilecekleri

riskleri belirlemek ve bu riskleri en aza indirmek için alınması gereken önlemleri belirlemek için kullanılır.

Bu uygulamaların amacı, ağız ve diş sağlığı hizmetleri veren kurumlarda çalışanların sağlığı ve güvenliği için en uygun koşulları sağlamaktır. Bu sayede iş kazalarının ve meslek hastalıklarının önüne geçilerek, sağlıklı bir çalışma ortamı yaratılmış olur.

Bu sebeple diş hekimlerinin diş ünitlerinde kullandığı ekipmanların düzenli bakım ve kontrolleri yapılmalıdır. Kullanılan ekipmanın bakım ve onarımının zamanında yapılması ve hareketli parçaların birbirlerine çarpmasının engellenmesi titreşim seviyesinin kontrolünü sağlamakta büyük katkı sağlayacaktır [4].

Çalışma alanlarında, bedensel, ruhsal ve sosyal bağlamda da iyilik düzeyini belirleyen en önemli kriterlerin başında sağlık ve güvenlik kavramları yer almaktadır. İş sağlığı ve güvenliği faaliyetleri, gelişmekte olan ülkeler kadar sanayileşme alanında gelişmiş ülkelerinde ana gündeminde önemli bir konu olarak yer almaktadır. Yıllık bazda yapılan değerlendirmelerde çok ciddi sayıda kişi önleyici tedbirlerin eksikliğine bağlı olarak, iş kazaları ve meslek hastalıkları sonucunda yaşamını yitirebilmekte veya çalışamayacak hale gelebilmektedir [8].

Sayılsız meslekler arasında diş hekimliği faaliyetleri birçok meslek hastalığına maruz kalabileceğinden dolayı tüm dünyada tehlikeli meslekler arasında kabul görmektedir. Sağlık sektörü temelde kişilerin sağlığının korunması ve tedavi edilmesi hizmetlerinin verilmesi esasına dayanmaktadır. Ancak bu hizmetler sırasında sağlık çalışanları çalışma ortamı şartları, stres, riskin yüksek olması, sağlık hizmetlerinin gerektirdiği aciliyetlere bağlı olarak mesleki maruziyetlerle karşılaşılabilmektedir. Fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik, psikososyal vb. birçok risk etmeni sağlık hizmetlerinin verildiği ağız diş sağlığı merkezlerinde bir arada bulunmaktadır.

Bu çalışmada kullanılan Hata Türleri ve Etkileri Analizi aracılığıyla özellikle makine ekipman kaynaklı oluşabilecek tehlikeler belirlenip gerekli önlemler hakkında önerilerde bulunulması hedeflenmektedir. Çalışmada verileri daha somut olarak değerlendirebilmek adına çalışma alanında ortam ölçümleri (aydınlatma, gürültü, toz, radyasyon, VOC) gerçekleştirilerek çalışmaya derinlik katılmıştır. Bu çalışmayla



ağız diş sağlığı uygulama ve araştırma merkezlerinde mevcut risklerin etkili bir şekilde tespit edilmesi ve alınacak önlemler ile kurum içerisinde yaşanacak iş kazaları ve meslek hastalıklarının en aza indirilmesi hedeflenmiştir. Bu araştırma bulgularıyla ve ortam ölçüm sonuçlarıyla değerlendirildiğinde risklerin belirlenip gerekli önlemlerin alınmasının kazaların azalmasında risk değerlendirmesi ve ortam ölçümlerinin önemini vurgulamak hedeflenmektedir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma bir üniversitenin ağız ve diş sağlığı uygulama ve araştırma merkezinde gerçekleştirilmiştir. Tesisde, kalsit hammaddesi farklı tane boyutlarında öğütülüp toz formuna getirilerek, paketlenip sevk edilmektedir. Merkezin toplam kapalı alanı 7567,73 metrekare olup deniz seviyesinden yüksekliği 945 metredir. Kurum mesai saatleri tek vardiya şeklinde 08.30-17.30 saatleri arasındadır. Mesai saatleri dışında acil polikliniği ve yataklı hasta yoktur. Fakülte bünyesinde; Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, Ağız Diş Çene Cerrahisi, Restoratif Diş Tedavisi, Endodonti, Pedodonti, Periodontoloji, Protetik Diş Tedavisi ve Ortodonti gibi bölümler bulunmakta olup bu bölümlerde çok çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Bu bölümlerin haricinde Protez laboratuvarı, Öğrenci laboratuvarı, Teknik bakım atölyesi, Sarf depo, Yemekhane, Mescit, Kantin, İdari ofisler, Sınıflar, Tıbbi atık depoları, Hasta karşılama alanı, Çay ocağı, Bahçe, Otopark ve benzeri alanlar yer almaktadır.

Bu çalışmada riskler Hata Türleri ve Etkileri (HTEA) yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca ortam ölçümleri de yapılmıştır. Ağız diş sağlığı uygulama ve araştırma merkezinde ortam gürültü ölçümleri kurum yönetiminden alınan izinler neticesinde 19.08.2022 tarihinde gerçekleştirilmiştir. Ortam ölçümü TÜRKAK'tan AB-1137-T ve TS EN ISO/IEC 17025:2017 Deney ve Kalibrasyon laboratuvarlarının yeterlilik şartları standartlarına uygun akredite edilmiş çevre ve ortam ölçümü laboratuvarı tarafından yapılmıştır. Kullanılan cihaz, SVANTEK 958 model 4 kanallı, 0,5 Hz'den 20 kHz'e kadar sinyal analizi gerçekleştirebilen Tip 1 gürültü ölçümü yapan ses emisyon ölçer cihazıdır. Cihaz IEC 61672-2002'ye ve ISO 8041-2005'e uygun vibrasyon analizi yapabilen bir cihazdır. olup

Ölçümlerde kullanılan Svantek 958 model cihaz 4 kanal paralel ölçüm sağlamaktadır. Cihazın ölçüm farklı filtreleri sayesinde ve RMS detektör zaman sabitleri ile gürültü ve titreşim ölçümleri için elde edilecek veri farklı şekillerde ayarlanabilmektedir. Svantek 958 model cihaz RMS, Leq, LMin, LMax, LPeak gibi çok geniş bantta sonuçlarla birlikte FFT veya oktav bant analizi gibi 4 kanal analizlerinin kolaylıkla yapılmasına olanak sağlamaktadır. Gürültü ölçümleri TS EN ISO 11202 bir iş istasyonundaki ve benzer çevresel düzeltmeler uygulanmış konumlarında ve Akustik- Makine ve Donanımdan yayılan gürültü emisyon ses basınç seviyelerinin tayini standartlarına uygun olarak değerlendirilmiştir. Ortam gürültü ölçüm metodolojisi olarak, TS EN ISO 11202 standardı kullanılmıştır.

Yöntemler uygulandıktan sonra ilgili risklerin skorları alınan önlemlerden sonra tekrar hesaplanmıştır. Her iki yöntem için tüm risklerin ilk değerlerinin toplamı ile önlem alındıktan sonraki değerlerinin toplamı karşılaştırılarak risklerin kontrolü yapılmıştır.

HTEA risk analiz yönteminde risk boyutlarının hesaplanmasında, Tehlikeli Olayın Gerçekleşme Olasılığı, Şiddet ve Farkedilebilirlik değerleri kullanılır.

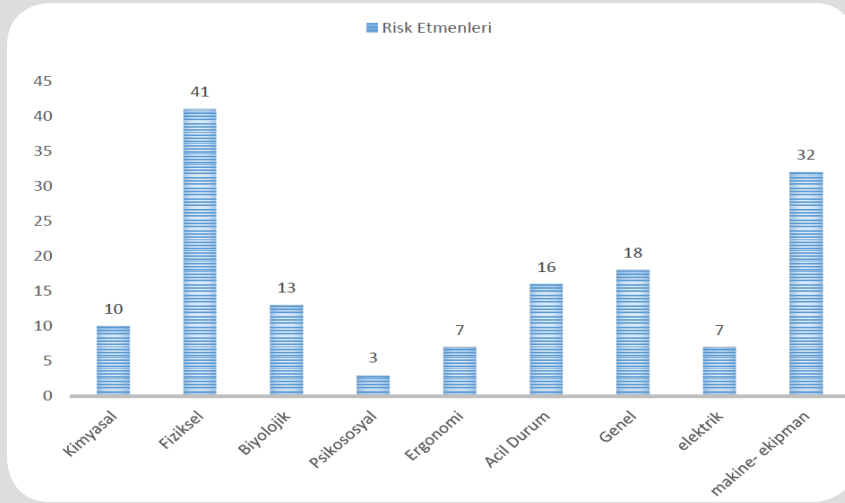
$$RÖS = O \times \text{Ş} \times F \quad (1)$$

Burada RÖS; risk öncelik skorunu, O; olasılığı, Ş; tehlikeli olayın şiddetini ve F ise tehlikenin farkedilme sıklığını belirtmektedir [1].

Çalışmada ayrıca ortam ölçümleri yapılmıştır. Ortam Gürültüsü, Kişisel Gürültü, Toz Konsantrasyonu, Aydınlatma, Termal Konfor, Uçucu Gaz Buhar (VOC), Radyasyon Ölçümlerinin yöntem ve uygulamaları hakkında cihazların kullanım kılavuzlarındaki yönlendirmeler doğrultusunda ortam ölçümleri standartlarına uygun ve hata payı minimum olacak şekilde uygulanmıştır. Çalışma ortamı şartları bakımından araştırma merkezi 7567,73 m<sup>2</sup> kullanım alanına sahip olup çalışma alanı ortalama 26 °C sıcaklığa ve %44 bağıl nem oranına sahiptir.

## 3. BULGULAR

Ağız diş sağlığı merkezinde yapılmış olan Hata Türleri ve Etkileri analizi yöntemi sonuçlarına göre aşağıdaki tablolar oluşturulmuştur. Yapılan incelemelerde toplam 147 adet hata türü tespit edilmiştir. Şekil 1'e göre hata türleri 9 grup altında toplanmıştır. Bu gruplara



Şekil 1 HTEA Risk Kategorileri

göre 10 kimyasal, 41 fiziksel, 13 biyolojik, 3 psikososyal, 7 ergonomi, 16 acil durum, 18 genel, 7 elektrik ve 32 adet makine ekipman hata türü belirlenmiştir.

İlk RÖS puanı düşük olan 62, orta olan 76 ve yüksek olan ise 9 adet hata türü belirlenmiştir. Fakat gerekli görülen kontrol önlemleri sonrası bu sayılar düşük grupta 128'e çıkarken orta sınıfta 19'a düşmüş, yüksek grupta ise hiçbir risk kalmamıştır. Sonuçlara göre belirlenen kontrol önlemlerine rağmen 19 hata türünde risk seviyesi kabul edilebilir seviyeye indirilememiştir.

Şekil 2'de risk etmenlerinin sınıflandırmasına göre RÖS puanları görülmektedir.

Ağız dış sağlığı merkezinde belirlenen üç noktada gerçekleştirilen makine-donanım gürültü ortam ölçüm sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Sınır değerinin altında olan değerler yeşil ile sınırın üzerinde olan değerler kırmızı ile boyanarak işaretlenmiştir.

Ağız dış sağlığı merkezinde belirlenen iki kişide gerçekleştirilen kişisel gürültü maruziyeti ölçüm sonuçları Tablo 4'te verilmiştir. Maruziyet sınır değerinin altında olanlar yeşil ile işaretlenmiştir.

Ağız dış sağlığı merkezinde belirlenen bir kişide gerçekleştirilen toz maruziyeti ölçüm sonucu Tablo 6'da verilmiştir. Maruziyet sınır değerinin altında olan değerler yeşil ile işaretlenmiştir.

Ağız dış sağlığı merkezinde belirlenen on noktada gerçekleştirilen aydınlatma ölçüm sonuçları Tablo 7'de verilmiştir. Sınır değerinin üzerinde ve eşit olan değerler ye-

şil ile sınırın altında olan değerler kırmızı ile boyanarak işaretlenmiştir.

Ağız dış sağlığı merkezinde belirlenen altı noktada gerçekleştirilen termal konfor ölçüm sonuçları Tablo 8, 9, 10, 11, 12 ve 13'te verilmiştir. Sınır değerler aralığında olan değerler yeşil ile işaretlenmiştir.

Ağız dış sağlığı merkezinde belirlenen iki kişide gerçekleştirilen uçucu organik bileşik maruziyeti ölçüm sonuçları Tablo 14 ve Tablo 15'te verilmiştir.

Ağız dış sağlığı merkezi görüntüleme alanında kullanılan görüntüleme cihazlarının şutlama esnasında radyasyon ölçüm sonucu Tablo 16'da verilmiştir. Yönetmelik gereği uygun olanlar yeşil ile işaretlenmiştir.

#### 4. TARTIŞMA

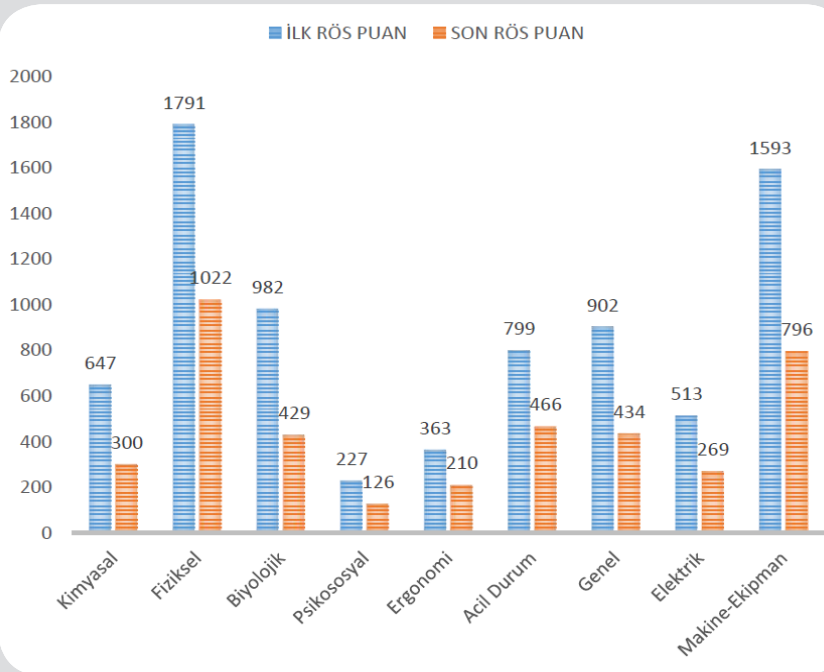
Ortam ve makine eşdeğer gürültü ölçümü yapılması gereken yerler olarak; Sterilizasyon ünitesi, Su arıtma santali ve Kompresör odası belirlenmiştir. Gerekli görülen yerlerde yapılan ortam ölçümü sonuçlarına göre, sadece kompresör odasında yasal sınır değer olan 85 dB(A) üzerinde (92,5 dB(A)) ölçüm alınmıştır. Bu hususta kompresör üzerinde yapılabilecek herhangi bir mühendislik çözümü ile gürültü seviyesi azaltılamayacağı bilindiği için çalışanlardan tecrit edilerek boş bir odaya alınmıştır. Oda girişine gerekli uyarı/ikaz ve zorunluluk işaretleri asılıp kişisel koruyucu donanım olarak kulak koruyucu bırakılmıştır.

**Tablo 1** İlk ve Son Risk Öncelik Değerleri (Adet)

İLK RÖS (ADET)			SON RÖS (Adet)		
Düşük	Orta	Yüksek	Düşük	Orta	Yüksek
62	76	9	128	19	0

**Tablo 2** İlk ve Son Risk Öncelik Değerleri (Skor)

İLK RÖS (puan)			SON RÖS (puan)		
Düşük	Orta	Yüksek	Düşük	Orta	Yüksek
1717	4917	1177	3064	968	0
7811			4032		

**Şekil 2** Risk Etmenleri Sınıflandırma Sonucu RÖS Puanları

Çalışanların gürültünün zararlı etkilerinden korunması amacıyla protez laboratuvarı ve merkezi sterilizasyon ünitesinde sürekli olarak çalışan iki personel belirlenerek kişisel gürültü maruziyetleri ölçülmüştür. Ölçüm sonuçları yasal sınırların altında çıkmıştır.

Çalışma ortamında toza maruz kalınabilecek yer olarak protez laboratuvarı belirlenip bu alanda günlük 8 saat çalışma saatine göre solunabilir kişisel toz maruziyeti ölçümü yapılmış olup ölçülen değer 1,31 mg/m<sup>3</sup> çıkmıştır. Tozla mücadele yönetmeliğine göre bu

Tablo 3 Makine-Donanım Gürültü Ölçüm Sonuçları

No	Ölçüm Yeri	Kararlı / Kararsız / Çok Kararsız	Ölçüm Değeri dB (A)	Ölçüm Değeri LpC, peak
1	Sterilizasyon Orta Alan	Kararlı	71,5	93,6
2	Su Arıtma Santrali	Kararlı	80,0	98,3
3	Kompresör Odası	Kararlı	92,5	111,1

değer müsaade edilen üst limitin (5 mg/m<sup>3</sup>) altında olduğu için kabul edilebilir seviye olarak yorumlanmıştır. Fakat değer uygun olsa da meslek hastalıklarının önlenmesi adına (özellikle protez teknikeri pnömokonyozu) toz oluşturan işler mutlaka aspirasyon sistemi altında ve solunum koruyucular ile yapılması tavsiye edilmiştir.

Hastane genelinde farklı bölümler olmak üzere 10 noktadan aydınlatma ölçümü yapılmış olup; su arıtma santralinin olduğu bölümde asgari 200 lüks olması gereken değer 47 lüks ve sterilizasyon ünitesinin kirli alan olarak adlandırılan kısmında asgari 300 lüks olması gereken değer 247 lüks olarak ölçülmüştür. Bu alanlarda aydınlatma şiddetini artırmak adına yapay ışık kay-

naklarının artırılması tavsiye edilmiştir. Diğer ölçülen alanlar yasal mevzuatlara uygun olarak ölçülmüştür.

Ofis, Sterilizasyon ünitesi, Protez laboratuvarı, İlk muayene ve Ağız diş çene cerrahisi olmak üzere 5 ayrı bölümde yapılan termal konfor ölçümleri sonuçlarına göre personelin çalışma esnasında ideal konfor değerleri içerisinde rahat bir şekilde çalıştığını göstermiştir.

Diş hastanesinde Uçucu organik bileşiklerin (VOC) varlığı saptanabilecek tek yer olarak protez laboratuvarı olduğu öngörülmüş olup iki çalışmada maruziyet ölçümü yapılmıştır. Çıkan sonuç ikisinde de "uçucu organik bileşik saptanamamıştır" şeklinde olmuştur.

Görüntüleme bölümünde yapılan radyasyon ölçümleri sonuçlarında uygunsuz bir değer saptanamamıştır.

Tablo 4 Kişisel Gürültü Ölçüm Sonuçları

Kişisel Gürültü Ölçüm Sonuçları							
No	Ölçüm Yapılan Kişi	Yapılan İş	Toplam Maruziyet Süresi	Toplam Ölçüm Süresi	Genişletilmiş Belirsizlik (dB)	L <sub>ex</sub> (dB A)	P <sub>peak</sub> (dBC)
1	GÜ*** DEM****	STERİLİZASYON ÜNİTESİ	8 SAAT	5DK × 6	3,5	74,4	116,7
2	KÜ*** KAR****	PROTEZ LABORATUVARI	8 SAAT	5DK × 6	4,3	76,4	117,4

Tablo 6 Toz Ölçüm Sonuçları

No	Numune Tarihi	Ölçüm Yapılan Kişi	Yapılan İş	Çalışma Süresi	Ölçüm Süresi	Ölçüm Sonucu (mg/m <sup>3</sup> )	Sınır Değer (mg/m <sup>3</sup> )
1	19.08.2022	BU*** ASL**	PROTEZ LABORATUVARI	8 SAAT	2 SAAT	1,31 mg/m <sup>3</sup> (Solunabilir)	5 mg/m <sup>3</sup>

Tablo 7 Aydınlatma Ölçüm Sonuçları

No	Ölçüm Yeri / Yapılan İş İsim Soyisim / TC	Doğal / Yapay	Gece / Gündüz	1. Ölçüm (Lx)	2. Ölçüm (Lx)	3. Ölçüm (Lx)	4. Ölçüm (Lx)	Ortalama (Lx)	Sınır Değer (Lx)	Standart Yeri
1	İlk Muayene Oda	Yapay	Gündüz	536	541	554	559	548	500	5.48.1
2	İlk Muayene Cihaz Ünitesi	Yapay	Gündüz	23700	21900	23400	21600	22650	5000	5.48.3
3	Ağız, Diş, Çene Cerrahisi	Doğal /Yapay	Gündüz	693	779	544	577	648	500	5.48.1
4	Protez Laboratuvar Tesviye Kabini	Yapay	Gündüz	4120	4940	5110	4330	4625	1000	5.10.7
5	Su Arıtma	Yapay	Gündüz	52	50	57	29	47	200	5.20.3
6	Bayan Soyunma Odası	Yapay	Gündüz	435	481	616	422	489	200	5.2.4
7	Sterilizasyon Temiz Alan	Yapay	Gündüz	366	318	440	436	390	300	5.50.1
8	Sterilizasyon Kirli Alan	Yapay	Gündüz	251	270	178	290	247	300	5.50.1
9	Röntgen Hasta Bekleme Alanı	Yapay	Gündüz	523	544	455	403	481	200	5.37.1
10	İdari Ofis	Yapay	Gündüz	479	457	439	439	454	300	5.26.1

Zaten bölümün Türkiye Atom Enerjisi Kurumu tarafından ruhsatı bulunmaktadır. Ruhsatlandırma esnasında kurum tarafından gerekli ölçüm ve kontroller yapılmaktadır. Görüntüleme çalışanlarının hepsi bölüm içerisinde kişisel dozimetrelerini kullanmaktadır. Dozimetrelerin ruhsatlı laboratuvarlar tarafından kalibrasyonu ve ölçümleri yapılmakta olup çalışanlar şahsi dozimetrelerin verilerini e devlet şifreleri ile sisteme giriş yapıp görüntüleyebilmektedir. Yasal olarak verilen

Şua izinleri çalışanlara sorgusuz kullandırılmaktadır. Tüm bölüm çalışanlarının yönetmelikte belirtilen sürelerdeki sağlık taramaları ayrıca yaptırılmaktadır.

Bu çalışmada bir ağız diş sağlığı uygulama merkezinde tehlike ve riskler belirlenip hata türü etkileri analizi metoduyla değerlendirmesi yapılmıştır. Hastane tüm bina ve eklentileri ile birlikte yapılan faaliyetler de ayrıca incelenmiştir.

HTEA yöntemiyle yapılan analiz çalışması ve tespit

Tablo 8 Termal Konfor Ölçümleri (1)

Ölçüm No	Ölçüm Sonuçları					
	Ölçüm Başlangıç-Bitiş Saati	Ölçüm Yapılan Kişi		Ölçüm Yeri	Giyim Katsayısı Değeri (CLO)	Çalışma Şekli-Met Değeri
1	12.00-13.00	YA*** KAR***		İLK MUAYENE	0,8	1,4
	Hava Sıcaklığı - °C (Ta)	Radyal Ortalama Sıcaklık ESD - °C (Tr)	Hava Akım Hızı- m/s (Va)	Nem -% RH	PMV	PPD %
	25,6 °C	25,9 °C	0,11 m/s	% 44,0 RH	0,88	21,5

Tablo 9 Termal Konfor Ölçümleri (2)

Ölçüm No	Ölçüm Sonuçları					
	Ölçüm Başlangıç-Bitiş Saati	Ölçüm Yapılan Kişi		Ölçüm Yeri	Giyim Katsayısı Değeri (CLO)	Çalışma Şekli-Met Değeri
2	13.20-14.20	NA*** KAR***		AĞIZ, DİŞ, ÇENE CERRAHİ POLİKLİNİĞİ	0,8	1,4
	Hava Sıcaklığı - °C (Ta)	Radyal Ortalama Sıcaklık - °C (Tr)	Hava Akım Hızı- m/sb (Va)	Nem -% RH	PMV	PPD %
	27,8 °C	27,3 °C	0,02 m/s	% 44,4 RH	1,33	22,1

Tablo 10 Termal Konfor Ölçümleri (3)

Ölçüm No	Ölçüm Sonuçları					
	Ölçüm Başlangıç-Bitiş Saati	Ölçüm Yapılan Kişi		Ölçüm Yeri	Giyim Katsayısı Değeri (CLO)	Çalışma Şekli-Met Değeri
3	15.00-16.00	AB*** AYG***		PROTEZ LABORATUVAR	0,8	1,4
	Hava Sıcaklığı - °C (Ta)	Radyal Ortalama Sıcaklık - °C (Tr)	Hava Akım Hızı- m/s (Va)	Nem -% RH	PMV	PPD %
	25,5 °C	25,0 °C	0,14 m/s	% 54,6 RH	0,81	18,9

Tablo 11 Termal Konfor Ölçümleri (4)

Ölçüm No	Ölçüm Sonuçları					
	Ölçüm Başlangıç-Bitiş Saati	Ölçüm Yapılan Kişi		Ölçüm Yeri	Giyim Katsayısı Değeri (CLO)	Çalışma Şekli-Met Değeri
	15.20-16.20	GÜ*** DE*****		STERİLİZASYON ÜNİTESİ	0,8	1,4
	Hava Sıcaklığı - °C (Ta)	Radyal Ortalama Sıcaklık - °C (Tr)	Hava Akım Hızı- m/s (Va)	Nem-% RH	PMV	PPD %
	26,4 °C	26,4 °C	0,06 m/s	% 54,5 RH	1,15	33,1

Tablo 12 Termal Konfor Ölçümleri (5)

Ölçüm No	Ölçüm Sonuçları					
	Ölçüm Başlangıç-Bitiş Saati	Ölçüm Yapılan Kişi		Ölçüm Yeri	Giyim Katsayısı Değeri (CLO)	Çalışma Şekli-Met Değeri
5	16.30-17.30	NU*** AS*** BU*****		İDARİ OFİS	0,8	1,2
	Hava Sıcaklığı - °C (Ta)	Radyal Ortalama Sıcaklık - °C (Tr)	Hava Akım Hızı- m/s (Va)	Nem-% RH	PMV	PPD %
	26,9 °C	26,7 °C	0,05 m/s	% 46,5 RH	1,02	27,0

Tablo 13 Termal Konfor Ölçümleri (6)

Ölçüm No	Ölçüm Sonuçları					
	Ölçüm Başlangıç-Bitiş Saati	Ölçüm Yapılan Kişi		Ölçüm Yeri	Giyim Katsayısı Değeri (CLO)	Çalışma Şekli-Met Değeri
6	17.40-18.40	M*** GÖ***		AMELİYATHANE	0,8	1,2
	Hava Sıcaklığı - °C (Ta)	Radyal Ortalama Sıcaklık - °C (Tr)	Hava Akım Hızı- m/s (Va)	Nem-% RH	PMV	PPD %
	21,3 °C	21,8 °C	0,17 m/s	% 53,1 RH	-0,47	9,7

Tablo 14 VOC Ölçüm Sonuçları (1)

Ölçüm Yeri		Protez Laboratuvarı			
Ölçüm Yapılan Kişinin Adı Soyadı		Ab**** Ay***			
NO	Tespit Edilen Parametre	Ölçülen Değer	Sınır Değer (mg/m <sup>3</sup> )		
		TWA (mg/m <sup>3</sup> )	KMÇY	NIOSH	OSHA
1	*Uçucu Organik Bileşik Tespit edilememiştir.	-	-	-	-



Tablo 15 VOC Ölçüm Sonuçları (2)

Ölçüm Yeri		Protez Laboratuvarı			
Ölçüm Yapılan Kişinin Adı Soyadı		Ah**** To***			
NO	Tespit Edilen Parametre	Ölçülen Değer (mg/m <sup>3</sup> )	Sınır Değer (mg/m <sup>3</sup> )		
			TWA	KMÇY	NIOSH
1	*Uçucu Organik Bileşik Tespit edilememiştir.	-	-	-	-

Tablo 9 Termal Konfor Ölçümleri (2)

	Kapı Altı Ölçümleri (Aritmetik Ortalama)	Dış Duvar Ölçümleri (Aritmetik Ortalama)	Kurşun Cam Arkası Ölçümleri (Aritmetik Ortalama)
Panoramik Röntgen	0,10 Mr/hr	0,015 Mr/hr	0,05 Mr/hr
Peripikal Röntgen	0,02 Mr/hr	0,02 Mr/hr	-
Dental Tomografi	0,025 Mr/hr	-	-

edilen bulgular incelendiğinde; Tespit edilen 147 hata türünden, ilk RÖS puanına göre 27 riskin puanı değişirken 120 riskin puanında kontrol önlemleri sonrası azalma tespit edilmiştir. Puanı değişmeyen 27 riskin HTEA sonuçları gözden geçirildiğinde; genel olarak mevcut kontrol önlemlerinin yeterli olduğu ve sadece önlemlerin sürekliliğinin sağlanması gerektiğini göstermektedir.

Şekil 3 Genel Bulgular HTEA çalışması yapılırken öngörülen hata türünün şiddeti, tavsiye edilen kontrol önlemlerine rağmen değişmemektedir. Burada değişen, hatanın meydana gelme olasılığı ve tespit edilebilirliği olmaktadır. Çünkü analiz çalışmasının amacı olası hata türünün şiddetini azaltmaktan ziyade hatanın meydana gelme olasılığını mümkün olduğu kadar en aza indirmek ve/veya fark edilip tespit edilebilirliğini artırmaktır.

Öngörülen 19 riskin ise koruma önlemlerine rağmen kabul edilebilir seviyeye inmediği gözlenmektedir. Bu durumu birkaç örnek ile açıklayacak olursak; yıldırma karşı korunma sağlayan paratonerin olması ve yıllık periyodik kontrollerinin yaptırılması yasal olarak zorunlu olsa da tam korunma sağlayıp riski tamamen bertaraf edemediği için RÖS puanı kabul edilebilir

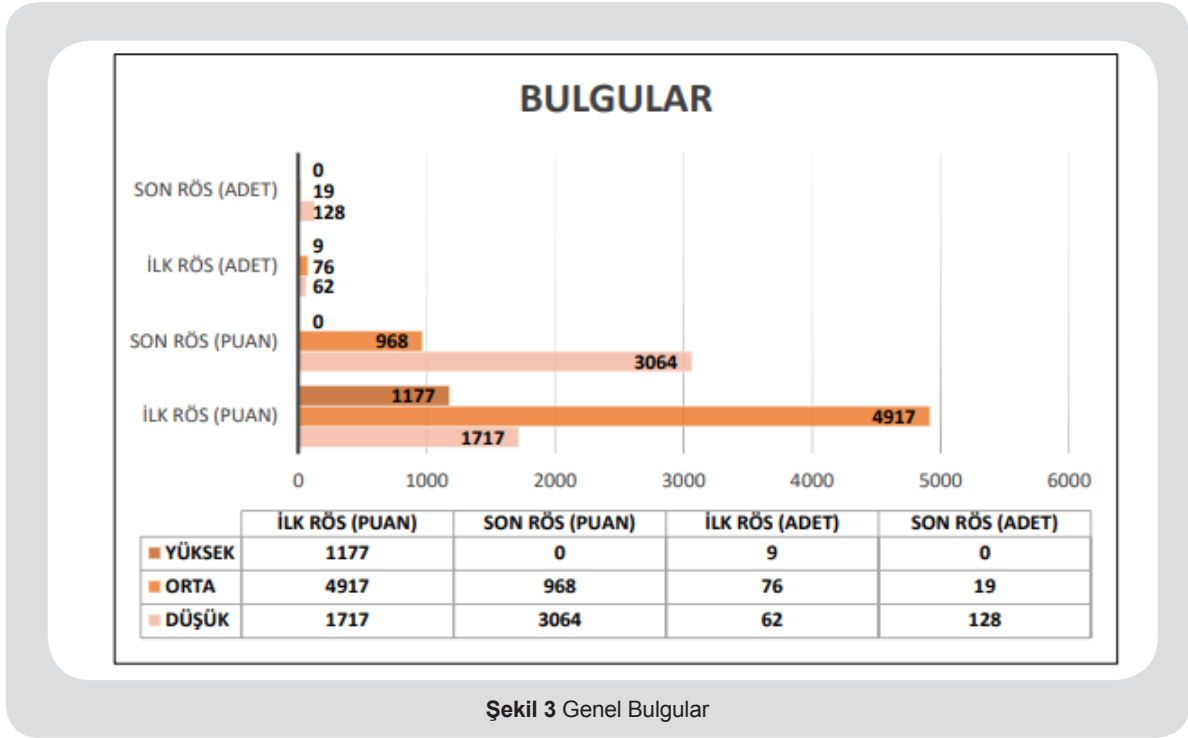
seviyeye düşmemiştir. Diğer durumlarda ise genel olarak fiziksel risk etmenlerinin sebep olduğu hata türlerinde görülmüştür. Bunun sebebi ise saha gözlemlerinde kişisel koruyucu donanımların, çalışanlar tarafından verilen eğitimlere rağmen tam korunma sağlayacak şekilde kullanılmadığının gözlemlenmiş olmasıdır.

Can ve arkadaşları, bir devlet hastanesinde HTEA uygulamasında hata türleri içerisinde en fazla RÖS puanına sahip olan risk etmeninin yangın ve acil durumu ilgilendiren faktörler olduğunu saptamışlardır. Bu bağlamda Can ve arkadaşlarının bulguları ile bu çalışmada paralel değerler elde edilmiştir [9].

Soylu ve Altındişe göre de dış hekimlerinin uzun süre aynı pozisyonda çalışmaları sonucunda kas-iskelet problemlerinde artış olduğu gözlemlenmiş olup, sık sık ara dinlenmeleri verilmesi ve bu molalarda egzersiz hareketlerinin uygulanması tavsiye edilmiştir [3].

Can ve Sezen'in aktarımına göre CDC (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi) 1991'de yayınlamış olduğu önerilerde bulaşıcı hastalıklara karşı personelin aşılması, İSG kurallarına uygun hareket edilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve güvenli ekipmanların tercih edilmesi önerileri bu çalışmayla





Şekil 3 Genel Bulgular

ortak paydada tavsiye edilmiştir [8].

Kişioğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; sağlık personelinin sağlık taramalarının yapılması, gerekli alanlarda farkındalığın artırılması adına uyarı ve ikaz işaretlemelerinin asılması, hastayla temas veya bulaş riski olan işlemlerde kişisel koruyucuların kullanılması ve biyolojik risk etmenleri konusunda eğitimler verilmesi bu çalışmadaki tavsiyeler ile örtüşmektedir [5].

Yıldırım ve Pekey protez laboratuvarlarında ortam havasında yer alan partikül madde miktarı ve zararları ile ilgili yapmış olduğu çalışmada, etkin havalandırma sisteminin önemi, toz çıkaran kaynakların tecrit edilmesi ve kişisel koruyucuların kullanılmasından bahsederek bu çalışmayla benzer koruma önlemlerinden bahsetmiştir[6].

Arslanoğlu ve Urk sterilizasyon ünitesinde çalışanların sağlığının korunması amacıyla burada çalışan personelin periyodik aralıklarla sağlık taramalarının yapılması, psikososyal risklerden korunmaları amacıyla sosyal organizasyonlar düzenlenmesi, kimyasallara karşı korunma, elektrik aletler ve yangın güvenliğinin sağlanması hususlarında buldukları tavsiyelerle bu çalışmadaki tavsiyeler birbirini desteklemektedir[7].

## 5. SONUÇ

Ağız dış sağlığı çalışanları görevlerini yürüttüğü esnada çok fazla mesleki risk ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu sebepten dolayı tüm dünyada tehlikeli meslek grupları arasında kabul görmektedir. Bu çalışma literatürde yer almayan bulgular ortaya koyarak ağız dış sağlığı merkezlerinde iş sağlığı ve güvenliği faaliyetlerinin, çalışanların sağlığının korunması açısından ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Ağız dış sağlığı uygulama ve araştırma merkezlerinde, yönetmeliklerde belirtilen sürelerde periyodik olarak; gürültü, termal konfor, toz, VOC, aydınlatma, radyasyon gibi kişisel ve ortam ölçümleri yaptırılmalıdır. Yapılan ortam ölçüm sonuçlarına göre risk kontrol önlemleri uygulanmalı ve sahadaki takibi yapılmalıdır. Maruziyet değerleri, mühendislik çözümlerine rağmen kabul edilebilir seviyeye azaltılamıyorsa mutlaka kişisel koruyucu donanımlar kullanılmalıdır. Aynı zamanda çalışanlara, yaptıkları işlere ve maruz kaldıkları tehlikelere karşı düzenli aralıklarla spesifik eğitimler verilmelidir. Çalışanların sağlık kontrollerinin yapılması, meslek hastalıklarının varlığını tespit etme ve erken müdahale açısından çok önemlidir.

Çalışanların sağlık kayıtları düzenli olarak tutulması ve takibini yapan kişilerce uzun yıllar saklanması gerekmektedir.

Bu çalışma, ağız diş sağlığı uygulama ve araştırma merkezlerinde çalışanların maruz kaldığı potansiyel zararlı maddelerin tespiti için ortam ölçümleri ve HTEA yönteminin kullanılabilirliğini göstermektedir. Bu yöntemler, çalışanların sağlığı ve güvenliği için alınması gereken önlemlerin belirlenmesinde faydalı olabilir. Önerilen önlemler, çalışanların maruz kalma düzeylerini azaltacak ve sağlıklı bir çalışma ortamı sağlayacaktır. HTEA yönteminin detaylı bir risk değerlendirme çalışması yapmak açısından güçlü bir analiz tekniği olduğu kanısına varılmasına rağmen temel olarak makine tabanlı riskleri incelemede kolaylık sağlarken hastane gibi birçok riski içinde barındıran komplike iş kollarında hata türünün belirlenmesi açısından zorluklar yarattığı gözlemlenmiştir. HTEA yöntemi ile risk analizi çalışması yapmak ileri derece uzmanlık ve tecrübe gerektirmekte olup aynı zamanda oluşturulacak ekip üyelerinin özenle seçilmesi gerekmektedir.

Received/Geliş Tarihi: 09.10.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 19.04.2024

## Kaynaklar

1. Babaji, P., Samadi, F., Jaiswal, J. N., & Bansal, A. (2011). Occupational hazards among dentists: A review of literature. *Journal Of International Dental And Medical Research*, 4(2), 87-93.
2. Ulucan, H. F. (2014). Ofislerde iş sağlığı ve güvenliği. *İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü*: [http://www.İSGum.gov.tr/rsm/file/İSGdoc/IG14-ofislerde\\_İSG.pdf](http://www.İSGum.gov.tr/rsm/file/İSGdoc/IG14-ofislerde_İSG.pdf)
3. Gainer, R. D. (2008). History of ergonomics and occupational therapy. *Work*, 31(1), 5-9
4. Şenel, B. (2007). Hazardous diseases for dentists and dentists; occupational illnesses. *Gülhane Tıp Dergisi*, 49(3), 204-212.
5. Kışioğlu, A. N., Öztürk, M., Uskun, E., & Kırbıyık, S. (2002). Bir üniversite hastanesi sağlık personelinde kesici delici yaralanma epidemiyolojisi ve korunmaya yönelik tutum ve davranışlar. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 22(4), 390-2.
6. Yıldırım, S. A., & Pekey, B. (2018). Diş protez laboratuvarları ortam havasındaki partikül madde kirliliğinin çalışan sağlığı yönünden değerlendirilmesi. *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 22(2), 838-852.
7. Arslanoğlu, A., & Murat, U. R. K. (2015). Merkezi sterilizasyon ünitesinde çalışan güvenliği. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 2(4), 194-203.
8. Can, F. K., & Sezen, S. (2017). İkinci basamak bir hastanede sağlık çalışanlarında kesicidelici alet yaralanmalarının değerlendirilmesi. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 7(4), 373-377.
9. Can, G. F., Atalay, K. D., & Eraslan, E. (2018). HTEA temelli CRITIC yöntemi ile bir devlet hastanesinde risk değerlendirme uygulaması. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 6, 176-187.
10. Soylu, M., & Altındiş, S. (2018). Diş Hekimlerinin Çalışma Şartlarının Mesleki Kas-İskelet Sistemi Hastalıklarına Etkisi. *SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(1).
11. Ulukaya, F., & Çögenli, M. Z. (2020). Gürültülü çalışma ortamının çalışanlar üzerindeki psikososyal etkilerinin incelenmesi: Tekstil sektöründe Ampirik Bir Çalışma. *Anadolu Akademi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2(1), 131-140.
12. İstif, S. (2021). Hata Türü Etkileri Analizi Yöntemi Ve Otomotiv Yan Sanayide Uygulanması. Yüksek lisans tezi. *Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sakarya*.



# 65-75 Yaş Arası Hastalarda Kardiyovasküler Risk ve Kırık Riski Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

## 65-75 Years Old Relationship Between Cardiovascular Risk and Fracture Risk

Ece YİĞİT<sup>1</sup>, Dogaç OKŞEN<sup>2</sup>, Sema Uçak BASAT<sup>3</sup>

EY: [0000-0002-8293-3554](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.147) DO: [0000-0003-4548-9543](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.147) SUB: [0000-0002-6479-1644](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.147)

<sup>1</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Altınbaş Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**AMAÇ:** Çalışmamızın amacı 67-75 yaş arası hastalarda kırık riski ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi tespit etmektir.

**METOT:** Hastaların detaylı anamnezleri alınmış ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Açlık plazma glukozu, lipid profili, böbrek, karaciğer, tiroid fonksiyonları ve tam kan sayımının yer aldığı laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Kemik mineral yoğunlukları ölçülmüştür. Elde edilen bilgiler kullanılarak kardiyovasküler risk skorları (Framingham, SCORE, Q-Risk ve BNF) ve kırık riski skorları (FRAX) hesaplanmıştır. Tüm kardiyovasküler risk skoru sonuçları ayrı ayrı FRAX ile karşılaştırılmış ve aralarında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

**BULGULAR:** Çalışmaya 64 kadın ve 46 erkek olmak üzere 110 hasta dahil edilmiştir. Hastaların KVH risk skorları şu şekilde hesaplanmıştır; Framingham:  $21.69 \pm 11.55$ , SCORE:  $27.14 \pm 14.91$ , Q-Risk:  $29.29 \pm 12.95$ , BNF:  $24.96 \pm 14.14$ . FRAX skoru  $5.59 \pm 2.85$  olarak hesaplanmıştır. Skorlar arasındaki ilişki incelendiğinde en kuvvetli ilişki Framingham ve Frax arasındadır ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.0001$ ). Bunu sırası ile BNF ( $r = 0.29$ ,  $p = 0.002$ ) ve SCORE ( $r = 0.20$ ,  $p = 0.035$ ) takip etmektedir. Q-risk skoru ile FRAX arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.08$ ).

**SONUÇ:** Kardiyovasküler hastalık riski ve kırık riski arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan kişilerin kırık riskinin de yüksek olduğu akılda tutulmalı, korumaya yönelik önlemler alınmalıdır. Aynı şekilde kırık riski yüksek olan kişiler kardiyovasküler hastalıklar açısından taranmalı ve riske göre tedavi planlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, Kardiyovasküler Hastalıklar, Osteoporoz, Kırık

### Abstract

**AIM:** The aim of our study is to determine the relationship between fracture risk and cardiovascular risk in patients aged 67-75 years.

**METHOD:** Detailed anamnesis of the patients was taken and physical examinations were performed. Laboratory parameters including fasting plasma glucose, lipid profile, kidney, liver, thyroid functions and complete blood count were examined. Bone mineral densities were measured. Using the information obtained, cardiovascular risk scores (Framingham, SCORE, Q-Risk and BNF) and fracture risk scores (FRAX) were calculated. All cardiovascular risk score results were compared separately with FRAX and it was investigated whether there was a relationship between them.

**RESULTS:** 110 patients, 64 women and 46 men, were included in the study. Mean cardiovascular risk scores of the patients were calculated as follows; Framingham:  $21.69 \pm 11.55$ , SCORE:  $27.14 \pm 14.91$ , Q-Risk:  $29.29 \pm 12.95$ , BNF:  $24.96 \pm 14.14$ . Mean FRAX score was calculated as  $5.59 \pm 2.85$ . When the relationship between the scores were examined, the strongest relationship was between Framingham and Frax ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.0001$ ). This was followed by BNF ( $r = 0.29$ ,  $p = 0.002$ ) and SCORE ( $r = 0.20$ ,  $p = 0.035$ ), respectively. No significant relationship was detected between Q-risk score and FRAX ( $r = 0.17$ ,  $p = 0.08$ ).

**CONCLUSION:** There is a significant relationship between cardiovascular disease risk and fracture risk. It should be kept in mind that people with a high risk of cardiovascular disease also have a high risk of fracture, and protective measures should be taken. Likewise, people at high risk of fracture should be screened for cardiovascular diseases and treatment should be planned according to risk.

**Keywords:** Atherosclerosis, Cardiovascular Diseases, Osteoporosis, Fracture

\* Çalışmamız 17 Ağustos 2021 tarihinde Ankara'da düzenlenen 3. Uluslararası Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Çalışmalar Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada ve ülkemizde mortalitenin başlıca sebebidir. KVH riskinin belirlenmesi hem KVH geçirmiş hem de geçirme riski taşıyan kişiler için çok önemlidir çünkü korumaya yönelik tedavi hedefleri riske göre belirlenmektedir (1). Yıllar içerisinde geliştirilmiş, birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları olan birçok KVH risk belirleme yöntemi vardır. Bunlardan başlıcaları Framingham, Sistemik Koroner Risk Tahmini (SCORE), Q-Risk ve British National Formulary (BNF) olarak sayılabilir (2). En sık görülen metabolik kemik hastalığı olan osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikro yapısında bozulma ile karakterize, kemik frajilitesinde ve kırık riskinde artışa neden olan sistemik bir hastalıktır (3). KVH ve OP ileri yaş başta olmak üzere birçok ortak risk faktörü ve patofizyolojik mekanizmaya sahiptir. Osteoporoz direkt olarak ölüm oranını arttırmamak ile birlikte neden olduğu kırıkların tedavi edilmemesi ve komplikasyonların gelişmesi durumunda özellikle yaşlı hastalar için tehlikeli olabilir. Bu nedenle, osteoporozun önlenmesi, erken teşhis ve uygun tedavi önemlidir. OP tanısı dansitometre ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü yapılarak konulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klinik risk faktörleri ve femur boynu KMY değerini kullanarak kırık riskini belirleyen Kırık Risk Değerlendirme Ölçeği (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) adında bir algoritma oluşturmuştur (4). FRAX'dan 10 yıl içerisinde kalça kırığı veya major olay olasılığını hesaplamak ve birey bazlı tedavi kararı vermek için yararlanılmaktadır. OP kırıkların en sık sebebi olmak ile birlikte OP hiç olmamasına rağmen diğer risk faktörlerinin varlığında kırık riski yüksek olabilir. Literatürde KVH ve OP ilişkisi hakkında yapılmış çok sayıda araştırma bulunmakla birlikte KVH ve kırık riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı çok azdır. Çalışmamızın amacı skorlama sistemlerini kullanarak 65-75 yaş arası hastalarda KVH riski ve kırık riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

## MATERYAL METOT

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (Tarih: 23.02.2017/Sayı: B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01) Çalışmamız tek merkezli,

kesitsel bir çalışmadır ve tüm basamakları Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya katılan tüm hastalar bilgilendirilmiş ve kendilerinden onam alınmıştır. Çalışmamıza Mart 2017-Haziran 2017 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğimize başvuran 65-75 yaş aralığında kadın ve erkek hastalar dahil edilmiştir. Hastaların detaylı anamnezleri alınmış ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Tüm hastaların sağ ve sol koldan tansiyonları ölçülmüş, elektrokardiyografileri çekilmiş, boy, kilo ölçümleri yapılmış ve vücut kitle indeksleri hesaplanmıştır. Hastaların Sabah 08:00'de aç olarak venöz kan örnekleri alınmış ve hastanemizin laboratuvarında çalışılmıştır. Açlık plazma glikozu, lipid profili (Total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve Trigliserid), karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı parametreleri incelenmiştir. Hastaların KMY ölçümleri hastanemizde dual energy X-ray absorptiometry (DXA) yöntemi ile ölçülmüştür. Femur boynu ve L1-4 vertebralara ait T skorları kaydedilmiştir. Femur boynu ve L1-4 T skoru -1 ve üzeri normal, femur boynu ve/veya L1-L4 -1 ve -2.5 arası osteopeni, femur boynu ve/veya L1-L4  $\geq 2.5$  ve üzeri osteoporoz olarak kabul edilmiştir. Hastaların anamnez ile alınan bilgileri ve laboratuvar parametreleri kullanılarak Framingham, SCORE, Q RISK skoru, BNF ve FRAX skorları hesaplanmıştır. KVH riskini gösteren dört skor ayrı ayrı FRAX ile karşılaştırılmış ve aralarında bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir.

Framingham risk skoru: Yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, lipid profili, sigara kullanımı ve antihipertansif kullanımı parametreleri ile değerlendirilmektedir. 10 yıllık miyokard enfarktüsü veya koroner ölüm riskini değerlendirmeye yarayan bir skorlama sistemi olup, logaritmik temelli bir denklem ile hesaplanmaktadır. Bu yöntemde göre risk  $< 10\%$  ise düşük,  $10-20\%$  ise orta,  $> 20\%$  ise yüksek kabul edilir (5).

SCORE sistemi: 10 yıllık süreçte fatal ve non-fatal aterosklerotik bir olayın gelişme olasılığını hesaplamayı hedefler. Kolay anlaşılabilen renkli tablolar şeklinde oluşturulmuştur. Yedi Avrupa ülkesinin (İsveç, Almanya, İspanya, Yunanistan, Polonya, Hollanda, İsveçre) özgün verileri göz önüne alınarak bu ülkelere uyarlanmıştır. Buna göre ülkeler düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Türkiye

**Tablo 1** Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=110)

Cinsiyet (K/E) 64/46	64/46
Yaş aralığı (yıl)	65 - 75
Yaş ortalaması (yıl)	68.44 ± 3.64
Vücut kitle indeksi (Kg/m <sup>2</sup> )	30.25 ± 5.39
Hiç sigara içmeyenler	53
Eskiden sigara içenler	41
Halen sigara içenler	16
Hipertansiyonu olan/olmayan	60/50
Hipertansiyon ilacı kullanan/kullanmayan	53/57
Diyabet olan/olmayan	61/49
Koroner hastalığı olan/olmayan	23/87
Serebrovasküler olay geçirmiş/geçirmemiş	10/100
Kronik böbrek yetersizliği olan/olmayan	2/108
Atrial fibrilasyon olan/olmayan	4/106
Koroner arter hastalığı aile öyküsü olan/olmayan	32/78
Romatoid artrit olan/olmayan	3/107

**Tablo 2** Hastaların Framingham, SCORE, Q Risk, BNF ve FRAX skorları

Framingham	21.69 ± 11.55
SCORE	27.14 ± 14.91
Q-Risk	29.29 ± 12.95
BNF	24.96 ± 14.14
FRAX	5.59 ± 2.85

**Tablo 3** Framingham, SCORE, Q Risk ve BNF Skorları ile FRAX Skoru Arasındaki İlişki

KVH Risk Skorları	Kırık Risk Skoru	r değeri	p değeri
Framingham	FRAX	0.42	<0.0001
Q-Risk	FRAX	0.17	0.08
SCORE	FRAX	0.20	0.035
BNF	FRAX	0.29	0.002



yüksek riskli bölgeler arasında yer almaktadır. Hesaplanan risk %5'ten fazla olan her birey yüksek riskli olarak kabul edilir (6).

Q-Risk skoru: Diğer yöntemlerden farklı olarak yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, lipid profili, sigara kullanımı gibi klasik parametrelerin yanında vücut kütle indeksi, etnik köken, yoksulluk, romatoid artrit, atriyal fibrilasyon gibi birçok ek parametre kullanılarak hesaplanır. 10 yıl boyunca KVH gelişme riskini tahmin etmek için kullanılır.%20'nin üzerinde risk yüksek kabul edilir (7).

BNF skoru: Bu model < 50, 50-59 ve ≥ 60 olmak üzere üç yaş katmanına göre hastaların kategorize edilmesi esasına dayanır. Hesaplama klasik parametreler olan yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, lipid profili ve sigara kullanım durumu kullanılır. < %10 düşük risk, %10- 20 orta risk, %20-30 yüksek risk ve > %30 çok yüksek risk olarak belirlenmiştir (8).

FRAX: Yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi, geçirilmiş fragilite kırığı, ebeveynde kırık hikayesinin varlığı, sigara içimi, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit, diğer sekonder osteoporoz nedenleri, alkol tüketimi ve KMY sonucu bireylerin 10 yıllık mutlak kırık riskini belirlemede kullanılan faktörler olarak belirlenmiştir (4).

#### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Tüm süreklilik gösteren değerlerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Süreklilik göstermeyen mutlak değerlerin tüm grup içindeki yüzde değerleri hesaplanmıştır. Her KVH risk skorunun ayrı ayrı FRAX skoru ile korelasyonu değerlendirilmiş ve pearson sayısı (r değeri) bulunmuştur. %30'un üzerindeki korelasyon anlamlı ilişki olarak kabul edilmiştir. Süreklilik göstermeyen mutlak değerler ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. Süreklilik gösteren değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında Student t testi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-Whitney u testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

Çalışmaya 65-75 yaş aralığında 64 kadın ve 46 erkek olmak üzere toplam 110 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 1'de

özetlenmiştir. Hastaların ortalama sistolik arter basınçları  $140.46 \pm 22.50$  mmHg ve ortalama diyastolik arter basınçları  $77.40 \pm 12.32$  mmHg idi. Hastaların lipid profilleri incelendiğinde ortalama total kolesterol  $208.62 \pm 44.61$  mg/dL, HDL kolesterol  $45.75 \pm 12.00$  mg/dL, LDL kolesterol  $140.23 \pm 72.05$  mg/dL ve trigliserid  $158.83 \pm 73.70$  mg/dL bulundu. Çalışmaya alınan hastaların kemik yoğunluğu ölçümleri incelendiğine T total  $-0.87 \pm 1.04$ , T L1-4  $-1.45 \pm 1.32$ , T femur boynu  $-1.49 \pm 0.95$  olarak ölçüldü. Hastaların Framingham, SCORE, Q-Risk, BNF ve FRAX skorları Tablo 2'de verilmiştir. KVH risk skorları ile kırık risk skoru arasındaki ilişki Tablo 3'de verilmiştir. En güçlü korelasyon Framingham ile FRAX arasında saptanırken sırası ile BNF ve SCORE ile FRAX arasında da anlamlı bir korelasyon varlığı tespit edilmiştir. Q-Risk ile FRAX arasındaki anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

#### TARTIŞMA

KVH riski ve kırık riski arasındaki ilişki araştırdığımız çalışmamızda KVH risk skorlarından Framingham, BNF ve SCORE ile kırık riskini gösteren FRAX arasında anlamlı bir korelasyon tespit ettik. Q-Risk ile FRAX arasında ise anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

KVH ve osteoporoz birlikteliği sık görülmektedir. Osteoporoz ile KVH arasındaki bağlantıyı açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür bunlar ortak faktörlerinin varlığı, ortak patofizyolojik mekanizmaların varlığı, ortak genetik faktörler ve nedensellik ilişkisidir (9).

21. yüzyılın başlarında KVH toplumsal ve ekonomik gelişmelere paralel olarak %80'inin daha az gelişmiş, düşük gelirli ülkelerden kaynaklandığı, dünya çapında erken ölüm ve morbiditenin önde gelen nedeni haline gelmiştir. KVH nedenli ölümleri engellemek için nedenler ve risk faktörleri üzerine kapsamlı araştırmalar 20. yüzyılın ortalarından bu yana yürütülmektedir. Önde gelen uluslararası sağlık kuruluşları, bireysel bazlı riskin belirlenmesi ve yönetimine yönelik rehberlik sağlayan kılavuzlar yayınlamıştır (10). KVH risk faktörleri değiştirilemez ve değiştirilebilir olmak üzere iki başlık altında sınırlandırılır. Yaş, cinsiyet, ırk, ailede KVH öyküsü değiştirilemez risk faktörleri iken hiperlipidemi, hipertansiyon, sedanter yaşam, sağlık-



sız beslenme, sigara ve alkol kullanımı, diyabet, obezite ve stres değiştirilebilir risk faktörleri arasında sayılabilir. KVH bu risk faktörlerinin birden fazlasının etkisi ile ortaya çıktığından risk hesaplama yöntemlerinde bu parametreler kullanılır. Çalışmamızda kullandığımız KVH risk hesaplama yöntemleri birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları olmak ile birlikte klinik pratikte en çok tercih edilen ve en doğru sonuç veren yöntemlerdendir.

Uzayan yaşam süreleri ve yaşlanan dünya nüfusu nedeni ile osteoporoz giderek küresel bir salgın haline gelmiştir. Osteoporozun risk faktörleri ise yaş, vücut ağırlığı, menopoza, sigara ve alkol kullanımı, genetik faktörler, beslenme şekli, sedanter yaşam olarak sayılabilir. Görüldüğü gibi iki hastalık çok sayıda ortak risk faktörüne sahiptir (11).

Patofizyolojik mekanizmalara bakılacak olursa aterosklerotik kalsifikasyon ve kemik mineralizasyonu bir dizi ilgi çekici ortak özelliği vardır. Arteriyel dokunun kalsifikasyonunun yalnızca son dönem aterosklerozda damar duvarında kalsiyum fosfat birikimi ile karakterize pasif bir süreci olmadığı, kemik mineralizasyonunda yer alan mekanizmalara benzer mekanizmalar tarafından düzenlenen oldukça organize bir süreç olduğu artık kabul edilmektedir (12). Her iki süreç de osteoprotegerin (OPG) gibi ortak düzenleyiciler tarafından kontrol edilmektedir. OPG kemik erimesini engellemektedir ve arteriyel kalsifikasyonun inhibitörüdür. OPG geninden yoksun farelerde erken başlangıçlı osteoporoz ve aort ve renal arterlerde kalsifikasyon geliştiği bulunmuştur (13). Bir diğer ortak mekanizma inflamasyondur. Hem ateroskleroz hem osteoporoz düşük dereceli kronik sistemik inflamasyon ile karakterizedir. İnflamasyon sitokinlerin aracılık ettiği karmaşık bir süreçtir. Yaşlanma, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olur. IL-6'nın osteoklastları uyardığı ve kemik kaybı oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (14). Bu sitokin ayrıca yaşlı kişilerde subklinik KVH'nin bir belirteci olarak görev yaptığı ve 65 yaş ve üzeri nispeten sağlıklı kişilerde KVH mortalitesini öngördüğü gözlemlenmiştir (15). Benzer şekilde TNF- $\alpha$ 'nın kemik yıkımını uyardığı ve kardiyovasküler olaylarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu gösterdi (16, 17). Ek olarak östrojen her iki hastalık için de kritik bir öneme sahiptir. Endojen östrojenin kadınlarda kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu

etkisi vardır. Östrojen endotel disfonksiyonunu önler. Ayrıca lipid profilini iyileştirdiği de bilinmektedir (18). Östrojenin kemik metabolizması üzerine etkisi ise osteoblast aktivitesini artırıp osteoklast aktivitesini azaltarak kemik yıkımına engel olmaktadır (19).

KVH osteoporoz arasındaki ilişkiyi açıklayan bir diğer mekanizma nedenselliklerdir. Buna göre ateroskleroz varlığında alt ekstremitelere kan akışını azalır ve intraosseöz dolaşım bozulur. Bu durum da kemik metabolizmasını etkileyerek ve osteoporozla sonuçlanabilir. Bu hipotez, asimetrik periferik arter hastalığı vakalarında, kalça kemiği mineral yoğunluğunun etkilenen bacakta etkilenmeyen bacakla karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu gösteren bir çalışma ile desteklenmektedir (20).

Literatürde yer alan çalışmalar düşük KMY ile hem kadınlarda hem erkeklerde kardiyovasküler mortaliteyi ilişkilendirmiştir. Osteoporotik Kırıklar Çalışması 65 yaş üzerindeki beyaz kadınlarda kalçadaki KMY kaybının bir standart sapma düzeyindeki artışının kardiyovasküler mortaliteyi 1.3 kat arttırdığını ortaya koymuştur (21). Danimarkalı kadınlardan oluşan bir popülasyonda menopozdan hemen sonraki dönemde (yaş 50 +/- 2 yıl) ön koldaki düşük KMY ile yaşamın ilerleyen dönemlerinde artan kardiyovasküler ölümle ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada geç postmenopozal kadınlarda (70 +/- 2 yıl) yaygın vertebral kompresyon kırığının kardiyovasküler ölümle bağımsız olarak ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (22). Raloksifen Değerlendirmesinin Çoklu Sonuçları (MORE) çalışmasının sonuçları, osteoporozun, yaştan ve diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak menopoz sonrası kadınlarda meydana gelen kardiyovasküler olayların güçlü bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (23).

Görüldüğü gibi KVH ve osteoporoz ilişkisi oldukça ilgi çeken bir konu olmuş ve çok sayıda çalışmada irdelenmiştir. Çalışmamızı farklı kılan yalnızca KMY kullanarak osteoporoz ile KVH ilişkisini ortaya koymayı değil FRAX skoru hesaplayarak kırık riski ile ilişkisini ortaya koymayı hedeflemesidir. Uluslararası Osteoporoz Vakfı'nın son istatistikleri dünya çapında 50 yaşın üzerindeki her 3 kadından 1'inin ve 5 erkekten 1'inin yaşamları boyunca osteoporotik kırıklar yaşayacağını öngörmektedir. Her kırılma yeni kırık oluşumunu kolaylaştırmaktadır (24). Osteoporozun

kırık oluşana kadar klinik bulgusu yoktur. Bu nedenle 50 yaş sonrası tüm postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde KMY ile rutin tarama ve sonrasında kırık riski hesaplanması önerilmektedir. Erken tanı, tedavi ve önlem alınması kırıklara engel olabilir. Kalça kırığı görülme oranı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşla birlikte katlanarak artmaktadır. FRACTURK çalışması sonuçlarına göre ortalama 50 yaşındaki bir kadında hayatının kalan kısmında kalça kırığı geçirme ihtimali %14,6, erkeklerde %3,5 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Kırıklar yaşam kalitesinde bozulma, kalıcı sakatlık, eşlik eden tıbbi sorunların yanı sıra hem hasta hem ülke ekonomisine getirdiği ağır yük getirmektedir (25). Dolayısı ile diyebiliriz ki osteoporozun en korkulan sonucu kırık riskidir ve mutlaka değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda Framingham, BNF ve SCORE ile FRAX arasında anlamlı ilişki tespit edilirken bu ilişki Q-Risk ile tespit edilememiştir. Bunun sebebi bu KVH risk belirleme yönteminde klasik risklerin dışında ek faktörlerin de değerlendiriliyor olması olabilir. Örneğin Q-Risk hesaplanırken vücut kütle indexi (VKİ) de bir parametredir, yüksek VKİ KVH riskini artırır. Oysa osteoporoz açısından bakıldığında düşük VKİ riski arttırmaktadır.

### Limitasyonlar

Çalışmamız tek merkezli ve 110 hasta üzerinde yapılan bir çalışmadır. Örneklem kümesi belli bir kesimden oluştuğu için sonuçlar tüm topluma genellenemez. Çalışmamızda hastalarımız romatoid artrit açısından sorgulanmıştır ancak kesin tanı için romatoid faktör (RF), Anti siklik sitrüllenmiş peptid antikor (Anti-CCP) gibi değerler bakılmamıştır. Yine sekonder osteoporoz nedenlerinden Tip 1 dm, hipertiroidi, kronik karaciğer hastalığı için anamnezin yanında laboratuvar parametreleri bakılmış olmakla birlikte hipogonadizm açısından yalnızca hasta beyanı esas alınmış ve hormonal ölçüm yapılmamıştır. Son olarak atriyal fibrilasyon varlığı için tek bir anda bakılan elektrokardiyografi dikkate alınmıştır, bu durum paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastaların atlanmasına neden olmuş olabilir.

### SONUÇ

Kardiyovasküler hastalık riski ve osteoporoz arasında çok yönlü sıkı bir bağlantı olduğu açıktır. Osteoporoz taraması yerleşmiş bir uygulama olup klinisyenlerden tarafından sıklıkla atlanmamaktadır ancak osteoporozun en önemli sonucu kırık oluşumudur bu nedenle kırık riski de mutlaka değerlendirilmelidir. Ayrıca kırık riski osteoporoz olmasa dahi diğer faktörlerin varlığı nedeni ile yüksek olabilir. Çalışmamızda KVH riski ile kırık riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. KVH hastalık riski yüksek bireylerde kırıklar açısından dikkatli olunmalı ve korumaya yönelik tedbir alınmalıdır. Benzer şekilde kırık riski yüksek olan bireylerde KVH taranmalı ve riske göre tedavi planlanmalıdır.

Received/Geliş Tarihi: 26.11.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 20.04.2024

### Kaynaklar

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *European heart journal*. 2015 Oct 21;36(40):2696-705.
2. Liew SM, Blacklock C, Hislop J, Glasziou P, Mant D. Cardiovascular risk scores: qualitative study of how primary care practitioners understand and use them. *British Journal of General Practice*. 2013 Jun 1;63(611):e401-7.
3. Sözen T, Özşık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *European journal of rheumatology*. 2017 Mar;4(1):46.
4. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 949-55.
5. D'Agostino RB, Sr Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AE, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*. 2003 Jun 1;24(11):987-1003.
7. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *Bmj*. 2008 Jun 26;336(7659):1475-82.
8. Costache II, Miftode E, Petris O, Popa AD, Iliescu D, Eosefina GB. Associations between area of residence and cardiovascular risk. *Revista de Cercetare si Interventie Sociala*. 2015 Jun 1;49:68.



9. Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM, D'Erasmus E. Cardiovascular disease and osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(10 Suppl):69-72. PMID: 16550727.
10. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, Qiao J-H, Fishbein MC, Detrano RC, Shah PK, Rajavashisth TB. Molecular, Endocrine, and Genetic Mechanisms of Arterial Calcification. *Endocr Rev*. 2004;25:629-672.
11. Azeez TA. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review. *Mol Biol Rep*. 2023 Feb;50(2):1753-1763. doi: 10.1007/s11033-022-08088-4. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36449152.
12. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E686-E696.
13. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998;12:1260-1268.
14. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med*. 1998;128:127-137.
15. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106:506-512.
16. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature*. 1986;319:516-518.
17. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory Markers and Onset of Cardiovascular Events. Results From the Health ABC Study. *Circulation*. 2003;108:2317-2322.
18. Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol*. 2002;20:12E-17E.
19. Monroe DG, Spelsberg TC. Gonadal Steroids and Receptors. In: Favus MJ (ed) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of mineral Metabolism*. American Society for Bone and Mineral Research. 2003:32-38. Washington, DC.
20. Laroche M, Moulinier L, Leger P, Lefebvre D, Mazieres B, Boccalon H. Bone mineral decrease in the leg with unilateral chronic occlusive arterial disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:103-106.
21. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1974-1980.
22. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*. 1999;106:273-278.
23. Tanko L, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1912-1920.
24. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:744-51.
25. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375-82.



# Evaluation of HumDNA Typing (Yanhuang-PCR) Kit for Usability and Reliability in Forensic Sciences and Comparison with Two Different PCR Kits (Identifiler Plus & GlobalFiler)

HumDNA Typing (Yanhuang-PCR) Kitinin Güvenilirliği ile Adli Bilimlerde Kullanılabilirliğinin Değerlendirilmesi ve İki Farklı PCR Kiti (Identifiler Plus & GlobalFiler) ile Karşılaştırılması

Nazlı HÖLÜMEN<sup>1</sup>, Ömer KARATAŞ<sup>1</sup>, Sotiri KALFOĞLU<sup>1</sup>,  
Gavril PETRIDİS<sup>2</sup>, Emel Hülya YÜKSELOĞLU<sup>2</sup>

NH: [0000-0003-3453-3123](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.148) ÖK: [0000-0002-1170-7509](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.148) SK: [0000-0002-3397-0789](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.148)  
GP: [0000-0003-2832-1159](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.148) EHY: [0000-0003-2009-6065](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.148)

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı

## Abstract

Forensic science is a multidisciplinary field in which experts in different fields collaborate to shed light on crime. Forensic genetics, a discipline to distinguish crime commutators/innocents, has a great place within the scope of forensic sciences. Here, Short Tandem Repeat (STR) analyses are the most frequently conducted forensic genetic analyses applied in interval situations such as kinship determinations, parenting tests, comparison of evidence obtained from the crime scene and/or suspects, or identification of individuals. The number of these biomarkers varies in the content of the kits benefited in the analysis. To support the aim of the study, the usability of the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit in the field of forensic sciences is evaluated. In this study, in addition to two different kits—Identifiler Plus and GlobalFiler—frequently preferred in the field, the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit is analyzed, and all three types of kits are compared. In terms of discrimination power in forensic sciences, the variety of number of examined loci is vitally important. In addition to this comparison, three different size standards (LIZ500, LIZ600, and Salmon 500 included in the kit) are tested in the electrophoresis of samples amplified—using the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit—and cleaner results are obtained with LIZ600. Besides, PCR mixtures at different ratios (1, 1/2.5, 1/5) are prepared and tested to demonstrate how helpful the kit works in eliminating insufficient sample deficiencies—a crucial issue in forensic sciences. To obtain bear fruits in conducted studies in every ratio, results should be achieved by minute quantity of DNA. Thereby, the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit is supposed a beneficial kit for genetic studies carried out within forensic sciences. This study suggests that essential data—as well as possible population studies—are potentially added to the literature to be conducted in the following studies.

**Keywords:** Yanhuang PCR Kit, HumDNA Typing Kit, Identifiler Plus, GlobalFiler, Short Tandem Repeats (STRs), Forensic Genetics

## Öz

Adli bilimler, bir suçun aydınlatılması için birçok farklı konuda uzmanın beraber çalıştığı multi-disipliner bir alandır. Birden fazla suç türünde suçlunun ve masum bir insanın ayırt edilmesinde yararlanan bir disiplin olan adli genetiğin adli bilimler kapsamında yeri büyüktür. Kısa ardışık tekrar (STR) analizleri en sık yürütülen adli genetik analizlerden olup akrabalık tayinleri, ebeveynlik testleri, olay yerinden ve/veya şüphelilerden elde edilen delillerin karşılaştırılması ya da bireylerin kimliklendirilmesi gibi birçok farklı durumda kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçlerin sayısı, analizlerde kullanılan kitlerin içeriğinde değişiklik gösterebilmektedir. Çalışmanın amacı doğrultusunda HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kitinin adli bilimler alanında kullanılabilirliği değerlendirilmiştir. Bu çalışma kapsamında da alanda sıklıkla tercih edilen iki farklı kite (Identifiler Plus ve GlobalFiler) ek olarak HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kiti kullanılmış olup bu üç farklı kit karşılaştırılmıştır. İncelenen lokus sayılarının farklı olması adli bilimlerde ayırım gücü açısından oldukça önemlidir. Bu karşılaştırmaya ek olarak HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kiti kullanarak çoğaltılan örneklerin yürütmesinde üç farklı iç standart (LIZ500, LIZ600 ve kit dahilindeki Salmon500) test edilmiş ve LIZ600 ile daha temiz sonuç alındığı görülmüştür. Son olarak adli bilimlerde oldukça önemli bir konu olan örnek miktarı azlığındaki sı-kıntıların giderilmesi için kitin ne kadar kullanışlı olduğunu görmek adına farklı oranlarda (1, 1/2.5, 1/5) PCR karışımları hazırlanmış ve test edilmiştir. Yürütülen analizlerde her oranda da başarılı sonuçlar elde edilmiş ve böylelikle çok az miktarda DNA ile dahi sonuç alınabildiği görülmüştür. Sonuç olarak HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kitinin adli bilimler dahilinde yürütülen genetik çalışmalarında kullanışlı bir kit olduğu düşünülmektedir. Gelecekte yapılacak muhtemel mutasyon tespiti çalışmaları ile birlikte oldukça önemli verilerin literatüre kazandırılabilceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Yanhuang PCR Kit, HumDNA Typing Kit, Identifiler Plus, GlobalFiler, Kısa Ardışık Tekrarlar (STR'ler), Adli Genetik

\* Bu çalışma 5-8 Ekim 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilen 14. BAFS (Balkan Academy of Forensic Sciences) toplantısında sunulmuştur.

75 Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Emel Hülya YÜKSELOĞLU  
E-posta: [yuksele@iuc.edu.tr](mailto:yuksele@iuc.edu.tr)





## 1. Introduction

Genetic science has many different research areas within itself, and one of them is forensic genetics. Many different analyses are carried out within the scope of forensic genetics, which serves justice, to solve the crime, ensuring that criminals receive the punishment they deserve, proving the innocence of those who the crime (1). Examples of biological evidence encountered at crime scenes and for which forensic genetics are carried out include blood, semen, saliva, urine, hair, bone, feces, and vaginal fluid. In forensic genetic analyses, it is very important to perform DNA isolation and quantification, polymerase chain reaction (PCR), analysis and data interpretation accurately and efficiently.

The discovery of the PCR method is of great importance in the development of short tandem repeat (STR) based DNA profiling. STRs are repetitive DNA sequences with a length of 2-6 base pairs, which make up approximately 3% of the human genome, and are biomarkers that provide high discriminatory power since the number of repeat units is highly variable between individuals (2). Some of the STR regions in the human genome are used in forensic analysis (3). The features of STR used in forensic sciences are strong amplification power, regular repeat units, high heterozygosity, and distinguishability of alleles. The frequency of STR regions used in forensic sciences may vary between countries (4,5). The high number of analyzed STR regions is very important in forensic science as it will increase the specificity in the identification of individuals.

Three different PCR kits were used in this study and they are Identifiler Plus PCR Kit, GlobalFiler PCR Kit, and HumDNA Typing YanHuang PCR Kit. The features of these kits, which have identical and different STR regions, are as follows;

### AmpFISTR™ Identifiler™ Plus PCR Kit

The AB Identifiler Plus Kit (The AmpFISTR Identifiler Plus Kit) has the same number of loci (16-locus multiplex) and discrimination power as the AB Identifiler kit. The precision and durability of the Plus kit have been improved compared to the previous kit (The AmpFISTR Identifiler Kit). The PCR cycling conditions

of the renewed Plus kit have been modified, thus increasing its sensitivity. In addition, a renewed buffer formulation was used to improve the performance of inhibited samples. Finally, an improved process for primers was used to obtain a cleaner electrophoretic background (6).

AmpFISTR™ Identifiler™ Plus PCR kit amplifies 15 tetranucleotide repeat regions and Amelogenin, a sex-determining biomarker, in a single PCR reaction. The loci amplified in this PCR kit are as follows; D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, Amelogenin, D5S818 and FGA. The dyes used in this PCR system, which was developed with 5 fluorescent dye labels, are 6-FAM™ (blue), VICTM (green), NED™ (yellow), and PET™ (red). LIZ™ (orange) is preferred for marking the internal standard. The PCR Master Mix in the PCR kit contains enzymes, salts, deoxynucleotide triphosphates (dNTPs), carrier protein, and 0.04% sodium azide (6).

### GlobalFiler PCR Kit

GlobalFiler™ PCR Kit is a PCR kit developed by Thermo Fisher Scientific. The loci included in the kit are as follows; D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, Amelogenin, D5S818, FGA, D10S1248, D22S1045, D2S441, D1S1656, D12S391, SE33, DYS-391, Y-INDEL. The amount of DNA recommended by the kit manufacturer as input is 0.5ng-1.5ng human DNA. However, they stated that samples containing less than 0.5ng of human DNA could also be typed. The dyes used in this PCR system, developed with 6 fluorescent dye labels, are 6-FAM™ (blue), VICTM (green), NED™ (yellow), TAZ™ (red), and SID™ (purple). LIZ™ (orange) is preferred for marking the internal standard. Master Mix in the PCR kit contains MgCl<sub>2</sub>, dATP, dGTP, dCTP, dTTP, bovine serum albumin, 0.05% sodium azide, enzyme-containing buffer, and salt (7).

### HUMDNA Typing Kit (Yan Huang-PCR)

HUMDNA TYPING (Yanhuang) kit, a PCR kit manufactured in China, allows the amplification



of 28 STR loci. STR loci included in the kit; Y-INDEL, AMEL, D3S1358, D13S317, D7S820, D16S539, SE33, D10S1248, D5S818, D21S11, TPOX, D1S1656, D6S1043, DXS6795, D19S433, D22S1045, D8S1179, Penta E, D2S441, DYS391, D12S391, D2S1338, vWA, Penta D, TH01, D18S51, CSF1PO and FGA. The kit to be investigated has been developed as a STR multiplex PCR system with 6 fluorescent dye labels that can be used in challenging forensic samples. It has been stated by the manufacturer that it is compatible with existing tool platforms and that this kit, which contains 28 loci, can be used in paternity testing, individual identification, and database creation. One of the important features of the HUMDNA Typing Yan Huang PCR Kit is its high compatibility with many locus standards (8).

In addition to its high compatibility feature, other advantages of the kit according to the manufacturer are as follows; a) 28 loci can be detected at once; b) It applies to different populations, including Asia, Europe, and Africa, and is compatible with universal populations; c) Provides high efficiency and accuracy by completing the entire PCR process in 90 minutes; d) It can be easily applied, allowing the amplification of DNA from various biological materials such as human blood stains, saliva, and hair follicles.

In addition, considering the alleles present in a mixture, exclusion power, which is evaluated as the probability of excluding a random person contributing to the mixture, is also an important parameter in forensic science (9).

The purpose of the study is to evaluate the usability of the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit in the field of forensic sciences. Within the scope of this study, the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit was used for the amplification of the samples, in addition to two different kits (Identifiler Plus and GlobalFiler) that are frequently used in the field. In addition to comparing these three different kits, two different internal standards (LIZ500 and LIZ600) were tested in addition to the Salmon 500 included in the kit (HUMDNA), in the analysis of samples amplified using the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit. Finally, PCR mixtures at different ratios (1, 1/2.5, 1/5) were prepared and test-

ed to see how useful the kit is in case of low sample quantity, which is a very important issue in forensic science.

## 2. Materials and Methods

### Isolation of DNA using silica method

In the study, oral swap samples were taken from 40 unrelated volunteers, over 18 years of age, after signing the informed consent form (with approval from the IU-Cerrahpasa ethics committee, numbered E-86669574-302.14.06-240232 and dated 18.11.2021). DNA extraction was then completed using the QiaAmp mini kit and the samples were stored at -20°C until quantification.

### Quantification of DNA by fluorometric method

Qubit® fluorometer (Invitrogen™), was preferred for the quantification of DNA samples, and quantification was performed with Quant-iT™ dsDNA Assay Kit [High Sensitivity (HS)].

### Polymerase Chain Reaction (PCR)

The samples taken from 40 volunteers who signed the Volunteer Consent Form were then grouped. For comparison, 30 samples were amplified with the HUMDNA YanHuang PCR kit in accordance with the kit protocol. Afterward, the same 30 samples were amplified with the GlobalFiler PCR kit and Identifiler Plus PCR kit in accordance with the kit protocols. The remaining 10 samples were used to test PCR mixtures prepared at different ratios.

### Amplification of samples with HUMDNA YanHuang PCR kit

The amounts of each sample to be amplified with the HUMDNA Typing YanHuang PCR kit are as in Table 1. In order to measure the performance of this kit on different DNA amounts, samples were prepared separately for each dilution. The quantities of the full reaction and 1/2.5 reaction mixtures are taken from the kit guide. In addition, 1/5 reactions were also tested





**Table 1** HUMDNA Typing YanHuang PCR kit components and their required quantities according to the reaction rate.

	Volume (μl) (1)	Volume (μl) (1/2.5)	Volume (μl) (1/5)
PCR Master Mix	12.5	5	2.5
Primer Set	5	2	1
DNA (0.1-2ng)	2.5	1	0.5
Nuclease-free Water	5	2	1
Final Reaction Volume	25	10	5

to see the kit's performance. Samples from 10 people were studied 3 times, with 10 samples for each dilution. For comparison with the other two kits, samples were prepared at the full reaction rate.

Appropriate amounts of PCR Master Mix and Primer Set mixtures were prepared for each sample to be analyzed at different dilutions. Subsequently, an appropriate amount of DNA (0.05-0.125ng/l) was added to each tube (2.5l for full reaction samples, 1l for 1/2.5 reaction, 0.5l for 1/5 reaction). For negative control, the same amount of low-TE buffer (10X Buffer with

EDTA- ThermoFisher Scientific) was added instead of DNA. For the positive control, a sample with a known DNA profile was selected.

The final reaction volume was 25l, 10l, and 5 l for the full reaction, 1/2.5 reaction, and 1/5 reaction, respectively, and the missing liquid volume was completed with nuclease-free water. After a short centrifugation process, the tubes were placed in the PCR device (Veriti, 96 well thermal cyclers) and the analysis was started by adjusting the parameters shown in Table 2.

**Table 2** PCR cycling conditions for the three PCR kits.

Step	Temperature (°C)			Time			Cycle Number		
	HumDNA	Identifiler Plus	GlobalFiler	HumDNA	Identifiler Plus	GlobalFiler	HumDNA	Identifiler Plus	GlobalFiler
Initial Incubation	95	95	95	5 minutes	11 minutes	1 minute			
Denaturation	95	94	94	10 seconds	20 seconds	10 seconds	28	28	29
Annealing	58	59	59	1 minute	3 minutes	90 seconds			
Extension	70			20 seconds					
Final Extension	60	60	60	30 minutes	10 minutes	10 minutes			
Final Hold	4	4	4	∞	Up to 24 hours	Up to 24 hours			

### Amplification of samples with GlobalFiler PCR kit

Samples were prepared according to the manufacturer's instructions. Then, samples were placed in the PCR device (Veriti, 96 well thermal cyclers) and the analysis was started by adjusting the parameters shown in Table 2.

### Amplification of samples with Identifiler Plus PCR Kit

Samples were prepared according to the manufacturer's instructions. Then, samples were placed in the PCR device (Veriti, 96 well thermal cyclers) and the analysis was started by adjusting the parameters shown in Table 2.

Before all samples were analyzed, LIZ 500 (GeneScan™500 LIZ®), LIZ 600 (GeneScan™600 LIZ®), and the Salmon 500 included in the kit were compared to see which internal standard could provide a better analysis interpretation. To make this comparison, three sets of internal standard samples were prepared with samples from 4 different people. The mixture contains 9.6l Hi-Di Formamide (ThermoFisher Scientific) and 0.4l Salmon 500 for the first set; 8.7l Hi-Di Formamide and 0.3l LIZ 500 for the second set; 9.6l Hi-Di Formamide and 0.4l LIZ600 for the third set. A total of 12 mixtures prepared for 4 different people were then distributed into PCR tubes, 9l each. In the next step, 1l DNA was added to the 9l mixture, and the mixtures were denatured for 3 minutes at 95°C in the PCR device (Veriti 96 well thermal cycler). After denaturation, the samples were kept on ice for 3 minutes and then loaded into the capillary electrophoresis device for analysis. As a result of the analysis, it was realized that better results were obtained with LIZ600 and it was decided to use LIZ600 in all samples.

### Sample Analysis

Positive and negative control mixtures for each kit were prepared according to the kit protocol. Then, the PCR product was added to each tube to obtain a homogeneous mixture.

Finally, the sample plate was placed in the genetic analyzer (ABI 3500), appropriate parameters (Table 3) were set and analysis was performed. Electrophoresis of the samples was performed using a 36cm capillary and

POP4 polymer (manufactured by ThermoFisher Scientific).

### Data Analysis

After electrophoresis was performed on the ABI 3500 genetic analyzer device (8 capillaries), the imaging and typing of the raw data was completed using the GeneMapper 5 analysis program. For this purpose, new panel & bin sets were created. By adding the data obtained after a run, typing was made by overlapping the PCR products and the allelic ladder.

## 3. Results

### Comparison of Salmon500/LIZ500/LIZ600

As a result of the analysis, it was realized that better results were obtained with LIZ600 and it was decided to use LIZ600 in the samples. Although Salmon 500 gives a higher peak value compared to LIZ 500 and 600 in terms of quality (peak heights), it has been observed that in samples in which Salmon 500 was used, peaks shifted 1-2 bases from where they should be in some STR loci. Although the correct profile can be reached in a short time by adjusting the parameters in the GeneMapper program, it has been observed that better results can be obtained without any corrections with LIZ 600.

### PCR Results of Samples with Different Dilutions (HumDNA Typing Yanhuang PCR Kit)

One of the parameters evaluated within the scope of the study was to observe how different dilutions affect PCR results. For this purpose, full reaction, 1/2.5 reaction, and 1/5 reaction were studied with the HumDNA Typing Yanhuang PCR Kit to evaluate the performance of the kit, and 2.5l, 1l, and 0.5l DNA was added per sample in each reaction, respectively. As a result of PCR and electrophoresis, it was seen that successful results could be obtained in all three dilutions.

### Comparison of GlobalFiler PCR Kit and HumDNA Typing Yanhuang PCR Kit

All 24 STR regions amplified within the GlobalFiler PCR



**Table 3** Electrophoresis parameters.

Injection Time	15 sec
Injection Voltage	1.2 kV
Run Time	1210 sec
Run Temperature	60°C
Run Voltage	15kV
Matrix	G5
Dye Set	FGI_6dye

Kit (D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, Amelogenin, D5S818, FGA, D10S1248, D22S1045, D2S441, D1S1656, D12S391, SE33, DYS-391, Y-INDEL) could also be amplified with the HumDNA Typing Yanhuang PCR Kit. In addition, 4 STR regions (D6S1043, DXS6795, Penta E, Penta D), which can be amplified in the HumDNA Typing Yanhuang PCR Kit but not in the GlobalFiler PCR Kit, were also successfully amplified in our study.

**Comparison of Identifiler Plus PCR Kit and HumDNA Typing Yanhuang PCR Kit**

All 16 STR regions amplified within the Identifiler Plus PCR Kit (D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, Amelogenin, D5S818 and FGA) could also be amplified with the HumDNA Typing Yanhuang PCR Kit. In addition, 12 STR regions (D10S1248, D22S1045, D2S441, D1S1656, D12S391, SE33, DYS391, Y-INDEL, D6S1043, DXS6795, Penta E, Penta D) that can be amplified in the HumDNA Typing Yanhuang PCR Kit but not in the Identifiler Plus PCR Kit, were also successfully amplified in our study.

**4. Discussion**

For the purpose of the study, the usability of the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit in the field of forensic sciences was evaluated and compared with two different kits (Identifiler Plus and GlobalFiler) that

are frequently preferred in forensic genetics laboratories. The STR locus numbers in these three kits are different, and the kit that allows the examination of the most regions is the HUMDNA Typing Yanhuang PCR kit. 16 STR regions can be reproduced in The AmpFI STR Identifiler Plus Kit (6) and these regions are D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, Amelogenin, D5S818 and It is FGA. The GlobalFiler PCR kit (7) contains all the loci included in the Identifiler Plus PCR kit. In addition to these loci, 8 more STR loci (D10S1248, D22S1045, D2S441, D1S1656, D12S391, SE33, DYS-391, and Y-INDEL) can be amplified with GlobalFiler PCR kit. HumDNA Typing Yan Huang PCR kit (8) has the capacity to amplify the most STR loci among these three kits. It contains 4 more STR loci (D6S1043, DXS6795, Penta E, Penta D) than the GlobalFiler kit and 12 more STR loci than the Identifiler Plus kit. The importance of locus numbers on discriminatory power and exclusion power is considerable (9). As the number of analyzed loci increases, the power of discrimination between individuals also increases. In the data provided by the kit manufacturer, the cumulative discrimination power of Identifiler Plus, GlobalFiler, and HumDNA Typing Kit Yan Huang PCR kits are 1-6.65e-17, 1-1.96e-24, and 1-3.53e-29, respectively (8). The combined exclusion power of Identifiler Plus, GlobalFiler, HumDNA Typing Kit Yan Huang PCR kits is 0.999999, 0.999999999, and 0.9999999999, respectively (8). According to the data, it can be seen that the best kit in terms of the highest discrimination

power and exclusion power among the three kits is the HumDNA Typing Kit Yan Huang PCR kit, which contains 28 loci. In addition to these two parameters, locus numbers can also be very important in degraded samples. Some damaged STR loci due to degradation may not be amplified in PCR (10).

However, if the number of STR loci that can be amplified with PCR kits is high, the number of information that can be obtained from degraded samples may be increased. Therefore, the most advantageous kit is the HumDNA Typing Kit Yan Huang PCR kit. In situations that require very rapid analysis (for example, identification in mass disasters), it is an important advantage that the PCR kit used provides efficient results in a short time. 28, 29, and 28 cycles were preferred for the amplification of samples with Identifiler Plus, GlobalFiler, and HumDNA Typing Yan Huang PCR kit, respectively. Approximate PCR times calculated based on these cycle numbers and each kit's procedures are 115 minutes, 60 minutes, and 77 minutes for the Identifiler Plus, GlobalFiler, and HumDNA Typing Yan Huang PCR kit, respectively. When the kit procedures are examined, it is seen that the annealing and extension steps of the GlobalFiler and Identifiler Plus PCR kits occur in a single step, while the annealing and extension steps of the HumDNA Typing Yan Huang PCR kit occur at separate temperatures. Considering the greater STR region amplification capacity, discrimination power, and exclusion power, the time difference (17 minutes) between GlobalFiler and HumDNA Typing Yan Huang PCR kit is compensable. In addition to the time parameter, the high number of STR loci examined in mixture samples may be very important in distinguishing the samples. Therefore, the HumDNA Typing Yan Huang PCR kit is more advantageous compared to GlobalFiler and Identifiler Plus PCR kits in this respect. As an internal standard, the Identifiler Plus kit includes LIZ500, and The GlobalFiler kit includes LIZ600 (6, 7). Unlike these two frequently used internal standards, Salmon500 is included in the HumDNA Typing Yan Huang PCR kit. To see which internal standard could provide better results, all three internal standards were compared for the samples to be amplified with the HumDNA Typing Yan Huang PCR kit. As a result, it was seen that better peaks could be achieved with LIZ600. It is very important to choose an accurate internal stand-

ard to evaluate the raw data. This difference in peaks may be due to differences in the formulation of internal standards. Another parameter evaluated by the HumDNA Typing Yan Huang PCR kit is the effect of different PCR dilutions on the analysis of samples. The reason for evaluating this parameter is that in some cases in forensic science, the amount of sample to be analyzed may be very low. Considering the possibility that there may be more than one analysis that needs to be performed, careful and efficient use of the DNA is very important. Accordingly, in forensic science studies, it is a great advantage that a PCR kit provides results even when used in limited quantities. For this purpose, PCR mixtures at different dilutions (1, 1/2.5, 1/5) were prepared and tested. Full reaction and 1/2.5 reaction mixtures are the mixtures included in the kit protocol. In addition, a 1/5 reaction mixture was prepared and compared. In this comparison, the DNA dilution (0.1 ng/l) was kept constant, but PCR was performed by adding different volumes of DNA. Successful results were obtained in every mixture ratio and thus it was seen that results could be obtained even with a very small volume of DNA. This data is very valuable in the field of forensic sciences.

Therefore, it has been confirmed that the tested HumDNA kit is useful in overcoming the problem of small sample quantities. As the number of STR loci examined in forensic genetic studies increases, the power of discrimination between individuals and populations increases. Therefore, it is very important to conduct population studies. Only one population study that used HumDNA Typing Yan Huang PCR kit was found in the literature. In this population study conducted in Rwanda, Africa, genetic diversity in the population was evaluated by analyzing 24 autosomal STR loci out of 28 STR loci in the kit (11). In a possible population study to be conducted with this kit in the Turkish population, the polymorphism of the 28 loci included in the kit can be evaluated. In this way, information will be obtained about which individuals with STR loci can be distinguished more easily from the rest of the population. In this study, it was observed that the only disadvantage of using the HumDNA kit is that it is more difficult to contact and get support about the kit compared to other kit manufacturers. Apart from this problem, the overall performance of the kit was



good; thus, it can be used within the scope of forensic sciences. Consequently, the most important advantages of the kit are allowing the amplification of a large number of STR regions in a short time and providing efficient results even with small amounts of samples in low reaction mixture ratios.

## 5. Conclusion

For the purpose of the study, the usability of the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit in the field of forensic sciences was evaluated. Within the scope of this study, the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit was used in addition to two different kits (Identifiler Plus and GlobalFiler) that are frequently preferred in the field. The STR region numbers in these three kits are different, and the kit that allows the examination of the most regions is the HUMDNA Typing Yanhuang PCR kit. In addition, three different internal standards (Salmon500, LIZ500, and LIZ600) were tested in the amplification of samples using the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit, and better results were observed with LIZ600. Another parameter evaluated in the study was the usability of the HUMDNA Typing Yanhuang PCR kit in case the sample amount was low. For this purpose, PCR mixtures at different dilutions (1, 1/2.5, 1/5) were prepared and tested. Successful results were obtained in every dilution and thus it was seen that results could be obtained even with a very small amount of DNA. This data is very valuable because, in forensic science analyses, it is possible to work with much smaller amounts of samples compared to clinical research. Therefore, it has been confirmed that the tested kit is useful in cases where the sample amount is low. As a result, the HUMDNA Typing Yanhuang PCR Kit is thought to be a useful kit in genetic studies carried out within forensic sciences.

## Acknowledgement:

This study was supported by the Istanbul University-Cerrahpasa Scientific Research Projects (BAP) Unit (Project No: 36501). Support was received from T.C.

Istanbul Yeni Yuzyil University, Department of Forensic Medicine, in providing the Identifiler Plus and GlobalFiler PCR Kits used in this study and the use of the ABI 3500 capillary electrophoresis device during analyses.

\*This study was presented at the 14<sup>th</sup> BAFS (Balkan Academy of Forensic Sciences) meeting held between 5-8 October 2023.

Received/Geliş Tarihi: 18.03.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 24.04.2024

## References

1. Li C. Forensic genetics. *Forensic Sciences Research*. 2018;3(2):103-104. <https://doi.org/10.1080/20961790.2018.1489445>
2. Wyner N, Barash M, McNevin D. Forensic autosomal short tandem repeats and their potential association with phenotype. *Frontiers in genetics*. 2020; 11: 884. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00884>
3. Butler JM. Short tandem repeat typing Technologies are used in human identity testing. *BioTechniques* 2018; 43(4). <https://doi.org/10.2144/000112582>
4. Validation Information to Aid Forensic DNA Laboratories [Internet]. National Institute of Standards and Technology (NIST) STRBase; [cited 2023 April 15] Available from: <https://strbase-archive.nist.gov/validation.htm>
5. Core STR Loci Used in Human Identity Testing [Internet]. National Institute of Standards and Technology (NIST) STRBase; [cited 2023 Jan 09] Available from: <https://strbase-archive.nist.gov/coreSTRs.htm>
6. [https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/4440211\\_AmpF-ISTR\\_IdentifilerPlus\\_UG.pdf](https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/4440211_AmpF-ISTR_IdentifilerPlus_UG.pdf) (Son Erişim Tarihi 3 Mart 2023).
7. <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/4477604.pdf> (Son Erişim Tarihi 3 Mart 2023).
8. <https://e.fgidna.com/tests?id=31> (Son Erişim Tarihi 4 Nisan 2023).
9. Fung WK, Hu Y. *Statistical DNA forensics: theory, methods and computation*. 1st ed. John Wiley & Sons; 2008. ISBN: 978-0-470-06636-2
10. Dash HR, Das S. Microbial degradation of forensic samples of biological origin: a potential threat to human DNA typing. *Molecular biotechnology* 2018; 60(2): 141-153. <https://doi.org/10.1007/s12033-017-0052-5>
11. Paul G, Liu J, Ma P, et al. Genetic Polymorphism of 24 Autosomal STR in the Population of Rwanda. *Biochemical Genetics*. 2022;60(1):80-93. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10067-6>





# Effects of the Pandemic on Mental Health of General Population and Healthcare Professionals

## Pandeminin Toplumun ve Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığına Etkileri

Serdar ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Abuzer ÖZKAN<sup>2</sup>

SÖ: [0000-0002-6186-6110](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.149) AÖ: [0000-0003-4284-0086](https://doi.org/10.46629/JMS.2024.149)

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul

Dear editor

We read the article titled "Effect of COVID-19 Pandemic on Anxiety and Treatment Adherence in Orthodontic and Dental Patients" prepared by Elhalık and Trakyalı and published in the third issue of your magazine in 2023 with great interest (1). We thank the author and the editorial board for the article discussing the impact of the pandemic on the health behavior of orthodontic and dental patients in the light of current literature. We would like to mention a few points to contribute to the discussion of the study.

The fear of getting sick in the pandemic, the changes brought about by social distance and isolation affect people spiritually. These changes can cause anxiety and depression. Especially the increase in loneliness and decrease in social interactions are important risk factors for mental illnesses such as schizophrenia and major depression (2). In a study conducted in Iran, it was emphasized that stress increases mental morbidity and causes uncertainty and unpredictability. It has been reported that this uncertainty can cause or exacerbate fear, depression and anxiety. Situations that cause stress in a person's life can cause mental disorders such as panic disorder, obsessive-compulsive disorder (OCD), and trauma-related disorders (3). Many studies in the literature have studied the effects of the pandemic on anxiety, depression and stress. In addition, some studies have shown that the pandemic has negative psychological consequences such as sleep disorders, post-traumatic stress disorder (PTSD), and hopelessness (3-5).

A systematic review evaluated the general population during the pandemic in China, Spain, Italy, Iran, USA, Turkey, Nepal and Denmark. The frequency of anxiety symptoms was 6.33%-50.9%, the frequency of de-

pression symptoms was 14.6%-48.3%, the frequency of PTSD symptoms was 7%-53.8%, and the frequency of stress was 8.1%-81.9%. Risk factors associated with increased mental symptoms include female gender, age 40 or younger, presence of chronic physical or psychiatric illness, unemployment, being a student, and frequent exposure to social media or news about COVID-19 (4).

In a study conducted in Poland, one out of five participants had anxiety and depressive symptoms, while two out of three participants complained of loneliness. A state of panic occurs due to the misunderstanding of information on the pandemic, the stigmatization of various groups, and the lack of information on the issue (5). In the study conducted by Wang et al. in 1210 people, moderate-severe depressive symptoms were observed in 16.5%, moderate-severe anxiety symptoms in 28.8%, and moderate-severe stress symptoms in 8.1%. It has also been shown that having the right information reduces these mental symptoms (6).

In the current literature, it has been determined that the long duration of the pandemic and intense working hours increase burnout and fatigue. It is stated that during the pandemic period, some health workers are at risk of being dismissed from their jobs, which is one of the important reasons that increase the workload and stress. Moreover; it has been reported that during the pandemic period, healthcare professionals may lose their relatives, and this situation may be psychologically effective (7, 8). In Canada, 95% of healthcare professionals stated that their workplace was affected by the pandemic, and 86.5% stated that they felt more stressed at work (9). It is stated that the lack of personal protective equipment is one of the main psychological stressors and it is important to provide adequate



equipment. The fact that patients do not cooperate adequately on medical measures can also increase their stress levels. In this respect, it is important to provide psychological support to both healthcare professionals and patients. Anxiety and feelings of social rejection caused by working in environments with a high probability of contracting the disease during the pandemic process are also important stress factors for healthcare professionals (10). In addition to these, there are additional risks such as the difficulty of isolation and quarantine conditions. The uncertainty of the pandemic also puts pressure on the mental state of individuals. Activities that provide mental relaxation were also restricted during the pandemic period. Decreased sociability can also increase stress levels and trigger depression.

**Received/Geliş Tarihi:** 05.08.2023

**Accepted/Kabul Tarihi:** 08.01.2024

## References

1. Elhalik SA, Trakyalı G. Effect of COVID-19 Pandemic on Anxiety and Treatment Adherence in Orthodontic and Dental Patients. *Journal of Medical Sciences* 2023; 4(3):117-125. doi: 10.46629/JMS.2023.126.
2. Özdemir S, Akça HŞ, Algın A, Özkan A, Eroğlu SE, Kurtuluş SA, Sevimli H, Dönmez Z. The effect of the Coronavirus 2019 pandemic on the mental health of healthcare workers. *Ann Clin Anal Med*. 2021; 12 (12):1348-1352. doi: 10.4328/ACAM.20745
3. Zandifar A, Badrfam R. Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. *Asian J Psychiatr*. 2020 Jun;51:101990. doi: 10.1016/j.ajp.2020.101990.
4. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, Chen-Li D, Jacobucci M, Ho R, Majeed A, McIntyre RS. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55-64. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.001.
5. Kobos E, Knoff B, Dzedzic B, Maciag R, Idzik A. Loneliness and mental well-being in the Polish population during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022 Feb 1;12(2):e056368. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056368.
6. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, Ho RC. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 6;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.
7. Martin B, Kaminski-Ozturk N, O'Hara C, Smiley R. Examining the Impact of the COVID-19 Pandemic on Burnout and Stress Among U.S. Nurses. *J Nurs Regul*. 2023 Apr;14(1):4-12. doi: 10.1016/S2155-8256(23)00063-7.
8. Briciu V, Leucuta DC, Tőkés GE, Colcear D. Burnout, Depression, and Job Stress Factors in Healthcare Workers of a Romanian COVID-19 Dedicated Hospital, after Two Pandemic Years. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 25;20(5):4118. doi: 10.3390/ijerph20054118.
9. Sato C, Adumattah A, Abulencia MK, Garcellano PD, Li AT, Fung K, Poon MK, Vahabi M, Wong JP. COVID-19 Mental Health Stressors of Health Care Providers in the Pandemic Acceptance and Commitment to Empowerment Response (PACER) Intervention: Qualitative Study. *JMIR Form Res*. 2022 Mar 22;6(3):e35280. doi: 10.2196/35280.
10. Herraiz-Recuenco L, Alonso-Martínez L, Hannich-Schneider S, Puente-Alcaraz J. Causes of Stress among Healthcare Professionals and Successful Hospital Management Approaches to Mitigate It during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 10;19(19):12963. doi: 10.3390/ijerph191912963.



## ALAN EDITÖRLERİ / FIELD EDITORS

**Prof. Dr. Gökhan ORAL**

Adli Tıp Alan Editörü

**Prof. Dr. Tülay İREZ**

Androloji Alan Editörü

**Doç. Dr. Emre YÖRÜK**

Biyoloji Alan Editörü

**Prof. Dr. Cemal CİNGİ**

Cerrahi Alan Editörü

**Prof. Dr. Hatice GÖKALP**

Diş Hekimliği Alan Editörü

**Prof. Dr. Gül BAKTIR**

Farmakoloji ve Eczacılık Alan Editörü

**Prof. Dr. Asiye NURTEN**

Genel ve Dahili Tıp Alan Editörü

**Prof. Dr. Bedia PALABIYIK**

Genetik ve Kalıtım Alan Editörü

**Prof. Dr. Oğuz KARAMUSTAFAOĞLU**

Psikiyatri Alan Editörü

**Prof. Dr. Nur TUNALI**

Sağlık Bilimleri ve Hizmetleri Alan Editörü

**Prof. Dr. Mehmet ÜNAL**

Spor Bilimleri Alan Editörü

**Prof. Dr. Ömer BENDER**

Temel Sağlık Hizmetleri Alan Editörü

**Prof. Dr. Hüseyin Avni SÖNMEZ**

Tıbbi Araştırmalar Deneysel Alan Editörü

**Prof. Dr. Meltem UZUN**

Tıbbi Laboratuvar Teknolojisi Alan Editörü

**Prof. Dr. Serap Anett AKGÜR**

Toksikoloji Alan Editörü







Editörden / Editorial

**Ersi ABACI KALFOĞLU, Şefik KÖPRÜLÜ**

Sağlık Etki Değerlendirmesi (SED) Kavramı ve Türkiye Deneyimi  
Health impact assessment concept and Turkish experience

**Ali Şefik KÖPRÜLÜ, Asım Orçun OKUR, Haydar SUR**

Eczacılık ve Yapay Zekâ

Pharmacy and Artificial Intelligence

**Büşra Sude YANARTAŞ, Hilal KUDAY**

Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-1 Alfa'nın Doğası ve İnsan Biyolojisindeki Rolü  
The Nature of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha and Its Role in Human Biology

**Nurettin Onur KUTLU, İlhan YAYLIM**

Diş Hastanelerinde Risklerin Ortam Ölçümlerine Dayandırılarak FMEA  
Yöntemiyle İncelenmesi; Üniversite Hastanesi Örneği

Environmental Measurements and Assessment of Risks by Hea Method in  
a University Oral Health Practice and Research Center

**Sedat ÜLGÜ, Tolga BARIŞIK, Hafiz Hulusi ACAR**

65-75 Yaş Arası Hastalarda Kardiyovasküler Risk ve Kırık Riski Arasındaki  
İlişkinin Değerlendirilmesi

65-75 Years Old Relationship Between Cardiovascular Risk and Fracture Risk

**Ece YİĞİT, Dogaç OKŞEN, Sema Uçak BASAT**

Evaluation of HumDNA Typing (Yanhuang-PCR) Kit for Usability and Reliability  
in Forensic Sciences and Comparison with Two Different PCR Kits (Identifiler  
Plus & GlobalFiler)

HumDNA Typing (Yanhuang-PCR) Kitinin Güvenilirliği ile Adli Bilimlerde Kullanı-  
labilirliğinin Değerlendirilmesi ve İki Farklı PCR Kiti (Identifiler Plus & Globalfiler)  
ile Karşılaştırılması

**Nazlı HÖLÜMEN, Ömer KARATAŞ, Sotiri KALFOĞLU,  
Gavril PETRİDİS, Emel Hülya YÜKSELOĞLU**

Effects of the Pandemic on Mental Health of General Population and  
Healthcare Professionals

Pandeminin Toplumun ve Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığına Etkileri

**Serdar ÖZDEMİR, Abuzer ÖZKAN**