

Derginin Sahibi

Prof. Dr. Emrah AKBAŞ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekan

Bas Editör

Doç. Dr. Nazan TORUN

Ankara Yıldırım Beyazıt Bölümü, Sağlık Yönetimi Bölümü

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Banu MÜJDECİ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Odyoloji Bölümü

Prof. Dr. Sena KAPLAN, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü

Yazı İşleri Müdürü

Doç. Dr. Hilal TÜZER, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Teknik Editörler

Arş. Gör. Kürşad KARAKOÇ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Arş. Gör. Yasemin ATEŞ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Biyoistatistik Editörleri

Prof. Dr. Selim Yavuz SANİSOĞLU, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Pervin DEMİR, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Yazım ve Dil Editörleri

Arş. Gör. Çiğdem ÖNEN, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Arş. Gör. Nazmiye ATİLLA ÇAĞLAR, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Arş. Gör. Sevilay Seda BAŞ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Redaktörler

Arş. Gör. Elmas AKIN ALTINCI, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Mizanpaj Editörü

Arş. Gör. Hilal MECİT KARACA, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Bilimsel Danışma Kurulu

Prof. Dr. Ayşegül GÜVEN, Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Dilaver TENGİLİMOĞLU, Atılım Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. İsmail Hakkı DEMİRCİOĞLU, T.C. İçişleri Bakanlığı Jandarma ve Sahil Güvenlik Akademisi, Ankara

Prof. Dr. Mehmet GÜNAY, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Nazan AKTAŞ, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye

Prof. Dr. Sevim SAVAŞER, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Yeşim BAKAR, Bakırçay Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Müdriye YILDIZ BIÇAKÇI, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Doç. Dr. Tarık TUNCAY, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Assoc. Prof. David TOME, School of Health Polytechnic of Porto, Porto, Portugal.

Editör Kurulu

Prof. Dr. Banu MÜJDECİ, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Odyoloji Bölümü

Prof. Dr. Esra ÇALIK VAR, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sosyal Hizmet Bölümü

Prof. Dr. Sena KAPLAN, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü

Doç. Dr. Bahar KÜLÜNKOĞLU, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Doç. Dr. Bünyamin ÇILDIR, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü

Doç. Dr. Dilek ALTUN, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Gelişimi Bölümü

Doç. Dr. Nazan TORUN, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

Doç. Dr. Nural ERZURUM ALİM, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Sema KOÇAŞLI, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü

Adres: Dumlupınar Mahallesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Esenboğa Yerleşkesi B Blok

Çubuk/ANKARA

E-posta: saglikbilfakulte@ybu.edu.tr

Tel: (0312) 906 1996

Belgegeçer (Faks): (0312) 906 2967

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Bir Sağlık Politikası Analizi: Kamu Hastane Birlikleri

Osman ÖZKAN¹

ÖZ

Amaç: Araştırmanın amacı, 663 sayılı kanun hükmünde karamame ile kurulan kamu hastane birliklerinin kapatılma nedenlerinin süreç modeli çerçevesinde incelenerek analiz edilmesidir.

Yöntem: Çalışmada Sabatier'in (2007) kullanmış olduğu süreç modeli esas alınmıştır. Süreç modeli ilgili politikanın gündeme gelmesi, formüle edilmesi, kanunlaştırılması, uygulanması ve değerlendirilmesi aşamalarına odaklanmaktadır. Bu kapsamda "kamu hastane birlikleri, özzerleştirme, yerelleşme, desantralizasyon, kamu hastaneleri" anahtar kelimeleriyle tarama yapılmış ve elde edilen Resmî Gazete, Kalkınma Planları, Hükümet Programları, Dünya Bankası dokümanları, makaleler, tezler, internet siteleri, bakanlık raporları ve konuyla ilgili ulaşılan haberlerden oluşan 62 kaynak incelenerek veriler elde edilmiştir. Verilerin toplanmasında başlangıç yılı olarak serbest piyasaya dayalı bir anlayışın esas alınmaya başlandığı 24 Ocak kararlarının çıktığı 1980 yılı esas alınmış ve 2018 yılına kadar tarama yapılmıştır.

Bulgular: Yapılan çalışmada kamu hastane birlikleri politikası süreç modeli açısından ele alınmış ve incelenen dokümanlar sonucunda politikanın başarısızlıkla sonuçlanma nedenleri, "yönetim yapısı ve yönetim kadrosuna yönelik nedenler", "insan kaynakları yönetimine yönelik nedenler", "finansman ve mali yönetime yönelik nedenler", "tedarik süreçlerine yönelik nedenler", "performans ve verimlilik kaynaklı nedenler", "sendikal kaynaklı nedenler" ve "diğer nedenler" olmak üzere 7 başlık etrafında incelenmiştir.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar her ne kadar bakanlık, sistemin çok başlılıktan dolayı artık yürütülemez olduğunu belirtse de uygulanma sürecinde yaşanan sıkıntılıların kamu hastane birliklerinin kapatılmasında dolaylı ve doğrudan rol oynadığını göstermektedir. Neticesinde kamu hastane birlikleri sistemi ile oluşturulan yapı, sağlıkta dönüşümün hedefleri arasında yer alan desantralizasyon konusunda başarısız olmuştur. Bu süreçte değişimin sahiplenilmemesi, yasanın hazırlanma sürecinde sivil toplum kuruluşlarına yer verilmemesi, yasal mevzuatın iyi organize edilmemesi, pilot çalışmaların yapılmamış olması ve illerdeki hiyerarşik bölünmeler başarısızlığa sebep olan nedenler arasındadır.

Anahtar Kelimeler: Kamu hastaneleri; Sağlık hizmetleri yönetimi; Sağlık politikası

A Health Policy Analysis: Public Hospital Unions

Osman ÖZKAN¹

ABSTRACT

Aim: The aim of the research is to analyze the reasons behind the dissolution of the public hospital unions established by the decree law no. 663 within the framework of the process model.

Method: The study adopts the process model used by Sabatier (2007). This model focuses on the stages of a relevant policy's emergence, formulation, legislation, implementation, and evaluation. In this context, a literature review was conducted using keywords such as "public hospital unions," "autonomization," "localization," "decentralization," and "public hospitals." A total of 62 sources were examined, including official gazettes, development plans, government programs, World Bank documents, articles, theses, websites, ministry reports, and relevant news articles. Data collection began from the year 1980, when a market-oriented approach was adopted following the January 24th decisions, and the review extended until 2018.

Results: The study analyzed the public hospital unions policy through the lens of the process model. Based on the reviewed documents, the reasons for the policy's failure were examined under seven categories: "reasons related to the management structure and management staff," "reasons related to human resources management," "reasons related to financing and financial management," "reasons related to procurement processes," "reasons stemming from performance and efficiency," "reasons related to unions," and "other reasons."

Conclusions: The results indicate that although the Ministry cited the system's unmanageability due to a multi-headed structure, the challenges faced during the implementation process played both direct and indirect roles in the dissolution of the public hospital unions. Ultimately, the structure established by the public hospital unions system failed in terms of decentralization, which was one of the objectives of the health transformation program. The lack of ownership of the change process, the exclusion of non-governmental organizations in the drafting process, poor organization of the legal framework, the absence of pilot studies, and hierarchical divisions at the provincial level were among the key factors contributing to the failure.

Keywords: Health policy; Health services management; Public hospitals

¹Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Şanlıurfa, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Osman ÖZKAN

E-posta adresi: osmanozkan@harran.edu.tr

Gönderi Tarihi: 07.03.2024

ORCID No: 0000-0002-7979-4039

Kabul Tarihi: 28.08.2024

GİRİŞ

Kapitalizm kendi doğası gereği zaman içinde birçok bunalım dönemi geçirmiştir. Bu dönemlerde ortaya bir talep yetersizliği çıktığında toplumcu bir görünüme bürünerek sosyal devlet anlayışıyla hareket etmiş, sermayeye ihtiyaç duyduğu dönemlerde ise devletin küçültülmesi gerektiğini savunmuştur. Özellikle tarihsel açıdan bakıldığında 1929 yılında yaşanan ekonomik buhran devletçi uygulamaları artırmış, 1970'li yıllarda ortaya çıkan neoliberal politikalar ise özelleştirme yoluyla devletin bazı sektörlerden çekilmesini ve hizmetlerin yönetiminin merkezden yerele doğru kaymasını hedeflemiştir (1). Buna bağlı olarak sağlıkta reform hareketleri de hız kazanmış ve bunlardan biri olan ve kamu sağlık sistemlerinde verimliliği hedef alan yerinden yönetim reform hareketleri konuşulmaya başlanmıştır (2, 3). Tatar (4), yerinden yönetim uygulamalarının yerelin ihtiyaçlarının karşılanması, kararlara katılım, bürokrasi, sektörler arası iş birliği, kaynakların kullanımı konusunda olumlu sonuçlar verdiğini söylemektedir. Erençin ve Zorlu ise (2), büyükşehirler dışındaki alanlarda teknik personel eksikliği yaşandığını, seçilmişler arasında çıkar

çatışmalarının arttığını, bölgeler arası eşitsizliklerin belirlediğini ve sağlık hizmetlerinin kamu hizmeti olma niteliğini yitirerek ticari bir boyut kazanma riski taşıdığını belirtmektedir. Yerinden yönetim düşüncesinin beraberinde getirdiği kavramlardan biri de özerklik kavramı olmuştur (5). Bazı araştırmacılar özerklik arttıkça hizmet niteliğinin ve yönetiminin özel hastanelere benzeyeceğini ve bunun bir şans olduğunu ifade ederken (5), başka araştırmacılar ise sağlık hizmetinin konusunun hassasiyeti gereği özerkleştirmenin özelleşmenin bir basamağı olduğunu söylemekte ve buna karşı çıkmaktadırlar. Kamu hastanelerinde başvuru özerklik genellikle hastane yönetimi ile ilgili olmakta ve stratejik yönetim, finansal yönetim, insan kaynakları yönetimi vb. uygulamaların bağımsız yürütülmesi söz konusu olmaktadır (6)

Dünyadaki liberal eğilimler Türkiye'de de sağlıkta reform yapma ihtiyacı doğurmuş ve 1980'li yıllar itibariyle etkilenen süreç 2003 yılında yayımlanan Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP) ile somutlaşmaya başlamıştır. Programın bileşenlerinden biri olan hastane özerkleştirme

uygulamaları, kamu hastanelerini devlet bütçesine bağlı olmaktan çıkarıp, sağlık işletmesine dönüştürmüştür (6, 7). Bunun sonucu olarak 2011 yılında kamu hastanelerinin yapısının idari ve mali açıdan özertleştirilmesi amacıyla 663 sayılı kanun hükmünde kararname (KHK) ile kamu hastane birlikleri kurulmuştur. Altı yıllık bir uygulama sürecinden sonra 694 sayılı Olağanüstü Hal Kapsamında Bazı Düzenlemeler Yapılması Hakkında KHK ile birlikler 2017 yılında kapatılmıştır.

Bu çalışmada kamu hastaneler birliği politikasının analizi yapılarak irdelenmiş, incelenen dokümanlar, makaleler, tezler, haber kaynakları ve paydaşların yayımlanmış olduğu raporlar ile birliklerin kapatılmasına yol açan durumlar ortaya konulmaya çalışılmıştır.

YÖNTEM

Araştırmanın Amacı

Araştırmanın amacı, 663 sayılı kanun hükmünde kararnamenin hayata geçirilmesi ile kurulan kamu hastane birliklerinin kapatılma nedenlerinin süreç modeli çerçevesinde incelenerek analiz edilmesidir.

Verilerin Toplanması

Çalışmada Sabatier'in (8) gündeme gelme (sorunların tespiti), formüle edilme, kanunlaştırma, uygulama ve değerlendirme aşamalarından oluşan süreç modeli kullanılmıştır. Bu yöntem hem farklı aktörlerin rol alması hem de birçok karar yönteminin bulunması sebebiyle kamu politikalarının analiz edilmesini daha da kolaylaştırdığı için tercih edilmiştir. Bu yöntem ilgili sürecin ortaya çıkmasından, uygulanmasına ve değerlendirilmesine kadar söz konusu olan her unsurun ve bu süreçlere etki eden dolaylı ve doğrudan tüm faktörlerin sistematik olarak analiz edilmesini kapsamaktadır (8, 9). Gündeme geliş aşamasında; ilgili problemin ortaya çıkışı, tanımlanması ve kamu otoritesinin harekete geçmesi, formüle edilme aşamasında; ilgili problem ile ilgili çözüm yollarının taslak olarak oluşturulması, kanunlaştırma aşamasında; çözüm yolları arasından en etkin seçeneğin seçilmesi ve onaylanması, uygulama aşamasında; ilgili politikanın eyleme dönüşmesi için gerekli olan uygulama adımlarının belirlenmesi, son aşama olan değerlendirme kısmında ise; ilgili politikanın hedeflere ne ölçüde ulaşıp ulaşmadığının ortaya

konulması ifade edilmektedir (8, 9). Çalışma verileri 15.11.2018 – 06.01.2019 tarihleri arasında konuyla ilgili doküman incelemesi yoluyla *'kamu hastane birlikleri'*, *'özerkleştirme'*, *'yerelleşme'*, *'desantralizasyon'*, *'kamu hastaneleri'* anahtar kelimeleriyle Google Akademik, Dergipark, Ulusal Tez Merkezi, internet kaynakları (www.saglik.gov.tr, www.khgm.saglik.gov.tr, www.resmigazete.gov.tr, www.mevzuat.gov.tr, www.khgm.saglik.gov.tr, Resmi Gazete, Kalkınma Planları, hükümet programları, Dünya Bankası Dokümanları, internet siteleri, bakanlık raporları ve konuyla ilgili haberler) incelenerek elde edilmiştir. Tüm anahtar kelimeler bütün arama motorlarında aynı şekilde kullanılmıştır. Verilerin toplanmasında başlangıç yılı, ekonomide ve sağlık sektöründe devletçilik uygulamalarından uzaklaşıp serbest piyasaya dayalı bir anlayışın esas alındığı 24 Ocak Kararlarının çıktığı 1980 yılı olarak esas alınmış ve 2018 yılına kadar erişime açık olan belgelere ulaşılmaya çalışılmış ve toplamda 83 kaynağa (Google Akademik (n:14), Dergipark (n:5), Ulusal Tez Merkezi (n:21), internet kaynakları (n:43)) erişilmiştir.

Retrospektif olarak yapılan tarama sonucunda erişilen kaynaklar incelenmiş ve sonrasında tez (n:15), makale (n:12), rapor (n:14), yönetmelik (n:2), internet haberi (n:3), basın açıklaması (n:3), bildiri (n:2), kalkınma planı (n:3), yönerge (n:1), kitap (n:1), kanun (n:1), kanun tasarısı (n:1), broşür (n:1), kanun hükmünde kararnameler (n:3) olmak üzere toplam 62 kaynak (kaynakçada gösterilen 5, 6, 8 ve 9. kaynaklar hariç) ilgili politikanın analiz edilmesine veri sağladığı için çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Sadece açık erişimi olan belgelere ulaşılarak tarama yapılmıştır.

BULGULAR

Bu bölümde Sabatier'in (8) ortaya koymuş olduğu süreç modelinin 5 aşaması dikkate alınarak ilgili kaynaklardan elde edilen bulgular sınıflandırılmıştır. Buna göre gündeme gelme ve problemin tanımlanması aşaması için 13 kaynaktan, formülasyon aşaması için 9 kaynaktan, yasalaşma aşaması için 9 kaynaktan, uygulama aşaması için 9 kaynaktan, değerlendirme aşaması için ise 33 kaynaktan veriler elde edilmiştir.

1. Gündeme Gelme ve Problemin Tanımlanması

Yerinden yönetim anlayışı Türkiye’de 2000’li yıllarda konuşulmaya başlanan (10) ve sağlık sektörünü de etkileyerek, merkezden yerele yetki devri yapılmasını sağlamıştır. Dünya Bankası’nın 1984 yılı raporunda ortaya konan hizmet sektörünün özel sektör ve yerel yönetimlerce yapılması, devletin politika belirleyici rolde bulunması hedefleri bu durumu desteklemiştir (11). Bu konudaki çalışmalar incelendiğinde, Türkiye’de 24 Ocak 1980 yılında alınan kararların ekonomi ve sağlık sektörü açısından önemli bir dönüm noktası olduğu görülmektedir (13). Askeri darbe sürecine denk gelen bu kararlar ile ülke devletçi uygulamalardan serbest piyasa ekonomisine geçmiştir (13).

Bu değişim hareketleri 1980’li ve 1990’lı yıllarda politik ve ekonomik istikrarsızlık sebebiyle istenildiği gibi sonuçlanmasa da 1985-1989 yılında Dünya Bankası’nın önerisiyle hazırlanan V. Beş Yıllık Kalkınma Planı hastanelerin işletmecilik yönünden ele alınması gerektiğini ortaya koymuştur (14).

Kamu Hastaneleri Birlikleri 15.05.1987 tarihli Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu’nda yer alan,

sağlık kuruluşlarının Sağlık Bakanlığı’nın uygun görmesi ve bakanlığın teklifiyle sağlık işletmesine dönüştürülmesi hükmüne dayanmaktadır. Ancak ilgili kanun Anayasa Mahkemesi engeline takılmış ve yürürlüğe girmemiştir (15).

Devlet Planlama Teşkilatı, 1990 yılında tamamladığı Master Plan Etüdü ile sağlık hizmetleri için serbest pazar stratejisi, mevcut uygulamalarının iyileştirilmesi ve ulusal sağlık hizmeti stratejisi olmak üzere üç hedef alanı belirlemiştir (12). İlgili reformlar için Dünya Bankası’ndan dört aylık bir özelleştirme politikası uygulaması karşılığında kredi alınmış ve hastanelere özerklik verilerek hizmet sunumunda yerleşmenin sağlanması hedeflenmiştir (16). 1990 yılı itibariyle Dünya Bankası ile sürdürülen Sağlık Reformu Projesi’nde, hastanelerin özerkliğe dayalı olarak yönetilmesi, Sağlık Bakanlığı’nın organizasyon yapısının yerinden yönetim anlayışıyla organize edilmesi hedefleri belirlenmiştir (17).

Devlet Planlama Teşkilatı tarafından 1992 yılında Birinci Ulusal Sağlık Kongresinin yapılmasıyla hastane özerkliği konusunda çalışmalar yoğunlaşmış (18) ancak sonuç alınamamıştır (19).

Koalisyon hükümetlerinin etkisiyle yaşanan politik ve ekonomik istikrarsızlıklar, çıkar grupların muhalefetleri, entelektüel kapasite eksikliği, toplumsal desteğin zayıflığı reform hareketlerinin yasalaşmasını engellemiştir (20).

Birinci Ulusal Sağlık Kongresinin ardından 1992 yılında Ulusal Sağlık Politikası adıyla Sağlık Bakanlığı tarafından Sağlık Reformu Çerçeve Taslağı hazırlanmış ve hastane özerkliği kavramı ele alınmıştır. Sonrasında 1993 yılında gerçekleştirilen İkinci Ulusal Sağlık Kongresi, Türk Tabipler Birliği (TTB) ve birçok sivil toplum kuruluşunun birinci kongredeki görüşlerin dikkate alınmaması sebebiyle katılmadığı bir kongre olmuştur (21). Sağlık Bakanlığı yine de Ulusal Sağlık Politikasını yayımlamış ve 2000 yılına varana dek desantralize bir yapının kurulması amaçlanmıştır (22).

2. Formülasyon

Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'na göre Bakanlar Kurulu'nca *'Kamu kurum ve kuruluşlarına ait sağlık işletmelerinin yönetimi ile çalışma usul ve esasları hakkında yönetmelik'* 1994 yılında kabul edilmiş, 11.1.1995 tarihinde resmî gazetede (23) yayımlanmıştır. Benzer şekilde 4. Maddede, kamu

kurum ve kuruluşların işletmecilik esaslarıyla yönetilmesi ve sağlık işletmesine dönüştürülmesi, 5. Maddede idari ve mali bakımdan özerk olduğu, 8. maddede desantralizasyon, işletme gelirleri ile giderlerinin karşılanması, işletmecilik ve katılımcılık esaslarına göre yönetilme ilkeleri yer almıştır (23). Ardından Ankara'da Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi 50 milyar TL sermaye ile sağlık işletmesine dönüştürülmüş ve 7.3.1995 günü sağlık işletmesi olarak bir anlamda özerkleştirilmiştir (24). Ancak bu özerkleştirme personel maaşlarının genel bütçeden karşılanması ve kurumun merkezden ödenekler alması sebebiyle tam bir özerkleştirme olarak görülmemektedir (12). Sağlık işletmesi tam anlamda bir personel ve finansman özerkliği elde etmediğinden, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü özerk yapıda hastanelere geçiş için *'Hastane ve Sağlık İşletmesi Temel Kanunu Tasarı Taslağı'*nı hazırlamış ancak ilgili kanun Bakanlar Kurulundan geçmesine rağmen yasalaşamamıştır (17).

Benzer çalışmalar 1995 ve 2001 yılında VI. ve VII. Beş Yıllık Kalkınma Planlarında da devam etmiştir (25, 26). Konuyla ilgili 2003 yılında yayımlanan 58. Hükümet Acil Eylem Planı'nda (AEP) (28)

'Sağlıklı Toplum' başlığı altında, hastanelerin mali ve idari yönden özerk kurumlar olması ve kamu hastaneler birliğinin kurulması hedeflenmiştir. Daha sonra bu düzenlemeler Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP) projesiyle uygulamaya geçirilmiştir (18). SDP ile 'İdari ve Mali Özerkliğe Sahip Sağlık İşletmeleri' bileşeniyle kamu hastanelerinin özerkleştirilmesi, merkeziyetçilikten uzak sağlık işletmelerine dönüştürülmesi hedeflenmiştir ve belirlenen temel ilkeler arasında desantralizasyon kavramı da yer bulmuştur (18). Bunu takiben kamu hastanelerinin mali ve idari yönden özerkleştirilmesine yönelik faaliyet 2011 tarihli 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında KHK ile gerçekleştirilmiştir (19).

3. Yasalaşma Süreci

Yasalaşma sürecinde 663 Sayılı KHK ile kamu hastane birliğinin özerkleştirilmesi yönünde alınan kararlar 2011 yılında son halini almıştır. Bu düzenleme öncesinde, kamu hastanelerinin 'idari ve mali özerkliğe sahip sağlık işletmeleri' olarak yapılandırılması amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından "Kamu Hastane Birlikleri Pilot Uygulaması Hakkında Kanun Tasarısı" 2007

yılında Türkiye Büyük Millet Meclisi (TBMM) başkanlığına sunulmuş (28), 22. dönemin sona ermesi sebebiyle hükümsüz sayılmış, 60. hükümet döneminde önce Sağlık, Aile ve Çalışma ve Sosyal İşler komisyonuna, ardından Plan ve Bütçe Komisyonuna teslim edilen tasarı 26 Mart 2010 tarihinde genel kurul onayına sunulmuştur (29).

Tasarının 9 maddeden oluşan ilk hali, madde sayısını 16'ya çıkarılarak, başlangıçta 40 birlik kurulması ve pilot uygulamanın yapılması kararı ise, pilot uygulama yapılmaması ve 90 birlik kurulması yönünde değiştirilerek tamamlanmıştır (30).

663 sayılı KHK ile 181 Sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında KHK'nin 10. maddesinin bir sonucu olarak merkezden yönetilen devlet hastaneleri (31), idari ve mali yönden özerk sağlık işletmelerine evrilmiş ve Kamu Hastane Birliklerine bağlanmıştır (32, 33)

2011 yılında yürürlüğe koyulan 663 sayılı KHK, tasarıda geçen yönetim kurulu yapısının kaldırılması ve birlik yönetimlerinin genel sekreterlere bağlanması, genel sekreter ve hastane yöneticisinin çalışacağı yönetim kadrosunu belirleme hakkının ellerinden alınması, çalışanlara

ek mesai ücreti ödenmeyeceği hususunu kaldırılması, 9 maddenin artırılarak 16 maddeye, 40 birliğin artırılarak 90 birliğe çıkarılması değişikliklerini kapsamaktadır (34, 35).

4. Uygulanma Süreci

SDP'nin önemli hedeflerinden biri olan Kamu Hastaneler Birliğinin kurulmasıyla, sağlık kurumlarında hizmet üreten ve politika belirleyen birimler birbirinden ayrılmış, profesyonel yöneticilerin getirilmesi için çalışmalar yapılmış, ölçek ekonomisi hedeflenmiş, performans dayalı örgüt yapıları ortaya çıkmıştır (35). Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu ve onun bünyesinde kurulan Kamu Hastane Birlikleri de bunlardan biri olmuştur.

Dönüşümle birlikte bakanlık merkez teşkilatında Kamu Hastaneleri Kurumu, Halk Sağlığı Kurumu, İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Hudut ve Sahiller Genel Müdürlüğü, gibi bağlı kuruluşlar, taşra teşkilatlarında ise İl ve İlçe Sağlık Müdürlükleri, Kamu Hastane Birlikleri, Halk Sağlığı Müdürlükleri, Hudut ve Sahiller Sağlık Müdürlüğü kurulmuştur. Kamu Hastane Birlikleri Türkiye Kamu Hastaneler Kurumuna, Halk Sağlığı Müdürlükleri, Halk Sağlığı Kurumuna, İl ve İlçe

Sağlık Müdürlükleri ise doğrudan Sağlık Bakanlığı'na bağlanmıştır. İlgili kanun ile bağlı kuruluşlar ve İl Sağlığı Müdürlüğü arasında hiyerarşik bir ilişkinin belirtilmemesi taşrada koordinasyon sıkıntısı doğurmuş ve 2013 yılında "*Bakanlık ve Bağlı Kuruluşların Taşra Teşkilatlarının İşleyişi Hakkında Genelge*" ile İl Sağlık Müdürünün il protokolünde Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreter'i ve Halk Sağlığı Müdürü'nden daha ön sırada olduğu belirtilerek problemler çözülmüştür. Benzer durum Kamu Hastane Birliklerinin doğrudan Sağlık Bakanlığı ile yazışma yapabilmesinden dolayı Vali ile de yaşanmıştır. Aynı genelge ile bu durum düzeltilmiş ve bağlı kuruluşların Sağlık Bakanlığı ve Vali ile olan ilişkilerini İl Sağlık Müdürü aracılığıyla yürütmeleri istenmiştir (34).

Bu birliklere yapılacak atamalar ve taşra teşkilatının yapısı ile ilgili kurallar, 2012 yılında yayımlanan "*Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Taşra Teşkilatı Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Yönerge*" ile belirlenmiştir (36).

Kanun hükmünde kararnameye göre birliklerin yönetimi genel sekreter ve genel sekretere bağlı çalışan mali ve idari hizmetler ve tıbbi hizmetler

başkanlıklarından oluşmaktadır. Birliğe bağlı hastaneler ise genel sekreterin sorumluluğunda çalışan hastane yöneticileriyle yönetilmekte ve başhekim, başhekim yardımcılığı, sağlık bakım hizmetleri müdürlüğü, idari ve mali işler müdürlüğü gibi hastane yöneticisine bağlı birimlerden oluşmaktadır. Genel sekreter, birliğin idaresinden sorumlu olup, en üst karar verme organıdır (32).

Birliklere bağlı hastanelerin yıllık veya altı aylık sürelerle değerlendirmeye tabi tutularak hastanelerin (A), (B), (C), (D) ve (E) şeklinde kategorilendirileceği ifade edilmiştir (32).

Birliğin personel ihtiyacı sözleşmeli olarak karşılanmıştır. Birlik yönetiminde yer almak için en az dört yıllık üniversite mezunu olma şartı, genel sekreterlik için seki, hastane yöneticisi, müdürler, idari ve mali hizmet başkanları için ise en az beş yıllık iş tecrübesi şartı koyulmuştur. Kurum başkanlarının genel sekreterle doğrudan, başhekim, hastane yöneticileri ve müdürlerle ise genel sekreterin teklifiyle sözleşme yapacağı, uzman personel ve büro görevlilerinin sözleşmelerine yönelik takdir yetkisinin genel sekreterde olduğu, başhekim yardımcıları ve müdür yardımcıları ile

yapılan sözleşmelerin ise hastane yöneticisi tarafından yapıldığı belirtilmiştir (32,37).

Kamu Hastane Birliklerinin kuruluşuyla birlikte satın alma prosedürlerinde standardizasyonu sağlamak ve ölçek ekonomisinden faydalanmak amacıyla merkezi satın alma yöntemine geçilmiştir. Özellikle nüfusu 10.000'in altında olan ilçelerde hem satın alma işini yapacak personelin bulunmaması hem de ihaleye katılacak firmanın olmaması sıkıntılar oluştururken, yeni sistemle birlikte satın alma maliyetleri azalmış ve satın almalarda standardizasyon sağlanmıştır (38).

2011 yılında kurulan birlik yapısı, 6 yıllık sürecin sonunda 2017 yılında 694 sayılı *Olağanüstü Hal Kapsamında Bazı Düzenlemeler Yapılması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile sonlandırılmıştır* (39). Sağlık Bakanı çok başlılığın önüne geçilmesine yönelik bir düşünce ile bunu yaptıklarını açıklarken (40), Bakan'dan önce Başbakan, genel sekreterlik sisteminin sağlıklı işlemediğini, yeni sağlık sisteminin çok başlılığa son verip, tek başlı, verimli ve sade bir ortam oluşturacağını belirtmiştir (41).

5. Değerlendirme

Çalışmanın bu bölümünde incelenen belge ve dokümanlardan hareketle kamu hastane birliklerinin başarısızlıkla sonuçlanmasının nedenleri dört başlık altında ortaya konulmuştur. Bu başlıklar söz konusu konuların kendi içinde sınıflandırılmasıyla oluşturulmuştur.

5.1. Yönetimin Yapısı ve Yönetim Kadrosuna Yönelik Nedenler

a. Yönetici seçiminde merkezin kararları etkili olduğundan, özerk bir yapıdan ziyade yarı-özerk bir yapı söz konusu olmuştur (42).

b. Hemşirelerin sağlık bakım hizmetleri birimine bağlı olması, bakım hizmetleri kapsamında eczacılık, temizlik, otelcilik hizmetleri gibi birbirinden uzak hizmetlerin yer alması, bu birim yöneticiliği için sadece 5 yıllık deneyim şartı konulması hemşire ve hemşire sendikaları tarafından olumsuz karşılanmıştır (43,44).

c. Hastane yöneticilerinin seçiminde kanunda sektör deneyimi zorunluluğu bulunmaması, sağlık dışı alandan gelme ihtimalinin olması sebebiyle kurumların yönetiminde sorunlar oluşmuştur (30,45).

d. Başhekimlikten hastane yöneticiliğine geçen kurum organizasyonu sağlık çalışanlarında uyum sorunu oluşturmuştur (46).

e. 663 sayılı KHK ile genel sekreter, il sağlık müdürü ve halk sağlığı müdürü arasında sağlanamayan hiyerarşik bağlantı, bazı illerde bu kişiler arasında sorunlar oluşturmuştur (34,42,43).

f. Kamu Hastane Birlikleri Kurum Başkanlarının altı yılda altı kez değişmesi, sürecin sürdürülebilirliğini ve verimliliğini olumsuz yönde etkilemiştir (41).

g. Kamu hastane birliklerinin herhangi bir pilot çalışma yapılmadan hayata geçirilmesi sistemin yürütülmesinde sıkıntılar oluşturmuştur (48).

5.2. İnsan Kaynakları Yönetimine Yönelik Nedenler

a. Döner sermayeden maaş alanlar ve kadrolu olanlar diye iki şekilde işleyen sistem hem sendikal örgütlenmeler hem de personel tarafından olumsuz karşılanmıştır (49,50,51).

b. Genel sekreterin görevi son bulduğunda diğer başkan ve hastane yöneticilerinin de görevinin son bulması olumsuz bir hava oluşturmuştur (32, 34).

c. Tıbbi hizmetler başkanı ve başhekimler dışında personel seçiminde seçici olunmaması, hastane

yöneticisi için sadece tam olarak açıklanmamış iş tecrübesi şartı konulması, ilgili alanlarda eğitim yeterliliğinin sorgulanmaması niteliği düşük tutmuştur (46).

d. Birlik yönetimi dışında kalan kadroların başkanlık tarafından yapılması, bazı atamaların sağlık bakanlığınca gerçekleştirilmesi merkezi yapının devam ettiğini göstermiştir (52, 53).

e. Sağlık sektörü dışından, kurum dışı görevlendirmelerin yapılmasına müsaade edilmesi siyasi ortamın hüküm sürdüğü bir personel politikasına zemin hazırlamış ve kadrolaşmalar söz konusu olmuştur (29, 30).

f. Birlik ve hastane yöneticiliklerinde yüksek maaşla çalışan idarecilerin varlığı olumsuz olarak değerlendirilmiş ve birçok kesim tarafından eleştirilmiştir (54, 55, 56).

g. Dışardan hizmet alımı insan kaynaklarında taşeronlaşmayı artırmış, ucuz işgücü amacıyla düşen personel kalitesi, hizmet kalitesini de olumsuz etkilemiştir (49). Sözleşmeli personelin işsizlik sigortasının yatırılmayacağı belirtilmesi bu personelin kadrolu personele göre güvencesiz bir şekilde çalıştırıldığını göstermiştir (32).

h. Performans değerlendirmesi sistemiyle sözleşmeli yöneticilerin özel sektör mantığıyla bazı kriterleri karşılamaya çalışması ve bu durumun kamu hizmetleri mantığının dışında olması çalışanlar ve sendikalar tarafından olumsuz karşılanmıştır (57).

ı. Performansa dayalı ödeme sistemi hekimlerde daha fazla hasta bakma algısı oluşturmuş ve yatak işgal oranları artış göstermiştir (48, 57).

i. Yeni genel sekreterin göreve gelmesi ile sözleşmeli personelin görevlerinin iki ay içinde sona ermesi personel devamlılığı konusunda sorunlar oluşturmuştur (30, 26).

5. 3. Finansman ve Mali Yönetime Yönelik Nedenler

a. Birliklerin gelir-gider dengesini sağlamak adına kâr sağlama odağıyla hareket etmesi, kendi yağlarında kavrulma sürecine bırakılması sorunlar oluşturmuştur (58, 59).

b. Finansman sağlayıcısı SGK'nın açık veriyor olması, son 10 yılda Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) fiyatlarında düzenlemeye gidilmemesi, Sayıştay raporlarına göre hastanelerin borç batağında olması finansal sorunlar oluşturmuştur (60, 51).

c. Kanun tasarı aşamasındayken, birliğe tahsis edilen yapı ve tesislerin satış ve kiralanmasının yapılabileceğinin belirtilmesi kamu kaynağının olumsuz kullanılmasına yol açabileceği düşünülmüştür (28, 57).

5.4. Tedarik Süreçlerine Yönelik Nedenler

a. Kanunun tasarı aşamasında *“ihtiyaç duyulması halinde tıbbi uzmanlık hizmeti satın alınmasına karar vermek”* yetkisinin verilmesi, kamuoyunda tıbbi hizmetlerin de satın alma yoluyla karşılanacağına dair tedirginlik oluşturmuştur (61, 28).

b. Merkezi satın alma süreci maliyetleri azaltıp, tedarik sürelerini uzatırken, aynı zamanda sistemin personel tarafından çok doğru anlaşılmadığı görülmüştür (62, 63).

5. 5. Performans ve Verimlilik Kaynaklı Nedenler

a. Birliğe bağlı hastanelerin kâr odaklı ve performans kriterlerini karşılama hedefinde olması, hasta ve hasta değerleri konusunun göz ardı edilmesine sebep olmuş, genel bir işletme mantığı oluşturulmuştur (53).

b. Birlik hastanelerinin A, B, C, D, E şeklinde sınıflara ayrılması ve çalışanlarında kazanç

anlamında tabii olduğu gruba göre farklı kazançlara sahip olması hoş karşılanmamıştır (30).

c. Yapılan çalışmalarda araştırma kapsamındaki Kamu Hastane Birlikleri'nin, geçiş sonrası dönemde verimliliklerinin düşüş gösterdiği görülmüştür (64, 65). Çalışkan'ın (66) yapmış olduğu bir çalışmada 89 Kamu Hastane Birliği üzerinde yapılan performans değerlendirmesine göre hastanelerin %75'inin zayıf performansa sahip olduğu görülmüştür.

5.6. Sendikalardan Kaynaklı Nedenler

a. Sağlık çalışanları, meslek odaları, sivil toplum kuruluşları, sendikalar, akademisyenler kamu hastane birlikleri uygulamasının sağlık hizmetlerinin özelleştirilmesine ortam sağlayacağını düşünmüş ve değişimi sahiplenmemiştir (49,51,53).

b. Her ne kadar tasarı olarak sunulup 663 sayılı KHK'de yer bulmasa da birliklerde kurulması planlanan yönetim kurullarında sadece 8 yıllık tecrübe şartının olması, Tabip Odaları ve diğer sağlık çalışanı temsilcilerine yer verilmemesi, yönetim kurulu başkanının onaylamadığı konularının görüşülmemesi gibi uygulamalar birlik daha tasarı aşamasındayken sivil toplum

kuruluşlarının tepkisini çekmiştir (54,13). Tasarının katılımcılığı esas almaması (sivil toplum temsilcileri toplantılara katılabilir ama oy hakkı yoktur) tasarıya olan bakış açısını ortaya koymaktadır (30).

5.7. Diğer Nedenler

a. Sağlık-Sen'in ortaya koymuş olduğu raporda çalışan ve yöneticiler sistemin bölgesel ve çevresel farklılıklar dikkate alınmadan uygulanması, yeni sistemde yaşanan mali ve özlük hakları açısından eşitsizlikler, artan şiddet olayları, çalışan memnuniyetsizliği, düşen kalite ve verimlilikten dolayı birlik yapılanmasının gerekli olmadığını söylemişlerdir (50).

b. Birliklerin kurulmasıyla birlikte hedeflenen değişim süreci, sağlık sektöründe yıllardan beri birikmiş olan sorunlar, kemikleşmiş kurum kültürleri, alışılmış davranış kalıplarını terk edememe, değişimde aceleci davranılması, yasal mevzuatın uygun olarak hazırlanmaması ve ülke kültürüne özgü politikaların oluşturulmaması beklentilerin tam olarak karşılanmamasına sebep olmuştur (34).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bakanlık, sistemin çok başlıktan dolayı artık yürütülemez olduğunu belirtse de uygulama sürecinde yaşanan sıkıntılar kamu hastane birliklerinin kapatılmasında rol oynamıştır. Yapılan en büyük hata birliklerin tasarı aşamasındayken aceleci davranılıp tüm detayların düşünülmeden hareket edilmesi olmuştur. 663 sayılı KHK ve tasarı hali bazı konularda kafalarda soru işareti yaratmış ve bu durum uygulama öncesi, sırası ve sonrası önemli sorunlar oluşturmuştur.

Sistemin herhangi bir pilot çalışma yapılmadan hayata geçirilmesi, böylesi radikal bir değişimin doğru şekilde uygulanmasını ve tam olarak anlaşılmasını engellemiştir. Sivil toplum kuruluşları sisteme yönelik eleştirilerde bulunmuş, birliklerin yönetiminde olmayan hekimler, organizasyonda yer almayan hemşireler ve diğer sağlık sendikaları ortaya koyan modelin sürdürülemez olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca özerkleştirilmenin özelleştirmeye gidilen bir yol olduğu, sağlık çalışanlarının özlük haklarının zedelendiği, personel planlamasında liyakatin olmadığı ve sistemin daha çok kâr odaklı hareket ettiği ifade edilmiştir.

Uygulama sonrası her ne kadar özerk bir sistem oluşturulmaya çalışılsa da yöneticilerin seçiminde merkeze bağlılık devam etmiş ve bu kişilerin istihdamında yüksek lisans, doktora gibi ihtisas kriterleri belirlenmemiştir. Bu durum sağlık dışı alandan yöneticilerin yönettiği kurumları ortaya çıkarmış ve verimsizlik artış göstermiştir.

Sağlık Bakanının ifade ettiği çok başlılık, yasadaki boşluktan kaynaklanmış ve illerde İl Sağlık Müdürlüğü, Genel Sekreterlik ve Valilik arasındaki hiyerarşik sorunlar ortaya çıkmış, bürokrasi azaltılmak istenirken tam tersi bir durum olmuştur. Ayrıca Kamu Hastaneler Kurumu Başkanının her yıl değişmesi, birliklerin koordinasyonunda istikrar sağlanmasını engellemiş ve istenilen sonuçlara ulaşılmasına olumsuz etki etmiştir.

Tüm bunlara ek olarak bazı birlik hastanelerinin finansman sıkıntısı yaşaması, taşeronlaşma, merkezi satın almanın süreçleri uzatması, sağlık hizmetinin ön planda tutulmaması, performans dayalı ödeme sisteminin oluşturduğu kâr algısı gibi nedenler de birliklerin kapatılmasına giden yolda etki sahibi olmuştur.

Ülke sağlık sistemleri; böylesi radikal değişimler öncesinde yasal mevzuatları iyi organize etmeli,

tüm tarafların görüşlerini aldığı bir mekanizma kurmalı ve değişimin konusu ne olursa olsun bir pilot uygulama gerçekleştirmelidir. Sistemi hayata geçirmeden önce, sistemi yönetecek insan kaynağına bakılmalıdır. Bu tip dönüşümler alanında uzman, profesyonel yöneticilerin varlığıyla mümkün olabilmektedir. Bu bakımdan yöneticilerin gelişimine yönelik eğitim, araştırma, geliştirme faaliyetlerine öncelik verilmelidir.

Gelecekteki çalışmalarda kamu hastaneler birliğinin kapatılmasının nedenlerini ortaya koymak adına paydaşlarla yapılacak olan derinlemesine görüşmeler ile daha kesin bilgiler elde edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Işıklı Y M. Bir kamu politikası analizi: Sağlık Politikasında Dönüşüm. Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi. 2016; Cilt: 9 Sayı: 46.
2. Ereñin A, Yolcu A. Türkiye’de sağlık hizmetlerinin dönüşümü ve yerinden yönetimi. Memleket, Siyaset, Yönetim. 2008; Cilt: 3, Sayı: 6, s.118-136.
3. Dünya Bankası. Financing Health Services in Developing Countries [İnternet]. 1987 [6 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: (<http://documents.worldbank.org/curated/en/468091468137379607/pdf/multi-page.pdf>)
4. Tatar M. Desantralizasyon ve sağlık reformları: Türk sağlık sisteminde yeni yapılanma modeline teorik bir bakış. Amme İdaresi Dergisi. 1993; Cilt 26 Sayı:4 ss.137-151.
5. Collins D et. “Hospital autonomy: the experience of kenyatta national hospital”. Int. J. Health Plann. Mgmt. 1999.
6. Banks D, Ghannoum R, Taher A S, Brosk H. “Implementing hospital autonomy in jordan: changing ministry of health operating procedures”. Partnership For Health Reform, Abt Associates Inc. 2000.
7. Top M, Gider Ö. “Kamu hastanelerinde özerkleştirme ve özelleştirme”. Görüş Dergisi. 2004; (68-74).

8. Sabatier P A. The theories of the policy process. Colorado: Boulder. WestviewPress. 2007.
9. Akgül A, Kaptı A. (2010). Türkiye'nin uyusturucu ile mücadele politikası: Politika süreç analizi. Özeren S, Sözer A, Demir O (eds). Yerelden Küresel Sınır Aşan Suçlar. Ankara: Polis Akademisi Yayınları.
10. Ateş H, Kırılmaz H. Bir yönetim modeli örneği: kamu hastane birliği. Aydın A.H., Taş İ.E., Kılıç M., Gül Z. (Ed)., Küreselleşme Karşısında Kamu Yönetimi ve Hizmeti, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Yayınları. 2010; 218-220.
11. Dünya Bankası. Staff appraisal report: District Health Services Pilot and Demonstration Project. Washington, DC. 1994.
12. Gider Ö, Top M. Kamu hastane sektöründe liberalleşme ve Türkiye'ye yansımaları. Hastane Yönetimi Dergisi. 2007; 11(1-2): 26-42.
13. Şahin S. Kamu hastanelerinin özzerleştirilmesi ve ülkemizdeki gelişmelere yönelik bir araştırma. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul. 2010.
14. DPT. Beşinci beş yıllık kalkınma planı (1985-1989). [İnternet]. 1984 [6 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2022/08/Besinci-Bes-Yillik-Kalkinma-Plani-1985-1989.pdf>
15. Savaş N. Sağlıkta dönüşüm sürecinde dünya bankasının ulusal sağlık mevzuatımıza etkisi. 15. Ulusal Halk Sağlığı Kongre Kitabı, Bursa: Uludağ Üniversitesi. 2012.
16. Dericioğulları A, Sallan Gül S. Küreselleşme, ulus ötesi aktörler ve Türkiye'de sağlık hizmetinin piyasalaştırılması. VII. Kamu Yönetimi Forumu; Küreselleşme Karşısında Kamu Yönetimi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi. 2009.
17. Pancar A. Türkiye'de kamu hastanelerinde yönetsel özzerlik: Ankara kamu hastaneleri araştırması. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Türkiye ve Orta Doğu Amme İdaresi Enstitüsü. 2009.
18. Sağlık Bakanlığı. Sağlıkta Dönüşüm Programı, Sağlık Bakanlığı, Ankara. [İnternet]. 2003 [6 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11415/saglikta-donusum-programi.html>
19. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı Değerlendirme Raporu (2003-2010). Ankara. 2011.
20. Yıldırım H H. Türkiye sağlık sistemi: Sağlıkta Dönüşüm Programı Değerlendirme Raporu. SASAM, Ankara: Sağlık-Sen Yayınları, Birinci Baskı. 2013.
21. Bakar C, Akgün S. Türkiye'de sağlık reformları; sonu gelmeyen hikâye. Toplum ve Hekim Dergisi. 2005; C.20, S.5, s. 339-352.
22. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Sağlık Politikası Dokümanı, Ankara. [İnternet]. 1993 [6 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/ulusalsaglikpolitikasi.pdf>
23. Resmi Gazete (1995). Kamu kurum ve kuruluşlarına ait sağlık işletmelerinin yönetimi ile çalışma usul ve esasları hakkında yönetmelik. [İnternet]. 1995 [6 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/3.5.946407.pdf>
24. Kaplan A. Türkiye'de hastanelerin özzerleştirilmesi hakkında yüksek öğrenimli sağlık personelinin düşünce ve tutumlarının tespiti. Yeni Türkiye Dergisi. 2001; 39-40: 1325-1340.
25. DPT. Altıncı beş yıllık kalkınma planı (1990-1994). [İnternet]. 1995 [7 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2022/07/Altinci-Bes-Yillik-Kalkinma-Plani-1990-1994.pdf>
26. DPT. Yedinci beş yıllık kalkınma planı (1996-2000). [İnternet]. 2001 [7 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2022/07/Yedinci-Bes-Yillik-Kalkinma-Plan-i-1996-2000.pdf>
27. AEP. T.C. 58. hükümet acil eylem planı. [İnternet]. 2003 [8 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://vergiyedair.com/wp-content/uploads/2021/03/t.c.-58.-hukümet-acil-eylem-planı-aep.pdf>
28. TBMM. Kamu hastane birlikleri pilot uygulama tasarısı. [İnternet]. 2007 [8 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://www2.tbmm.gov.tr/d23/1/1-0439.pdf>
29. Küçük A. Sağlık hizmetlerinde reform: kamu hastaneler birliği modeli üzerine. Ankara Üniversitesi Siyasal Bilgiler Fakültesi Siyaset Bilimi ve Kamu Yönetimi Anabilim Dalı Kamu Yönetimi ve Reform Dergisi. 2010; s.198-228. Ankara.
30. Türkkan A. Kamu hastane birlikleri hakkında kanun tasarısı ve hakkaniyet. Türk Halk Sağlığı Dergisi. 2011; 9(1): 58-66.
31. Resmî Gazete. Sağlık bakanlığının teşkilat ve görevleri hakkında kanun hükmünde kararname. Karar Sayısı: 181, 14.12.1983, Resmî Gazete, Sayı: 18251, Ankara. 1983.
32. Resmî Gazete. Sağlık bakanlığı ve bağlı kuruluşlarının teşkilat ve görevleri hakkında kanun hükmünde kararname (2.11.2011). Resmî Gazete, 663/28103. 2011.
33. Sülkü S N. Türkiye'de sağlıkta dönüşüm programı öncesi ve sonrasında sağlık hizmetlerinin sunumu, finansmanı ve sağlık harcamaları. Ankara: T.C. Maliye Bakanlığı Strateji Geliştirme Başkanlığı, Yayın No: 414. 2011.
34. Ertan M. Kamu hastaneler birliğinde yönetim ve organizasyonunun ve yöneticilerin tıbbi uygulama hatalarında sorumluluğu. Yüksek Lisans Tezi, İzmir Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir. 2014.
35. Sağlık Bakanlığı. Kamu hastane birlikleri. Ankara: Açık Ceza İnfaz Kurumu Matbaası. 2014.
36. Yönerge. Türkiye kamu hastaneleri kurumu taşra teşkilatı çalışma usul ve esasları hakkında yönerge. [İnternet]. 2012 [9 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.saglikaktuel.com/d/file/453,turkiye-kamu-hastaneleri-kurumu-tasra-teskilati-calisma-.pdf>
37. Resmî Gazete. Eleman temininde güçlük çekilen yerlerde sözleşmeli sağlık personeli çalıştırılması ile bazı kanun ve kanun hükmünde kararnamelerde değişiklik yapılması hakkında kanun. (24.07.2003), Resmî Gazete, 4924/25178. 2003.
38. Keskin Y E. Kamu hastanelerinde merkezi satın alma sistemi, karşılaşılan problemler ve çözüm önerileri. Yüksek Lisans Tezi, Atılım Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü. 2015.
39. Resmî Gazete. Olağanüstü hâl kapsamında bazı düzenlemeler yapılması hakkında kanun hükmünde kararname, 15.08.2017, Sayı: 694. 2017.
40. Trthaber [İnternet]. 2018 [10 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.trthaber.com/haber/gundem/saglik-hizmetlerinde-cok-baslilik-kalkacak-330262.html>
41. Bianet [İnternet]. 2018 [10 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://m.bianet.org/bianet/sanat/189357-saglik-sistemi-kandirilma-ve-kamu-hastaneleri-birlikleri>
42. Şimşek E. Balıkesir il merkezindeki iki devlet hastanesinde çalışan sağlık personellerinin kamu hastaneleri birliğine bakışı. Yüksek Lisans Tezi, Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 2016.
43. Çakıroğlu O Ç. Kamu hastaneler birliğine bağlı hastanelerde çalışan hemşirelerin kişilik özellikleri ile değişime yönelik tutumları arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 2015.

44. Filiz İ. Kamu hastane birliklerinin ülke sağlık politikalarına katkısını belirlemede sağlık çalışanlarının algısı: Balıkesir örneği. Yüksek Lisans Tezi, Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 2014.
45. Serin S. Kamu hastanelerinin özerkleştirilmesi öncesi ve sonrasında profesyonel hastane yöneticisi ihtiyacının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İzmir. 2012.
46. Alper M. Türkiye'deki kamu hastanelerinin yönetim ve organizasyon yapısı, kamu hastaneler birliği, kapsamı ve değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul. 2012.
47. Acar, O.K. Sağlıkta dönüşüm programı sonrası sağlık bakanlığı teşkilat yapısı; Isparta ili üzerinde nitel bir analiz. Manas Sosyal Araştırmalar Dergisi. 2018; Cilt 7.
48. Akın H. Türkiye'de Sağlık Sistemi ve Kamu Hastaneleri Birliği Sisteminde Yaşanan Yönetimsel Sorunlar; Konya Örneği. Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul. 2015.
49. Bilaloğlu, E. Neden kamu hastane birlikleri [İnternet]. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Platformu; 2010 [12 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: https://www.medipol.edu.tr/sites/default/files/document/SD_Dergi_Sayi14-18-19.sayfalar_Eri%C5%9F_Bilaloglu.pdf
50. Sağlık-Sen [İnternet]. Kamu hastane birlikleri. 2015 [13 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://www.sagliksen.org.tr/cdn/uploads/gallery/pdf/20227bd76a4a877b1f04c9c377bd5e57.pdf>
51. Türk Tabipler Birliği [İnternet]. Kamu hastane birlikleri tasarısı üzeri değerlendirme. 2017 [13 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: https://www.ttb.org.tr/kutuphane/kamu_hastane.pdf
52. Resmî Gazete. Sağlık Bakanlığı Atama ve Yer Değiştirme Yönetmeliği. 20.03.2013, Sayı: 28599. 2013.
53. Türk Eczacılar Birliği [İnternet]. Kamu hastane birlikleri yasa tasarısı geri çekilsin. 2007 [14 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.aydineczaciadasi.org.tr/2haber-3895>
54. Türk Tabipler Birliği. Kamu hastane birlikleri modelinin iflasi ve sağlık bakanlığı teşkilat yapısında değişiklikler. [İnternet]. 2017 [10 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.tipdunyasi.dr.tr/2017/10/kamu-hastane-birlikleri-modelinin-iftlasi-ve-saglik-bakanligi-teskilat-yapisinda-degisiklikler/>
55. Türk Tabipler Birliği [İnternet]. Kamu hastane birlikleri: ne dediler ne oldu? 2018 [14 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: http://www.ttb.org.tr/kutuphane/khb_brosur.pdf
56. Türk Tabipler Birliği [İnternet] Kamu hastane birlikleri sistemi sınıfta kalmaya devam ediyor. 2016 [14 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: http://www.ttb.org.tr/images/stories/haberler/file/9_subat_khb_aciklama.pdf
57. Türk Toraks Derneği [İnternet]. Kamu hastane birlikleri kanunu tasarısı hakkında Türk toraks deneği görüşü. 2008 [14 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/a09c31605bcc30b01590fdb391e5337864dd377682972572e8e9e3f026061a1.pdf
58. Filiz M. Kamu hastane birliklerinin ülke sağlık politikalarına katkısını belirlemede sağlık personellerinin algısı: Sivas ili örneği. Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sivas. 2017.
59. Cumhuriyet [İnternet]. 2018 [15 Aralık 2018 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: http://www.cumhuriyet.com.tr/haber/yazi_dizileri/835377/Piyasaci_saglik_politikalari_suruyor.html
60. Sayıştay [İnternet]. Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu 2016 Yılı Sayıştay Denetim Raporu. 2017 Erişim adresi: <https://www.sayistay.gov.tr/reports/download/M2joj00by-turkiye-kamu-hastaneleri-kurumu>
61. Diren H. Kamu hastaneleri birliği ve hastanelerinde kurumsallaşmanın incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 2014.
62. Torbacı Y. Kamu Hastane Birliklerinde Satın Alma Uygulamaları ve Mal Alımlarının Değerlendirilmesi: İstanbul Anadolu Kuzey Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Örneği. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul. 2017.
63. Yüksel O. Kamu Hastaneleri Birliği Kapsamındaki Hastanelerde Personel Güçlendirmenin İş Tatmini ve Motivasyonu Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Isparta. 2015.
64. Metin C.B. Kamu Hastane Birliklerine Geçiş Öncesi ve Sonrası İkinci Basamak Tedavi Hizmetleri Sunan Kamu Hastanelerinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Şanlıurfa Örneği. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara. 2014.
65. Yiğit V. Hastanelerde teknik verimlilik analizi: kamu hastane birliklerinde bir uygulama. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016; Cilt 7, Sayı 2, S. 9 – 16.
66. Çalışkan Z. Kamu Hastane Birlikleri Performansının Pabon Lasso Modeli ile Analizi. Sosyal Güvenlik Dergisi. 2016; Yıl:5, Sayı:10.

DERLEME

Alzheimer Hastalığında ApoE4 Varyantı: Nutrigenetik Yaklaşımlar ve Beslenmenin Etkisi*Merve SARUHAN¹*

ÖZ

Alzheimer hastalığı; belirli bir nöropatolojinin etkisiyle ilerleyici bilişsel işlev bozukluğu ve hafıza kaybı ile karakterize, yaşa bağlı nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Hastalığın patogenezini etkileyen genetik faktörlerden biri olan ApoE4 polimorfizmi, geç başlangıçlı hastalık formu ile ilişkilendirilen en yüksek genetik risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Hastalığın patolojisinde Amiloid- β (A β) metabolizmasında yer alan bir apolipoprotein olan ApoE4 aleli vücutta lipid metabolizmasını, inflamatuvar yolları, kan-beyin bariyeri bütünlüğünü ve glikoz metabolizmasını etkilemektedir. Etkilenen bu metabolik yollara göre planlanan bir beslenme düzeni, ApoE4 aleli taşıyıcılarında hastalığın önlenmesini veya hastalığın başlangıç yaşının geciktirilmesinde etkili olabilmektedir. Bu alel taşıyıcılarında glisemik indeksi düşük besinlerin, antioksidan ve omega 3 yağ asitleri tüketimini destekleyen Akdeniz diyetinin, B grubu vitaminleri ve inülin tüketiminin hastalık seyrini iyileştirmede önemli rol oynayan yaklaşımlar olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Prevelansı giderek artan nörodejeneratif bir bozukluk olan Alzheimer hastalığının yüksek genetik risk altındaki ApoE4 aleli taşıyıcılarında uygulanan bu nutrigenetik yaklaşımlar genel olarak hastalığının seyrinin iyileştirilmesinde umut verici olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; Apolipoprotein E4; Genetik polimorfizm; Nutrigenetik

ApoE4 Variant in Alzheimer's Disease: Impact of Nutrigenetic Approaches and Nutrition*Merve SARUHAN¹*

ABSTRACT

Alzheimer's disease; It is an age related neurodegenerative central nervous system disease characterized by progressive cognitive dysfunction and memory loss under the influence of a certain neuropathology. ApoE4 polymorphism, one of the genetic factors affecting the pathogenesis of the disease, has been defined as the highest genetic risk factor associated with the late-onset disease form. In the pathology of the disease, ApoE4 allele, an apolipoprotein involved in Amyloid- β (A β) metabolism, affects lipid metabolism, inflammatory pathways, blood-brain barrier integrity and glucose metabolism in the body. A diet planned according to these affected metabolic pathways can be effective in preventing the disease or delaying the age of onset of the disease in ApoE4 allele carriers. There are studies showing that the Mediterranean diet, which has a low glycemic index and contains antioxidants and omega 3 fatty acids, and the consumption of B group vitamins and inulin, play an important role in improving the course of the disease. These nutrigenetic approaches applied in ApoE4 allele carriers at high genetic risk of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder with an increasing prevalence, are promising in improving the course of the disease in general.

Keywords: Alzheimer's disease; Apolipoprotein E4; Genetic polymorphism; Nutrigenetics

¹Istanbul Okan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Merve SARUHAN

E-posta adresi: mervesaruhan@hotmail.com.tr

Gönderi Tarihi: 02.03.2024

ORCID No: 0009--0007-2376-9233

Kabul Tarihi: 11.08.2024

GİRİŞ

Sinir sistemi; santral ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki bölüme ayrılan, temel yapı taşı olan nöronlardan ve onları destekleyen nöroglia hücreleri ile sinir dokusundan oluşan, vücuttaki işlevlerin düzenlenip kontrol edilmesini sağlayan oldukça kompleks bir sistemdir (1). Postnatal dönemde bölünemeyen nöronlar ile bu hücrelere beslenme, koruma, desteklik, fagositoz gibi özellikler sağlayan mitotik aktivite gösterebilen nöroglialar sinir sistemi için önemli yapılar arasında yer almaktadır. Elektriksel potansiyelle uyarıları algılayıp yanıtlayan nöronlar; dendrit, akson, miyelin kılıf, sinaps gibi diğer vücut hücrelerinden farklı olarak özel yapılar içermekte ve bu yapılardaki herhangi bir bozukluk nörolojik hastalıklarla sonuçlanmaktadır (2,3). Nörolojik hastalıklar arasında bilişsel işlev bozukluğu ile karakterize olan Alzheimer hastalığının patogenezinde, nöronların yapısında bulunan mikrotübül harabiyetine neden olan hiperfosforile tau protein agregasyonu olmakla birlikte bu harabiyete bağlı sinaptik güçte azalma hastalığın nörodejenerasyonlarından biri olarak bilinmektedir. Çeşitli genetik ve çevresel faktörler hastalığın nörodejeneratif süreçlerini etkileyip

hastalık riskinin artmasına ya da azalmasına neden olmaktadır (4). Alzheimer hastalığında genetik faktörlerden biri olan ApoE4 polimorfizmi, geç başlangıçlı hastalık formu ile ilişkilendirilen en yüksek genetik risk faktörü olarak tanımlanmıştır (5). ApoE4 aleli taşıyıcıları için hastalığın ortaya çıkmasının önlenmesi, hastalığın başlangıç yaşının geciktirilmesi veya hastalık ortaya çıktığında semptomların azaltılması için çevresel bir faktör olan beslenme üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalarda Alzheimer hastalığında ApoE4 taşıyıcıların nutrigenetik yaklaşımla beslenmelerinin düzenlenmesinin hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirebileceği gösterilmiştir (6, 7, 8).

Alzheimer Hastalığı ve Patogenezi

Alzheimer hastalığı; belirli bir nöropatolojinin etkisiyle ilerleyici bilişsel işlev bozukluğu ve hafıza kaybı ile karakterize, yaşa bağlı nörodejeneratif bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Semptomlar beynin bilişsel ve işlevsel bölümlerindeki nöronların hasar görmesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu nörodejenerasyonların etiolojisinde çeşitli genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında artan yaş,

genetik yatkınlık, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, yaşam tarzı gibi etkenler yer almaktadır. En yaygın nörodejeneratif demans formu olarak bilinen Alzheimer hastalığının prevalansı giderek artmakla birlikte 2050 yılında hasta sayısının 152 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (9,10).

Alzheimer hastalığının patofizyolojisi birçok mekanizmanın eşlik ettiği ve nörotransmitter değişikliklerin gözlemlendiği oldukça kompleks bir süreçtir. Temel olarak nörodejenereasyona neden olan iki patolojik süreç bulunmaktadır. Bunlar; amiloid öncü proteinin (APP) bölünmesindeki değişiklikler ve APP fragmanı olan amiloid beta ($A\beta$) üretimi ile hiperfosforile tau protein agregasyonunun mikrotübül harabiyetine bağlı sinaptik güçte oluşturduğu azalmadır. Metabolik, vasküler ve inflamatuvar değişikliklerin yanı sıra komorbid patolojiler de hastalık sürecinin temel bileşenleridir (11, 4).

Amiloid Beta ($A\beta$)

Alzheimer hastalığının temel nöropatolojik değişikliklerinden biri APP'nin çeşitli proteolitik reaksiyonları sonucu $A\beta$ birikimine bağlı plaklarının oluşmasıdır (12). β -sekretaz, α -sekretaz ve γ -sekretaz gibi proteazlar transmembran

APP'den $A\beta$ oluşumunun biyosentezinden sorumludur. Hem genetik hem çevresel faktörleri içeren Alzheimer hastalığının patogenezinde $A\beta$ 'nin kritik bir rol aldığı artan kanıtlarla desteklenmiştir. Hastalığın patogenezi başlatan $A\beta$ oluşumunu açıklayan hipotez ise 'Amyloid Cascade Hypothesis (Amiloid Kaskad Hipotezi)' olarak tanımlanmaktadır (13).

Alzheimer hastalığının patogenezinde $A\beta$ ve hiperfosforile tau protein agregasyonunun neden olduğu nörofibriler yumakların birbiriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. $A\beta$ birikimi eksitotoksisite, inflamasyon, oksidatif stres gibi metabolik süreçlerle birlikte kaspazların aktivasyonunu tetikleyerek GSK3 aktivasyonunu teşvik ettiği ve bu durumun tau fosforilasyonu ile sonuçlandığı belirtilmiştir. Aktif bir protein kinaz olan GSK3'ün GSK3 β polimorfizmi ise Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (14).

Alzheimer Hastalığı ve Polimorfizmleri

Alzheimer hastalığının genetik mekanizmasının araştırılmasına dair birçok çalışma yapılmıştır (15, 16, 17). Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı için üç gen belirlenmiştir. Bunlar APP, Presenilin 1 (PSEN1) ve Presenilin 2 (PSEN2) gen

varyantlarıdır. Bu mutasyonların yerleşim yerine göre, artmış β -sekretaz aktivitesi ile A β oluşumunu artırarak, protofibril oluşumuna daha yatkın A β oluşumuna neden olarak veya daha amiloidojenik A β formunun (A β 42) oranını artırarak Alzheimer hastalığına neden oldukları gösterilmiştir (18, 19). Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile ilişkili olarak da Apolipoprotein E (ApoE) gen varyantı belirlenmiştir. ApoE geninin en sık bilinen alelleri ϵ 2, ϵ 3, ve ϵ 4 olmakla birlikte ApoE4 aleli Alzheimer hastalığı için önde gelen genetik risk faktörü olarak belirtilmektedir. Tek ϵ 4 aleli taşıyan kişilerde hastalık riski 3 kat, iki ϵ 4 aleli taşıyanlarda ise bu risk 12 kata kadar artmaktadır (20, 21).

Apolipoprotein E (ApoE) Geni

ApoE; primer olarak karaciğer ve makrofajlarda üretilen, santral ve periferik sinir sisteminde lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayan aracı bir molekül olarak tanımlanmaktadır. ApoE geni 19. kromozom üzerinde bulunan, 4 ekson, 3 intro ve 299 amino asit içeren bir gendir. Ekson 4'te, 2 tek nükleotid polimorfizmi (T2060C ve C2198T) ile ortaya çıkan ϵ 2, ϵ 3, ve ϵ 4 olmak üzere 3 tane ApoE aleli

tanımlanmıştır. 112 ve 158 kodonlarındaki yanlış anlamlı mutasyonlardan kaynaklanan en yaygın ApoE polimorfizmi ApoE3'tür ve tüm populasyonun %50-90'ında bulunmaktadır (22,23). A β metabolizmasında yer alan bir apolipoprotein olan ApoE4 aleli ise prevalansı giderek artan geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için en iyi kanıtlanmış genetik risk faktörüdür. ApoE4'ün hastalık patolojisine nasıl etki ettiği tam olarak anlaşılmamakla birlikte fareler üzerinde yapılan son çalışmalarda proinflamatuvar sitokinle aktive olan transkripsiyon faktörü olan C/EBP β aktivitesini arttırdığı ve buna bağlı olarak amiloid birikintileri, tau yumakları ve nörodejenerasyondan kaynaklı sinaptik güçte hasara neden olarak hastalık patogenezini tetiklediği gösterilmektedir (24).

ApoE4 Varyantı ve Nutrigenetik Yaklaşımlar

ApoE4 aleli taşıyan bireylerde Alzheimer hastalığının önlenmesinde veya ortaya çıkışını geciktirmede önemli rol oynayan beslenme faktörünün tam olarak anlaşılabilmesi için öncelikle bu alelin hangi metabolik yolları etkilediği üzerinde çalışmalar yapılmıştır (25, 26, 27). ApoE4'ün astrositler aracılığıyla lipid

metabolizmasını, mikroglialar aracılığıyla enflamatuar yolları, perisitler ile kan-beyin bariyeri bütünlüğü ve glikoz metabolizmasındaki etkileşimi nedeniyle insülin direnci üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (6)

Düşük Glisemik İndeksli Besinlerin Tüketimi ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

ApoE4 aleli taşıyıcılarının hastalık sürecini iyileştirmedeki beslenme yaklaşımı insülin direncini önlemeye yönelik olmalıdır. İnsülin direnci Alzheimer hastalığının temel bir özelliği olmakla birlikte prelinik durumda bile hastalarda serebral glukoz metabolizmasında yaygın olarak bozukluk görülmektedir (28). Bu taşıyıcılarda yaşam boyu düşük glisemik indeks diyeti uygulanması insülin duyarlılığının optimal şekilde düzenlenmesini sağlayarak serebral hiperinsülineminin, insülin tarafından meydana gelen A β yıkımının, GSK3 β hiperaktivitesinin ve tau hiperfosforilasyonunun önlenmesine yardımcı olabilmektedir. Aynı zamanda bu tarz beslenme ApoE'nin glikasyonunu önleyerek A β ve tau patolojilerindeki olumsuz etkilerini azaltmakta ve bu şekilde hastalığın önlenmesini sağlayabilmektedir (29).

ApoE4'ün kan-beyin bariyeri bütünlüğü üzerindeki etkilerinin sonuçlarından biri olan nörodejenerasyonu besleyen inflammatuar faktörlerden NF κ B ve MMP9'un aktivitelerinin azalmasında düşük karbonhidratlı sebzelerde bulunan bileşikler etkili olmaktadır. Özellikle kapari ve kırmızı soğanda yüksek oranda bulunan güçlü bir antioksidan olan quersetin ile roka, brüksel lahanası, brokoli gibi sebzelerde bulunan sülfuran da NF κ B ve MMP9'un aktivitelerini önemli ölçüde azaltmaktadır (30, 31).

Akdeniz Diyeti ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

Akdeniz diyeti; zeytinyağı, baklagiller, tam tahıllar, balık, kuruyemişler, taze sebze ve meyveler ile orta düzeyde süt ürünleri ve şarap tüketimini içermektedir. Bu besinlerde yüksek miktarlarda bulunan omega-3 yağ asitleri, polifenoller, probiyotikler, lif ve antioksidanlar Alzheimer hastalığı riskinin azalmasını desteklemektedir (32). Diyetin temel bileşenleri genel olarak bilişsel bozulma riskini azaltarak ApoE4 varyantına sahip bireylerde Alzheimer hastalığının önlenmesinde ve hastalığın

ilerlemesinin azalmasında önemli rol oynamaktadır (8).

Akdeniz diyetinin temel bir bileşeni olan zeytinyağı, içerdiği oleocanthal ve hidroksitirosol fenolik bileşikleriyle anti-amiloid ve anti-tau özellik göstererek ApoE4 taşıyıcılarında Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında geciktirici rol oynayabilmektedir. Hem oleocanthal hem de hidroksitirosolün nörodejenerasyon faktörleri olan NFκB ve MMP9 aktivitesini %50-80 oranında azalttığı gösterilmiştir (33, 34). Akdeniz diyetinin bir diğer önemli bileşeni olan somon, uskumru gibi omega 3 içeriği yüksek yağlı balıklar da yapılarında yüksek oranda bulunan dokosaheksaenoik asit (DHA) sayesinde NFκB ve MMP9 aktivitesini inhibe edip, Aβ ve tau patolojilerini iyileştirebilmektedir. DHA'nın ApoE4 aleli taşıyıcılarında inflamasyon ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olan perisit disfonksiyonu gibi olumsuz etkilenen yolları etkilemesi hastalığın ilerlemesinde ve ortaya çıkışının geciktirilmesinde önemli rol oynamaktadır (35). Ayrıca diğer taşıyıcılardan farklı olarak bu aleli taşıyıcıları DHA'yı daha yüksek oranda β-oksidize ettikleri için daha yüksek

DHA dozlarına ihtiyaç duyabilmektedirler (36). Artan bu ihtiyacı karşılamak için haftada iki porsiyondan fazla yağlı balık tüketimi sağlanabilir veya ek takviye kullanımı tercih edilebilmektedir. Ancak ApoE4 aleli taşıyıcılarının takviye olarak DHA temininin balıklardan doğal olarak karşılanmasına göre daha düşük yarar sağladığı belirtilmektedir. Bunun nedeninin omega 3 takviyelerinin fosfolipit yapısında olmaması olarak düşünülmekle birlikte takviye için fosfolipit yapısında olan krill yağı uygun bir seçenek olarak görülmektedir (37). Antarktika krilinden elde edilen krill yağı; DHA, EPA gibi omega-3 yağ asitleri ile fosfatidilkolin ve astaksantin içeriği nedeniyle biyoyararlanımı balık yağından daha yüksek bir besin takviyesidir. Krill yağının nöroprotektif ve bilişsel iyileştirici etkilerinin gösterildiği bir çalışmada, krill yağının oksidatif stresi, proteomik değişiklikleri ve Aβ birikimini düzenleyerek D-galaktoz kaynaklı ve yaşa bağlı bilişsel bozulma gösteren farelerde bilişsel işlevi iyileştirdiği ortaya koyulmuştur (38).

Genel olarak Akdeniz diyetini destekleyen araştırmalar tüketilen tam tahıllı karbohidratların, sağlıklı yağların, yeşil yapraklı sebzelerin, yağlı

tohumların ve düşük doymuş yağ alımının A β birikiminin önlenmesi gibi birçok etkilerle Alzheimer hastalığı başlangıcının gecikmesi ve riskinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (39, 40, 41).

Alkol Tüketimi ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

Az miktarda alkol tüketimi genel olarak azalmış Alzheimer hastalığı riski ile ilişkilendirilmiş olsa da bu ilişki ApoE4 taşıyıcılarında geçerli görülmemektedir. Yapılan bir araştırmada ayda bir veya daha fazla alkol tüketen ApoE4 taşıyıcılarının hiç alkol tüketmeyenlere göre daha yüksek hastalık riskine sahip olduğu bulunmuştur (42). Ancak ileri yaştaki ApoE4 taşıyıcılarında öğrenme ve hafızada daha fazla düşüşe neden olan bu olumsuz etki gözlenirken, orta yaşta kişiler için anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (43).

B Grubu Vitaminleri ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

Yüksek homosistein düzeyi Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olmakla birlikte ApoE4 varyantıyla pozitif ilişkilidir. Bu taşıyıcılarda B grubu vitaminleri takviyesi ile yüksek homosistein seviyeleri iyileştirilebilmektedir (44). ApoE4

taşıyıcılarını içeren bir çalışmada omega 3 ve B grubu vitamin takviyesi kombinasyonunun beyin atrofisini %70 oranında yavaşlatarak hastalığın seyrinde olumlu gelişmeler olmakla birlikte sinerjik olarak hareket edilmesinin daha anlamlı sonuçlar oluşturduğu gösterilmiştir (45). Özellikle DHA'nın vücutta kullanımını arttıran B grubu vitaminleri bu etkiyi yüksek homosistein düzeyini düşürerek sağlamış olduğu metabolik bir öncünün inhibasyonu sayesinde DHA'nın beyne taşınımını destekleyerek gerçekleştirilmektedir. ApoE4 astrositleri de bu enzimlerin yer aldığı fosfolipid metabolizmasında yer alan anahtar genlerde düzensizliğe neden olarak DHA'nın metabolik sürecini olumsuz yönde etkilemektedir. Sonuç olarak, B grubu vitaminlerinin optimal homosistein düzeyi kontrolünde ve DHA'nın vücutta kullanımı için gerekli olduğu düşünülmektedir (46). Ayrıca B grubu vitaminlerinden B2 vitamininin kaspaz-1 aktivitesinin inhibasyonu yoluyla NLRP3 inflamatuvarını düşürdüğü, B3, B6 ve B12 vitamininin her birinin NLRP3 ve NF κ B'den birini veya her ikisini birden inhibe

ettiği, B3 vitamininin ise GPR109A reseptörünü bağlayarak olumlu etki ettiği gösterilmiştir (47, 6).

İnülin Tüketimi ile ApoE4 Varyantı Arasındaki İlişki

İnülin, kısa zincirli yağ asitleri üreten bakterilerin büyümesini ve aktivitelerini destekleyen, sindirilemeyen liflerden oluşan bir prebiyotiktir (48). Nörolojik hastalıklarda genel olarak bağırsak-beyin bütünlüğünün desteklenmesinde çok önemli yeri olan prebiyotikler ApoE4 aleli taşıyıcılarında da bağırsak ve beyin fonksiyonlarını koruyup, Aβ birikiminin azalmasını sağlayarak nörodejenerasyon riskini azaltmaktadır (49). ApoE4 aleli taşıyan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada deney grubuna 16 hafta boyunca verilen inülinin kontrol grubuna kıyasla bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini arttırıp, çekal kısa zincirli yağ asidini ve hipokampal scyllo-inositolü yükselttiği bulunmuştur. Bu çalışmayla sonuç olarak inülinin sistemik metabolizmanın potansiyel modülasyonu ile nutrigenetik etkisinin önemi belirtilmiştir (50).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya nüfusunun büyük bir kısmını etkileyen ve prevalansı giderek artan Alzheimer hastalığının

nörodejeneratif süreçlerinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Özellikle ApoE4 aleli taşıyıcıları için beslenme yaklaşımlarının hastalığın önlenmesi ve seyrinin iyileştirilmesinde kritik öneme sahip olduğu görülmektedir. Düşük glisemik indeksli besinlerin tüketimi insülin direncini önleyerek serebral glukoz metabolizmasını iyileştirirken, Akdeniz diyeti bileşenleri olan omega-3 yağ asitleri, polifenoller ve antioksidanlar Aβ ve tau patolojilerinin azaltılmasında etkili olmaktadır. Az miktarda alkol tüketimi ApoE4 taşıyıcıları için hastalık riskini artırabilirken, B grubu vitaminlerinin homosistein düzeylerini düşürerek ve DHA'nın inflamasyonu ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olan perisit disfonksiyonunu etkileyerek olumlu etkiler sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca inülin gibi prebiyotiklerin bağırsak-beyin eksenini destekleyerek nörodejenerasyon riskini azaltabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, ApoE4 taşıyıcıları için nutrigenetik ve nutrigenomik yaklaşımların birleştirilerek beslenme stratejilerinin bireyselleştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Alzheimer hastalığının yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne

alındığında hastalığın önlenmesi, başlangıç yaşının geciktirilmesi ve semptomlarının azaltılması hem bireysel hem de toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, beslenme ve diğer çevresel faktörlerin optimize edilmesi Alzheimer hastalığının yönetiminde ve yaşam kalitesinin artırılmasında öncelikli hedefler arasında yer almalıdır.

KAYNAKLAR

- Moini J, LoGalbo A, Ahangari R. Characteristics of the nervous system [Internet]. Academic Press: Foundations of the Mind, Brain, and Behavioral Relationships; 2024 [cited 2024 Mar 1]. Available from ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323959759000184>
- Rea, P. Introduction to the nervous system [Internet]. Academic Press: Essential Clinical Anatomy of the Nervous System; 2015; 1-50 [cited 2024 Feb 29]. Available from ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128020302000017>
- Singh G, Rao D, Kumar A. Molecular Basis of Neurological Disorders [Internet]. Academic Press: The Molecular Immunology of Neurological Diseases; 2021; pp. 1-13 [cited 2024 Jan 12]. Available from ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128219744000145>
- Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 167: 231-255.
- Pires M, Rego AC. ApoE4 and Alzheimer's disease pathogenesis-Mitochondrial deregulation and targeted therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(1): 778.
- Norwitz NG, Saif N, Ariza IE, Isaacson, RS. Precision nutrition for Alzheimer's prevention in ApoE4 carriers. *Nutrients.* 2021; 13(4): 1362.
- Guan, Y, Cheng CH, Bellomo LI, Narain S, Bigornia SJ, Garelnabi MO, Koo BB, et al. APOE4 allele-specific associations between diet, multimodal biomarkers, and cognition among Puerto Rican adults in Massachusetts. *Front Aging Neurosci.* 2023; 15: 1285333.
- Fote, GM, Geller NR, Reyes-Ortiz, AM, Thompson LM, Steffan JS, Grill JD. A scoping review of dietary factors conferring risk or protection for cognitive decline in APOE ε4 carriers. *J Nutr Health Aging.* 2021; 25(10): 1167-1178.
- Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's disease risk modifiable? *J Alzheimers Dis.* 2019; 67(3): 795-819.
- Brejyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules.* 2020; 25(24): 5789.
- Kumar A, Singh A. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep.* 2015; 67(2): 195-203.
- Ono K, Watanabe-Nakayama T. Aggregation and structure of amyloid β-protein. *Neurochem Int.* 2021; 151: 105208.
- Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides.* 2015; 52: 1-18.
- Hernández F, de Barreda EG, Fuster-Matanzo A, Lucas JJ, Avila J. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein. *Exp Neurol.* 2010; 223(2): 322-325.
- Nicolas G, Zaréa A, Lacour M, Quenez O, Rousseau S, Richard AC, Wallon D, et al. Assessment of Mendelian and risk-factor genes in Alzheimer disease: A prospective nationwide clinical utility study and recommendations for genetic screening. *Genet Med.* 2024; 26(5): 101082.
- Yuen SC, Zhu H, Leung SW, et al. A systematic bioinformatics workflow with meta-analytics identified potential pathogenic factors of Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2020; 14: 209.
- Guerreiro RJ, Gustafson DR, Hardy J. The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. *Neurobiol Aging.* 2012; 33(3): 437-456.
- Bellenguez C, Grenier-Boley B, Lambert JC. Genetics of Alzheimer's disease: where we are, and where we are going. *Curr Opin Neurobiol.* 2020; 61: 40-48.
- Sato K, Takayama KI, Hashimoto M, Inoue S. Transcriptional and Post-Transcriptional Regulations of Amyloid-β Precursor Protein (APP) mRNA. *Front Aging.* 2021; 2: 721579.
- Xin Y, Sheng J, Miao M, Wang L, Yang Z, Huang H. A review of imaging genetics in Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci.* 2022; 100: 155-163.
- Michaelson DM. APOE ε4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* 2014; 10(6): 861-868.
- Fan K, Francis L, Aslam MM, Bedison MA, Lawrence E, Acharya V, et al. Investigation of the independent role of a rare APOE variant (L28P; APOE* 4Pittsburgh) in late-onset Alzheimer disease [Internet]. Elsevier: *Neurobiology of Aging*; 2023; 107-111 [cited 2024 Feb 28]. Available from ScienceDirect: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458022002354>
- Yassine HN, Finch CE. APOE alleles and diet in brain aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2020; 150.
- Wang ZH, Xia Y, Wu Z, Kang SS, Zhang JC, Liu P, Ye K. Neuronal ApoE4 stimulates C/EBPβ activation, promoting Alzheimer's disease pathology in a mouse model. *Prog Neurobiol.* 2022; 209: 102212.
- Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, Zlokovic BV. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature.* 2020; 581(7806): 71-76.
- Williams HC, Farmer BC, Piron MA, Walsh AE, Bruntz RC, Gentry MS, Johnson LA. APOE alters glucose flux through central carbon pathways in astrocytes. *Neurobiol Dis.* 2020; 136: 104742.
- Farmer BC, Williams HC, Devanney NA, Piron MA, Nation GK, Carter DJ, Johnson, LA. APOE4 lowers energy expenditure in females and impairs glucose oxidation by increasing flux through aerobic glycolysis. *Mol Neurodegener.* 2021; 16: 1-18.
- Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, Asthana S. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2015; 72(9): 1013-1020.

29. Norwitz NG, Mota AS, Norwitz SG, Clarke K. Multi-loop model of Alzheimer disease: an integrated perspective on the Wnt/GSK3 β , α -synuclein, and type 3 diabetes hypotheses. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 184.
30. Ringland C, Schweig JE, Eisenbaum M, Paris D, Ait-Ghezala G, Mullan M, Bachmeier C, et al. MMP9 modulation improves specific neurobehavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *BMC Neurosci.* 2021; 22(1): 1-25.
31. Scoditti E, Calabriso N, Massaro M, Pellegrino M, Storelli C, Martines G, Carluccio M, et al. A Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 527(2): 81-89.
32. Roman GC, Jackson RE, Gadhia R, Román, AN, Reis J. Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol.* 2019; 175(10): 724-741.
33. Nardiello P, Pantano D, Lapucci A, Stefani M, Casamenti F. Diet supplementation with hydroxytyrosol ameliorates brain pathology and restores cognitive functions in a mouse model of amyloid- β deposition. *J Alzheimers Dis.* 2018; 63(3): 1161-1172.
34. Abuznait AH, Qosa H, Busnena BA, El Sayed KA, Kaddoumi A. Olive-oil-derived oleocanthal enhances β -amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci.* 2012; 4(6): 973-982.
35. Hwang JK, Yu HN, Noh EM, Kim JM, Hong OY, Youn HJ, Lee YR, et al. DHA blocks TPA-induced cell invasion by inhibiting MMP-9 expression via suppression of the PPAR- γ /NF- κ B pathway in MCF-7 cells. *Oncol Lett.* 2017; 13(1): 243-249.
36. Chouinard-Watkins R, Plourde M. Fatty acid metabolism in carriers of apolipoprotein E epsilon 4 allele: is it contributing to higher risk of cognitive decline and coronary heart disease?. *Nutrients.* 2014; 6(10): 4452-4471.
37. Patrick RP. Role of phosphatidylcholine-DHA in preventing APOE4-associated Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2019;33(2): 1554-1564.
38. Kim JH, Meng HW, He MT, Choi JM, Lee D, Cho EJ. Krill oil attenuates cognitive impairment by the regulation of oxidative stress and neuronal apoptosis in an amyloid β -induced Alzheimer's disease mouse model. *Molecules.* 2020; 25(17): 3942.
39. Niotis K, Akiyoshi K, Carlton C, Isaacson R. Dementia prevention in clinical practice. *Semin Neurol.* 2022; 42(5): 525-548.
40. Zielińska MA, Białocka A, Pietruszka B, Hamułka J. Vegetables and fruit, as a source of bioactive substances, and impact on memory and cognitive function of elderly. *Adv. Hyg. Exp. Med.* 2017; 71: 267-280.
41. Bhuiyan NZ, Hasan MK, Mahmud Z, Hossain MS, & Rahman A. Prevention of Alzheimer's disease through diet: an exploratory review. *Metabol Open.* 2023; 100257.
42. Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T, Kåreholt I, Eskelinen M, Winblad B, Nissinen A, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. *J Cell Mol Med.* 2008; 12(6b): 2762-2771.
43. Downer B, Zanjani F, Fardo D. W. The relationship between midlife and late life alcohol consumption, APOE ϵ 4 and the decline in learning and memory among older adults. *Alcohol Alcohol.* 2014; 49(1): 17-22.
44. Trusca VG, Mihai AD, Fuior EV, Fenyó IM, Gafencu AV. High levels of homocysteine downregulate apolipoprotein E expression via nuclear factor kappa B. *World J Biol Chem.* 2016; 7(1): 178.
45. Jerneerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, Smith SM, Refsum H, Smith AD. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(1): 215-221.
46. Lin YT, Seo J, Gao F, Feldman HM, Wen HL, Penney J, Tsai LH. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types. *Neuron.* 2018; 98(6): 1141-1154.
47. Ahn H, Lee GS. Riboflavin, vitamin B2, attenuates NLRP3, NLRC4, AIM2, and non-canonical inflammasomes by the inhibition of caspase-1 activity. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 1-10.
48. Hoffman JD, Yanckello LM, Chlipala G, Hammond TC, McCulloch SD, Parikh I, Lin AL. Dietary inulin alters the gut microbiome, enhances systemic metabolism and reduces neuroinflammation in an APOE4 mouse model. *PLoS one.* 2019; 14(8): e0221828.
49. Hoffman JD. Prebiotics for the gut microbiota as an intervention for Alzheimer's disease prevention in ApoE4 carriers. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(7S,6): P351-P351.
50. Yanckello LM, Hoffman JD, Chang YH, Lin P, Nehra G, Chlipala G, Lin AL. Apolipoprotein E genotype-dependent nutrigenetic effects to prebiotic inulin for modulating systemic metabolism and neuroprotection in mice via gut-brain axis. *Nutr Neurosci.* 2022; 25(8): 1669-1679.