

+ + + + Editör: Prof. Dr. Didem Öney Derin + + + + +

Alanında Uluslararası Araştırmalar II

Sağlık Bilimleri



2022
EYLÜL-EKİM



Editör:

Prof. Dr. Didem Öney Derin

Sağlık Bilimleri

Alanında
Uluslararası Araştırmalar II

EğİTİM
yayınevi

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI ARAŞTIRMALAR II

Editör: Prof. Dr. Didem Önay Derin

Genel Yayın Yönetmeni: Yusuf Ziya Aydoğın (yza@egitimyayinevi.com)

Genel Yayın Koordinatörü: Yusuf Yavuz (yusufyavuz@egitimyayinevi.com)

Sayfa Tasarımı: Eğitim Yayınevi Grafik Birimi

Kapak Tasarımı: Eğitim Yayınevi Grafik Birimi

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı

Yayıncı Sertifika No: 47830

E-ISBN: 978-625-8223-26-2

1. Baskı, Eylül-Ekim 2022

Kütüphane Kimlik Kartı

SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ULUSLARARASI ARAŞTIRMALAR II

Editör: Prof. Dr. Didem Önay Derin

106 s., 125x195 mm

Kaynakça var, izin yok.

E-ISBN: 978-625-8223-26-2

Copyright © Bu kitabın Türkiye'deki her türlü yayın hakkı Eğitim Yayınevi'ne aittir. Bütün hakları saklıdır. Kitabın tamamı veya bir kısmı 5846 sayılı yasanın hükümlerine göre kitabı yayımlayan firmanın ve yazarlarının önceden izni olmadan elektronik/mechanik yolla, fotokopi yoluyla ya da herhangi bir kayıt sistemi ile çoğaltılamaz, yayımlanamaz.

EĞİTİM

yayınevi

Yayınevi Türkiye Ofis: İstanbul: Eğitim Yayınevi Tic. Ltd. Şti., Atakent mah. Yasemen sok. No: 4/B, Ümraniye, İstanbul, Türkiye

Konya: Eğitim Yayınevi Tic. Ltd. Şti., Fevzi Çakmak Mah. 10721 Sok. B Blok, No: 16/B, Safakent, Karatay, Konya, Türkiye
+90 332 351 92 85, +90 533 151 50 42, 0 332 502 50 42
bilgi@egitimyayinevi.com

Yayınevi Amerika Ofis: New York: Egitim Publishing Group, Inc.
P.O. Box 768/Armonk, New York, 10504-0768, United States of America
americaoffice@egitimyayinevi.com

Lojistik ve Sevkiyat Merkezi: Kitapmatik Lojistik ve Sevkiyat Merkezi, Fevzi Çakmak Mah. 10721 Sok. B Blok, No: 16/B, Safakent, Karatay, Konya, Türkiye
sevkiyat@egitimyayinevi.com

Kitabevi Şubesi: Eğitim Kitabevi, Şükran mah. Rampalı 121, Meram, Konya, Türkiye
+90 332 499 90 00
bilgi@egitimkitabevi.com

İnternet Satış: www.kitapmatik.com.tr
+90 537 512 43 00
bilgi@kitapmatik.com.tr

İÇİNDEKİLER

HASTANE STOK SINIFLANDIRMA PROBLEMİNE MODEL ÖNERİSİ: EDAS-VED	5
Ahmet Bahadır ŞİMŞEK, Büşra GELİÇ	
REHABİLİTASYON TURİZMİ	29
Berna SERTGÖZ, Ali Osman UYMAZ	
KAN GLUKOZ SEVİYESİNİN ANORMAL DEĞİŞİMİNE NEDEN OLAN PATOLOJİK DURUMLAR VE BELİRTİLERİ.....	59
Burhan BUDAK, Pınar BOZBEYOĞLU	
FENOLİK BİLEŞİKLERİN NANOENKAPSÜLASYONU VE KANSER	75
Emine OKUMUŞ, Mehmet Ali TEMİZ	

HASTANE STOK SINIFLANDIRMA PROBLEMİNE MODEL ÖNERİSİ: EDAS-VED

Ahmet Bahadır ŞİMŞEK¹, Büşra GELİÇ²

GİRİŞ

Hastaneler sağlık hizmeti sunumunda kritik tesislerdir (Yácubsohn, 1995). Bu tesislerin görevlerini yerine getirebilmeleri için üç unsurun aynı anda ve yeterli nitelik ve miktarda var olması gerekir. Bunlar; fiziki olanaklar, insan kaynağı ve tıbbi malzemelerdir (Rohleder vd., 2013). Tıbbi malzemeler sarf malzemesi olma özellikleriyle diğer unsurlardan ayrışır (S. Kumar ve Chakravarty, 2015). Hizmet sunumunda tüketilen tıbbi malzemeler zamanında yenilenmezse stoksuz kalma durumu oluşabilir. Ayrıca tıbbi malzemeler son kullanma tarihinin geçmiş olması, uygun koşullarda muhafaza edilmemiş olması gibi nedenlerle sağlık hizmeti sunumunda kullanılabilme niteliklerini kaybetmiş olabilirler. İhtiyaç anında kullanıma uygun nitelik ve miktarda tıbbi malzemenin olmaması sağlık hizmetinin sunulmasına engel olacağı için hastanın durumunun

1 Dr. Öğr. Üyesi, Gümüşhane Üniversitesi, ORCID:0000-0002-7276-2376, abahadirsimsek@gumushane.edu.tr

2 Yüksek Lisans Öğrencisi, Gümüşhane Üniversitesi, ORCID:0000-0001-5245-5638, busragelic29@gmail.com

kötüleşmesine hatta ölümüne, sağlık kuruluşunun ise güven ve itibar kaybına neden olacaktır (Anand vd., 2013). Bu nedenle hastanelerde stokta bekletilen tıbbi malzemelerin takip, kontrol ve tedarik süreçlerini kapsayan stok politikalarının belirlenmesi ve uygulanması önemli bir yönetsel görevdir (Saha ve Ray, 2019).

Stoklarında yüzlerce malzeme bulunduran hastanelerin her malzemeyi aynı politika ile yönetmesi mümkün değildir. Bunun başlıca nedeni stokların yönetilmesi için ayrılan bütçe ve insan kaynağının kısıtlı olmasıdır (Withanachchi vd., 2007). Sınırsız kaynağa sahip olduğu hayal edilirse ihtiyaçtan çok daha fazla malzeme stoklarda bulundurulabilir ve her gün defalarca kontrolü sağlanabilir. Bu durumda stok yönetimi problemi ortadan kalkacaktır. Ancak kaynakların sınırlı olması karar vericileri stoktaki malzemeleri önem derecelerine göre sınıflandırmaya ve her sınıfa önemi nispetinde kaynak tahsis etmeye zorlamaktadır.

Sağlık sektörü stok sınıflandırma yaklaşımı açısından stoksuz kalma esnekliği olmaması nedeniyle diğer sektörlerden ayrılmaktadır. Stoktaki bazı malzemeler sağlık hizmetinin verilebilmesi için kritik iken bazılarının eksikliği umursanmayabilir. Diğer perspektiflerden bakıldığında bazı malzemeler çok pahalı veya tedarik süresi çok uzun veya çabuk bozulabilir nitelikte iken bazıları çok ucuz, çok kısa sürede tedarik edilebilen, çok dayanıklı malzemeler olabilir. Stoktaki malzemeler kritiklik, maliyet, dayanıklılık, tedarik süresi gibi pek çok faktör açısından çeşitlik arz eder (Gebicki vd., 2014). Bu nedenle stokları etkin yönetebilmek için malzemeleri benzer karakteristiklerine göre sınıflara ayırmak gerekir.

Sağlık sektöründeki stok sınıflandırma problemiyle ilgilenen araştırmacılar ABC (Always Better Control)

ve VED (Vital, Essential, Desirable) yöntemlerinin birleştirilmesiyle oluşturulan ABC-VED Matrisi yöntemi tercih etmektedir (Saha ve Ray, 2019). Bu yöntem stoktaki malzemelerin parasal değeri (ABC) ve kritiklik düzeyi (VED) üzerinden yapılan sınıflandırmaları girdi olarak kullanır ve bu girdileri kesiştirerek yeni bir sınıflandırma elde eder. VED sağlık hizmetlerine özgü malzeme karakteristiğini yansıtmaktadır. Ancak ABC malzemelerin sadece parasal değeri yansıtmakta, dayanıklılık, tedarik süresi gibi diğer karakteristik özelliklerini temsil etmede yetersiz kalmaktadır (Lolli vd., 2014). Bir malzemenin tedarik süresi en az parasal değeri kadar önemlidir. İhtiyaç halinde çok kısa sürede temin edilebilen bir malzemeye uygulanacak politika ile tedariki günler süren bir malzemeye uygulanacak politika aynı olamaz. Benzer şekilde çabuk bozulabilen bir malzeme ile dayanıklı bir malzemeye aynı politika uygulanamaz. ABC tek faktör ile çalışan bir yöntem olduğu için çok sayıda faktörü dikkate alamamaktadır. Bu nedenle ABC-VED matrisi yaklaşımında ABC yöntemi yerine çok sayıda faktörü dikkate alabilen bir tekniğin kullanılması sağlık işletmelerindeki stok sınıflandırma problemi için daha makul bir yaklaşım olacaktır.

Bu çalışmada ABC yöntemi yerine Ghorabae ve diğerleri (2015) tarafından sınıflandırma problemlerinde ABC yönteminin sadece tek faktörü ele alabiliyor olmasından kaynaklanan zayıflığı gidermek amacıyla geliştirilen Ortalama Çözümünden Uzaklığa Dayalı Değerlendirme (Evaluation Based on Distance from Average Solution-EDAS) yöntemi önerilmektedir. EDAS-VED yönteminin uygulanması literatürdeki kıyaslama veri setleri ile gösterilmiştir. Çalışmada önerilen yaklaşımın sağlık sektöründe stok sınıflandırma odaklanan araştırmacılar için yönlendirici olacağı düşünülmektedir.

İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Sağlık sektöründe stoktaki malzemelerin etkin yönetilmesi gerekliliği çok sayıda araştırmaya motivasyon kaynağı oluşturmuştur. Tablo 1 sağlık sektöründe stok yönetimi için ABC-VED matrisi yöntemini kullanan çalışmalar listelemektedir. Kronolojik olarak sıralanmış listenin son yıllarda yoğunlaşmış olması sağlık alanında stok yönetimi problemine ilginin arttığı, stoklara ayrılan bütçenin ve stokta bekletilen malzemenin etkin kullanımına yönelik eğilimin artış gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Araştırmalar hastane stoklarına yoğunlaşmış olsa da dış hastanesi, acil servis ve eczane stoklarının da dikkate alındığı görülmektedir. Çalışmada analiz edilen malzeme sayıları 100 ile 1552 arasında değişmekte ortalama 510 civarındadır. Yüzlerce malzemenin aynı politikayla yönetilmesi zordur. Bu stokların sınıflandırılması için ayrı bir motivasyon kaynağı olarak değerlendirilebilir.

Tablo 1: Sağlık Sektöründe ABC-VED Matrisini Kullanan Çalışmalar

Çalışma	Malzeme Sayısı	Birim
(R. Gupta vd., 2007)	325	Hastane
(Vaz vd., 2008)	348	Hastane
(Devnani vd., 2010)	421	Eczane
(Mahatme vd., 2012)	165	Hastane
(Anand vd., 2013)	129	Hastane
(V. Yiğit, 2014)	1328	Hastane
(S. Kumar ve Chakravarty, 2015)	1536	Hastane
(Karagöz ve Yıldız, 2015)	127	Acil Servis
(Yeşilyurt vd., 2015)	460	Hastane
(N. Gupta ve Krishnappa, 2016)	215	Dış Hastanesi
(Ceylan ve Bulkan, 2017)	1552	Eczane
(Uygun ve Yiğit, 2017)	1225	Hastane
(Subratha vd., 2018)	169	Hastane
(Guimarães vd., 2019)	120	Dış Hastanesi

(Yılmaz, 2019)	910	Hastane
(Hussain vd., 2019)	247	Hastane
(A. Yiğit ve Yiğit, 2019)	100	Hastane
(Işıkçelik vd., 2019)	355	Hastane
(Mohammed ve Workneh, 2020)	340	Hastane
(Çil Koçyiğit ve Doğan Çulha, 2020)	205	Hastane
(Böker ve Çetin, 2020)	958	Hastane
(Gizaw ve Jemal, 2021)	393	Hastane
(Çulha ve Öztürk, 2021)	185	Acil Servis
(Korkmaz ve Güner, 2022)	203	Hastane
(Gül ve Yiğit, 2022)	742	Hastane

Listelenen çalışmalardan ikisi ilgi çekicidir. Hussain, Siddharth ve Arya (2019) tarafından yürütülen çalışmada cerrahi malzemelerin ABC-VED matrisi yöntemiyle analiz edilmesinin yanı sıra her iki yöntemin en fazla önem atfettiği sınıflar olan A ve V sınıflarının kesişiminde yer alan malzemelerin tedarik sürelerini de incelemişlerdir. Bu malzemelerin tedarikinin 18 ile 98 gün arasında değişebildiği bu nedenle stoksuz kalma durumlarının azaltılması için tedarik sürelerinin de dikkate alınması gerektiğini önermişlerdir. Bu çalışma sağlık sektöründe stoktaki malzemelerin parasal değeri ve kritiklik seviyesi dışında farklı faktörlerinde sınıflandırmada önemli olduğunu ve dikkate alınması gerektiğini vurgulaması açısından önemlidir. Üzerinde durulması gereken bir diğer çalışmada Böker ve Çetin (2020) tarafından yürütülen ABC-VED matrisi ve AHP-TOPSIS yöntemleriyle gerçekleştirilen stok sınıflandırmasıdır. Çalışmada malzemelerin parasal değerinin yanı sıra tedarikçi güvenilirliği faktörü de dikkate alınmıştır. ABC analizinde kullanılan tüketim değeri ile tedarikçi güvenilirliğini dikkate alan yeni bir sınıflama elde etmek için çok kriterli karar verme tekniği olan

TOPSIS yöntemi tercih edilmiştir. TOPSIS-VED matrisi sonuçlarıyla ABC-VED matrisi sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışma ABC-VED matrisinin ihtiyacı karşılamadığı ve araştırmacıların yeni arayışlara yöneldiğini göstermesi açısından önemlidir.

EDAS yöntemi bir çok kriterli karar verme tekniği olması nedeniyle çeşitli alanlarda seçme, sıralama ve sınıflandırma problemlerinde kullanılmaktadır. Literatürdeki güncel kullanım örnekleri Tablo 2’ de listelenmektedir.

Tablo 2: EDAS Yöntemini Kullanan Güncel Çalışmalardan Bazıları

Çalışma	Konu	Amaç
(Menekse ve Camgoz Akdag, 2023)	Bilgi teknolojisi (BT) denetçi seçimi	Seçim
(Yapıcı Pehlivan ve Günter, 2022)	Küresel rekabetçilik endeksi hesaplama	Sıralama
(Ali vd., 2020)	Yenilebilir enerji teknoloji seçimi	Seçim
(Kaviani vd., 2020)	Petrol ve gaz endüstrisi tedarikçi seçimi	Sıralama ve Seçim
(Ünlü vd., 2022)	Ticari bankaların etkinlik ölçümü	Sıralama
(Iqbal vd., 2017)	Stok sınıflandırma	Sınıflandırma

EDAS yönteminin güncel bilimsel araştırmalarda tercih ediliyor olması yöntemin etkinliğini hala koruduğunu ve çeşitli karar probleminde çözüm aracı olarak benimsendiğini göstermektedir.

YÖNTEM

Bu bölümde iyi bilinen ABC-VED matrisi yöntemi özetle anlatıldıktan sonra çalışmada önerilen EDAS yöntemi detaylı olarak sunulmaktadır.

ABC yöntemi sağlık dışı sektörlerde de sıklıkla kullanılan bir stok sınıflandırma yöntemidir (P. Kumar vd., 2014; Chinello vd., 2020; Mor vd., 2021). Bu

yöntemde malzemeler yıllık tüketim değeri (fiyat*miktar) azalan şekilde sıralanır ve kümülatif yüzdelere göre sınıflandırılır. Pareto prensibine dayanan bu sınıflandırmaya göre yıllık toplam tüketim değerinin yaklaşık %70'i stoktaki malzemelerin %10'na aittir. Bu malzemeler A grubuna dahil edilir. Yıllık toplam tüketim değerinin yaklaşık %20'si stoktaki malzemelerin %20'sine aittir. Bu malzemeler ise B grubuna dahil edilir. Geri kalan %10 ise stoktaki malzemelerin %70'ine aittir. Bu malzemeler C grubu dahil edilir. Karar verici için stok sınıflarının öncelik sırası $A > B > C$ şeklindedir. Başka bir ifadeyle en sıkı stok yönetim politikaları A grubuna uygulanırken C grubu üzerindeki denetim yüzeyseldir. ABC yöntemi stoktaki malzemeleri tek bir faktör üzerinden sınıflandırır ve bu faktör çoğunlukla malzemelere harcanan parasal kaynaktır. Bunun temelinde stoka harcanan paranın fırsat maliyeti olması nedeniyle en fazla para ayrılan malzemeleri A grubuna dahil ederek daha sıkı kontrol edilmesini sağlamaya çalışır. C grubunda ise parasal değeri nispeten düşük olan malzemeler yer almaktadır. Ancak sağlık sisteminin doğası gereği düşük maliyetli malzemeler de sağlık hizmetinin sunumu için hayati öneme sahip olabilir. Bu durum sağlık işletmelerindeki stok sınıflandırma problemine ABC yönteminin tek başına yeterli olmadığına işaret eder.

Vital, Essential, Desirable kelimelerinin ilk harflerinden oluşan VED yöntemi ise malzemenin sağlık hizmeti sunumundaki kritiklik düzeyine göre sınıflandırılmasını amaçlar (Antonoglou vd., 2014). Hangi malzemenin hangi sınıfa dahil olacağı uzman kişiler tarafından belirlenir. Uzman görüşüne göre sağlık hizmeti sunumunda hayati öneme sahip olan malzemeler V sınıfına, gerekli olarak nitelendirilen malzemeler E sınıfına ve isteğe bağlı olarak nitelendirilen malzemeler ise D sınıfına dahil edilir (Hmida

vd., 2014). Sınıfların öncelik sırası $V>E>D$ şeklindedir. VED yöntemi de tek bir faktör (malzemenin kritiklik düzeyi) üzerinden malzemeleri sınıflandırır. Kritiklik düzeyi düşük olduğu için D sınıfında yer alan bir malzeme çok pahalı olabilir. Bu durum sağlık işletmelerindeki stok sınıflandırma problemine VED yönteminin de tek başına yeterli olmadığına işaret eder.

Sağlık işletmelerindeki stok sınıflandırma problemini ele alan araştırmalarda ABC ve VED yöntemlerinin birbirlerinin eksiklerini tamamlayabiliyor olması nedeniyle her iki yöntemle sınıflandırılan malzemelerin aynı matriste gösterimiyle oluşturulan ABC-VED matrisi (Tablo 3) kullanılmaktadır.

Tablo 3: ABC-VED Matrisi

	V	E	D
A	AV	AE	AD
B	BV	BE	BD
C	CV	CE	CD

ABC-VED matrisi stoktaki malzemeleri her iki yöntemdeki sınıfların birleştirilmesiyle üç kategoride sınıflar (S. Kumar ve Chakravarty, 2015). Kategori I AV, BV, CV, AE, AD hücrelerindeki malzemelerden oluşur. Bu kategoride yüksek maliyetli ve/veya hayati öneme sahip malzemeler bulunur. Kategori II BE, CE, BD hücrelerindeki malzemelerden oluşur. Bu kategoride sağlık hizmetinin sunumu için gerekli ve/veya orta maliyetli malzemeler bulunur. Kategori III CD hücresindeki malzemelerden oluşmaktadır. Bu kategoride isteğe bağlı ve düşük maliyetli malzemeler bulunmaktadır. Kategorilerin öncelik sırası $I>II>III$ şeklindedir.

EDAS Yöntemi

Ghorabae ve diğerleri (2015) tarafından önerilen EDAS alternatiflerin referans çözüm noktasına uzaklığının hesaplanmasına dayanan bir yaklaşıma sahiptir. Bu yönüyle çok kriterli karar verme teknikleri literatüründe iyi bilinen TOPSIS (Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution) ve VIKOR (Vlsekriterijumska Optimizacija I Kompromisno Resenje) tekniklerine benzemektedir. Ancak EDAS referans çözüm noktasını kriterlerdeki uç değerlerle değil ortalama değer ile belirlemektedir. Bu yönüyle benzerlerinden ayırır. Yöntem aşamalar halinde aşağıda sunulmuştur.

Aşama 1: Alternatiflerin ve değerlendirilme kriterleri belirlenir.

Aşama 2: Karar matrisini (X) oluşturulur.

n alternatif sayısını, m kriter sayısını ve X_{ij} alternatif i 'nin kriter j 'deki performansını göstermek üzere karar matrisi aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$X = [X_{ij}]_{n \times m} = \begin{bmatrix} X_{11} & \dots & X_{1m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{n1} & \dots & X_{nm} \end{bmatrix}$$

Aşama 3: Tüm kriterler için ortalama çözümü belirlenir.

$$AV = [AV_j]_{1 \times m} \rightarrow AV_j = \frac{\sum_{i=1}^n X_{ij}}{n}$$

Aşama 4: Alternatiflerin ortalamadan pozitif uzaklığı (PDA) ve negatif uzaklığı (NDA) kriter yönelimine göre (fayda ve maliyet) hesaplanır.

$$PDA = [PDA_{ij}]_{n \times m}$$

$$NDA = [NDA_{ij}]_{n \times m}$$

Kriter j fayda yönelimli ise;

$$PDA_{ij} = \frac{\max(0, (X_{ij} - AV_j))}{AV_j}$$

$$NDA_{ij} = \frac{\max(0, (AV_j - X_{ij}))}{AV_j}$$

Kriter j maliyet yönelimli ise;

$$PDA_{ij} = \frac{\max(0, (AV_j - X_{ij}))}{AV_j}$$

$$NDA_{ij} = \frac{\max(0, (X_{ij} - AV_j))}{AV_j}$$

Aşama 5: Tüm alternatifler için ağırlıklı PDA ve NDA toplamını belirlenir.

w_j kriter j 'nin ağırlığını ifade etmek üzere SP_i ve SN_i değerleri aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$SP_i = \sum_{j=1}^m w_j PDA_{ij}$$

Aşama 6: Tüm alternatifler için SP ve SN değerlerini normalleştirilir.

$$NSP_i = \frac{SP_i}{SP_i}$$

$$NSN_i = 1 - \frac{SN_i}{SN_i}$$

Aşama 7: Tüm alternatifler için değerlendirme puanını (AS) hesaplanır.

$0 \leq AS_i \leq 1$ olmak üzere aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$AS_i = \frac{(NSP_i + NSN_i)}{2}$$

Aşama 8: Alternatifler AS skoru azalan şekilde sıralanır.

ÖRNEK UYGULAMA

Bu bölümde EDAS-VED matrisi yönteminin uygulanması ve ABC-VED matrisiyle karşılaştırılması yapılmaktadır.

VERİ SETİ

EDAS-VED matrisi yönteminin örnek uygulaması ABC stok sınıflandırma literatüründe Flores vd. (1992), Ramanathan (2006), Zhou ve Fan (2007), Ng (2007), Hadi-Vencheh (2010) ve Torabi vd. (2012) tarafından kullanılan aynı veri seti ile gerçekleştirilmiştir. Uygulamada kullanılan veri seti Tablo 4'te gösterilmektedir. Veri setinde 47 malzemeye ait ortalama birim maliyet, yıllık maliyet, tedarik süresi ve kritiklik düzeyi bilgileri yer almaktadır. Tüm faktörler fayda yönlüdür.

Tablo 4: Veri Seti

Malzemeler	Ortalama Birim Maliyeti (\$)	Yıllık Maliyet (\$)	Tedarik Süresi	Kritiklik Düzeyi
S1	49,92	5840,64	2	V
S2	210,00	5670,00	5	V
S3	23,76	5037,12	4	V
S4	27,73	4769,56	1	D
S5	57,98	3478,80	3	E
S6	31,24	2936,67	3	E
S7	28,20	2820,00	3	E
S8	55,00	2640,00	4	D
S9	73,44	2423,52	6	V
S10	160,50	2407,50	4	E
S11	5,12	1075,20	2	V
S12	20,87	1043,50	5	E
S13	86,50	1038,00	7	V
S14	110,40	883,20	5	E
S15	71,20	854,40	3	V
S16	45,00	810,00	3	E
S17	14,66	703,68	4	E
S18	49,50	594,00	6	E
S19	47,50	570,00	5	E

Malzemeler	Ortalama Birim Maliyeti (\$)	Yıllık Maliyet (\$)	Tedarik Süresi	Kritiklik Düzeyi
S20	58,45	467,60	4	E
S21	24,40	463,60	4	V
S22	65,00	455,00	4	E
S23	86,50	432,50	4	V
S24	33,20	398,40	3	V
S25	37,05	370,50	1	D
S26	33,84	338,40	3	D
S27	84,03	336,12	1	D
S28	78,40	313,60	6	D
S29	134,34	268,68	7	D
S30	56,00	224,00	1	D
S31	72,00	216,00	5	E
S32	53,02	212,08	2	V
S33	49,48	197,92	5	D
S34	7,07	190,89	7	D
S35	60,60	181,80	3	D
S36	40,82	163,28	3	E
S37	30,00	150,00	5	D
S38	67,40	134,80	3	E
S39	59,60	119,20	5	D
S40	51,68	103,36	6	D
S41	19,80	79,20	2	D
S42	37,70	75,40	2	D
S43	29,89	59,78	5	D
S44	48,30	48,30	3	D
S45	34,40	34,40	7	D
S46	28,80	28,80	3	D
S47	8,46	25,38	5	D
Ortalama	54,44	1099,68	3,91	

Veri setindeki kritiklik düzeyi faktörü VED sınıflandırmasını temsil etmektedir. ABC sınıflandırması yıllık maliyet faktörüyle gerçekleştirilmiştir. EDAS sınıflandırması ise ortalama birim maliyeti, yıllık maliyet, tedarik süresi faktörleriyle gerçekleştirilmiştir. Tüm faktörlerin eşit öneme sahip olduğu varsayılmıştır. EDAS ve ABC sınıflarını oluştururken Iqbal ve Malzahn (2017)

tarafından önerilen yüzdeler dilimlere kullanılmıştır. Buna göre ilk 7 malzeme A sınıfında (%15), sonraki 12 malzeme B sınıfında (%25) ve geri kalan 28 malzeme C sınıfında (%60) sınıflandırılmıştır.

EDAS VE ABC SINIFLANDIRMA BULGULARI

EDAS, ABC ve VED sınıflandırma sonuçları Tablo 5'te gösterilmektedir. EDAS ve ABC sınıflandırmaların karşılaştırılması malzemelerin toplam maliyet bilgisi haricindeki diğer karakteristik özelliklerinin dikkate alınması durumunda malzemenin yer aldığı sınıfın değişip değişmediğini analiz edebilmek açısından önemlidir. Buna göre EDAS ve ABC sınıfları karşılaştırıldığında malzemelerin yaklaşık %30'unun (14 tanesi) farklı sınıflarda yer aldığı görülür. Bir başka ifade ile toplam yıllık maliyet bilgisi malzemelerin %30'unu temsil etmede yetersiz kaldığı söylenebilir. Bu oran stoksuz kalmanın geri dönüşü olmadığı ve malzeme maliyetlerinin önemli bir bütçe kalemini oluşturduğu sağlık sektörü için oldukça yüksek görünmektedir.

Tablo 5: EDAS, ABC ve VED Sınıflandırma Sonuçları

Malzemeler	EDAS	ABC	VED
S1	A	A	V
S2	A	A	V
S3	A	A	V
S4	B	A	D
S5	A	A	E
S6	B	A	E
S7	B	A	E
S8	A	B	D
S9	A	B	V
S10	A	B	E
S11	C	B	V
S12	C	B	E

Malzemeler	EDAS	ABC	VED
S13	B	B	V
S14	B	B	E
S15	B	B	V
S16	C	B	E
S17	C	B	E
S18	B	B	E
S19	B	B	E
S20	C	C	E
S21	C	C	V
S22	B	C	E
S23	B	C	V
S24	C	C	V
S25	C	C	D
S26	C	C	D
S27	C	C	D
S28	B	C	D
S29	B	C	D
S30	C	C	D
S31	C	C	E
S32	C	C	V
S33	C	C	D
S34	C	C	D
S35	C	C	D
S36	C	C	E
S37	C	C	D
S38	C	C	E
S39	C	C	D
S40	C	C	D
S41	C	C	D
S42	C	C	D
S43	C	C	D
S44	C	C	D
S45	C	C	D
S46	C	C	D
S47	C	C	D

Malzemelerin sınıf değişiklikleri detaylı incelenirse diğer faktörlerin sınıflandırma üzerindeki etkisi daha net görülmektedir. ABC \rightarrow EDAS sınıf değişikliği sayıları şöyledir. 3 malzeme A'dan B'ye, 3 malzeme B'den A'ya, 4 malzeme B'den C'ye, 4 malzeme C'den B'ye sınıf değişikliği göstermiştir. A'dan C'ye veya C'den A'ya sınıf değiştiren malzemeye rastlanmamıştır. Örneğin S5 ABC'de A sınıfında iken EDAS'ta B sınıfındadır. S5'in bilgileri incelendiğinde ABC sınıflamasının dikkate aldığı yıllık maliyet faktöründe ortalamanın yaklaşık üç katı bir değere sahip olduğu görülür. Ancak EDAS sınıflandırmasında dikkate alınan diğer faktörlerde ortalama değerlere yakın değerlere sahiptir. Yani diğer faktörler S5'i A sınıfından B sınıfına indirgemıştır. Başka bir örnek S9'dur. ABC'de B sınıfında yer alırken EDAS'ta A sınıfında yere almaktadır. S9'un tedarik süresi faktöründeki güçlü performansının bu değişikliğe neden olduğu söylenebilir. Örneklerden de anlaşılabilceği üzere malzemelerin parasal değerinin haricinde karakteristiğini yansıtan diğer faktörlerinde dikkate alınması durumunda literatürde yaygın olarak kullanılan ABC sınıflandırma yönteminden farklı sonuçlar elde edilebilmektedir.

EDAS-VED MATRİSİ VE ABC-VED MATRİSİ BULGULARI

EDAS-VED ve ABC-VED matrisi sonuçları Tablo 6'te gösterilmektedir. Her iki matriste VED sınıflandırmaları aynı olduğu için aradaki fark EDAS ve ABC sınıflandırmaları arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. ABC \rightarrow EDAS sınıflandırma değişikliğinde A'dan C'ye veya C'den A'ya geçiş olmadığı akıld tutularak matrisler karşılaştırıldığında EDAS-VED matrisinde malzemelerin kategori II'ye eğilimli olduğu görülmektedir. Bu eğilim

EDAS yönteminin ortalamaya dayalı uzaklık ölçüm yaklaşımı benimsemesinden kaynaklanıyor olabilir. ABC-VED matrisinde kategori I'den 1, kategori III'den 2 malzeme EDAS-VED matrisinde kategori II'ye geçiş yapmıştır. Sınıflar ve kategoriler arasındaki az sayıdaki değişiklik uygulamada kullanılan veri setindeki malzeme sayısının az olması ile açıklanabilir. Tablo 1'de gösterildiği gibi bir hastane stokunda yüzlerce malzeme bulunmaktadır. Malzeme sayısı arttıkça sınıflar ve kategoriler arasındaki değişim sayısı artacaktır.

Tablo 6: EDAS-VED ve ABC-VED Matrisleri

EDAS-VED Matrisi						ABC-VED Matrisi					
	V	E	D	Kategori	Malzeme Sayısı		V	E	D	Kategori	Malzeme Sayısı
A	4	2	1	I	14	A	3	3	1	I	15
B	3	6	3	II	16	B	4	7	1	II	13
C	4	7	17	III	17	C	4	5	19	III	19

EDAS sınıflandırmasıyla ABC sınıflandırmasından kategori I'den II'ye olan geçişler karar vericinin daha az sayıda malzemeye odaklanmasını sağlayarak hata yapma riskini azaltmaktadır. Kategori III'den II'ye olan geçişler yönetimi için daha çok çaba harcanması gerekirken daha az çaba gerektiren kategoride yer alan malzemeleri olması gereken kategoriye taşıyabildiği için stoksuz kalarak sağlık hizmetindeki aksamaları engellemektedir.

Analiz bulguları sınıflandırma sürecinde malzemelerin tüm karakteristik özelliklerinin dikkate alındığında malzemeye uygulanması gereken stok politikasının değiştiği sonucuna ulaşmak için yeterli kanıtı sunmaktadır.

SONUÇ

Sağlık sektöründe stok yönetimi hizmet sunumunun önemli bir bileşenidir. Stoklama maliyetlerinin yüksek olması ve yeterli nitelik ve miktarda malzeme bulundurma

zorunluluğu stokların maliyet etkin olarak yönetilmesini gerektirmektedir. Stoklarında yüzlerce malzeme barındıran sağlık kuruluşlarının tüm malzemelere aynı stok politikasını uygulaması mümkün olmadığı için stokların sınıflandırılarak yönetilir. Sınıflandırmanın amacı çeşitli karakteristik özelliklere sahip malzemeleri benzer özelliklerine göre gruplamaktır. Bu sayede karar verici stok yönetimi için sahip olduğu kaynağı daha etkin yönetebilir.

Literatür incelendiğinde sağlık sektöründeki stok sınıflandırma problemiyle ilgilenen araştırmacıların ABC-VED matrisinden yararlandıkları görülmektedir. VED sınıflandırma sağlık sektörünün stoksuz kalma durumuna hassasiyetini temsil ederken ABC sınıflandırma ise malzemenin diğer özelliklerinden sadece parasal değerini temsil eder. ABC'nin malzemenin karakteristiklerinden sadece birini kullanıyor olması zayıf yönüdür. Malzemenin tam olarak temsil edilebilmesi için önemli tüm faktörleri dikkate alan bir sınıflandırma yapılması gerekmektedir. Sağlık sektörü haricindeki stok problemiyle ilgilenen araştırmacılar çok sayıda faktörün dikkate alınabilmesi için çok kriterli karar verme tekniklerini önermektedirler.

Bu çalışmada stok sınıflandırma problemi için ABC yönteminin eksikliğini gidermek adına önerilen EDAS çok kriterli karar verme tekniği ile VED tekniği birleştirilerek EDAS-VED matrisi önerilmektedir. EDAS tekniği alternatifleri kriterlerin ortalama değerleriyle oluşturulan referans çözüme uzaklığını değerlendirmektedir. Stok sınıflandırma probleminde farklı faktörlerde uç değerlere sahip malzemelerin farklı stok yönetimi politikası gerektirdiği düşünüldüğünde ortalamaya göre alternatiflerin değerlendiriliyor olması EDAS yöntemini stok sınıflandırma problemi için cazip kılmaktadır.

EDAS-VED matrisi stok sınıflandırma araştırmalarında test verisi olarak kullanılan 47 malzeme ve 4 faktörden oluşan veri seti ile uygulanmıştır. Veri setinde var olan kritiklik düzeyi uzman görüşüyle belirlenmesi gereken VED sınıflandırması görevini görmüştür. Diğer üç faktör (ortalama birim maliyet, yıllık maliyet ve tedarik süresi) malzemenin dikkate alınması gereken faktörler olarak kabul edilmiştir. EDAS yöntemi ile üç faktör değerlendirilerek her bir malzemenin görece önem düzeyi belirlenmiştir. EDAS-VED matrisi ile ABC-VED matrisi karşılaştırması yapabilmek için malzemelerin yıllık maliyeti ile ABC sınıflandırması yapılmıştır. EDAS ve ABC sınıflandırmalarında ilk 7 malzeme A sınıfını (%15), sonraki 12 malzeme B sınıfını (%25) ve geri kalan 28 malzeme C sınıfını (%60) oluşturacak şekilde sınıflandırma yapılmıştır.

EDAS, ABC ve VED sınıflandırmaları ve EDAS-VED matrisi ve ABC-VED matrisi karşılaştırılarak çok faktörün dikkate alınması durumunda sınıflandırmadaki değişim incelenmiştir. EDAS ve ABC sınıflandırması karşılaştırılmasında malzemelerin yaklaşık %30'luk kısmının sadece parasal değerle temsil edilemediği gözlemlenmiştir. Diğer faktörlerin malzemenin sınıf değişikliğinde etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. EDAS-VED ve ABC-VED matrisleri karşılaştırıldığında EDAS-VED matrisinin malzemeleri kategori II'de yoğunlaştırdığı görülmektedir. Bu davranış malzemelerin diğer karakteristik özelliklerinin de sınıflandırma sürecine dahil edilmesiyle doğru malzemeye doğru stok politikasının uygulanarak kaynakların etkin kullanılabileceği noktasında EDAS-VED yönteminin umut verici olduğunu göstermektedir.

Gelecek çalışmalarda EDAS-VED matrisi yöntemi daha fazla malzeme barındıran gerçek envanter problemlerinde uygulanabilir. Ayrıca farklı çok kriterli karar verme teknikleriyle sonuçlar karşılaştırılabilir.

KAYNAKÇA

- Ali, T., Nahian, A. J. ve Ma, H. (2020). A hybrid multi-criteria decision-making approach to solve renewable energy technology selection problem for Rohingya refugees in Bangladesh. *Journal of Cleaner Production*, 273, 122967. doi:10.1016/J.JCLEPRO.2020.122967
- Anand, T., Ingle, G. K., Kishore, J. ve Kumar, R. (2013). ABC-VED Analysis of a Drug Store in the Department of Community Medicine of a Medical College in Delhi. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(1), 113. doi:10.4103/0250-474X.113543
- Antonoglou, D., Kastanioti, C. ve Niakas, D. (2017). ABC and VED Analysis of Medical Materials of a General Military Hospital in Greece. *Journal of Health Management*, 19(1), 170–179. doi:10.1177/0972063416682643
- Böker, Z. ve Çetin, O. (2020). Sağlık Sektöründe ABC-VED AHP ve TOPSIS Yöntemleri Kullanılarak Çok Kriterli Stok Sınıflandırması. *Öneri Dergisi*, 15(53), 178–208. doi:10.14783/MARUONERI.676528
- Ceylan, Z. ve Bulkan, S. (2017). Drug Inventory Management of a Pharmacy using ABC and VED Analysis. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment*, 2(1), 14–18. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ehta/issue/31094/339187> adresinden erişildi.
- Chinello, E., Lee Herbert-Hansen, Z. N. ve Khalid, W. (2020). Assessment of the impact of inventory optimization drivers in a multi-echelon supply chain: Case of a toy manufacturer. *Computers & Industrial Engineering*, 141, 106232. doi:10.1016/J.CIE.2019.106232
- Çil Koçyiğit, S. ve Doğan Çulha, E. (2020). Hastanelerde Stok Kontrol Faaliyetlerinin ABC ve VED Analizleriyle Değerlendirilmesi: Bir Özel Hastane Örneği. *Muhasebe ve Denetim Bakış*, 20(60), 37–56. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/mdbakis/issue/54474/684045> adresinden erişildi.
- Çulha, E. ve Öztürk, Z. (2021). Acil Servislerde Kullanılan Sarf Malzemelerin ABC ve VED Yöntemiyle Analizi: Bir Özel Hastane Örneği. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(4), 621–632. doi:10.37989/GUMUSSAGBIL.847222
- Devnani, M., Gupta, A. K. ve Nigah, R. (2010). ABC and VED Analysis of the Pharmacy Store of a Tertiary Care Teaching, Research and Referral Healthcare Institute of India. *Journal of Young Pharmacists*, 2(2), 201–205. doi:10.4103/0975-1483.63170
- Flores, B. E., Olson, D. L. ve Dorai, V. K. (1992). Management of multicriteria inventory classification. *Mathematical and Computer Modelling*, 16(12), 71–82. doi:10.1016/0895-7177(92)90021-C

- Gebicki, M., Mooney, E., Chen, S. J. (Gary) ve Mazur, L. M. (2014). Evaluation of hospital medication inventory policies. *Health Care Management Science*, 17(3), 215–229. doi:10.1007/S10729-013-9251-1/TABLES/14
- Ghorabae, M. K., Zavadskas, E. K., Olfat, L. ve Turskis, Z. (2015). Multi-Criteria Inventory Classification Using a New Method of Evaluation Based on Distance from Average Solution (EDAS). *Informatica*, 26(3), 435–451. doi:10.15388/INFORMATICA.2015.57
- Gizaw, T. ve Jemal, A. (2021). How is Information from ABC–VED–FNS Matrix Analysis Used to Improve Operational Efficiency of Pharmaceuticals Inventory Management? A Cross-Sectional Case Analysis. *Integrated Pharmacy Research & Practice*, 10, 65. doi:10.2147/IPRP.S310716
- Guimarães, F. S., dos Santos, C. B., Gonçalves, L. B., Thurow, L. L. ve Silveira, M. P. T. (2019). Tools for inventory control of dental supplies of a municipal health department. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 18(1), e191313–e191313. doi:10.20396/BJOS.V18I0.8655144
- Gül, İ. ve Yiğit, V. (2022). İlaç Harcamalarının Etkin Kontrolü: Üçüncü Basamak Bir Hastanede Uygulama. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 8(1), 18–33. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/usaysad/issue/69679/1018710> adresinden erişildi.
- Gupta, N. ve Krishnappa, P. (2016). Inventory Analysis in a Private Dental Hospital in Bangalore, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(11), 10–12. https://jcd.r.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=11&page=IC10&issn=0973-709x&id=8898 adresinden erişildi.
- Gupta, R., Gupta, K. K., Jain, B. R. ve Garg, R. K. (2007). ABC and VED Analysis in Medical Stores Inventory Control. *Medical Journal Armed Forces India*, 63(4), 325–327. doi:10.1016/S0377-1237(07)80006-2
- Hadi-Vencheh, A. (2010). An improvement to multiple criteria ABC inventory classification. *European Journal of Operational Research*, 201(3), 962–965. doi:10.1016/J.EJOR.2009.04.013
- Hmida, J. Ben, Parekh, S. ve Lee, J. (2014). Integrated inventory ranking system for oilfield equipment industry. *Journal of Industrial Engineering and Management*, 7(1), 115–136. doi:10.3926/jiem.511
- Hussain, M., Siddharth, V. ve Arya, S. (2019). ABC, VED and lead time analysis in the surgical store of a public sector tertiary care hospital in Delhi. *Indian Journal of Public Health*, 63(3), 194. doi:10.4103/IJPH.IJPH_282_18

- Iqbal, Q. ve Malzahn, D. (2017). Evaluating discriminating power of single-criteria and multi-criteria models towards inventory classification. *Computers & Industrial Engineering*, 104, 219–223. doi:10.1016/J.CIE.2016.12.007
- Iqbal, Q., Malzahn, D. ve Whitman, L. (2017). Statistical analysis of multi-criteria inventory classification models in the presence of forecast upsides. <http://mc.manuscriptcentral.com/tpmr>, 5(1), 15–39. doi:10.1080/21693277.2017.1322544
- İşikçelik, F., Özkan, O. ve Ağırbaş, İ. (2019). Hastane İlaç Stoklarının ABC, VED ve ABC-VED Yöntemleri İle Analizi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22(2), 305–318. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hacettepesid/issue/48866/622751> adresinden erişildi.
- Karagöz, F. ve Yıldız, M. S. (2015). Hastane İşletmelerinde Stok Yönetimi İçin ABC ve VED Analizlerinin Uygulanması. *Yönetim ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 13(2), 375–396. doi:10.11611/JMER539
- Kaviani, M. A., Karbassi Yazdi, A., Ocampo, L. ve Kusi-Sarpong, S. (2020). An integrated grey-based multi-criteria decision-making approach for supplier evaluation and selection in the oil and gas industry. *Kybernetes*, 49(2), 406–441. doi:10.1108/K-05-2018-0265/FULL/PDF
- Korkmaz, E. ve Güner, M. (2022). Stok Kontrolünde ABC ve VED Analizi Yöntemlerinin Kullanılması: Bir Üniversite Hastanesi Covid-19 Servislerinde Uygulama. *Muhasebe ve Finansman Dergisi*, (93), 1–18. doi:10.25095/MUFAD.1025069
- Kumar, P., John Rajan, A. ve Balan, K. N. (2014). VED & ABC Analysis of Inventories for a Wind Turbine Company. *Applied Mechanics and Materials*, 591, 27–32. doi:10.4028/WWW.SCIENTIFIC.NET/AMM.591.27
- Kumar, S. ve Chakravarty, A. (2015). ABC-VED analysis of expendable medical stores at a tertiary care hospital. *Medical Journal Armed Forces India*, 71(1), 24–27. doi:10.1016/j.mjafi.2014.07.002
- Lolli, F., Ishizaka, A. ve Gamberini, R. (2014). New AHP-based approaches for multi-criteria inventory classification. *International Journal of Production Economics*, 156, 62–74. doi:10.1016/J.IJPE.2014.05.015
- Mahatme, M. S., Dakhale, G. N., Hiware, S. K., Shinde, A. T. ve Salve, A. M. (2012). Medical Store Management: An Integrated Economic Analysis of a Tertiary Care Hospital in Central India. *Journal of Young Pharmacists*, 4(2), 114–118. doi:10.4103/0975-1483.96626

- Menekse, A. ve Camgoz Akdag, H. (2023). A Novel Interval-Valued Spherical Fuzzy EDAS: An Application to IT Auditor Selection, 3–16. doi:10.1007/978-3-031-08782-0_1
- Mohammed, S. A. ve Workneh, B. D. (2020). Critical Analysis of Pharmaceuticals Inventory Management Using the ABC-VEN Matrix in Dessie Referral Hospital, Ethiopia. *Integrated Pharmacy Research & Practice*, 9, 113. doi:10.2147/IPRP.S265438
- Mor, R. S., Kumar, D., Yadav, S. ve Jaiswal, S. K. (2021). Achieving cost efficiency through increased inventory leanness: Evidence from manufacturing industry. *Production Engineering Archives*, 27(1), 42–49. doi:10.30657/PEA.2021.27.6
- Ng, W. L. (2007). A simple classifier for multiple criteria ABC analysis. *European Journal of Operational Research*, 177(1), 344–353. doi:10.1016/J.EJOR.2005.11.018
- Ramanathan, R. (2006). ABC inventory classification with multiple-criteria using weighted linear optimization. *Computers and Operations Research*, 33(3), 695–700. doi:10.1016/j.cor.2004.07.014
- Rohleder, T. R., Cooke, D., Rogers, P. ve Egginton, J. (2013). Coordinating health services: An operations management perspective. *International Series in Operations Research and Management Science*, 184, 421–445. doi:10.1007/978-1-4614-5885-2_16/COVER
- Saha, E. ve Ray, P. K. (2019). Modelling and analysis of inventory management systems in healthcare: A review and reflections. *Computers & Industrial Engineering*, 137, 106051. doi:10.1016/J.CIE.2019.106051
- Subratha, C., Kumar, N., Souza, B. D., Mavaji, A. ve Kamath, R. (2018). Inventory Management using Matrix Analysis and Inventory Index in an Oncology Pharmacy of a Tertiary Care Teaching Hospital. *Journal of Young Pharmacists*, 10(1), 78–81. doi:10.5530/jyp.2018.10.18
- Torabi, S. A., Hatefi, S. M. ve Saleck Pay, B. (2012). ABC inventory classification in the presence of both quantitative and qualitative criteria. *Computers & Industrial Engineering*, 63(2), 530–537. doi:10.1016/J.CIE.2012.04.011
- Ünlü, U., Yalçın, N. ve Avşarlıgil, N. (2022). Analysis of Efficiency and Productivity of Commercial Banks in Turkey Pre- and during COVID-19 with an Integrated MCDM Approach. *Mathematics 2022, Vol. 10, Page 2300*, 10(13), 2300. doi:10.3390/MATH10132300
- Uygun, S. ve Yiğit, V. (2017). Hastane İşletmelerinde Etkin Stok Yönetimi: İlaç Stoklarına Yönelik Bir Uygulama. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 9(18), 288–307. doi:10.20875/MAKUSOBED.302977

- Vaz, F. S., Ferreira, A. M., Kulkarni, M. S., Motghare, D. D. ve Pereira-Antao, I. (2008). A Study of Drug Expenditure at a Tertiary Care Hospital: An ABC-VED Analysis. <http://dx.doi.org/10.1177/097206340701000107>, 10(1), 119–127. doi:10.1177/097206340701000107
- Withanachchi, N., Uchida, Y., Nanayakkara, S., Samaranayake, D. ve Okitsu, A. (2007). Resource allocation in public hospitals: Is it effective? *Health Policy*, 80(2), 308–313. doi:10.1016/J.HEALTHPOL.2006.03.014
- Yáclubsohn, V. (1995). Hospitals without boundaries: HIS and primary healthcare in developing countries. *International Journal of Bio-Medical Computing*, 39(1), 169–173. doi:10.1016/0020-7101(94)01097-K
- Yapıcı Pehlivan, N. ve Günter, Y. (2022). Evaluation of the Global Competitiveness Index (GCI) by Multi-Criteria Decision-Making Methods Based on Intuitionistic Fuzzy Sets. S. Broumi (Ed.), *Handbook of Research on Advances and Applications of Fuzzy Sets and Logic* içinde (ss. 339–367). IGI Global. doi:10.4018/978-1-7998-7979-4.ch016
- Yeşilyurt, Ö., Sulak, H. ve Bayhan, M. (2015). Sağlık Sektöründe Stok Kontrol Faaliyetlerinin ABC ve VED Analizleriyle Değerlendirilmesi: Isparta Devlet Hastanesi Örneği. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 20(1), 365–376. <https://dergipark.org.tr/pub/sduiibfd/issue/20812/222626> adresinden erişildi.
- Yiğit, A. ve Yiğit, V. (2019). Tıbbi Malzeme Stok Kontrolünde ABC ve VED Analizi: Sağlık Bakanlığı Hastanelerinde Bir Araştırma. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi*, 10(24), 254–263. doi:10.21076/VIZYONER.520389
- Yiğit, V. (2014). Hastanelerde Stok Kontrol Analizi: Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Bir Uygulama. *Sayıştay Dergisi*, (93), 105–128. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sayistay/issue/61548/919154> adresinden erişildi.
- Yılmaz, F. (2019). The drug inventories evaluation of healthcare facilities using ABC and VED analyzes. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 48(2), 43–48. doi:10.5152/ISTANBULJPHARM.2018.398141
- Zhou, P. ve Fan, L. (2007). A note on multi-criteria ABC inventory classification using weighted linear optimization. *European Journal of Operational Research*, 182(3), 1488–1491. doi:10.1016/J.EJOR.2006.08.052

REHABİLİTASYON TURİZMİ

Berna SERTGÖZ¹, Ali Osman UYMAZ²

GİRİŞ

1. TURİZM VE SAĞLIK TURİZMİ KAVRAMI

Turizm kavramı TDK' ye göre; “Dinlenme, eğlenme, görme, tanıma vb. amaçlarla yapılan gezi” veya “bir ülkeye veya bir bölgeye turist çekmek için alınan ekonomik, kültürel, teknik önlemlerin, yapılan çalışmaların tümü” olarak tanımlanmaktadır (TDK, 2022). Sağlık turizmi ise; bireylerin tedavi edici, koruyucu ve rehabilite edici sağlık hizmetlerine ulaşmak amacıyla yaşadıkları yer dışında başka bir şehre ya da ülkeye seyahat etmeleridir (Tontuş, 2019). Bir başka tanıma göre sağlık turizmi; turizm bölgelerindeki işletmeler ve sağlık tesisleri aracılığıyla turistlerin seyahatlerinin organize edildiği ve hastalıkların önlenmesi, rehabilitasyonu ve doğal faktörler kullanılarak tedavi edilmesi amacıyla tıp ve turizmin birleştiği bir turizm çeşididir (Pashkov vd., 2018). Sağlık turizmi, “medikal

1 Öğr.Gör., Süleyman Demirel Üniversitesi, bernasertgoz@sdu.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0026-1748

2 Doç.Dr., Alanya Alaattin Keykubat Üniversitesi, ali.uymaz@alanya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2572-0085

turizm, yaşlı turizmi, engelli turizmi, termal turizm” başlıkları altında sınıflandırılmaktadır (Tontuş, 2019).

Sağlık amaçlı yapılan seyahatler ulusal ve uluslararası düzeyde büyük bir potansiyel taşımaktadır. Günümüzde sanayileşme ve kentleşmenin ilerlemesi, insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Bu olumsuz etkilerden sağlığı korumak, iş gücünü ve üretimde artışı sağlamak amacıyla doğal turizm kaynakları olan termal sular, güneş, doğa gibi olanaklardan faydalanılmaktadır (Tontuş, 2019). Buna yönelik oluşan hareketlilik uluslararası turizm faaliyetlerinin geliştirilmesi ve ülke ekonomisinin canlandırılması açısından da önemli bir yer tutmaktadır.

2. REHABİLİTASYON TANIMI

Rehabilitasyon, “çevreleri ile eşit sağlık koşullarına sahip bireylerde işlevselliği optimize etmek ve engelliliği azaltmak için tasarlanmış bir dizi müdahale” olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2021). Rehabilitasyon, hareket engelli ve büyük veya uzun süreli hastalıkları olan kişilerin optimal fiziksel, entelektüel, psikolojik ve sosyal durumunu korumalarına izin veren bir süreçtir (Pashkov vd., 2018). Rehabilitasyon; tıbbi, fiziksel, mesleki, spor, sosyal, psikolojik rehabilitasyon olarak sınıflandırılmaktadır (Soloviov vd., 2019). Herhangi bir kişi, bir yaralanma, ameliyat ya da hastalıktan sonra veya yaşla birlikte işlevlerinin azalması nedeniyle hayatlarının bir noktasında rehabilitasyona ihtiyaç duyabilmektedir (WHO, 2021).

3. REHABİLİTASYON TURİZMİ

Rehabilitasyon turizmi; hasta veya sağlıklı bireylerin fiziksel, sosyal ve ruhsal açıdan iyileşmeyi sağlamak, sağlığı korumak, geliştirmek ve yenilenmek amacıyla gerçekleştirdikleri turistik seyahatlerdir ve bu seyahatlere yönelik turistik işletme ve ürünleri

satın alma faaliyetlerinden oluşur. Medikal, wellness, geriatri, termal ve engelli turizmi ile ilişkili bir turizm çeşididir (Büyükşahin, 2021). Rehabilitasyon turizminin temel amacı, insan sağlığına olumsuz etkilerin ardından fiziksel, entelektüel, psikolojik ve sosyal koşulların kabul edilebilir düzeyde, tıbbi yöntemlere ve etkilere dayalı olarak yenilenmesidir (Pashkov vd., 2018). Rehabilitasyon turizminden faydalanan turistler temel amaçlarına göre; Seyahatleri sırasında ortaya çıkan bir hastalık veya kaza nedeniyle tedavi ve tıbbi bakım görenler, tatil amaçları ile sağlık hizmeti alma amaçlarını birleştirenler, bir bölgeye tedavi amacıyla seyahat eden turist hastalar, bir bölgeye seyahat etmelerinin tek nedeni tedavi almak olan ve eğlence amacı olmayan düzenli hastalar olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır (Pashkov vd., 2018). Bu turistlerin rehabilitasyon açısından bir ülke ya da bölgeyi tercih etmesi; orada tıbbi imkanların gelişmiş olması, bölgeye özgü bir takım özellikler, tedavi hizmetlerinin maliyetinin kendi yaşadıkları yere göre daha düşük olması, etik ve kültürel değerler, mahremiyet ve gizliliği sağlamak gibi faktörlere bağlı olmaktadır (Pashkov vd., 2018). Almanya, Türkiye, Tayland, Hindistan, Birleşik Arap Emirlikleri gibi bazı ülkeler büyük sosyal ve politik destekle rehabilitasyon önlemlerinde yüksek kaliteli hizmetler sunmaktadırlar (Pashkov vd., 2018). Rehabilitasyon hizmetlerinin kalitesi, tıbbi ve turistik açıdan olanakların fazla olması ülkelerin veya bölgelerin tercih edilmesi için önemlidir.

4. REHABİLİTASYON TURİZMİNİN ÇEŞİTLERİ VE SAĞLIK İLİŞKİSİ

Bu bölümde rehabilitasyon turizmi, tıbbi-fiziksel rehabilitasyon turizmi ve psikolojik-sosyal rehabilitasyon turizmi olarak iki şekilde sınıflandırılmıştır. Tıbbi-fiziksel rehabilitasyon turizmi; fiziksel tıp ve rehabilitasyon,

nörolojik, ortopedik, kardiyak, pediatrik, ampute ve pulmoner rehabilitasyon, engelli bakım, otizm, robotik ve post-op bakım rehabilitasyonu, diyaliz rehabilitasyonu, spor ve mesleki rehabilitasyon, termal turizm ve yoga turizmi başlıkları altında sınıflandırılmaktadır. Psikolojik-sosyal rehabilitasyon turizmi ise; bağımlılık ve geriatrik rehabilitasyonu, medikal wellness, mental sağlık turizmi, kırsal turizm, yoga turizmi ve termal turizm başlıkları ile sınıflandırılmaktadır. Yoga turizmi ve termal turizmin, hem tıbbi-fiziksel etkileri hem de psikolojik-sosyal etkileri olması nedeniyle, her iki bölümde bu başlıklara yer verilmektedir.

4.1. Tıbbi-Fiziksel Rehabilitasyon Turizmi Çeşitleri

4.1.1. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Osteoporoz, romatizma, geçici yüz felci, travma nedeniyle oluşan ortopedik sıkıntılar, hamilelik döneminde oluşan sorunlar, fitik, ekstremitte sakatlanmaları gibi özellikle hastanın eklem veya kas bölgelerinde oluşan rahatsızlıklara yönelik uygulanan tedavi ve egzersizlerin, alanında eğitim almış deneyimli sağlık personeli tarafından rehabilitasyon merkezlerinde uygulanmasıdır (Büyüksahin, 2021).

4.1.2. Nörolojik Rehabilitasyon

Nörolojik rehabilitasyon; inme, merkezi sinir sistemi hastalıkları gibi nörolojik bozukluk içeren rahatsızlıklarda ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan korunmak, iyileşme sürecini hızlandırmak, bireyin günlük fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için çevresel koşulları sağlamak ve uyum sürecini kolaylaştırmak amaçlı sunulan hizmetlerdir (Büyüksahin, 2021).

4.1.3. Ortopedik Rehabilitasyon

Ortopedik hastalıkların cerrahi işlem gerektirdiği durumlarda, hastanın iyileşmesini hızlandırmak ve kaybedilen vücut fonksiyonlarını yeniden kazandırmak amacıyla medikal tedaviden önce ve sonra uygulanan yöntemlerdir (Dario vd., 2018).

4.1.4. Kardiyak Rehabilitasyon

Kardiyak rehabilitasyon programları, kalp hastalığının sebep olduğu fizyolojik ve psikolojik etkileri azaltmak, kardiyak belirtileri kontrol altına almak, ani ölümü ve enfarktüs riskini azaltmak, kalbi besleyen damarlardaki aterosklerotik süreci yavaşlatmak veya yok etmek, hastaların fiziksel, psikososyal ve çevresel durumunu iyileştirmek için tasarlanmaktadır (Dalal vd., 2015).

4.1.5. Pediyatrik Rehabilitasyon

Doğum sırasında ya da sonrasında ortaya çıkan sorunların tedavisinde kullanılan fizyoterapi ve rehabilitasyon tekniklerine pediatrik rehabilitasyon adı verilir. Motor beceriler yönünden gerilik olan çocuklarda, bilişsel, sosyal, duygusal açıdan gelişimin desteklenmesini ve motor performansın artmasını sağlamaktadır. Özellikle Down Sendromu, geç konuşma, hiperaktivite, otizm, serebral palsi, motor mental gerilik, okul uyum süreçlerinde uygulanmaktadır (Erol vd., 2016).

4.1.6. Ampute Rehabilitasyon

Bir uzvun kısmi olarak veya tamamının travma veya tıbbi bir sebeple vücuttan çıkarıldığı cerrahi işleme amputasyon adı verilmektedir (Özsoy ve Okyayuz, 2016). Bir uzvun amputasyonu, hastayı fiziksel ve psikolojik yönden etkileyen ve hastanın yaşamında ciddi etkilere neden olan bir ameliyattır (Devinuwara vd., 2018). Amputasyon sonrası rehabilitasyon, ampute organın işlevini sağlayan

protez uygulamalarına hastanın uyum sağlaması, hastanın yaşamının yeniden düzenlenmesi (Devinuwara vd., 2018), engelliliğin en aza indirilmesi için gerekli fiziksel ve psikolojik destek sağlanması gibi süreçleri kapsamaktadır.

4.1.7. Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon; klinik veya fizyolojik olarak tanı koyulmuş solunumla ilgili kronik rahatsızlığı ve yetersizliği olan bireyin, günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini sürdürdürebilmesine yönelik tanı ve tedavi olanaklarının, her hastaya özel planlanarak uygulandığı multidisipliner bir bakım programıdır (Tuncay, 2021).

4.1.8. Engelli Rehabilitasyonu

Engelli bireylerin yaşam kalitelerini arttırmak, karşılaştıkları sorunlarla baş edebilmelerini ve topluma katılımlarını sağlamak amacıyla psikolojik, sosyal, tıbbi, sportif ve eğitim faaliyetleri şeklinde engelli bakım tekniklerinin kullanılmasıdır (Büyükaşahin, 2021). Erişilebilir turizm düzenlemeleri kapsamında, engellilerin rehabilitasyon ihtiyaçlarını karşılamak, sosyalleşmelerini, topluma katılımlarını ve turistik faaliyetlerde bulunmalarını sağlamak gibi hedeflere odaklanılmaktadır. “Erişilebilir turizm; engelliler, yaşlılar ve geçici olarak engellilik durumuna sahip bireyler olmak üzere engelli ve engelsiz tüm kişilerin erişilebilirliğini sağlayan seyahat ve turizm faaliyetidir” (Akdu ve Akdu, 2018). Ancak ülkemizde engelli turizmüne yönelik ilerlemeler olsa da bu alanda henüz yeterli düzeyde değildir.

4.1.9. Otizm Rehabilitasyonu

Otizm tanısı almış bireylerin yaşamlarını kendi başlarına sürdürebilmeleri, toplum ile iç içe kaliteli bir yaşam sürebilmeleri için yapılan sosyal, psikolojik ve sportif tedavi uygulamalarıdır (Büyükaşahin, 2021). Ülkemizde

devlet ve özel kurumlara bağlı otizmli çocuklara yönelik rehabilitasyon hizmetleri verilmektedir.

4.1.10. Robotik Rehabilitasyon

Engelli bireylerin, yaşlıların rehabilitasyon ihtiyacı arttıkça rehabilitasyon yöntemlerinde teknoloji kullanımının gerekliliği de artmaktadır. Robotik rehabilitasyonun son yıllarda kullanımı artış göstermektedir. Buna yönelik olarak gelişen robotik sistemler, ekstremitelerin amacına uygun hareketleri yapmalarını, aynı zamanda tedaviye ilişkin bazı değerler kayıt altına alınarak hastanın daha iyi takibini sağlamaktadır (Bilir Kaya ve Ayaz, 2019).

4.1.11. Post-Op Bakım

Bireyin cerrahi operasyondan çıkması ile başlayan ve taburcu olana kadar devam eden süreçte, yapılması gereken bakım, tedavi, kontrol ve ilaç düzenlemeleri gibi uygulamalardır (Sgroi ve Cilenti, 2018). Hastanın cerrahi işlem sonrası rehabilitasyonu ağrısını azaltmak, fizyoterapi uygulamak, günlük işlerine daha erken dönmesini sağlamak, korku ve kaygılarını azaltmak, iyileşmesini hızlandırmak için beslenme ve egzersiz programını düzenlemek, hasta ve aile eğitimini içermektedir (Sindel ve Dıraçoğlu, 2009).

4.1.12. Diyaliz

Diyaliz hastaları sayısının artmasıyla birlikte, son dönemlerde kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar için egzersiz müdahalesi ve beslenme programlarını içeren renal rehabilitasyon kavramı ortaya çıkmıştır. Renal rehabilitasyon, böbrek hastalığına ve diyaliz tedavisi kaynaklı oluşan fiziksel veya ruhsal etkileri azaltmak için egzersiz, diyet ve su alımı yönetimi, ilaç tedavisi, eğitim ve psikolojik desteği içeren uzun dönemli ve kapsamlı bir programdır. Renal rehabilitasyon, doktorlar, hemşireler, fizyoterapistler, diyetisyenler, sosyal hizmet uzmanları,

eczacılar ve terapistler tarafından multidisipliner bir şekilde yürütülmektedir. (Hoshino, 2021). Diyaliz tedavisinin birey üzerinde; umutsuzluk, üzüntü, korku ve belirsizlik duyguları, cinsel fonksiyonda bozukluk, iş gücünde azalma, rol ve işlev kaybı, bir cihaza bağımlı yaşam sürme, diyet zorunluluğu, vücudundaki diyaliz kateterlerinin ve makine alarmlarının endişeye sebep olması, ölüm korkusu, beden imajının etkilenmesi, ekonomik zorluk ve aile düzeninde bozulma gibi olumsuz etkileri vardır (Topbaş ve Bingöl, 2017). Renal rehabilitasyon ile bu olumsuz etkileri azaltmak, hastaların yaşam beklentisini arttırmak, psikososyal ve mesleki koşullarını iyileştirmek amaçlanır (Hoshino, 2021).

4.1.13. Spor Rehabilitasyonu

Sportif bir faaliyet veya fiziksel aktivite sırasında oluşan, bireyin herhangi bir spor, egzersiz ya da yarışmaya katılmasını engelleyen yaralanmalarda; ameliyat öncesinde ve sonrasında yapılan non-operatif tedavi edici uygulamalardır (Ayrıl, 2013). Ülkemizde spor rehabilitasyonu uygulanan konaklama hizmeti bulunan spor rehabilitasyon programları, diyet ve sağlıklı yaşam programı, check-up programı gibi uygulamaların yapıldığı merkezler bulunmaktadır.

4.1.14. Mesleki Rehabilitasyon

Engelli, yaralı ve hasta bireylerin bir işe başlaması için gerekli ön koşullarını sağlamak ve çalışma fonksiyonlarını yeniden kazandırmak için tıbbi, psikolojik, sosyal ve mesleki açıdan sunulan hizmetlerdir (Çimşir, 2019). Mesleki rehabilitasyon hizmetleri; engellilere ve işsizlere yönelik yapılan uygulamalar ve mevcut bir işi olan fakat işe dönmesini engelleyen bir hastalık veya sakatlanması olan kişilere yönelik yapılan uygulamalar olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır(Kayıhan ve Köse, 2018). Mesleki

rehabilitasyon sürecinde, bireysel değerlendirmelerle kişinin işe yönlendirilmesi, meslek öncesi eğitimler verilmesi, gerekli müdahalelerin yapılması ve gelişiminin gözlenmesi, taburculuk aşamaları gerçekleştirilmektedir (Kayıhan ve Köse, 2018). İşe yerleştirme sonrasında iş yerine yapılan ziyaretlerle bireyin takip edilmekte, bununla birlikte bireyin topluma katılımı sağlanmaktadır (Genç ve Çat, 2013).

4.1.15. Termal Turizm

Termal sağlık turizmi; termal suların olduğu bölgelerde çevre ve iklim faktörlerini de kapsayarak, hekimin kontrolünde fizik tedavi, egzersiz, psikoterapiler, rehabilitasyon hizmetleri, beslenme ve diyet programlarının yer aldığı ve çoğunlukla rehabilite etmeyi ve insan sağlığını olumlu yönde geliştirmeyi sağlayan sağlık hizmetleridir. Termal sağlık turizmine yönelik tedavilerin uygulandığı yerler “Termal Kür Merkezi ya da Rehabilitasyon klinikleri” olarak adlandırılmaktadır. Termal tıp, kaplıcalarda yürütülen her türlü tedavi, terapi ve hizmeti kapsamaktadır (SATURK, 2017). Kaplıca tedavisi, çeşitli hastalık gruplarında tıbbi tedaviye destekleyici olarak kullanılmaktadır. Balneoterapi, suyun ısıtılarak tedavi amacıyla kullanılması ve bu tedaviye masaj, yosun, çamur, parafin ve egzersizin eklenmesi ile yapılan tedavi türüdür (Nacakoğlu ve Kaya, 2020). Kaplıca kürü içerisinde balneoterapinin yanısıra ilaç tedavisi, fizik tedavi ve egzersiz programları, diyet ve sağlık eğitimi, psikoterapi yer almaktadır (SATURK, 2017).

Termal turizm, dinlenme/rahatlama amaçlı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bu hizmetler Avrupa (özellikle Doğu Avrupa’da) ülkelerinde büyük oranda tedavi amaçlı (kür terapisi) iken; ABD, Kanada ve birçok Asya ülkesinde tatil amaçlıdır (wellness/iyi hissetme-restness/rahatlama) (Gökbunar ve Gündüz, 2014).

Türkiye’de Termal Turizm uygulamaları; kaplıca tedavileri, fizyoterapi ve çeşitli egzersiz programları, talassoterapiler, balneoterapi ve peloido terapi, hidroterapi ve klimaterapiyi içermektedir. Türkiye’de 264 tane kaplıca, 8 tane talassoterapi (deniz suyu), 8 tane peloid (çamur) tesisi Sağlık Bakanlığı’nın izniyle hizmet vermektedir. Afyon, Kütahya, Eskişehir, Ankara, Uşak, İzmir, Manisa, Kırşehir, Amasya, Tokat, Aydın, Denizli, Balıkesir, Yalova, Bolu, Düzce ve birçok ilde termal sular bulunmaktadır (Tengilimoğlu ve Bayram, 2020).

Almanya, Bulgaristan, Çek Cumhuriyeti, Fransa, İtalya, Macaristan, İsviçre, Avusturya, İspanya, Rusya, Yunanistan, Tayland, Dünya’da termal turizm uygulamalarında önde gelen ülkelerdendir.

Kaplıca Kürü Tıbbi Açıdan;

- Kan dolaşımının düzenlenmesi ve kontrolünde,
- Zehirli atıkların vücuttan uzaklaştırılmasında,
- Sindirim sistemi işlevlerinin düzenlenmesinde,
- Romatizmal hastalıkların iyileşmesinde,
- Kasları yumuşatıp gevşeterek kas spazmlarının çözülmesi ve hareket kısıtlılığının giderilmesinde,
- Kemik ve eklem ağrılarının azaltılmasında,
- Vücudun biyoenerjisinin düzenlenmesi ve doku yenilenmesinde,
- Cildin pürüzsüzleşmesi ve yaşlanmayı geciktirici etki oluşturulmasında,
- Var olan hastalığın tedavi edilmesinde,
- Ağırliğin azalması ile ağrılı ve güçsüz kaslara destek sağlamada ve hareketi kolaylaştırmada,
- Hidrostatik basınç etkisiyle vücuttaki ödemin ve eklem içi yapıların gerginliğinin azaltılmasında,

- Ilık suyun etkisi ile kaslarda gevşemenin sağlanması, aynı zamanda ağrının azaltılmasında etkilidir (Gökbunar ve Gündüz, 2014).

Yapılan çalışmalarda (Annegret ve Thomas, 2013; Antonelli vd., 2018; De Maricourt vd., 2016; Fraioli vd., 2018) recent treatment regimens comprise multimodal concepts including pharmacologic, physical/exercise, occupational and psychological therapies. Rehabilitation programmes are used for long-term management of disease. Spa therapy is often integrated in various middle and south European and Asian countries. Here, we investigated radon spa therapy as applied in health resorts compared to a control intervention in rheumatic outpatients. Randomised, blinded trial en-rolling 681 patients [mean age 58.3 (standard deviation 11.1) romatizmal hastalık tanısı olan bireylerde kaplıca tedavilerinin uygulanması hastaların ağrılarının giderilmesinde, hastaların kullandıkları antiromatizmal ve ağrı kesici ilaçları azaltmada ve tamamen bırakmada önemli etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (Nacakoğlu ve Kaya, 2020).

Termal suların tıbbi açıdan faydalarına bakıldığında, termal turizm sağlığı geliştirmek ve tıbbi tedaviyi desteklemek açısından bireylere oldukça faydalı olacaktır. Termal su kaynaklarının bulunduğu bölgelerde turizm faaliyetlerinin ve sağlık tesislerinin artırılması amacıyla planlamalar yapılması önerilmektedir. Termal tesislerin olduğu bölgeleri tercih eden insanların, tıbbi tedavi ve sağlıklarını korumak açısından bilinçlendirilmesi, termal tesislere düzenlenen turları organize eden şirketlerin sağlık turizmi ve termal suların faydaları konularında bilgi sahibi rehberlerle çalışması, termal turizm faaliyetlerinin geliştirilmesi için önemli adımlar olacaktır.

4.1.16. Yoga Turizmi

Yoga turizmi, beden ile ruh ve zihin birliğini temel alan aynı zamanda dini boyutu olan bir turizm çeşididir (Sayman, 2021). Yoga turizmi, genel olarak doğanın içinde açık havada yapılmaktadır. Konaklama hizmetleri için pansiyon veya lüks oteller kullanılmakta ya da kentleşmenin olmadığı ormanlık bölgelerde yer alan bungalov tarzı mekanlar ve kamplar tercih edilmektedir. Yoga programları genelde gün doğumu vaktinde meditasyon ve yoga antrenman seansları ile başlayarak, detoks içeceklerinin olduğu kahvaltı ve serbest zaman faaliyetleri ile sürdürülmektedir. Bu faaliyetler içerisinde; yoga kampının bulunduğu konuma göre değişiklik göstermekle birlikte yüzme, meditasyon, okuma ve inzivaya çekilme, tarım işleri ile uğraşma ve doğa yürüyüşleri bulunabilmektedir (Sarı ve Şenel, 2018).

Yoga'nın Tıbbi/Fiziksel Açıdan Yararları:

- Yogada bazı duruşlar (asana) sayesinde; solunum, boşaltım, kalp ve sinir sistemleri işlevlerini daha iyi yerine getirebilmektedir.
- Zihni rahatlatarak yorgunluk ve streste azalma meydana gelmektedir.
- Yoga bireylerin yaşlanma süreçlerinde enerjik kalmasını sağlamaktadır.
- Bedenin duruşunu daha iyi hale getirmekte, omurgaların esnek ve düzenli kalmasını sağlamaktadır.
- Yoga yağ içermeyen kasların uzamasında etkilidir. Bireylerin dayanıklılığını arttırarak, formlarını korumalarına da yardımcı olmaktadır.
- Kan ve lenf akışının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır.

- Uyku kalitemizi yükselterek gevşemenin ortaya çıkmasını sağlamakta ve bedenimizde daha iyi bir dolaşım sağlamaktadır.
- Nefes alma teknikleri ile solunum ve sinir sistemini güçlendirilmesini sağlamakta ve zihni sakinleştirmektedir (Sayman, 2021).

Yoga, merkezi sinir sisteminin çalışmasını dengeleyerek, solunumsal mekanizmaların geliştirilmesini sağlamaktadır. Bu sayede KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)'lı hastalarda nefes darlığını azaltabilmekte, bireyin egzersiz kapasitesini, akciğer fonksiyonunu ve yaşam kalitesini artırabilmektedir (Akay vd., 2019). Birçok yoga pozu (asana) kişinin esneklik, hareket yeteneği, kas gücü ve dayanıklılığının artırılmasını, propriosepsiyon ve dengenin geliştirilmesini sağlar (Acar ve İlçin, 2021).

Yoga tatilleri Hindistan, Yunanistan, Sri Lanka, Japonya, Tayland, İskoçya, Fransa, Kanada, Fas, İngiltere, Portekiz, İspanya, İtalya, Türkiye, Bulgaristan, Maldivler ve Galler gibi ülkelerde sağlanmaktadır.

Ülkemizde, en çok tercih edilen yoga merkezleri arasında The Land (Antalya), Yaşam Vadisi (İzmir), Hızır Kamp (Balıkesir), Bonjuk Bay (Muğla), Karakaya Retreat (Bodrum), Turan HillLounge (Fethiye), Yedi burunlar Light house (Muğla) gibi huzurlu ve sakin ortamları olan destinasyonlar bulunmaktadır. Bu merkezlerin ortak özelliği ortamlarının sessiz ve sade olması ve menülerinde vejeteryan yiyecek ve içeceklerin yer alması, tüm besinlerin organik içerikli olması bununla birlikte şekerli, asitli ve alkollü içecek bulunmamasıdır (Sarı ve Şenel, 2018).

4.2. Psikolojik-Sosyal Rehabilitasyon Turizmi Çeşitleri

4.2.1. Bağımlılık Rehabilitasyonu

Madde bağımlılığı, keyif veren maddenin alınması sürecinde oluşan fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunlara rağmen madde alımına devam edilmesi ve ortaya çıkan isteğin durdurulamaması olarak adlandırılmaktadır (Ercan vd., 2017) despite the physical, mental or social problems that arise in the process of taking the substance (Arıkan & Doğan, 1999:53, akt; Daşbaşı, Polat, & Kesen, 2013. Bağımlılık, bireyin beden ve ruh sağlığıyla birlikte sosyal işlevselliğini de etkilemektedir. Bu sebeple madde bağımlısı birey, psikolojik, fiziksel ve sosyal iyiliğini sağlamak için rehabilitasyona ihtiyaç duymaktadır (Şamar ve Buz, 2022). Bağımlılık rehabilitasyonu; bireyin alışkanlığı olan ve vazgeçemediği unsurlara karşı yapılan farmakolojik, sosyal, psikolojik rehabilitasyonlardır. Tütün, alkol, uyuşturucu madde, teknoloji, kumar bağımlılığı gibi bağımlılık türlerinin tedavisini ve rehabilitasyonunu içermektedir (Büyükşahin, 2021). Madde bağımlılığının rehabilitasyonu, medikal ve psikososyal müdahalelerle mümkün olabilmektedir (Ercan vd., 2017) despite the physical, mental or social problems that arise in the process of taking the substance (Arıkan & Doğan, 1999:53, akt; Daşbaşı, Polat, & Kesen, 2013. Rehabilitasyon sürecinde, kişinin madde ile teması engellenerek, madde kullanımından kaynaklanan psikolojik boşluğun yerini doldurabilecek uğraşlar bulması tavsiye edilmektedir (Ercan vd., 2017) despite the physical, mental or social problems that arise in the process of taking the substance (Arıkan & Doğan, 1999:53, akt; Daşbaşı, Polat, & Kesen, 2013.

Madde bağımlılığında, düzensiz ve yetersiz beslenme, iştahsızlık, ishal, kabızlık, yeme bozuklukları gibi sorunlar

yaygındır. İyi beslenme, egzersiz yapma ve meditasyon madde bağımlılığında arınmada önemli bir rol oynamaktadır (Saad EL-Shaer, 2019). Kadri ve diğerleri (2020), maneviyatın ve ruhsal meditasyonun bağımlı bireylerde ilaç bırakma, psikolojik ve zihinsel sağlık belirtilerini iyileştirme, stres ve kaygı düzeylerini azaltmada etkili olduğunu belirtmişlerdir (Kadri vd., 2020). Kızmaz ve Çevik (2016)'in çalışmasında da bir rehabilitasyon merkezinde madde bağımlılarına uygulanan çeşitli programlar neticesinde; dini uygulamalar ve motivasyonun, dindar bir arkadaş ortamı ve çevre edinmenin madde bağımlılığının sonlandırılmasında etkili olduğu görülmüştür (Kızmaz ve Çevik, 2016).

Bireyler, bağımlılık yapan maddeden arınmak, maddeye ulaşabilecekleri çevreden uzaklaşmak, ruhsal olarak rahatlamak, mahremiyeti korumak gibi sebeplerle buldukları yerden başka bir şehre veya ülkeye bağımlılık rehabilitasyonu amacıyla seyahat ederler. Ülkemizde, İstanbul, Ankara, Antalya gibi illerde bağımlılık rehabilitasyon merkezleri yer almaktadır. Bu merkezlerde farmakolojik tedavi ve psikoterapilerin yanısıra, yoga, doğa yürüyüşü, gezi turları, sportif faaliyetler, atölye çalışmaları gibi rehabilitasyon amaçlı aktiviteler uygulanmaktadır.

4.2.2. Geriatrik Rehabilitasyon

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre yaşlılık “çevresel faktörlere karşı uyum gösterme yeteneğinde azalma” olarak tanımlanmaktadır. Yaşlılarda rehabilitasyon; günlük yaşamı için gerekli aktiviteleri tekrar kazanması için cesaretlendirme, hastalık sırasında ya da sonrasında azalmış ya da kaybolmuş ilişkilerini yeniden canlandırma, günlük yaşamında değişen topluma ayak uydurmasını sağlamayı amaçlamaktadır (Tengilimoğlu ve Tosun, 2020).

Yaşlılık döneminde, kardivasküler hastalıklar, kronik hastalıklar, osteoporozla bağlı kırıklar, fonksiyonel yetersizlikler ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde fiziksel ve kronik rahatsızlıkların yanısıra, yalnızlık, demans, depresyon, intihar girişimi gibi psikolojik sorunlar da yaygın olarak görülmektedir. Yaşlı bireyler, sadece sağlık gereksinimleri için değil yaşam kalitelerini arttırmak ve iyileşme süreçlerine katkı sağlayacak termal uygulamalar, meditasyon, yoga, stres yönetimi gibi faaliyetlere istek duymaktadırlar. Bu faaliyetler kişinin yaşama tutunma isteğini ve yaşam kalitelerini arttırmada yararlı olacaktır (Bölüktaş, 2020).

Yaşlı bireylerde, doğal çevrede vakit geçirmek, bahçe işleriyle uğraşmak bunama riskini azaltmaktadır (De Keijzer vd., 2016; Lakhani vd., 2019)brain injury (n=2. Yaşlıların doğada daha fazla zaman geçirebilecekleri seyahatlerin planlanması mental sağlık açısından önemlidir. Yaşlılara yönelik sağlık turizmi planlamalarında, gezi ve kültürel faaliyetler, wellness uygulamaları gibi hizmetlere öncelik verilmesi faydalı olacaktır (Bölüktaş, 2020). Türkiye, yaşlılar için iklim şartları, yiyecek içecek çeşitliliği, tarihi mekanları ve kültürel yapısının yanısıra bir çok şehire hava yolu ulaşımının olması gibi avantajlara sahiptir (Bölüktaş, 2020). Türkiye, Macaristan, Çek Cumhuriyeti, Tayland ve Hırvatistan gibi ülkeler yaşlılara yönelik rehabilitasyon hizmetlerinde talebi karşılayabilecek ülkelerdir (Tengilimoğlu ve Tosun, 2020b).

4.2.3. Medikal Wellness

Wellness bireyin kendi sağlığını korumak ve bunu sürekli hale getirmek için alışkanlıkların değiştirilmesi ve yeni davranışlar kazandırılmak için yeni yolların gösterilmesidir. Ayrıca wellness yeni alışkanlıkların kazandırılmasında

“an” a yoğunlaşmayı ve haz almayı da öğreten bir yaşam düzenidir. Medical Wellness, sağlığı koruma ve sağlığı geliştirme sürecinde sunulan önleyici tedbirleri, ürün ve hizmetleri kapsamaktadır (Ergüven, 2010). Medikal wellness, klasik pasif rahatlama, vücut bakımı ve güzelliğin aksine, öncelikle müşterinin sağlık bilincine sahip olduğu bir yaşam tarzı ve bireysel sorumluluğun olduğu sağlıklı bir yaşama teşvik eder. Bu amaçla, hem tıbbi hem de tamamlayıcı tıp bilgisi, beslenme tavsiyesi, egzersiz dersleri, stres yönetimi ve sağlık eğitiminin çeşitli unsurlarını da içerir (Dörpinghaus, 2009). Medical Wellness’ın hedef grubu, yalnızca sağlıkları için iyi bir şeyler yapmak isteyen ve önceden bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan kişileri değil, aynı zamanda sırt problemleri, romatizmal hastalıkları, kardiyovasküler hastalıkları, diyabet, yüksek tansiyon, obezite, metabolik sendrom, nikotin bağımlılığı, strese bağlı şikayet ve rahatsızlıkları olan kişileri de içerir. (Dörpinghaus, 2009). Medikal wellness, sağlığı koruyucu ve rahatsızlıkları önleyici uygulamaların otel konseptinde sunulması bireylerin konforunu ön planda tutmaktadır. Bu özelliği sebebiyle hastalıkları iyileştirmeyi hedef alan hastanelerden farklılaşmaktadır. Medical Wellness paketi içerisinde genel olarak; check up, masajlar, banyolar, oksijen terapisi, fango terapi, yürüyüş, su jimnastiği, gevşeme terapisi yer almaktadır (Ergüven, 2010).

Medical Wellness grup programı kapsamında yapılan bir çalışmada, katılımcılara bir doktor ve diyetisyen gözetiminde 14 haftalık fiziksel aktivite, beslenme ve uyku odaklı bir sağlık programı uygulanmıştır. Kişilerin vücut ağırlığı, bel çevresi, toplam kolesterol düzeyi gibi değerlerinde önemli değişiklikler izlenmiştir. Bunun yanı sıra kişilerin sağlıklı yaşam hakkındaki tutumlarında, davranışlarında ve desteklenme duygularında programın

başından sonuna kadar önemli ölçüde iyileşme görüldüğü sonucuna varılmıştır (Dong vd., 2020).

Bu kapsamda, bireylerin rehabilitasyon sürecine katkı sağlamak amacıyla medikal wellness uygulamaları sağlık turistleri tarafından tercih edilebilir. Wellness uygulamalarının yapıldığı otellerde medikal wellnesse yönelik hizmetler oluşturulması, aynı zamanda doktor, hemşire, fizyoterapist, diyetisyen gibi sağlık personellerinin bulundurulması önerilebilir.

4.2.4. Mental Sağlık Turizmi

Mental sağlık; bireylerin sorunlarının üstesinden gelebilmesi, çalışabilmesi ve topluma katkı sağlayabilmesi için ruhsal olarak iyi olma durumudur. Mental sağlık problemleri, bireylerin işe gitmek istememesi, verimsiz olması, dikkat dağınıklığı, iş kazaları, ekip içinde çatışmalar yaşaması gibi sorunları beraberinde getirmektedir. Bu durum kişileri ruhsal sıkıntılarını düzeltmek amacıyla mental sağlık turizmine yönlendirmektedir (Dinçer vd., 2020). Mental sağlık turizmi, bireylerin olumsuz ruh halini azaltmayı amaçlamakta ve zihinsel iyiliği arttırmaya odaklanmaktadır (Hanai, 2016). Mental sağlık turizmi, otellerde yapılan birkaç günlük tatil ve pansiyon veya daha sakin ve kırsal alanlarda dinlenme olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde depresyon, stres gibi ruh sağlığı problemleriyle başa çıkmanın yolları aranmaktadır (Dinçer vd., 2020). Mental sağlığı iyileştirmeye yönelik hizmet veren tesislerde yapılan kısa süreli tatillerin, çalışanların stresini azaltmada etkili olduğu bilinmektedir (Kawakubo vd., 2017). Mental sağlık turizmi kapsamında, SPA terapi, ozon terapi, yoga ve meditasyon gibi uygulamalara yer verilmektedir (Dinçer vd., 2020). Bu uygulamalar mental sağlığı korumak, zihnin ve beden dinlenmesini sağlamak, psikolojik rahatsızlıkların

semptomlarını azaltmak amacıyla kullanılabilir. Bununla ilgili olarak, Hidalgo-Tallón ve diğerlerinin (2013) çalışmasında ozon tedavisinin, fibromiyaljinin fiziksel semptomlarına ve fibromiyalji sebebiyle ortaya çıkan depresif bulgulara olumlu etki ettiği sonucuna varılmıştır. Başka bir çalışmada, fibromiyalji tanısı olan 65 kişiye uygulanan ozon tedavisinin, hastaların %70' inde var olan semptomlarda iyileşmeye etki ettiği görülmüştür (Tirelli vd., 2019) many other associated symptoms, especially non-restorative sleep, chronic fatigue, anxiety, and depressive symptoms also play a relevant role in the degree of disability characteristic of the disease. Ozone therapy, which is used to treat a wide range of diseases and seems to be particularly useful in the treatment of many chronic diseases, is thought to act by exerting a mild, transient, and controlled oxidative stress that promotes an up-regulation of the antioxidant system and a modulation of the immune system. According to these mechanisms of action, it was hypothesized that ozone therapy could be useful in fibromyalgia management, where the employed therapies are very often ineffective. PATIENTS AND METHODS: Sixty-five patients with fibromyalgia, according to the definition of the American College of Rheumatology (Arthritis Rheum 1990; 33: 160-172. Mental sağlık turizmi, özellikle Asya ülkelerinde oldukça sık uygulanmaktadır ve daha çok terapi programlarını içermektedir (Dinçer vd., 2020).

4.2.5. Kırsal Turizm

Kırsal turizm kavramı, destinasyonun geleneksel yapısıyla uyumlu bir köy evinde konaklayarak, o bölgeye özgü ve doğal ürünler içeren yiyecek-içecekleri tatmak ve aile ortamını aratmayacak bir tatil deneyimi yaşamaktır (Arslan ve Kendir, 2020).

“Kırsal turizm, amacı tarımsal, yerel kültürel ya da tarihsel değerlerle iç içe bulunarak hoşça vakit geçirmek olan turistlere, onların beklentileri doğrultusunda konaklama, yiyecek-içecek ve diğer hizmetleri veren küçük ölçekli işletmelerin yer aldığı küçük yerleşimlerde gerçekleştirilen faaliyetler bütünüdür” (Karamehmet vd., 2016).

Kırsal turizm içerisinde doğa yürüyüşü, tırmanma, kampçılık, binicilik, kuş gözlemciliği, balıkçılık gibi birçok aktivite yer almaktadır. Şehire özgü stres etkenlerinin az olması, bireylerin açık alan ve doğa faaliyetlerine olan ilgisinin artması gibi faktörler kırsal turizmin pazar payının artmasını sağlamaktadır (Arslan ve Kendir, 2020). Doğa ile iç içe olmak, stres ve yorgunluğun azaltılması, ağrının azaltılması ve iyileşmesinde, depresyon tedavisi, bağışıklık sistemi ve yara iyileşmesinde, kemik gücünün ve dayanıklılığın artırılmasında, ruhsal iyiliğin sağlanması ve canlılık kazanılmasında, saldırganlık, dürtüsellik ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tedavisi gibi birçok durumda olumlu yönde destek sağlamaktadır (Çalışkan ve Çelik Çanga, 2018). Literatürde yer alan çalışmalarda doğada vakit geçirmenin psikiyatrik bakım ihtiyacını azalttığı (Gascon vd., 2015) ve psikolojik dayanıklılığı arttırdığı (Lackey vd., 2021; Tillmann vd., 2018), genel ruh sağlığı ve refah düzeyini olumlu yönde (Lackey vd., 2021; Lakhani vd., 2019; McCormick, 2017; Tillmann vd., 2018; Trøstrup vd., 2019) etkilediği görülmektedir. Davranışsal ve duygusal problemi olan çocuklarda yeşil alanın, doğada vakit geçirmenin duygusal iyi oluşu ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunda iyileşmeyi olumlu etkilediği sonucuna varılmıştır (Lakhani vd., 2019; Tillmann vd., 2018; Vanaken ve Danckaerts, 2018). Yeşil alanda yapılan egzersizin, bireylerin özgüvenlerinde de önemli ölçüde artış sağladığı, öfke, stres, depresyon gibi olumsuz duygu durumu

azalttığı bilinmektedir (Durusoy ve Mutuş, 2021). olmakta kırsal alanda ve doğayla iç içe olmanın hem yetişkinler hem de çocuklar açısından olumlu etkilerine bakıldığında, kırsal turizmin sağlık açısından tercih edilebilir bir turizm çeşidi olduğu sonucuna varılmaktadır. Dünya’da kırsal turizm uygulamalarının görüldüğü önemli ülkeler; Fransa, İtalya, İspanya, Almanya, Portekiz, Avusturya, Yeni Zelanda, Malezya, Kuzey Kıbrıs, Macaristan, Japonya, İrlanda, Finlandiya, Bulgaristan ve Danimarka’dır (Karamahmet vd., 2016).

Türkiye’de kırsal turizm kavramı; doğa sporları ve rekreasyon faaliyetlerinden, günübirlik gidilen kırsal bölge veya köy gezilerinden oluşmaktadır. Türkiye’de; Kapadokya’da kırsal yaşamı tanıtmaya projeleri, güneşin doğuşunun ve batışının izlendiği gezi turları; Akdeniz, Ege ve Marmara bölgesindeki köylerde geleneksel deve güreşleri; İpek yolu üzerine düzenlenen gezi turları; Erzincan ve Muğla’nın kırsal alanlarında profesyonel yamaç paraşütü gibi faaliyetlerin yanı sıra Kastamonu, Küre Dağları ve Zümrüt Köyü, Gökçeada, İzmir-Şirince, Ankara-Beyazır, Bodrum- Mumcular köyü gibi bölgelerde de kırsal turizme yönelik uygulamalar yer almaktadır (Karamahmet vd., 2016).

4.2.6. Yoga Turizmi

Yoga insanın fiziksel, psikolojik, zihinsel ve duygusal yönlerini içine alan ve bütün özellikleriyle ilgilenen bir insan doğası öğretisidir. Kişinin olumlu özelliklerini ortaya çıkarmanın yanı sıra, eksikliklerini de azaltma gücüne sahiptir.

Türkiye’de yoga turizmi adı altında; yoga gezileri ve tatili, yoga inzivaları, yoga eğitim programları gibi etkinlikler bireylere sunulmaktadır. Bu etkinliklerde yoga eğitimi ile

birlikte gezi programları yer almakta; yoga inzivaları ile kişinin tatil süresince dış dünya ile iletişiminin kesilmesi hedeflenmektedir. Yoga turistleri; stresi ortadan kaldırmak, manevi yönden arınmak, mutluluğu sağlamak, vücut kaslarını güçlendirerek şekil kazandırmak ve rahatlamak, gevşemek, sağlığı iyileştirmek, yoga eğitimlerine katılarak diğer yoga yapan kişilerle tanışmak, beden ve zihnin yenilenmesini sağlayarak günlük hayatta denge oluşturmak gibi motivasyonlarla yoga için seyahat etmektedirler (Kandemir Altunel vd., 2020).

Yoga; beyin fonksiyonlarını düzenleyerek sempatik sinir sistemini gevşetir. Endokrin sistemin dinlenmesiyle, fiziksel ve ruhsal sağlık olumlu etkilenir. Stresi azaltır ve zihni sakinleştirerek olumsuz duyguları azaltır. Depresyonu azaltmada, olumlu bir bakış açısı geliştirmede etkilidir. Kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda yoganın yaşam kalitesini iyileştirdiği görülmüştür (Güneş Dağ, 2017). Yogayı düzenli olarak uygulayan bireyler ile yapılan bir çalışmada, kişinin enerji, mutluluk, sosyal ilişki, uyku ve kilo gibi parametrelerinde iyileşmeler olduğu sonucu elde edilmiştir (Ross vd., 2013).

4.2.7. Termal Turizm

Termal turizm, termal sularla yapılan tedavi yöntemleriyle birlikte, iklim, fizik tedavi ve rehabilitasyon, psikoterapi, beslenme programları, egzersiz programları gibi destek tedavilerinin bir araya getirilerek oluşturulduğu kür (tedavi) uygulamalarının yapıldığı turizm çeşididir (Şengül ve Bulut, 2019). Termal işletmeler rekreatif amaçlı (termal su yüzme havuzları ve su parkları), tıbbi veya tedavi edici (Örneğin, Avrupada'ki birçok sanatoryum) amaçlı kullanılırken, bazıları da sağlık geliştirici deneyimlere (kaplıcalar) odaklanmaktadır (Tengilimoğlu ve Bayram, 2020). Termal

tedavinin tıbbi/fiziksel faydalarından Bölüm 4.1.15'te bahsedilmektedir. Tıbbi /fiziksel yararlarının dışında psikolojik yönden rahatlatıcı etkileri de bulunmaktadır.

Kaplıca tedavisinin psikolojik açıdan;

- Stresten kurtulmak ve zihinsel zindelik sağlamak,
- Gerginliği azaltmak ve uyku problemlerini iyileştirmek,
- Bireyin günlük yaşamında yeterliliğini sağlamak, fonksiyonel kapasitesini korumak ve geliştirmek,
- Sosyal yaşamındaki engellilik durumunu aşarak yaşamını kolaylaştırmak, topluma yeniden kazandırmak,
- Endorfin salınımını arttırarak bireyin kendisini iyi hissetmesini sağlamak gibi etkileri vardır (Gökbunar ve Gündüz, 2014).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde “rehabilitasyon turizmi” adı altında bir turizm sınıflandırması henüz yapılmamış olsa da, medikal turizm, termal turizm, wellness, engelli ve yaşlı bakım turizminin rehabilitasyon odaklı hizmetleri bulunmaktadır. Otel konseptli sağlıklı yaşam merkezleri ve termal merkezlerde, bireylerin fiziksel/ruhsal sağlıklarını korumak ve geliştirmek aynı zamanda tıbbi tedaviyi desteklemek amaçlı birçok uygulama yer almaktadır. Bu merkezlerde doktor, hemşire, fizyoterapist, diyetisyen gibi sağlık personelleri hastaların rehabilitasyon programlarında iş birliği içerisinde hizmet vermektedir. Herhangi bir tıbbi hastalık ya da sakatlık sonucu rehabilitasyon ihtiyacı olan yerli veya yabancı hastalar, kısa ve uzun dönemli konaklamak üzere özellikle Antalya, Ankara, İzmir, İstanbul gibi illerde bulunan termal otellere veya sağlıklı yaşam merkezlerine seyahatlerini

gerçekleştirebilmektedir. Rehabilitasyon turizminin yerli ve yabancı turistlere tanıtılarak geliştirilmesi; rehabilitasyon odaklı merkezlerin sayısının artırılmasına yönelik turizm hizmet sağlayıcılarının teşvik edilmesi; rehabilitasyon turistlerinin en çok hangi hizmetleri ve bölgeleri tercih ettiği gibi özelliklerin belirlenmesi amacıyla çeşitli çalışmaların yapılması; çalışma sonuçlarına yönelik verilen hizmetlerin ve kişilerin ihtiyaçlarının gözden geçirilmesi önerilmektedir.

6. KAYNAKÇA

- Acar, Y., & İlçin, N. (2021). Romatizmal Hastalıklarda Yoga. *Suleyman Demirel University The Journal of Health Science*, 12(1), 95–102. <https://doi.org/10.22312/SDUSBED.758187>
- Akay, B., Bozkurt, C., & Şahin, N. (2019). Yoganın kronik obstrüktif akciğer hastalığına etkisi. *Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1(1), 71–79.
- Akdu, U., & Akdu, S. (2018). Engelli turizmi: Yasal düzenlemeler ve uygulamalar. *Gümüşhane Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Elektronik Dergisi*, 9(23).
- Annegret, F., & Thomas, F. (2013). Long-term benefits of radon spa therapy in rheumatic diseases: results of the randomised, multi-centre IMuRa trial. *Rheumatol Int*, 33, 2839–2850. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2819-8>
- Antonelli, M., Donelli, D., & Fioravanti, A. (2018). *Effects of balneotherapy and spa therapy on quality of life of patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis*. 38, 1807–1824. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4081-6>
- Arslan, E., & Kendir, H. (2020). COVID-19 Salgını Sonrası Yükselen Trend Kırsal Turizm: Zile Örneği. *Türk Turizm Araştırmaları Dergisi*, 4(4), 3668–3683. <https://doi.org/10.26677/TR1010.2020.584>
- Ayral, D. (2013). İlk yardım ve sportif rehabilitasyon ilkeleri. *Spor Hekimliği Dergisi*, 48(2), 057–068.
- Bilir Kaya, B., & Ayaz, Ö. (2019). Demographic characteristics of robotic rehabilitation patients in a public rehabilitation hospital according to age groups. *Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 11(3), 118–124. <https://doi.org/10.5222/iksstd.2019.27676>
- Bölüktaş, R. P. (2020). Türkiye'nin Yaşlı Sağlığı Turizmi İçin Fırsatları. *Istanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 8(16), 1–15. <https://dergipark.org.tr/en/pub/izusbdt/issue/54960/716486>
- Büyükkahin, M. (2021). *Alanya'da ekolojik çevrenin medikal ve rehabilitasyon turizmi sürdürülebilirliği üzerine etkisi* [Alanya Alaattin Keykubat Üniversitesi]. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
- Çalışkan, H., & Çelik Çanga, A. (2018). Şifa bahçeleri ve turizmdeki yeri. *Uluslararası Turizm, Ekonomi ve İşletme Bilimleri Dergisi*, 2(2), 541–548. <https://www.ijtebs.org/index.php/ijtebs/article/view/281>
- Çimşir, E. (2019). Türkiye'de mesleki rehabilitasyon hizmetleri ve ihmal edilmiş bir alan olarak rehabilitasyon danışmanlığı. *Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 19(1), 114–124. <https://doi.org/10.17240/aibuefd.2019.19.43815-443935>

- Dalal, H. M., Doherty, P., & Taylor, R. S. (2015). Cardiac rehabilitation. *BMJ*, 351. <https://doi.org/10.1136/BMJ.H5000>
- Dario, P., Mazzoleni, S., Ciuti, G., Sun, T., Song, Z., Dai, J. S., & Wang, S. (2018). *Precision Orthopaedic Surgery and Precision Orthopaedic Rehabilitation: A Novel Integrated Approach. 1*, 244–239. <https://doi.org/10.29007/4rzb>
- De Keijzer, C., Gascon, M., Nieuwenhuijsen, M. J., & Dadvand, P. (2016). Long-Term Green Space Exposure and Cognition Across the Life Course: a Systematic Review. *Curr Environ Heal Reports*, 3(4), 468–477. <https://doi.org/10.1007/s40572-016-0116-x>
- De Maricourt, P., Gorwood, P., Hergueta, T., Galinowski, A., Salamon, R., Diallo, A., Vaugeois, C., Lépine, J. P., Olié, J. P., & Dubois, O. (2016). *Balneotherapy Together with a Psychoeducation Program for Benzodiazepine Withdrawal: A Feasibility Study*. <https://doi.org/10.1155/2016/8961709>
- Devinuwara, K., Dworak-Kula, A., & O'Connor, R. J. (2018). Rehabilitation and prosthetics post-amputation. *Orthopaedics and Trauma*, 32(4), 234–240. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mporth.2018.05.007>
- Diñçer, M. Z., Taşkıran, Ö., & Şahin, G. (2020). Mental turizm açısından Türkiye'nin potansiyelinin değerlendirilmesi. *Uygulamalı Sosyal Bilimler Dergisi*, 4(1), 1–13.
- Dong, K. R., Flavin, L., Hawkins, K., & Altman, W. (2020). Applying a Medical Wellness Group Visit Model to a Community Setting Yielding Weight Loss and Improved Laboratory Results. *American Journal of Health Promotion*, 34(6), 659–663. <https://doi.org/10.1177/0890117120905241>
- Dörpinghaus, S. (2009). *Medical Wellness: Zukunftsmarkt mit Hindernissen*. <https://www.econstor.eu/handle/10419/57238>
- Durusoy, E., & Mutuş, R. (2021). Yeşil Egzersizin Kronik Ağrıya, Fiziksel ve Mental Sağlığa Etkileri. *IGUSABDER*, 14, 351–362. <https://doi.org/10.38079/igusabder.939915>
- Ercan, F. Z., Afyonoğlu, M. F., & Özdemir, H. (2017). Madde Bağımlılığı Rehabilitasyon Modelleri. In B. Erdağı (Ed.), *Current Debates in Philisophy & Psychology* (1. baskı, pp. 210–222). IJOPEC Publication.
- Ergüven, M. H. (2010). Wellness, Medical wellness ve turizm. *Sosyal ve Beşeri Bilimler Dergisi*, 2(2), 86–93. <http://www.dmwv.de/106.0.html>

- Erol, E., Elbasan, B., Erol, B. Ö., Yazıcı, G., Apaydın, U., Koçyiğit, M. F., & Gücüyener, K. (2016). Pediatrik fizyoterapi rehabilitasyon ünitesine başvuran hastaların demografik özellikleri. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 49–59. <https://dergipark.org.tr/en/pub/gsbdergi/258965>
- Fraioli, A., Mennuni, G., Fontana, M., Nocchi, S., Ceccarelli, F., Perricone, C., & Serio, A. (2018). *Efficacy of Spa Therapy, Mud-Pack Therapy, Balneotherapy, and Mud-Bath Therapy in the Management of Knee Osteoarthritis. A Systematic Review*. <https://doi.org/10.1155/2018/1042576>
- Gascon, M., Triguero-Mas, M., Martínez, D., Dadvand, P., Forn, J., Plasència, A., & Nieuwenhuijsen, M. J. (2015). Mental Health Benefits of Long-Term Exposure to Residential Green and Blue Spaces: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 12, 4354–4379. <https://doi.org/10.3390/ijerph120404354>
- Genç, Y., & Çat, G. (2013). Engellilerin İstihdamı ve Sosyal İçerme İlişkisi. *Journal of Academic Inquiries*, 8(1), 363–394.
- Gökbunar, R., & Gündüz, T. (2014). Yaşlı Sağlıkta Kaplıcanın Önemi. *Ankara Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 2(2), 14–20. www.kubanmatbaa.com
- Güneş Dağ, D. (2017). *Kolorektal kanser cerrahisi uygulanan hastalarda yoganın yaşam doyumu ve depresyona etkisi* [Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/124697>
- Hanai, T. (2016). Tourism meets psychology. *Journal of Global Tourism Research*, 1(2), 89–92. https://doi.org/10.37020/JGTR.1.2_89
- Hidalgo-Tallón, J., Menéndez-Cepero, S., Vilchez, J. S., Rodríguez-López, C. M., & Calandre, E. P. (2013). Ozone Therapy as Add-On Treatment in Fibromyalgia Management by Rectal Insufflation: An Open-Label Pilot Study. [https://Home.Liebertpub.Com/Acm, 19\(3\), 238–242](https://Home.Liebertpub.Com/Acm, 19(3), 238–242). <https://doi.org/10.1089/ACM.2011.0739>
- Hoshino, J. (2021). Renal Rehabilitation: Exercise Intervention and Nutritional Support in Dialysis Patients. *Nutrients*, 13(5), 1444. <https://doi.org/10.3390/NU13051444>
- Kadri, R., Husain, R., Hadzrullathfi, S., & Omar, S. (20 C.E.). Impact of Spiritual Meditation on Drug Addiction Recovery and Wellbeing: A Systematic Review. *International Journal of Human and Health Sciences*, 04. <https://doi.org/10.31344/ijhhs.v4i4.208>
- Kandemir Altunel, G., Özer, Y., & Akova, O. (2020). Turizmde Maneviyat Arayış Aracı Olarak Yoga. *Türk Turizm Araştırmaları Dergisi*, 4(1), 152–163. <https://doi.org/10.26677/TR1010.2020.305>

- Karamehmet, B., Aydın, G., & Özgöker, U. C. (2016). Türkiye’de kırsal turizm destinasyonlarının rekabetçi gücünün geliştirilmesi için stratejik öneriler. *Balkan Sosyal Bilimler Dergisi*, 10(5), 106–116.
- Kawakubo, A., Kasuga, M., & Oguchi, T. (2017). Effects of a short-stay vacation on the mental health of Japanese employees*. *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/10941665.2017.1289228*, 22(5), 565–578. <https://doi.org/10.1080/10941665.2017.1289228>
- Kayıhan, H., & Köse, B. (2018). Türkiye’de ve Dünya’da mesleki rehabilitasyon. *Türkiye Klinikleri J Psychol-Special Topics*, 3(1), 30–41. https://www.researchgate.net/profile/Barkin-Koese/publication/324133065_Vocational_Rehabilitation_in_Turkey_and_the_World/links/5c0e4fb84585157ac1b73c10/Vocational-Rehabilitation-in-Turkey-and-the-World.pdf
- Kızmaz, Z., & Çevik, M. (2016). Madde Bağımlılığıyla mücadelede inanç odaklı yaklaşım: Kardelen Rehabilitasyon Merkezi örneği. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 26(2), 313–335. <https://doi.org/10.18069/firsbed.346941>
- Lackey, N. Q., Tysor, D. A., McNay, G. D., Joyner, L., Baker, K. H., & Hodge, C. (2021). Mental health benefits of nature-based recreation: a systematic review. *Annals of Leisure Research*, 24(3), 379–393. <https://doi.org/10.1080/11745398.2019.1655459/FORMAT/EPUB>
- Lakhani, A., Norwood, M., Watling, D. P., Zeeman, H., & Kendall, E. (2019). Using the natural environment to address the psychosocial impact of neurological disability: A systematic review. *Health & Place*, 55, 188–201. <https://doi.org/10.1016/J.HEALTHPLACE.2018.12.002>
- McCormick, R. (2017). Does Access to Green Space Impact the Mental Well-being of Children: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Nursing*, 37, 3–7. <https://doi.org/10.1016/J.PEDN.2017.08.027>
- Nacakoğlu, I., & Kaya, E. (2020). Kaplıca Tedavisinin Romatizmal Hastalıklarda İlaç Terkine Olan Etkileri. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(2), 77–82. <https://doi.org/10.30934/KUSBED.558889>
- Özsoy, İ., & Okyayuz, Ü. H. (2016). Coping Skills Of People With Amputation: Case Presentation. *Article in Journal of Clinical Psychiatry*, 19, 45–51. <https://doi.org/10.5505/kpd.2016.30074>
- Pashkov, V., Harkusha, A., & Gnedyk, Y. (2018). Rehabilitation tourism as a part of medical tourism. *Acta Balneologica*, 60(1).
- Ross, A., Friedmann, E., Bevans, M., & Thomas, S. (2013). National survey of yoga practitioners: Mental and physical health benefits.

- Complementary Therapies in Medicine*, 21, 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2013.04.001>
- Saad EL-Shaer, N. (2019). Assessing Hospitality Services in Addiction Recovery Centers in 6th of October City. *Journal of Association of Arab Universities for Tourism and Hospitality*, 16(2), 16–23. <https://doi.org/10.21608/JAAUTH.2019.68489>
- Şamar, B., & Buz, S. (2022). Bağımlılık Rehabilitasyonunda Sosyal Hizmet Uygulamaları: Erenköy BAHAR Modeli. *Journal of Dependence*, 23(2), 221–232. <https://doi.org/10.51982/BAGIMLI.982856>
- Sarı, Y., & Şenel, E. (2018). Bir Ekorekreatyon Faaliyeti Olarak Yoga Turizmi Üzerine Bir İnceleme. *Uluslararası Kırsal Turizm ve Kalkınma Dergisi (IRTAD) E-ISSN: 2602-4462*, 2(2), 20–23. <http://www.turizmvekalkinma.org/index.php/irtadjournal/article/view/84>
- SATURK. (2017). *Türkiyede Termal Sağlık Turizmi*. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı. <https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/TR-23592/turkiyede-termal-saglik-turizmi.html>
- Sayman, E. (2021). *Yoga turizmi deneyimi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkide kişiliğin aracı etkisi*. Pamukkale Üniversitesi.
- Şengül, H., & Bulut, A. (2019). Sağlık turizmi çerçevesinde Türkiye’de termal turizm; bir SWOT analizi çalışması. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 4(1), 55–70. <https://doi.org/10.35232/estudamhsd.505757>
- Sgroi, T. A., & Cilenti, M. (2018). Rotator cuff repair: post-operative rehabilitation concepts. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 11, 86–91. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9462-7>
- Sindel, D., & Dıraçoğlu, D. (2009). Kalça Kırıklı Hastalarda Cerrahi Sonrası Rehabilitasyon. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 55(Özel Sayı 1), 8–14.
- Soloviov, O. S., Batyhina, O. M., & Derevyanko, B. V. (2019). Mental Health Improvement and Rehabilitation Within Rural Green Tourism. *Acta Balneologica*, 61(4). <https://doi.org/10.36740/abal201904110>
- TDK. (2022). *Turizm TDK Sözlük Anlamı*. Türk Dil Kurumu. <https://sozluk.gov.tr/>
- Tengilimoğlu, D., & Bayram, M. (2020). Termal Turizm ve Spa/Welness. In D. Tengilimoğlu (Ed.), *Sağlık Turizmi* (3. Baskı, pp. 75–99). Siyasal Kitabevi.
- Tengilimoğlu, D., & Tosun, N. (2020a). İler Yaş ve Engelli Turizmi. In D. Tengilimoğlu (Ed.), *Sağlık Turizmi* (3.Baskı, pp. 121–182). Siyasal Kitabevi.

- Tengilimoğlu, D., & Tosun, N. (2020b). İleri Yaş ve Engelli Turizmi. In D. Tengilimoğlu (Ed.), *Sağlık Turizmi* (3.Baskı, pp. 121–167). Siyasal Kitabevi.
- Tillmann, S., Tobin, D., Avison, W., & Gilliland, J. (2018). Mental health benefits of interactions with nature in children and teenagers: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*, 72(10), 958–966. <https://doi.org/10.1136/JECH-2018-210436>
- Tirelli, U., Cirrito, C., Pavanello, M., Piasentin, C., Lleshi, A., & Taibi, R. (2019). Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23, 1786–1788.
- Tontuş, H. Ö. (2019). Sağlık Turizmi Nedir? *Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Turizmi Daire Başkanlığı*, 1–38. <https://shgmturizmdb.saglik.gov.tr/Eklenti/10944/0/02pdf.pdf>
- Topbaş, E., & Bingöl, G. (2017). Psikososyal boyutu ile diyaliz tedavisi ve uyum sürecine yönelik hemşirelik girişimleri. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireleri Derneği Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 1(12), 36–42.
- Trøstrup, C. H., Christiansen, A. B., Stølen, K., & Stelter, R. (2019). The effect of nature exposure on the mental health of patients: a systematic review. *Quality of Life Research*, 28, 1695–1703. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02125-9>
- Tuncay, F. (2021). Pulmonary Rehabilitation. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*, 24(2), 169–179. <https://doi.org/10.31609/JPMRS.2020-80524>
- Vanaken, G. J., & Danckaerts, M. (2018). Impact of Green space exposure on children's and adolescents' mental health: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12), 2668. <https://doi.org/10.3390/IJERPH15122668>
- WHO. (2021). *Rehabilitation*. /News-Room/Fact-Sheets/Detail/Rehabilitation. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>

KAN GLUKOZ SEVİYESİNİN ANORMAL DEĞİŞİMİNE NEDEN OLAN PATOLOJİK DURUMLAR VE BELİRTİLERİ

Burhan BUDAK¹, Pınar BOZBEYOĞLU²

GİRİŞ

Glukoz, birden fazla hidroksil içeren aldehit yapısında altı karbonlu monosakkarittir. Kan glukoz seviyesi denildiğinde genellikle kan şekeri anlaşılır. Kan şekeri, vücudun normal metabolik süreçleri sürdürmesi açısından gereklidir. Normal kan şekeri aralığından herhangi bir sapma, olumsuz sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle herhangi bir hastalıkta prognoz için önemlilik arz eder. Vücutta bazı durumlardan dolayı kandan glukoz çıkışı ya da kana glukoz geçişi gerçekleşir. Glukozun direkt oksidasyonu (pentoz fosfata yıkılımı), glukozun indirekt oksidasyonu (pirüvata dönüşüm), glukozdan glikojen sentezi, glukozun diğer monosakkaritlere dönüşümü, glukozdan yağ asitlerine dönüşüm ve böbrek eşik miktarı olan %160-180mg'ı aşması durumunda glukozun idrarla atılımı sonucu kandan glukozun çıktığı durumlardır. Glikojenden glukozu

- 1 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-3715-5861
- 2 Dr. Öğr. Üyesi., Gümüşhane Üniversitesi Gümüşhane Meslek Yüksekokulu, ORCID ID: 0000-0002-3704-2701

parçalanma (glikojenoliz), pirüvattan glukoz oluşması (glukoneojenez) ve bağırsaktan glukoz emilimi ise kana glukoz girişinin olduğu durumlardır. Kandan glukozun çıktığı ve kana glukoz girdiği durumların dengede olması durumu kan glukoz düzeyini dengeler. Normal kan glukoz değeri yaklaşık 10 saatlik açlık durumunda (%60-%70mg, 3,33 mmol/L)'dir. Bu değere normoglisemi denir. Kan glukoz düzeyinin 10 saatlik açlıktan sonra % 110mg'dan fazla olması durumuna hiperglisemi, %40mg'dan düşük olmasına ise hipoglisemi denir (Altınışık, 2010; Kesavadev vd., 2021).

Hiperglisemi

Hiperglisemi, kanda glukoz seviyesinin normal değerler üzerine çıkmasına denir. Kan glukoz seviyesinin devamlı yüksek olması, vücutta insülinin kullanılamaması ya da yeterli insülin salgılanmadığı durumlarda olabilmektedir (Mohnike ve Aynsley-Green, 1993). Hiperglisemide yaklaşık 10 saatlik açlıktan sonra kan glukoz düzeyi %110 mg'dan yüksektir. Kanda glukoz kullanımında azalma yada kana glukoz sağlanmasındaki artış buna neden olabilmektedir.

Bunların dışında;

1. Diabetes mellitus,
2. Cushing sendromu,
3. Akromegali ve gigantizm,
4. Akut pankreatit,
5. Hipertiroidizm
6. Feokromasitoma ve paraganglioma gibi patolojik durumlar hiperglisemiye neden olabilmektedir (Altınışık, 2010).

1. Diabetes Mellitus

Diyabet, pankreasın β -hücrelerinin fonksiyon bozukluğu sonucu insülin direnci ya da insülin eksikliğine bağlı olarak gelişen yüksek kan şekeri ile karakterize patolojik bir hastalıktır.

Diyabet kendi içerisinde dört türe ayrılır. Bunlar;

1. Tip 1 diyabet (otoimmün geçişli),
2. Tip 2 diyabet (otoimmün olmayan çevresel),
3. Gestasyonel diyabet (hamilelik)
4. Gizli diyabet (geç başlangıçlı otoimmün geçişli) olmak üzere farklı türleri vardır (Cole ve Florez, 2020).

Tip 1 diyabet, pankreasın beta hücrelerinin hasarlanması sonucu gelişir. Genetiksel geçişli bir hastalıktır. Tip 1 diyabette pankreasın langerhans adacıklarında aktif T lenfositleri birikmesi meydana gelmektedir. Bunun sonucunda vücuda giren glukoza yeterli cevap verilemez ve kronik hiperglisemi gelişir. Bu hastalığa sahip olan kişilerin hayatı boyunca insülin tedavisi alması gerekir. Genetiksel faktörlerin dışında, çevresel faktörler ve viral etkenlerde tip 1 diyabetin oluşmasını sağlayabilir. Tip 2 diyabette ise, genellikle pankreasın beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci ile karakterizedir. Tip 2 diyabet tip 1 diyabete kıyasla beta hücre kapasitesini korur. Tip 2 diyabette daha çok insüline yanıt zayıflığı mevcuttur. Tip 2 diyabette vücuda alınan glukozun sebep olduğu hipergliseminin normal değerlere düşürülmesine yetecek kadar insülin sekresyonu veya salgılanan insüline yeteri kadar cevap gerçekleşmez (Ho ve Bray, 1999; Kaneto vd., 2005; Harvey ve Champe, 2007).

Hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabet sayısı yaş, cinsiyet ve ırka göre değişkenlik gösterebilmektedir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu, Dünya genelinde yaklaşık 415 milyon insanın diyabet olduğunu bildirmiştir. 2017 yılında dünya genelinde bölgesel olarak Afrika (16 milyon), Güney ve Orta Amerika (26 milyon), Kuzey Amerika ve Karayipler (46 milyon), Avrupa (58 milyon), Güneydoğu Asya (82 milyon) ve Batı Pasifik (159 milyon) olmak üzere diyabet hastalığı rapor edilmiştir (Oguntibeju, 2019). 2015 yılında dünya çapında yaklaşık 5,2 milyon kişinin diyabetten dolayı öldüğü bildirilmiştir. Diyabetik kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişmesi önemli bir risk oluşturur ve bunun sonucunda bu kişilerde en yaygın ölüm nedeni olarak sonuçlanır.

Bunun dışında;

- Nefropati,
- Retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar,
- Koroner arter hastalığı,
- Periferik vasküler hastalık ve karotis arter gibi makrovasküler komplikasyonlar gelişebilir (Glovaci vd., 2019).

2. Cushing Sendromu

Cushing Sendromu, kronik olarak dolaşımda kortizol fazlalığı olmasına denir. Yaşam kalitesinin düşmesine neden olan bir hastalıktır. Hiperkortizolizm olarak bilinen cushing sendromu, kortizol fazlalığına ve süresine göre hastalık durumunda değişkenlik gösterir. Şiddetli hiperkortizolizmde, karında, gövdede ve yüzde artan yağ tabakası, kas güçsüzlükleri ve ekstremitelerde zayıflama gibi fizyolojik belirtiler görülür (Nieman, 2015).

Cushing Sendromu, iç kaynaklı (endojen) ve dış kaynaklı (ekzojen) olmak üzere ikiye ayrılır. Etiyolojik

olarak ise ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız olmak üzere iki kısma ayrılır. Endojen Cushing Sendromunun çoğunluğu (yaklaşık %80-85) hipofiz dışı tümörlerin ACTH salgılaması ve hipofiz bezi adenomları sonucu gelişir. Düşük bir oranda (yaklaşık %15-20) ise ACTH'dan bağımsız olarak da Cushing hastalığı gelişebilir. Ekzojen Cushing Sendromu ise suprafizyolojik dozlarda (inhaler ve topikal) kortikosteroid kullanımı sonucu oluşur (De Castro ve Moreira, 2007).

3. Akromegali ve Gigantizm

Gigantizm, Çocukluk döneminde hipofiz bezinden fazla miktarda büyüme hormonu salınması sonucunda gelişen hastalıktır. Bu hastalarda epifizyel plaklar açık olmasından dolayı aşırı boy uzaması gerçekleşir. Akromegali ise, epifizyel plakların kapalı olduğu erişkin kişilerde fazla miktarda büyüme hormonu salınması sonucu gelişen bir hastalıktır. Bu hastalarda ise boy uzamasından ziyade yumuşak dokularda, yüz kemiklerinde, el ve ayaklardaki kemiklerin büyümesi ile karakterize fizikler bulgular ortaya çıkar. Akromegali hastalarının çok az bir kısmında yaklaşık %10'unda boy uzaması gerçekleşir. Lakin gigantizm hastalarının büyük bir kısmında akromegali belirtiler gözlemlenir (Emeksiz ve Akbulut, 2016).

Akromegali hastalarının %95'den fazlasında hipofiz bezinde somatotrof hücrelerden kaynaklanan GH ve IGF-I hipersekresyonuna yol açan hipofiz adenomundan kaynaklanır. Vakaların %5'inden azında ise nöroendokrin tümörden (pankreas, akciğer) veya hipotalamik bir tümörden aşırı GHRH salgılanması sonucu somatotrof hiperplazisi ve akromegali gelişmesine neden olur (Vilar vd., 2017).

4. Akut Pankreatit

Akut pankreatit, pankreas dokusunun farklı durumlardan etkilenmesi nedeniyle gelişen geri dönüşümlü inflamatuvar bir hastalıktır. Lokal olmakla beraber diğer organ sistemlerini de etkileyebilir. Akut pankreatit oluşmasının en sık nedeni safra taşları ve alkoldür. Diğer nedenler ise cerrahi, HIV, ilaçlar ve hiperlipidemi olarak sıralayabiliriz (Tamer vd., 2011). Akut pankreatit sonucu pankreas enzimi olan amilaz ve lipaz enzimlerinin yükselmesine neden olabilir (Tüzün vd., 2012). Akut pankreatit vakalarının, %5-10'u hipertrigliseridemiye, %10-20'i alkole ve % 40-60'ı ise safra taşına bağlı gelişmektedir. Bunların dışında birçok ajana ve ilaca bağlı akut pankreatitte gelişebilir (Binicier ve Patır, 2021).

5. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, kanda tiroid hormonlarının normalden çok daha fazla bulunması sonucu çevre dokulara normalden daha yüksek tiroid hormonlarının gitmesi ve etkisi altında kalması durumuna denir. Hipertiroidizm kendi içerisinde primer, sekonder ve subklinik olmak üzere üç kısma ayrılır. Primer hipertiroidizm, tiroit karsinom metastazı ve graves hastalığı sonucu oluşur. Sekonder hipertiroidizm, daha nadir görülür. Gestasyonel tiroitoksikoza ve TSH salgılayan hipofiz adenomu sonucu gelişir. Subklinik hipertiroidizm ise TSH düzeyinin normalden düşük olmasına rağmen serum T3 ve T4 düzeylerinin normal sınırlar içinde olması durumudur. En sık nedeni ekzojen olarak dışarıdan tiroit hormonu alınmasıdır. Endojen subklinik hipertiroidizmin görülmesi sıklığı yaklaşık % 0.6-1.1 gibi düşük oranlardadır (Durgun, 2019).

6. Feokromasitoma ve Paraganglioma

Feokromositoma (PCC) ve paraganglioma (PGL) sırasıyla adrenal medulla ve ekstra adrenal paragangliada ortaya çıkan nadir nöroendokrin tümörlerdir. PGL'nin sempatik ve parasempatik olmak üzere iki tipi vardır. Hem PCC hem de sempatik PGL, genellikle ortak bir genetik temele bağlı olarak gelişen katekolamin üreten tümörlerdir. Feokromositoma, tipik olarak adrenomedüller kromafin hücrelerinden kaynaklanan ve katekolaminlerin (epinefrin, norepinefrin ve dopamin) aşırı üretimi ile karakterize edilen bir tümördür. Bu katekolaminlerin varlığında yüksek tansiyon gibi fizyolojik belirtiler ortaya çıkartabilir. Lakin genellikle bu tümörler biyokimyasal olarak sessizdir. Nadir olmakla birlikte, tedavi edilmezse bu tümörler tarafından aşırı üretilen katekolaminler yıkıcı etki yapabilir. Feokromositoma her yaş aralığında ortaya çıkabilir ama genellikle 40-50 yaşlarından sonra görülme sıklığı artar (Kimure vd., 2018; Sbardella ve Grossman, 2020).

Yukarıda bahsettiğimiz hiperglisemiye neden olan patolojik hastalıkların fiziksel bulguları Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hiperglisemiye neden olan patolojik hastalıkların fiziksel bulguları

Hastalık	Bulgular	Kaynak
Diabetes Mellitus	Polidipsi (aşırı su içme), poliüri (sık idrara çıkma), ağız kuruluğu, geç iyileşen yaralar, bulanık görme, çabuk yorulma, halsizlik, bacaklarda hissizlik ve çabuk sinirlenme	Karakoç vd., 2019
Cushing Sendromu	Obezite, servikal yağ tabakası, cilt altı ince mor çizgiler, kas zayıflığı, yüksek tansiyon, akne, adet düzensizliği, glukoz intolerans, depresyon, uyku bozuklukları ve büyüme geriliği (çocuklarda)	De Castro ve Moreira, 2007

Akromegali ve Gigantizm	El-ayak aşırı büyüme, yumuşak doku şişmesi, menstrüel bozukluklar, erektil disfonksiyon, florid osteoartrit, şiddetli baş ağrısı, uyku apnesi, şiddetli hipertansiyon, ketoasidoz ve kalp yetmezliği	Vilar vd., 2017
Akut Pankreatit	Ağrı (sağ üst kadrant), ateş, taşikardi, sarılık, bulantı, kusma, defans, pankülit, tromboflebit,	Tüzün vd., 2012
Hipertioidizm	İritabilite, kan basıncı yükselmesi, aşırı terleme, sokunum artışı, sinirlilik, diyare, taşikardi, dispne, guatr, deride değişiklikler.	Durgun vd., 2019
Feokromasitoma ve Paraganglioma	Baş ağrısı, çarpıntı, titreme, terleme, anksiyete, kabızlık, solgunluk	Sbardella ve Grossman, 2020

Hipoglisemi

Hipoglisemi, serum glukoz miktarının yaklaşık % 40 mg'dan az olması durumudur. Kanda glukoz kullanımının normalden daha fazla olması ya da kana glukoz sağlanmasının normalden az olması hipoglisemiye neden olmaktadır. Besin alınımından 12 saat sonra saptanan hipoglisemiye açlık hipoglisemisi denir. Besin alınımından yaklaşık 6 saate kadar oluşan hipoglisemiye postprandial hipoglisemisi denir. Postprandial hipoglisemiler kendi içerisinde besinsel hipoglisemi, reaktif hipoglisemi, idyopatik hipoglisemi, alkol alımına bağlı hipoglisemi ve nörojenik hipoglisemi sınıflara ayrılır.

Açlık hipoglisemi kendi içerisinde dört sınıfa ayrılır.

Bu sınıflar;

1. Kanda fazla insülin olması,
2. İnsülin antagonistlerinin eksik olması,
3. Glikojen depo hastalıkları

4. Karbohidrat metabolize bozuklukları açlık hipoglisemisine neden olabilmektedir (Altınışık, 2010).

1. İnsülin Fazlalığı

İnsülin, plazmada artan glukoz ve amino asit seviyelerine karşı yanıt olarak pankreatik beta hücreleri tarafından salınan bir hormondur. Salgılanan insülin, kan glukoz seviyesinin normal fizyolojik değerlere gelmesini sağlar. İnsülinin farmakolojik yarı ömrü salgılandıktan sonra 5-8 dakikadır. Karaciğer, böbrek ve bazı dokuların insülinaz aktivitesi ile insülini temizlemektedir. Ayrıca, insülin postprandiyal hiperglisemi üzerindeki güçlü anabolik etkileri sayesinde karaciğer hücrelerinde glikojenezi indükler ve kas hücrelerine glukoz girişini arttırarak kan glukoz düzeyinin düşmesini sağlar ve glukagon salgılanmasını da baskılar (Yaribeygi vd., 2019).

İsteyerek ya da yanlışlıkla yüksek dozda insülin alınması, sekretogog ilaç kullanımı, kişiye uygun olmayan insülin türünün seçilmesi, vücutta insülin emiliminin artması, fazla egzersiz yapılması gibi durumlar vücutta yüksek insüline neden olarak kan glukoz seviyesinin normalden çok daha düşmesine neden olarak hipogliseminin gelişmesine sebebiyet verebilir (Beshyah vd., 19).

2. İnsülin Antagonistlerinin Eksikliği

Adrenal yetmezlik olarak da bilinir. Böbreklerin hemen üstünde yer alan adrenal bezlerin (hasarı veya kanser) nedeniyle salgılanma yetersizliği bağlı olarak glukokortikoid (kortizol) ve mineralkortikoid (aldosteron) hormonları kanda azalır. Bunların sonucunda addison hastalığı meydana gelir ve kanda düşük kan şekeri gözlemlenir.

Belirtileri;

- Hipoglisemi
- Kilo kaybı
- İştahsızlık
- Düşük tansiyon
- Depresyon
- Ağız mukozası ve deri renginde koyulaşma
- Aşırı yorgunluk olarak sıralayabiliriz (Konukoğlu, 2019; Mehmetoğlu, 2019;).

3. Glikojen Depo Hastalıkları

Glikojen depo hastalıkları içerisinde farklı enzimlerin eksikliği sonucu farklı hastalıklar oluşur. Bu hastalıklar;

- Von Gierke Hastalığı
- Pompe Hastalığı
- McArdle Hastalığı
- Cori Hastalığı
- Hers Hastalığı
- Tauri Hastalığı (1).

Yukarıda maddeler halinde belirtilen hastalıkların oluşmasına neden olan enzim eksiklikleri ve fiziksel belirtileri Tablo 2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hipoglisemiye neden olan glikojen depo hastalıklarda yer alan patolojik hastalıkların fiziksel bulguları ve hastalığa neden olan enzim eksiklikleri (Konukoğlu, 2019; Mehmetoğlu, 2019).

Hastalık	Enzim Eksikliği	Bulgular
Von Gierke Hastalığı	Glukoz-6-fosfataz enzim	Hipoglisemi, kanda pruvat ve laktat artışı, hiperlipidemi, hiperlaktikasidemi
Pompe Hastalığı	Lizozomal a glukozidaz enzim	Macroglossi (büyümüş dil), Kardiyomegali (büyümüş kalp), hipotoni (kas kaybı), kas zayıflığı
McArdle Hastalığı	Kas glikojen fosforilaz enzim	Kas ağrısı, yorgunluk, kas kaybı, böbrek yetmezliği
Cori Hastalığı	Dal kırıcı enzim	Hipoglisemi, gelişim zayıflığı, kontrolsüz kas kasılmaları, kanda ürik asit fazlalığı
Hers Hastalığı	Karaciğer fosforilaz enzim	Hipoglisemi, karaciğer ve karın büyümesi
Tauri Hastalığı	Kas ve eritrosit fosfofruktokinaz enzim	Hipoglisemi, hiperlipidemi

Tablo 2’de yer alan hipoglisemiye neden olan patolojik hastalıklar içerisinde en yaygın olanları içerisinde Von Gierke hastalığı, Pompe hastalığı ve McArdle hastalığı vardır. Von Gierke hastalığı, kalıtsal metabolik hastalıktır. Otosomal resesif geçişlidir. Doğuştan glukoz-6-fosfat enzim eksikliği vardır. Bunun sonucunda glukoz-6-fosfat glukozla dönüşemez ve hipoglisemi oluşur. Vücutta glikoliz, glikojen seviyesi, kanda pruvat ve laktat miktarı artar. Metabolik yakıt olarak yağların metabolize olmasıyla hiperlipidemi görülür. Pompe hastalığı, otosomal resesif geçişli genetiksel bir hastalıktır. Doğuştan a-1,4 glukozidaz (asit maltaz) eksikliği vardır. Bu enzim yokluğunda glikojen lizozomlarda birikir. Bu hastalığa sahip bireylerde kalp, karaciğer ve iskelet kaslarında glikojen birikmesi görülür. Bunların sonucunda, kas kütlesinde artış, makroglossi

(büyümüş dil) ve kardiyomegali (büyümüş kalp) meydana gelebilir. Son olarak McArdle hastalığı ise, kas glikojen fosforilaz enzim eksikliği vardır. Hastaların yarısında tek baz değişikliği ile Arg kodonu stop kodonuna dönüşür. Kısmi fonksiyon göstermeyen protein oluşumunu meydana getirir. Bu hastalarda diğer mutasyonlar ise stop kodonu ve amino asit değişikliği sonucu proteinin yanlış katlanması veya katalitik aktivite kaybı sonucu sonuçlanır (Konukoğlu, 2019; Mehmetoğlu, 2019).

4. Karbohidrat Metabolizasyon Bozuklukları

Karbohidrat metabolizasyon bozuklukları kendi içerisinde dört ana sınıfı ayrılır.

Bu sınıflar;

1. Karbohidrat emilim bozuklukları
2. Karbohidrat dönüşüm bozuklukları
3. Karbohidrat depolanma bozuklukları
4. Karbohidrat kullanım bozukluklarıdır (Altınışık, 2010).

Karbohidrat emilim bozukluklarında, disakkaridaz yetmezlikleri sonucu gıda alımından sonra karında şişlik, ağrı ve gaz gibi fiziksel bulgular ortaya çıkabilir. Emilim bozukluğunda alınan karbohidrat bağırsaktaki bakteriler tarafından metabolize olur ve gaz oluşturur. Laktaz gibi enzim eksikliğinde süt alınımından sonra da aynı şikayetler gözlemlenebilir. Karbohidrat dönüşüm bozukluğunda ise fruktozun ve galaktozun dönüşüm bozukluğu vardır. Fruktokinaz ve fruktoz-1-P aldolaz enzim noksanlığı fruktoz intoleransının oluşmasına neden olan başlıca enzimlerdir. Fruktoz intoleransında hipoglisemi, letarji ve kusma gibi belirtiler gözlemlenebilir. İdrarda fruktoz çıkabilir. Aynı şekilde galaktoz dönüşüm bozukluğuna sebebiyet veren

galaktoz-1-P üridiltransferaz ve galaktokinaz enzim eksikliği sonucu galaktozemiler görülebilir. Galaktozemide bilhassa bebeklerde sarılık, mental gerilik, katarakt, beslenme güçlüğü, kusma ve kilo kaybı gözlemlenebilir. Karbohidrat depolanma bozukluğunda, glikojen yıkımında ve glikojen yapımında görevli enzimlerin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Bunlar glikojen depo hastalıkları (glikojenozlar) ve mukopolisakkaridozlardır (glikozaminoglikanların yıkımında görevli lizozomal enzimlerin eksik olması). Son olarak, karbohidrat kullanım bozuklukları ise glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğidir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde okside ajanların detoksifiye edilememesi sonucu hemolitik anemi oluşabilir. Dünyada 200 milyondan fazla kişide bu enzim eksikliği vardır. (Altınışik, 2010; Konukoğlu, 2019; Mehmetoğlu, 2019).

SONUÇ

Kan glukoz seviyesi vücut içerisinde birden fazla metabolik işlevlerin gerçekleşmesi sonucu denge halinde tutulur. Metabolizmadaki reaksiyonların değişmesi kan glukoz seviyesinin de değişmesine neden olabilmektedir. Gün içerisindeki aktiviteler, beslenme alışkanlıkları, hareketlilik ya da çalışma durumu kan glukoz değerini etkileyeceği gibi bu durumların kalkması durumunda da eski haline dönmesi mümkündür. Lakin vücudumuzda gerçekleşen bazı durumlar kan glukoz seviyesinin patolojik olarak kalıcı hale dönmesine sebebiyet verebilir. Beslenmeden sonra kan glukoz seviyesinin düşmesini ve normal seviyeye dönmesini sağlayan hormonların ve enzimlerin yokluğunda vücutta patolojik hiperglisemi oluşur. Açlık durumunda ise kan glukoz seviyesini yükselterek normal seviyeye dönmesini sağlayan hormonların ve enzimlerin yokluğunda ise patolojik

hipoglisemi oluşur. Normal kan glukoz değeri (80-100 mg) yemekten önce ve yemekten sonra değerler değişmesine rağmen belirli aralıklarla denge tutulmaya çalışılır ve bir bozukluk yoksa bu değerler arasında kalır. Sadece uzun süre açlıklarda alt değerlere inebilir ve çok karbohidratlı beslenmelerde yüksek değerlere çıkabilir. Lakin uzun süre alt değerlere düşmesi ya da uzun süre üst değerlere çıkması ve bu değerlerde kalıcı kalması iki durumunda altında yatan patolojik sebepler olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Altınışık, M. (2010). Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına biyokimyasal yaklaşım. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11 (1), 51-59
2. Beshyah, S. A., Hassanein, M., Ahmedani, M. Y., Shaikh, S., Ba-Essa, E. M., Megalla, M. H., Afandi, B., Ibrahim, F. ve Al-Muzaffar, T. (2019). Diabetic hypoglycaemia during Ramadan fasting: A transnational observational real-world study. *Diabetes Research and Clinical Practise*, 150, 315-321
3. Binicier, Ö. B. ve Patır, D. Ç. (2021). Akut Pankreatit Tedavidi. *Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi*, 6 (1), 22-38
4. Cole, J. B. ve Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*, 16,377-390
5. De Castro, M. ve Moreira, A. C. (2007). Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51 (8), 1191-1198
6. Durgun, Z., Yazıcı, C. ve İnan, A. O. (2019). Tiroid Hormonları ve Hastalıkları. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*.
7. Emeksiz, H. C. ve Akbulut, U. E. (2016). Hipofizer Gigantizm: Olgu Sunumu. *Gazi Medical Journal*, 27 (2), 95-97
8. Glovaci, D., Fan, W. ve Wong, N. D. (2019). Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease, *Current Cardiology Reports*, 21,21
9. Harvey, R. A. ve Champe, P. C. (2007). *Lippincott's Illustrated Reviews Serisinde*, (çev. E. Ulukaya) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
10. Ho, E. ve Bray, T. M. (1999). Antioxidants, NFkappaB activation, and diabetogenesis, *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 222, 205-213
11. Kaneto, H., Matsuoka, T. A., Nakatani, Y., Kawamori, D., Matsuhisa, M. ve Yamasaki, Y. (2005). Oxidative stress and the JNK pathway in diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 1, 65-72
12. Karakoç Kumsar, A., Taşkın Yılmaz, F. ve Gündoğdu, S. (2019). Tip 2 diyabetli bireylerde algılanan semptom düzeyi ile HbA1c ilişkisi. *Cukurova Medical Journal*, 44 (1), 61-68
13. Kesavadev, J., Misra, A., Saboo, B., Aravind, S. R., Hussain, A... Raz, I. (2021). Blood glucose levels should be considered as a new vital sign indicative of prognosis during hospitalization. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15, 221-227
14. Kimura, N., Takekoshi, K. ve Naruse, M. (2018). Risk Stratification on Pheochromocytoma and Paraganglioma from Laboratory and Clinical Medicine. *Journal of Clinical Medicine*, 7, 242

15. Konukoğlu, D. (2019), *Temel ve Klinik Biyokimya*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
16. Mehmetoğlu, İ. (2019), *Klinik Biyokimya El Kitabı (Hematoloji ve Seroloji Laboratuvarları İlaveli)*, Konya: Atlas Yayınevi.
17. Mohnike, K. ve Aynsley-Green, A. (1993). Hypoglycemia in childhood. *Kinderarztl Prax*, 61, 9, 316-22
18. Nieman, L. K. (2015). Cushing's Syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of endocrinology*, 173, 4, M33-M38
19. Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International Journal of Physiol, Pathophysiol and Pharmacol*, 11 (3) 45-63
20. Sbardella, E. ve Grossman, A. B. (2020). Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34, 101346
21. Tamer, A., Yaylacı, S., Demirsoy, H., Nalbant, A., Genç, A... Uslan, M. İ. (2011). Akut Pankreatitli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Sakarya Medical Journal*, 1, 17-21
22. Tüzün, A., Yıldız, İ. K. ve Baysal, B. (2012). Akut Pankreatit. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 3, 50-58
23. Vilar, L., Vilar, C. F., Lyra, R., Lyra, R. ve Naves, L. A. (2017). Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*, 20, 22-32
24. Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E. ve Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanism. *Journal of Cellular Physiology*, 234, 8152-8161

FENOLİK BİLEŞİKLERİN NANOENKAPSÜLASYONU VE KANSER

Emine OKUMUŐ¹, Mehmet Ali TEMİZ²

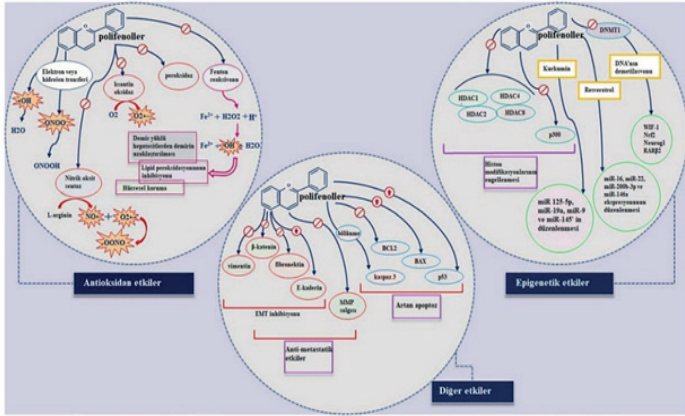
GİRİŞ

Günümüzde kanser, diyabet, obezite vb. birçok hastalığın prevalansı giderek artmaktadır. Oksidatif stres artışı bu hastalıkların gelişmesinde ve kötüleşmesinde önemli rol oynamaktadır. Diğer taraftan nutrasötiklerin kullanımını oksidatif stresin azaltılmasında, oksidan/antioksidan dengenin kurulmasında büyük bir öneme sahiptir. Fenolik bileşikler veya yaygın diğer kullanımıyla polifenoller, çeşitli biyolojik işlevleri sebebiyle gıda formülasyonları ve farmakoloji alanında en yaygın kullanılan nutrasötiklerdendir. Ayrıca, bu bileşiklerce zengin diyetler; kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, osteoporoz ve nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişimine karşı koruma sağlamaktadır (Abdul Rahim vd., 2019).

- 1 Arş. Gör. Dr. Emine OKUMUŞ: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Van. ORCID: 0000-0001-5266-8633. E-posta: emineokumus@yyu.edu.tr
- 2 Doç. Dr. Mehmet Ali TEMİZ, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Karaman. ORCID: 0000-0002-4680-3023. E-posta: matemiz@kmu.edu.tr

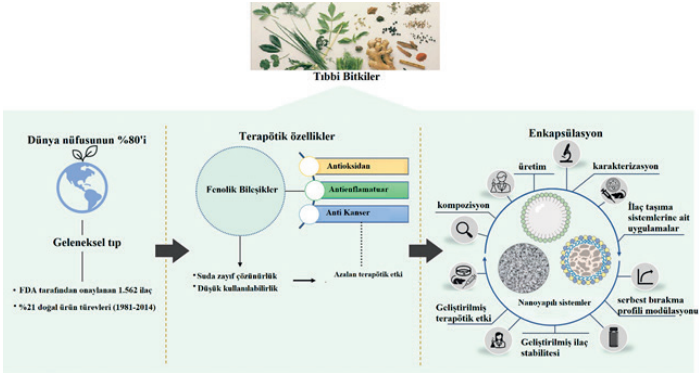
Kanser, bir organ ya da dokudaki hücrelerin kontrolsüz bir biçimde büyümesi ve daha sonra başka bölgelere yayılması şeklinde ortaya çıkan bir hastalıktır. Tedavinin ilk aşamalarında, lokalize katı tümörler genellikle ameliyatla tedavi edilmektedir. Ameliyatı takiben radyoterapi, immünoterapi ve kemoterapi gibi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Kemoterapötik ilaçların tedavideki önemine rağmen, ilaçların düşük çözünürlüğü ve kararsız yapısı, spesifik özellikleri ve sistemik toksisiteye bağlı olumsuz etkileri gibi önemli dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca, uygulanan tedaviden olumlu yanıt alınmasından sonra dahi, bazı hastalarda kanserin nüksetmesi görülmektedir. Ayrıca tümör hücrelerinin heterojenliği, kemorezistansa yol açan faktörlerden biridir. Artan ilaç akışı, ilaçların hedefindeki değişiklikler, apoptoz ve onarım sinyal yolları, kanser hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara direncinde rol oynayan diğer mekanizmalardır (Khalili-Tanha ve Moghbeli, 2021).

Fenolik bileşiklerin anti-kanser özellikleri, bu faydalı ajanların keşfinden bu yana kayda değer ölçüde artmıştır. Kanser kök hücreleriyle ilişkili gen ekspresyonunu ve sinyal yollarını etkileyebilen fenolik bileşikler, epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) ve oksidatif stresi inhibe etme yeteneğine sahiptir. Özellikle polifenollerin tümör hücreleri tarafından ilaç alımını artırması, enzimler tarafından ilaç metabolizmasını (örneğin sitokromlar ve glutatyon-S-transferazlar) ve ilaç akışını azaltması, uygulanan tedavide kemoterapötik ajanlara karşı duyarlılığını artırmaktadır. Polifenoller ayrıca, hücre ölümü (otofaji ve apoptoz), EMT, reaktif oksijen türleri (ROS), DNA onarım süreçleri, kanser kök hücreleri ve epigenetik (örneğin miRNA'lar) de dahil olmak üzere kanser hücrelerinde kemoterapideki direncin üstesinden gelmede de etkilidir (Şekil 1).



Şekil 1. Epigenetik, Anti-metastatik, Pro-apoptotik ve Antioksidan Etkiler Dahil Olmak Üzere Polifenollerin Anti-kanser Etkilerinin Bazıları (Maleki Dana vd., 2022).

Fenolik bileşiklerin tüm bu önemli özelliklerine rağmen, pH'a, enzimlere, mide-bağırsak sistemindeki diğer besinlerin varlığına karşı kararsız yapısı, aktivitelerini ve kullanım potansiyellerini sınırlamaktadır. Bununla birlikte, enkapsülasyon teknolojisinin fenolik bileşiklerin kapsüllemesinde kullanımı ile bu sınırlılıklar ortadan kaldırılabilir. Bu teknoloji sayesinde fenolik bileşikler dış faktörlere karşı korunarak, artan absorpsiyon ve biyoyararlanım oranları ile kontrollü salınımları gerçekleştirilmektedir. Enkapsülasyonda kullanılan nano taşıyıcıların medikal ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılması ile de toksikolojik profil kontrol edilirken, fenolik bileşiklerin hedeflenen bölgede salınımını sağlamada oldukça etkili bir yöntem oluşturabilmektedir (Şekil 2). Bu nedenle fenolik içerikli nanoformülasyonlar özellikle kozmetik, gıda ve sağlık alanında büyük bir kullanım potansiyeli göstererek özellikle kanserin önlenmesi veya tedavisine yönelik yenilikçi yaklaşımlar sunabilmektedir.

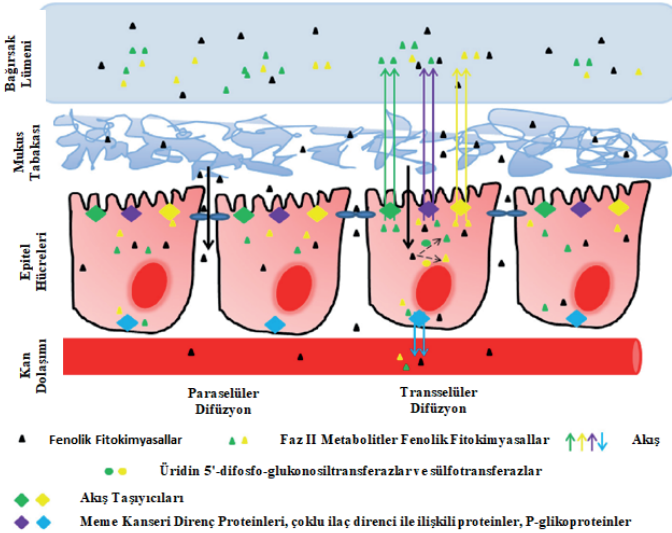


Şekil 2. Tıbbi Bitkilerin Dünya Çapındaki Önemi ve Nanoenkapsülasyon Uygulamaları (de Alcantara Lemos vd., 2021).

Fenolikler ve Etki Mekanizmasına Ait Kısıtlamalar

Polifenoller, bir veya daha fazla hidroksil grubunun bağlı olduğu en az bir aromatik halkaya sahip, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan doğal bileşik grubudur. Fitokimyasallar açısından zengin olan bu bileşik grubu; fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler ve lignanlar olarak sınıflandırılabilir. Polifenol grubunun bir üyesi olan fenolik bileşikler; ultraviyole radyasyon, patojen enfeksiyonu, otoburlar ve besin eksikliği gibi çevresel biyotik ve abiyotik streslere karşı savunmada yer alan ikincil metabolitler olup, bitkilerin renk ve organoleptik özelliklerine de katkıda bulunurlar. Hem epidemiyolojik hem de deneysel çalışmalar, fenolik bileşenler açısından zengin besin tüketiminin insan sağlığı ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (Temiz vd., 2021; Khan vd., 2022; Rasheed vd., 2022). Bununla birlikte, polifenollerin sağlığa faydaları, sadece alımlarına değil, aynı zamanda biyoyararlanımlarına da bağlıdır. Biyoyararlanım, kan dolaşımına ulaşabilen biyoaktif bileşiğin miktarıdır. İnce bağırsak epitel hücrelerinin yüzeyinde, fenolik bileşenleri hücrelere taşıyan hiçbir spesifik reseptör bulunmamaktadır. Bu nedenle fenoliklerin taşıma mekanizması, temel olarak

hücre dışı ve hücrelerarası difüzyonlar da dahil olmak üzere pasif taşımaya dayanmaktadır. Emildikten sonra ise fitokimyasallar, lümeneye geri pompalandığı aktif akış sürecine girmektedir (Şekil 3). Ancak, fenolik bileşiklerin insan vücudunda absorpsiyonu ve biyoyararlanımı; suda düşük çözünürlükleri, zayıf stabiliteleri, pasif taşıma ve gastrointestinal sistemdeki aktif akışları nedeniyle oldukça düşüktür.



Şekil 3. Epitel Hücreleri Üzerinde Fenolik Fitokimyasalların Pasif Difüzyonu, Metabolizması ve Aktif Akışı (Li vd., 2015).

Doğal moleküllerden oluşan çoğu ilaç, polar olmayan yapıları nedeniyle düşük çözünürlüğe sahiptir. Ayrıca bazı ilaçlar, vücutta hızla bozunur ve hedef organ dışındaki dokularda zararlı yan etkilere neden olabilir. Diğer taraftan, birçok ilacın üretilmesi pahalı ve zordur. Adjuvanlar ve diğer farmakolojik yaklaşımlar ile bileşiklerin fiziksel özelliklerini değiştirerek ilacın biyoyararlanımını artırmaya yönelik yapılan birçok çalışma, sınırlı bir başarı

ile gerçekleşmektedir. Bu sorunları çözmek için fenolik bileşenlerin nanoenkapsülasyonu, gelişmiş çözünürlük ve biyoyararlanım olanakları, toksik biyoaktif moleküllerin azaltılmış dozlarda kullanımı ve aktif moleküllerin belirli dokulara hedeflenen dağıtım avantajları sayesinde gıda ve sağlık alanlarında önemli bir kullanım potansiyeli göstermektedir (Irimie vd., 2017).

Nanoenkapsülasyon Teknolojisi ve Kullanım Amaçları

Nanoenkapsülasyon, nanometre ölçeğinde partiküller veya kapsüller oluşturmak için aktif maddelerin taşıyıcı malzeme ile kaplandığı bir işlemdir. Kaplanmış aktif maddeler çekirdek, dolgu veya iç faz olarak adlandırılırken; kaplama malzemeleri (taşıyıcı malzeme) duvar malzemesi, zar, kapsül, kabuk veya dış faz olarak farklı isimler almaktadır. Enkapsülasyonda kullanılacak kaplama malzemesi, düşük higroskopik, yüksek çözünürlük, düşük viskozite, film oluşturma kapasitesi, düşük maliyet, esneklik, sızdırmazlık, optik ve stabilite gibi bazı özellikleri sağlamalıdır. Ayrıca kaplama malzemesi aktif bileşenlere karşı inert olmalı, kontrollü salınımına izin vermeli, çekirdek malzemesini stabilize etmeli, çekirdek malzemesi ile uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir olmalıdır (Ghosh, 2000). Polimerik nanoparçacıkların hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan doğal polimerler arasında kitosan, jelatin, sodyum aljinat, peynir altı suyu proteini ve albümin yer almaktadır. Yaygın olarak kullanılan sentetik polimerler arasında ise polilaktitler (PLA), poliglikolitler (PGA), polilaktit koglitolitler (PLGA), polianhidritler, poli-(orto esterler), polisiyanoakrilatlar, polikaprolakton, poli glutamik asit, poli malik asit, poli-(N-vinil piroolidon), poli-(metil metakrilat), polivinil alkol, poli-(akrilik asit),

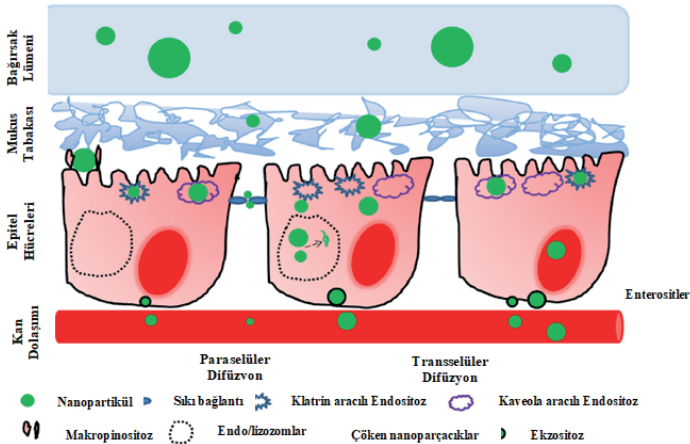
poliakrilamid, polietilen glikol ve poli-(metakrilik asit) bulunmaktadır (Nagavarma vd., 2012).

Enkapsülasyon teknolojisi biyoaktif bileşikleri (polifenoller, mikroblesinler, enzimler ve antioksidanlar) ısı, ışık, oksijen, pH, nem veya diğer olumsuz koşullara karşı korumada bariyer görevi üstlenir. Bu sayede bileşikler, yapılarında olumsuz değişikliğe sebep olan bozulma parametrelerine karşı korunur (Tablo 1). Bu amaçla fenoliklerin nanoenkapsülasyonu yaygın olarak farmasötik, zirai kimya, gıda ve kozmetik sektörlerinde kullanılmaktadır.

Tablo 1. Polifenollere Uygulanan Kapsüllemenin Avantajları ve Dezavantajları (Rahaicee vd., 2020).

Avantajlar	Dezavantajlar
Polifenollerin dış ortama (oksijen ve su) olan reaktivitesini azaltarak, reaksiyona girebilecek bileşenlerini ayırmak ve bozulmadan (artırılmış stabilite) korumak.	Bazı kapsülleme yöntemleri, genel bir laboratuvarıda bulunmayan pahalı/özel ekipman gerektirir.
Polifenollerin buharlaşmasını ve dış ortama transfer oranını azaltmak.	Bazı kapsülleme yöntemleri, ekipmanda formasyona sahip yetenekli teknisyenler gerektirir.
Daha kolay kullanım sağlamak için polifenollerin fiziksel özelliklerini değiştirme.	Bazı kapsülleme yöntemlerinde organik çözücülerin kullanılması nedeniyle çevre dostu olmayabilir.
İstenen dokulara ulaşmak için zaman içinde polifenollerin salınımını kontrol etmek.	
Polifenollerin arzu edilmeyen acı ve buruk tatlarının maskelenmesi/hafifletilmesi.	
Kan dolaşımındaki polifenollerin biyoyararlanımını ve yarı ömrünü iyileştirmek.	
Polifenollerin etkinliğinin artırılması.	

Nanoenkapsülasyon teknolojisi ile fenolik bileşikler kapsüllendiğinde, salınımı kontrol edilebilmekte, bu sayede biyoyararlanımlarında artış sağlanmaktadır. Düşük absorpsiyon ve geçirgenlik oranları, yetersiz midede kalma süresi, kararsızlık ve çevresel streslere (nötr pH ve oksijen) karşı hassasiyet, fenolik bileşiklerin etkinliğinde azalmaya yol açan başlıca faktörlerdir. Fenolik bileşiklerin en büyük dezavantajlarından biri de suda çözünürlüğünün düşük olmasıdır. Nanopartiküller, partiküllerin içinde hidrofobik grupların ve yüzeyinde polar grupların etkileşimi ile oluşturulur. Bu nedenle nanopartiküller, partiküller arası itme ve hidrasyon nedeniyle dispersiyon sisteminde stabil kalabilir. Ayrıca nanopartiküller, paraselüler veya transselüler yolla ince bağırsak epitelinde geçerek, endositotik hücresel alım yoluyla gastrointestinal kanalda kapsüllenmiş fenoliklerin emilimini arttırmaktadır (Şekil 4).



Şekil 4. Epitel Hücreleri Tarafından Nanopartiküllerin Hücresel Alımı (Li vd., 2015)

Nanopartiküller, dokuya iletimlerine bağlı olarak pasif veya aktif hedefleme olarak sınıflandırılabilirler.

Pasif hedeflemede, ilaç yüklü nano taşıyıcılar, boyut, pH, sıcaklık ve yük gibi özelliklere bağlı olarak istenen bir dokuda birikmek için dolaşımda yeterince uzun kalır. Amaç, ilaçların etki alanına seçici olarak verilmesini ve düşük sistemik toksisiteyi sağlamaktır. Aktif hedeflemede (ligand bazlı hedeflemede), hedef hücre yüzeylerinde eksprese edilen reseptörler tarafından tanınması için nano taşıyıcı yüzeye biyolojik bir işaretleyici eklenir. Bu yöntem ile yalnızca nano taşıyıcıların hedef hücrelere/dokuya afinitesini ve hassasiyetini geliştirmesi değil, aynı zamanda hücre alımının da artırılması beklenir.

Nanopartiküllerin etki mekanizmasında, parçacıkların şekli ve boyutu, nanoparçacıkların *in vivo* davranışını belirlemede önemli rol oynayabilir. Büyük partiküller retiküloendotelial sistem tarafından daha hızlı temizlenir ve damar sisteminden ekstrasvazasyon yoluyla kaçamaz. 5 nm'den küçük partiküller renal filtrasyon ile hızla temizlenir. Arttırılmış geçirgenlik ve alikonma etkisi (EPR) ile tümör hedeflemesi için, 50 ila 100 nm arasındaki partiküller, nispeten uzun dolaşım süreleri ve artan lokal vasküler geçirgenlik nedeniyle katı tümörler bölgesinde seçici olarak ekstrasvazasyon yetenekleri nedeniyle optimaldir (Xie vd., 2016).

Kapsüllemede kullanılan taşıyıcı ajanlar

Kapsülleme işleminde, öncelikle aktif bileşiğin kapsüllemesi için ne tür bir kapsülleme sisteminin uygun olduğu bilinmelidir. Bu nedenle, uygun kapsülleme sisteminin hazırlanması için kapsülleme malzemelerinin seçimi ve kapsülleme tekniğinin belirlenmesi önemlidir. Gıda sektöründe kapsülleme için kullanılan malzemelerin çoğunluğunu karbonhidrat polimerleri, proteinler, lipitler ve diğer organik ve inorganik malzemeler oluşturur.

Biyoaktif bileşiklerin kapsüllemesinde yer alan en önemli polisakkarit, protein ve lipid bazlı taşıyıcılar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Nanoenkapsülasyon Teknolojisinde Kullanılan Taşıyıcılar (Shishir vd., 2018).

Polisakkarit bazlı	Protein bazlı	Lipid bazlı
Nişastalar	Peynir altı suyu proteinleri	Nanoemülsiyonlar
Selülozlar	Kazeinler	Nanolipozomlar
Pektinler	Jelatinler	Katı lipid nanopartiküller
Kitosan	Soya proteinleri	Nanoyapılı lipid taşıyıcılar
Aljinat	Tahıl proteinleri	
Gamlar	Bakliyat proteinleri	

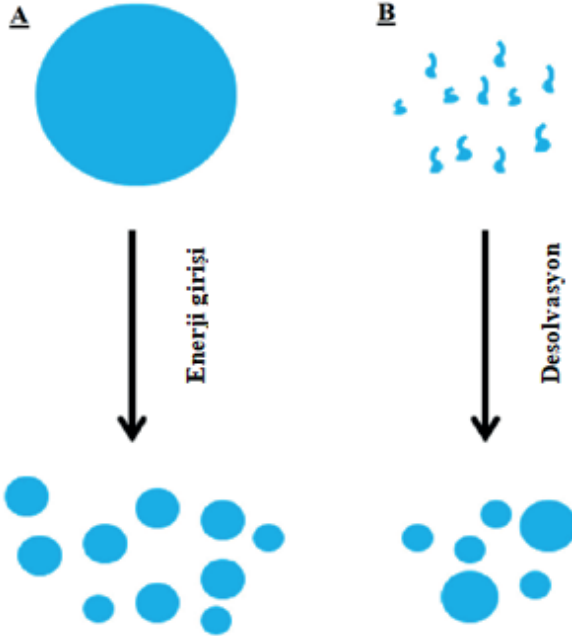
Nanoenkapsülasyon Teknikleri

Biyoaktif bileşiklerin kapsüllemesi için çeşitli teknikler bulunmaktadır. Ancak standart olarak kabul edilebilecek ve tüm biyoaktif bileşiklerin kapsüllemesi veya farklı kapsüllemiş sistemlerin geliştirilmesi için evrensel olarak uygulanabilir tek bir yöntem bulunmamaktadır. Bununla birlikte, kullanılacak kapsülleme tekniğine karar verilmeden önce aktif bileşiğin ve taşıyıcı malzemenin özellikleri (yani moleküler ağırlık, polarite, çözünürlük, partikül boyutu ve dağılımı, partikül yapısal morfolojisi ve kapsülleme verimliliği) dikkate alınmalıdır. Enkapsüle edilmiş materyalin istenen özelliklerini sağlamak için; enkapsülasyon tekniği, yüksek yükleme kapasitesi, yüksek enkapsülasyon verimliliği, yüksek raf ömrü, enkapsülasyon sisteminin stabilitesi, biyoyumluluk, gerekli salınım özellikleri ve biyoyararlanımı sağlayan bir enkapsülasyon sistemi geliştirilmelidir (Tablo 3).

Tablo 3. Biyoaktif Bileşikler için Kullanılan Yöntemler
(Fu ve Hu, 2017; Shishir vd., 2018).

	Fiziksel Yöntem	Kimyasal Yöntem	Fizikokimyasal Yöntemler
Temel prensip	Biyoaktif malzeme kaplanır ve nano partiküller üretmek için kurutulur.	Biyoaktif bileşikler için hapsetmek için polimerizasyonun entegrasyonu. Küçük boyutlu katı çekirdekleri ve sıvıları kapsüllemek için kullanışlıdır.	Nanoparçacık duvarı, sentetik veya doğal önceden oluşturulmuş polimerler kullanılarak oluşturulur.
Örnekler	<ul style="list-style-type: none"> • Süper kritik akışkan aracılı süreç • Dondurarak kurutma • Kristalizasyon • Çok delikli santrifüj • Ekstrüzyon • Akışkan yataklı kaplama • Sprey soğutma • Sprey kurutma 	<ul style="list-style-type: none"> • Arayüz çapraz bağlama • Arayüzey polimerizasyonu • Yerinde polimerizasyon • Arayüzey poliyoguşması 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipozom sıkışması • Basit veya karmaşık koaservasyon • Solvent buharlaşması • İyonik jelleşme • Sıcak eriyik kaplama • Emülsifikasyon

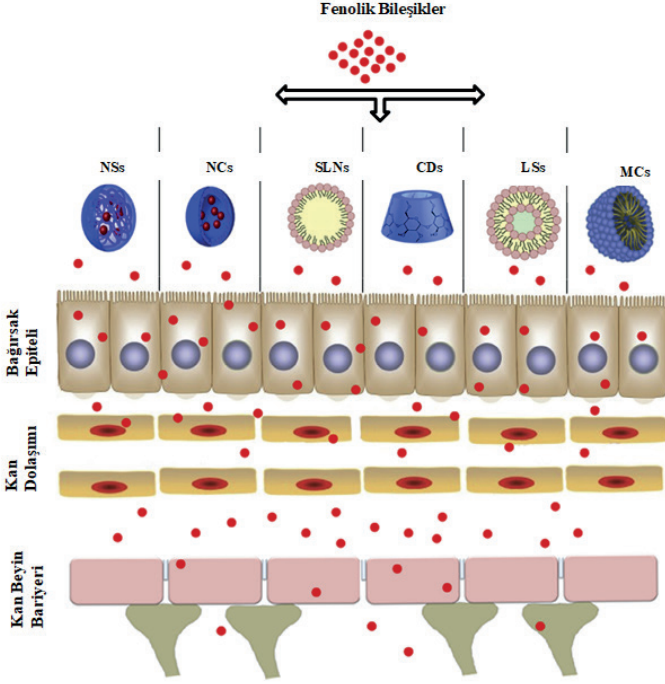
Nanoformülasyon tekniklerinde, nanomalzemelerin geliştirilmesi için yukarıdan aşağıya veya aşağıdan yukarıya yaklaşımlar kullanılır (Şekil 5). Yukarıdan aşağıya yaklaşımlar, geliştirilmekte olan nanomalzemelerde boyut küçültme ve yapı şekillendirmeye izin veren emülsifikasyon ve emülsifikasyon-çözücü buharlaştırma gibi hassas uygulamaları içerir. Aşağıdan yukarıya yaklaşımlarda ise malzemeler, moleküllerin kendi kendine bir araya gelmesiyle oluşturulur. Süper kritik akışkan tekniği, inklüzyon kompleksi oluşturma, koruma ve nano çökeltme yöntemleri gibi diğer teknikler aşağıdan yukarıya yaklaşımlar olarak kabul edilir.



Şekil 5. (A) Yukarıdan Aşağıya ve (B) Aşağıdan Yukarıya İşlemi Kullanan Nanoparçacık Üretim Yöntemi (Li vd., 2015).

Nano-ilaç Dağıtım Sistemleri

Fenolik bileşikler için en çok kullanılan nanoparçacık aracılı dağıtım sistemlerini, nanoküreler (NSs), nanokapsüller (NCs), katı lipid nanoparçacıkları (SLNs), siklodekstrinler (CDs), lipozomlar (LSs) ve miseller (MCs) gibi biyolojik olarak parçalanabilen ve biyoyumlu polimerler oluşturmaktadır (Şekil 6).



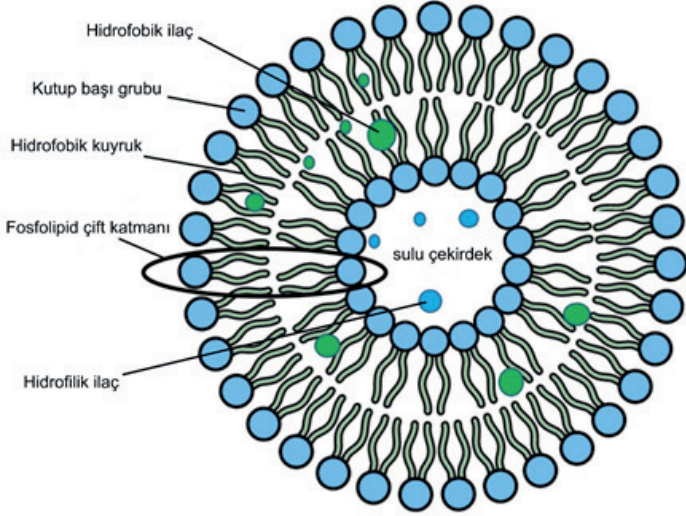
Şekil 6. Fenolik Bileşiklerin Biyoyararlanımını Artırabilen Başlıca Nanoteknoloji Dağıtım Sistemleri. Nano yapıllı fenolik bileşiklerin, bağırsak epiteli boyunca adsorpsiyonu ve kan dolaşımındaki konsantrasyonları artar, kan-beyin bariyerini geçişleri gelişir (Squillaro vd., 2018).

Nanoküreler, kürenin iç kısmında hidrofobik kısmı ve yüzeye yönlendirilmiş hidrofilik zincirleri içeren, çapları 10 ila 200 nm arasında değişen küresel parçacıklardır. Amorf veya kristal yapıda olup, ilacı enzimatik ve kimyasal bozunmadan koruyabilirler. Biyoyumlulukları ve biyobozunurlukları nedeniyle nanopartiküllerin hazırlanmasında en çok kullanılan polimerler; poliglikolik asit (PGA), polilaktik asit (PLA), poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), polietilen glikol (PEG), polikaprolakton

(PCL) ve kitosan (CS)'dır. Nanokapsüller, biyoaktif maddenin bir polimer membran veya kaplama materyali ile çevrili bir boşluğa yerleştirildiği 10 ila 1000 nm arasında değişen boyuttaki çekirdek-kabuk yapısından oluşurlar. Nanokapsüllerin boşluğu fenolik bileşeni, sıvı veya katı formda ya da moleküler bir dağılım halinde içerebilmektedir.

Katı lipid nanoparçacıkları (SLNs), 50 ila 1000 nm arasında değişen mikro boyutta lipid emülsiyonlarından (su içinde yağ) oluşan potansiyel kolloidal taşıyıcı sistemlerdir. Bu nanopartiküller, yüksek biyoyoumluluk ve biyoyararlanım, fiziksel stabilite ve kararsız ilaçlarda bozunmaya karşı direnç gibi birçok avantaja sahiptir (Mukherjee vd., 2009). Ancak, partikül büyümesi, öngörülemeyen jelleşme eğilimi ve beklenmedik polimerik geçiş dinamikleri gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Siklodekstrinler (CDs), lipofilik bir merkezi boşluk ve hidrofilik bir dış yüzeye sahip (α -1,4)-bağlı α -D-glukopiranoz birimlerinden oluşan siklik oligosakkaritlerdir. CDs, van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler veya hidrojen bağları tarafından siklodekstrin boşluğuna dahil edilerek ilaç molekülleri ile kompleksler oluşturur. CDs, biyoyararlanımlarını, stabilitelelerini ve suda az çözünen ilaçların çözünürlüğünü arttırmak için kompleks oluşturucu ajanlar olarak kullanılmaktadır. Lipozomlar (LSs), sulu boşlukları çevreleyen ve 30 nm ila birkaç mikrometre arasında değişen partikül boyutlarına sahip bir veya daha fazla eş merkezli lipid çift tabakasından oluşan fosfolipid vezikülleridir (Şekil 7). Lipofilik ve hidrofilik molekülleri yakalama özellikleri sayesinde çok çeşitli ilaçların kapsüllemesinde kullanılabilir. İlaç moleküllerinin erken inaktivasyonunu önleyerek, bozunma ve seyrelmeden koruyabilir (Sercombe vd., 2015).



Şekil 7. Hidrofilik ve Hidrofobik Hapsedilmiş Bileşikler İçeren Nanolipozomların Şematik Gösterimi (Trindade vd., 2021).

Miseller (MCs), 5 ila 100 nm arasında değişen belirli konsantrasyon ve sıcaklık değerlerinde sulu bir ortamda kendiliğinden birleşen amfifilik kopolimerlerdir. MCs, yüzey aktif madde konsantrasyonunun “kendi kendine agregasyon işlemi için gereken eşik yüzey aktif madde konsantrasyonu” olarak tanımlanan kritik misel konsantrasyonundan daha büyük olması ile oluşur. Dış kabuğun özellikleri, misellerin kan dolaşımında uzun ömürlülüğünü sağlar. Çekirdek materyali, dolaşım sırasında ilaçları dış etkenlere karşı korur.

İlaç Dağıtım Sistemlerinde Nanoenkapsülasyonun Avantajları

Nanoteknoloji tabanlı fenolik bileşiklerin ilaç dağıtım sistemlerinde kullanımı, umut verici potansiyelleri ve geleneksel yaklaşımlara göre avantajları sayesinde yaygın olarak kabul görmektedir. Nanokapsülasyon uygulamaları

ile daha düşük konsantrasyonlarda antioksidanlar kullanılabilir. Bu sayede kaplamaların tadı, kokusu ve rengindeki değişimler engellenmiş olur.

Diğer bazı avantajlar;

- 1) Kapsüllenmiş ilacın biyolojik olarak parçalanmasının önlenmesi,
- 2) Kapsüllenmiş ilaçların kontrollü/sürekli salınımının kolaylaştırılması,
- 3) Suda az çözünen ilaçların çözünme hızının ve geçirgenliğinin artırılması,
- 4) Plazma yarı ömrünün uzaması ve ilaçların farmakokinetik profilinin iyileştirilmesi,
- 5) Biyoaktif moleküllerin verimli bir şekilde hedeflenmesi için hücresel alımın iyileştirilmesi,
- 6) İlaçların hedefe özel iletiminin optimizasyonu ve hedef dokulara özgü ilaç tutulmasıdır (Ghalandarlaki vd., 2014).

Nanoenkapsülasyon Teknolojisi ve Kanser Tedavisi

Kanser, sağlık sistemi üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturan, sakatlıklarla sonuçlanabilen ve tedavi edilmesi oldukça zor bir hastalıktır. Günümüzde kanserin insidansı çocukluklarda (0-14 yaş), ergenlerde ve genç erişkinlerde (15-39 yaş) giderek artmaktadır. 2018 yılında dünya genelinde yaklaşık 9.6 milyon kişinin kanserden öldüğü belirlenirken, bu sayının 2040 yılına kadar 16.4 milyona çıkması beklenmektedir. Bununla birlikte, kanser tedavisi gören çocukların ve genç erişkinlerin yaklaşık %85'i, zorlu tedavi süreçleri nedeniyle yaklaşık 5 yıl hayatta kalabilmektedir (Amerikan Kanser Derneği, 2021). Kanser tedavisinde etkili yöntemlerin geliştirilmesinin yanı sıra, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla

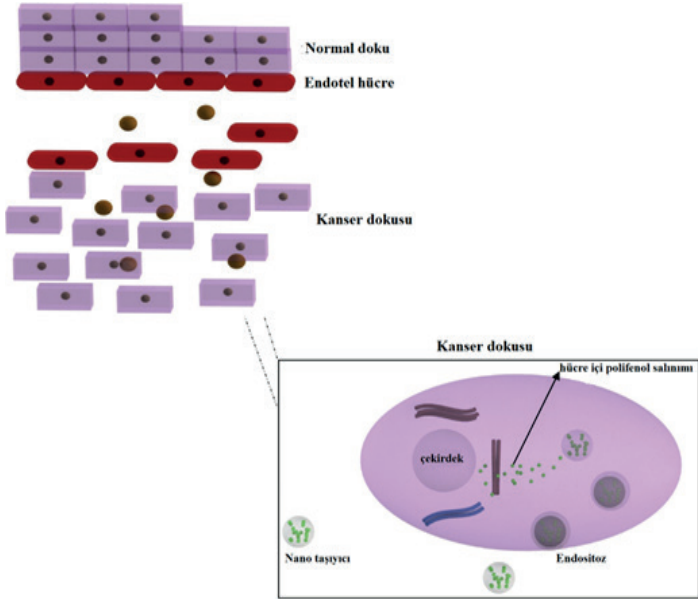
yeni ilaçların keşfedilmesi oldukça önemlidir. Genetik ve çevresel etkiler ile artan hücrel oksidatif stres, hastalığın ortaya çıkışında olası faktörlerdendir. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri dikkate alındığında fenolik bileşikler, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde doğal ajanlar olarak kabul edilmektedir. Potansiyel çözüm, gastrointestinal sistem boyunca absorpsiyonlarını artırabilen, biyoyararlanımlarını iyileştirebilen ve onları hedef organlara taşıyabilen polimerik nanoparçacık bazlı polifenol dağıtım sistemlerinde yatmaktadır.

Kanser tedavisinde pasif, aktif ve uyarılara duyarlı olmak üzere üç farklı ilaç hedeflemesi bulunmaktadır. Pasif hedefleme, tümör ortamında geçirgenliği ve tümör kan damarlarının tutma etkisini arttırmak için ilaç yüklü bir nanoyapının birikmesine dayanır. Aktif hedefleme, tümör hücreleri tarafından ilaçların alınmasını kolaylaştırmak için ilaç sistemleri ve tümör hücreleri arasındaki spesifik ligand-reseptör etkileşimlerini tanımlamayı ifade eder. Uyarılara göre hedeflemede ise kullanılan ilaçların tümörlerin spesifik bölgesini hedeflenmesini kolaylaştırmak için dahili (asidik pH ve değişmiş redoks potansiyeli) veya harici (sıcaklık, ultrason ve manyetik alan) uyarıların varlığında bulunur. Çeşitli antikanser ilaçların ve farklı patoloji sinyal yollarının hedeflenmesinin bir kombinasyonu, kanser tedavisinin başarısını artırmak için iyi bir strateji olabilir (Ghaffari vd., 2019). Bu nedenle, fenolikler gibi doğal bileşikler, normal hücreler üzerinde düşük toksisite etkileri, düşük maliyet oranları ve çok sayıda sinyal yolunu hedefledikleri için umut verici bir kullanım potansiyeli göstermektedir.

Bir ilacın spesifik olmayan dağılımı, hedef olmayan bölgelerde yüksek konsantrasyonuna yol açabilir. Bu da

düşük etki ve toksisiteye sebep olur. Kontrollü salınım ile ilgili bir taşıyıcı sistemin kullanılması, ilaçların biyoyararlanımını değiştirir, yan etkilerde bir azalma ile ilişkili etkinlik artışı oluşturur. Serbest fitokimyasallarla karşılaştırıldığında, fitokimyasal yüklü nanopartiküllerin biyodağılımındaki değişim, toksisiteyi azaltmakta ve bu durum, etkinliği artırarak fitokimyasalların terapötik indeksinde iyileşmeye yol açabilmektedir. Örnek olarak, antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler) oluşturmak için kullanılan fitokimyasallar ve antikorları birleştirmek amacıyla kanser hücrelerinde seçici olarak görev yapan güçlü sitotoksik fitokimyasallar verilebilir. ADC'lerin diğer organlara karşı tümöre özgünlüğü, sitotoksik potansiyeli yüksek fitokimyasallar için daha geniş terapötik etkinliğe sahip olmaktadır (Chari vd., 2014).

Arttırılmış geçirgenlik ve alıkonma (EPR) etkisi, nano-araçlarla tümör hedefleme için birincil mekanizmadır. Çoğu tümör, kan damarlarının kusurlu yapısı ve zayıf lenfatik drenaj ile ilişkilidir. EPR etkisi, nano taşıyıcıların tercihen bir tümörü çevreleyen kan damarlarından "sızmasını" sağlar. Ayrıca tümörlerdeki etkisiz lenfatik drenaj, kanser hücrelerinin çevresinde yoğunlaşmalarına neden olur. Normal dokularda EPR etkisi görülmez. EPR etkisini etkileyen en önemli faktörler boyut ve biyoyuumluluktur. EPR etkisi için minimum boyut, 40 kDa'dan daha büyük bir moleküler boyut (makromoleküller) veya 5 nm'den daha büyük bir parçacık boyutudur (nano taşıyıcı) (Şekil 8).



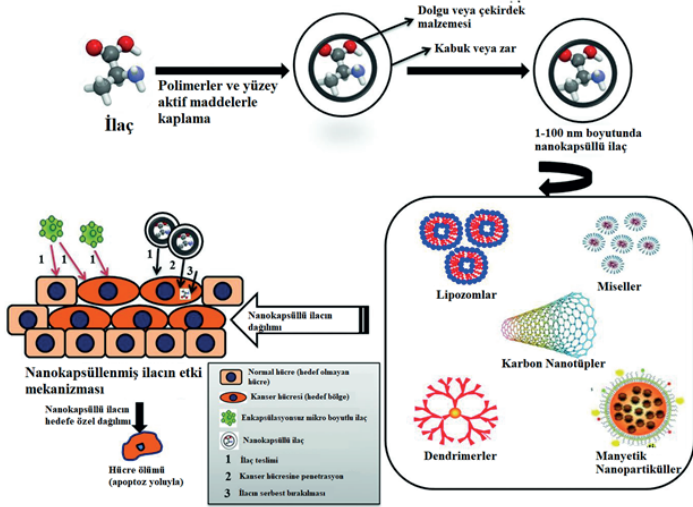
Şekil 8. Terapötik Ajanların Kontrollü Salınımı için Tümör Hücre İçi Yanıt Verebilen Polifenoller İçeren Nanopartiküller (Rahaiee vd., 2020).

Çoklu ilaç direnci (MDR), kanser tedavisinde fitokimyasal kullanımını olumsuz etkileyen faktörlerden biridir. Fitokimyasalların dağıtımında nano taşıyıcıların kullanılması, MDR'yi önlemek için yeni bir stratejidir. Nano taşıyıcıların yüzey modifikasyonu, nano taşıyıcılar ve kanser hücrelerinde membran lipidleri arasındaki biyofiziksel etkileşimleri değiştirerek ve fitokimyasalların hedef dokulara dağıtımını artırarak fitokimyasalların etkinliğini artırabilir. Aynı zamanda ilaç direncinin gelişmesini de önleyebilir.

Kemoterapideki en önemli amaçlardan biri, maksimum aktiviteye ve minimum yan etkiye sahip kemoterapötik ilaçların geliştirilmesidir. Uygulanan tedavinin etkinliği temelde ilacın türü ve hedefine nasıl iletileceği ile ilgilidir.

Fenolik bileşiklerin doğal polimerlerle nanoenkapsülasyonu, sürdürülebilir biyoaktivite ve uzun süreli stabiliteye sahip nano ilaçlar üretmeye yönelik umut verici bir yaklaşımdır. Özellikle kanser tedavisinde, nanoenkapsülasyonun etkili bir şekilde kullanımı;

- (i) Ek ilaçlarla birlikte kapsülleme yoluyla tasarlanmış tedavi kombinasyonlarının uygulamasını kolaylaştırması,
- (ii) Daha fazla lipofilik bileşiğin uygulanmasını mümkün kılması,
- (iii) Doku dağılımını değiştirerek, tümör içi birikimi arttırması açısından avantajlıdır (Wilhelm vd., 2016).



Şekil 9. İlacın Biyolojik Aktivitelerini Geliştirmek için Kullanılan Nanoenkapsülasyon Uygulamaları.

Şekil 9, nanoenkapsülasyon sürecini ve hedef hürelere ulaşmanın biyolojik avantajlarını göstermektedir. Fenolik bileşenler (ilaç), polimer kabuğuna hapsedilir, adsorbe

edilir ve kapsülendir. Hazırlama yöntemine bağlı olarak, fenoliklerin sürekli salımı için veya hedeflenen teslimi için farklı özelliklere sahip olan lipozomlar, miseller, karbon nanotüpler, dendrimerler ve manyetik nanoparçacıklar kullanılabilir. Kapsülendirilmiş ilaçların nano ölçekli boyutu (<100 nm) nedeniyle, partiküller kanser hücrelerinden ekstravazasyon yapabilir. Buna karşılık, mikro boyutlu ilaçlar kanser hücrelerine nüfuz etmede yetersizdir. Bu duruma bağlı olarak ilgili ilacı, olumsuz bir etkiye sahip olabilecek spesifik olmayan bölgelere iletebilmektedir (Murthy vd., 2018).

Anti-kanser ilacı için geliştirilmiş nano taşıyıcıların kullanılması, tedavide ilaç direncinin artması ve kanser hücrelerinin heterojen dağılımı nedeniyle oldukça önemlidir (Tablo 4). Tümör hedefli ilaç dağıtım sistemleri (TTDDS'ler) kanser hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca nanopartiküllerde seçicilik, doz rejimini optimize edebilir ve antikanser ilaçların sınırlarından birini oluşturan sistemik toksisiteyi azaltabilir. TTDDS'ler sadece ilaçların kan dolaşım süresini artırmakla kalmaz, aynı zamanda ilaçları özellikle tümöre azaltılmış yan etkilerle ulaştırır. Kanser seçici hedeflemede ön koşul, TTDDS'nin alıcıları tanımlayarak etkileşime giren spesifik ligandları taşımasıdır. Nanopartiküllerin, pasif veya aktif olabilen mekanizmaları sayesinde tümör kütlelerinde birikme ve tümör hücreleri içinde spesifik olarak alımı artırma özellikleri bulunmaktadır. Tümörün fizyolojik ve patolojik özelliklerinden dolayı, EPR etkisi ile pasif hedefleme, fitokimyasalların verilmesi için yaygın olarak kullanılır. Aktif hedefleme ise, fitokimyasalların tümör bölgesine birikmesini daha da iyileştirebilir. Bu sayede, hücre alımı olumlu yönde etkileyerek, fitokimyasalların hücre maruziyetini ve biyoyararlanımını önemli ölçüde artırabilir

(Rahaie vd., 2020). Tüm bu özellikler, nanopartiküllerin kanser tedavisi, görüntüleme ve daha yeni teranostik yaklaşımlarda kullanımını benzersiz bir araç haline getirmektedir.

Tablo 4. Kanser Tedavisinde Kullanılan Fenolik Bileşikler için Farklı Nanoenkapsülasyon Yöntemlerinin Özeti.

Enkapsülasyon yöntemi	Fenolik bileşik	Aksiyon modu	Tümör tipi	Referans
Kompleks konservasyon	Çay polifenollerini	Verimli dağıtım, sürekli salınım, daha yüksek sitotoksiste	Göğüs	Zhou vd., 2012
Protein NP'leri	EGCG Resveratrol	Yüksek EE, yüksek stabilite, hücre büyümesinin inhibisyonu	Melanom Yumurtaolk Pankreas	Yang vd., 2017; Guo vd., 2010; Geng vd., 2017
PEG-PLA NP'leri	Resveratrol	Gelişmiş hedeflenebilirlik, azaltılmış tümör hacmi, gelişmiş tümör birikimi	Gliona	Guo vd., 2013
PCL nanokapsülleri	Resveratrol	Tümör boyutunun önemli ölçüde azaltılması, metastazın önlenmesi	Melanom	Carletto vd., 2016
Kitosan NP'leri	Naringenin	CD44'ün artan ifadesi	Akciğer	Parashar vd., 2018
Poli(laktik-ko-glikolik asit) NP'ler	Kurkumin	G1-S geçiş fazında hücre durması, apoptoz artışı	Servikal	Zaman vd., 2016
SLN'ler	Kurkumin	Daha yüksek hücresel alım, daha yüksek sitotoksiste etkisi, daha yüksek lenfatik alım, oral biyoyararlanım	Göğüs	Baek ve Cho, 2017
PEG-PLA NP'leri	Resveratrol	Önemli tümör büyümesi inhibisyonu (%67)	Kolon	Jung vd., 2015
Metoksi PEG-polikaprolakton NP'leri	Kafeik asit	Sürekli salınım, mükemmel antitümör aktivite	Kolon	Lee vd., 2015
Kitosan kaplı nanolipozomlar	EGCG	Antiproliferatif, proapoptotik aktivite	Göğüs	de Pace vd., 2013
Çiçek benzeri ZnO-β-CD nanoyapılar	Kurkumin	Kontrollü salım, apoptoz artışı, gelişmiş çözünürlük	Göğüs	Ghaffari vd., 2019
PEG'ilenmiş NP'ler	Resveratrol	Kanser hücrelerine sinerjistik sitotoksiste, daha yüksek hücresel alım	Göğüs ve Servikal	Wang vd., 2016
Siklodokstrin nano süngerler	Ferulik asit	Gelişmiş apoptoz, daha yüksek sitotoksiste	Göğüs	Rezaei vd., 2019

NP: nanopartikül; EE: kapsülleme verimliliği; EGCG: Epigallokateşin Gallat

Nanoteknoloji Uygulamasının İlaç Dağıtım Sistemlerindeki Olası Zorlukları

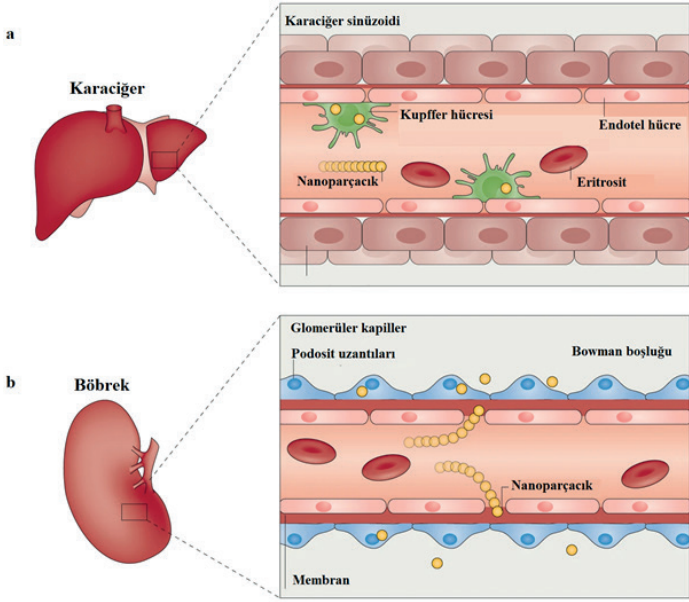
Fenolik bileşiklerin nanopartikül formülasyonları, terapötik indeksi ve farmakokinetik parametreleri büyük ölçüde iyileştirebilmesine rağmen, kullanımda bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Örneğin, sistemik uygulamayı takiben nanopartiküller, kan dolaşımındaki substratlar, proteinler ve diğer moleküller ile etkileşime girebilir ve bunların hepsi terapötik etkinliklerini sınırlandırabilir. Özellikle, nanoparçacık yüzeyi ile proteinler arasındaki spesifik olmayan etkileşim, opsoninlerin kabuklarına adsorpsiyonunu belirler. Bu proteinler, nanopartikül materyalin özelliklerini büyük ölçüde değiştirerek, esas olarak dalak ve karaciğerde lokalize olan retiküloendotelyal sistemin makrofajları tarafından kan dolaşımından hızlı bir şekilde temizlenmesine neden olur. Bu dezavantajlar, nanoparçacık yüzeyinin polisorbata 80 ve PEG gibi farklı hidrofilik yüzey aktif maddelerle işlevselleştirilmesiyle ortadan kaldırılabilir (Loureiro vd., 2017).

Güvenlik ve Sitotoksite

NP'ler, enflamasyon ve oksidatif doku stresi ile sonuçlanan oldukça uzun süreler boyunca organlarda birikebileceğinden, istenmeyen hücrelere ve dokulara nüfuz ederek hücre ölümünü kolaylaştırabilir. Kanda, NP'ler fizyolojik sıvıdan proteinleri adsorbe etme, trombosit agregasyonu, pıhtılaşmayı ve hemolizi indüklemeye kabiliyeti gösterir. Ek olarak, vücuttaki NP davranışı ile ilgili bilgiler tam olarak açıklanamamıştır. Bu da onların zararlı ve faydalı etkileri hakkındaki bilgileri yetersiz kılmaktadır. Bu anlamda, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), nano ürünlerin absorpsiyon, metabolizma, hücre-NP

etkileşimi, toksisite mekanizmalarını ve atılımını içeren sistemik davranışını belirlemede kullanılan fiziksel-kimyasal karakterizasyonu ile analitik yöntemleri hakkında yönergeler oluşturmuştur. Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) ve Ulusal Nanoteknoloji Girişimi (NNI) gibi diğer kurumlar ise nanoteknoloji uygulama standartlarını düzenleme girişiminde geçici kılavuzlar yayınlamıştır.

Bununla birlikte, fenolik bileşiklerin gıda sınıfı NP'lerinin özellikle tıp ve gıda teknolojisi alanlarında kullanımı, nano ürün güvenliğine ilişkin belirsizlikler göz önüne alındığında daha iyi bir çözüm sunmaktadır. Gıda sınıfı polimerler biyolojik olarak parçalanabilir, toksik yan ürünler oluşturmaz ve biyolojik olarak uyumludur (Şekil 10). Ayrıca Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından belirlenen “genel olarak güvenli kabul edilen maddeler” (GRAS) statüsü olarak sınıflandırılır. Bu özellikler, polisakkaritler, proteinler ve lipidler gibi doğal kaynaklardan elde edilen bileşiklerin, terapötik nano-kapsülleri oluşturmada hammadde olarak kullanımına teşvik etmektedir. NP'lerle yapılan klinik çalışmaların azlığına rağmen, insanlarda oral ve topikal kullanımları iyi tolere edilebilir ve 4 ila 12 hafta arasında değişen uygulama periyotlarında ciddi yan etkiler veya toksisite oluşturmaz (Asadi vd., 2019). Oral olarak uygulanan nanopartiküller ise mide rahatsızlığını artırabilir. Bu nedenle nanokapsüllü ilaçlar, klinik çalışmalarda kullanılmadan önce uygun *in vivo* modeller ile her bir formülasyon test edilmelidir.



Şekil 10. a: Karaciğer, uygulanan nanoparçacık dozunun büyük bir çoğunluğunu tutan mononükleer fagositik sistemin birincil organıdır. Kupffer hücreleri gibi fagositik hücreler karaciğer sinüzoidini kaplar. **b:** Bir nanoparçacığın hidrodinamik çapı 5.5 nm'den küçükse, böbrekler yoluyla kandan süzülebilir ve idrarla atılabilir. Nanopartiküllerin kan dolaşımından uzaklaştırılmasında rol oynayan diğer önemli organlar arasında dalak, lenf düğümleri ve deri bulunur (Wilhelm vd., 2016).

Sonuçlar ve Gelecek Beklentileri

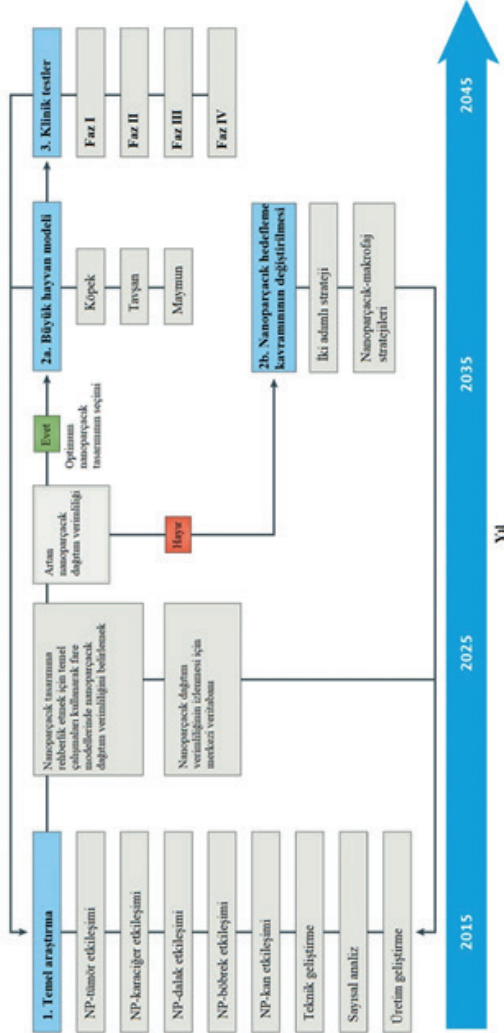
Nanokapsüllenmiş fitokimyasallar, yan etkilere neden olan geleneksel kimyasal ilaçlarla karşılaştırıldığında, bitkisel kaynaklı fenolik bileşiklerin kullanım potansiyelini artırır ve toksisiteyi azaltır. Bu nedenle, bu nanokapsüllü fitokimyasalların gelecekte herhangi bir yan etki olmaksızın ya da daha az yan etki ile ölümcül hastalıkları tedavi etmek için fitokimyasal ilaçlar ve sentetik ilaçlar pazarında önemli bir yere sahip olması beklenmektedir.

Mevcut bilgilere dayanarak, nanoenkapsülasyon teknolojisinin uygulamalarında etkinliği artırabilmek için gelecekteki çalışmalarda aşağıdaki konular düşünülebilir:

- Polimer veya kimyasal bazlı nanoparçacık formülasyonları için güvenlik profilleri oluşturmak.
- Optimum fizikokimyasal özellikleri elde etmek için doğal olarak türetilmiş bileşenlerin kullanımı.
- Salınım modeli ve biyoyararlanımı ilişkilendirmek için *in vivo* çalışmalar.
- Topikal tedavi uygulaması için nanopartikül bazlı formülasyonların geliştirilmesi cilt bakımı, kozmetik ve cerrahide kullanım olanaklarının araştırılması.
- Farklı konsantrasyonlarda doğal moleküllerin veya sinerjik aktivite ile bilinen molekül kombinasyonlarının salınımı için çok katmanlı formülasyonların geliştirilmesi.

Bununla birlikte, kanserin görüntülenmesi ve tedavisi için nano sistemlerin kullanımının vücuttaki işlevi ve davranışı üzerindeki etkileri son 10 yılda araştırılmaya başlanmıştır. Kanser tedavisine yönelik nanoparçacık hedeflemenin mevcut 'araştırma paradigması' devam ederse, nanoparçacıkların başarılı bir şekilde tedavide kullanılması, ilaç dağıtım verimliliğinin çok düşük olması nedeniyle sınırlı olmaya devam edecektir. Dağıtım verimliliğini artırmak ve nanopartiküllerin araştırma aşamasından itibaren uygun maliyetli bir şekilde hasta tedavisine dönüştürülmesini sağlamak için uzun vadeli bir planlama gereklidir. Nanoparçacıkların tümör hücrelerine taşınması sırasında nanoparçacık-organ etkileşiminin ayrıntılı bir görünümünü elde etmek ve nanoparçacık dağıtımını değerlendirmede yeni araçların geliştirilmesini sağlamak temel bir ihtiyaçtır. Ayrıca, bu alandaki

ilerlemenin izlenebilmesi ve korelasyonların kurulabilmesi için bu sonuçların merkezi bir veri tabanında toplanması gerekmektedir (Şekil 11).



Şekil 11. Nanoparçacık Dağıtım Araştırması için Önerilen Strateji (Wilhelm vd., 2016).

SONUÇ

Fenolik fitokimyasalların son derece düşük absorpsiyon ve biyoyararlanımı, genellikle düşük çözünürlüklerine, zayıf stabilitelere, düşük geçirgenliklerine, aktif akış süreçlerine ve gastrointestinal sistemdeki metabolizmalarına dayanmaktadır. Nanopartiküller, fenolik fitokimyasalları kapsülleyerek suda çözünürlüğü iyileştirebilir, gastrointestinal sistemdeki oksidasyon/degradasyonu önleyebilir. En önemlisi de sıkı bağlantıları bozarak ve/veya endositoz yoluyla doğrudan epitel hücreleri tarafından fenolik fitokimyasalların emilimini artırabilir. Bununla birlikte, gastrointestinal sistemdeki pH, iyonlar, sindirim enzimleri ve mukus tabakası gibi çeşitli faktörler nanopartikül dağıtım sisteminin özelliklerini etkilediğinden, nanopartiküllerin gastrointestinal sistemdeki stabilitesi dikkate alınmalıdır. Gelecekteki çalışmalar, oral uygulama, daha iyi gastrointestinal stabilite, mukusa nüfuz etme fonksiyonu ve bağırsak epitel hücre hedefleme özellikleri için tasarlanmış fenolik bileşiklerle kapsüllenmiş nanoparçacıklara odaklanmalıdır. Ayrıca, normal hücresel süreci değiştirmeden mutlak hedeflemeye izin veren anahtar biyolojik belirteçler de dahil olmak üzere, hastalıklı dokuların temel belirteçleri gelecekteki ana araştırma alanlarından birisini oluşturacaktır. Ancak, nanotıp ve nano-ilaç dağıtım sisteminin kanser tedavisi/tanısındaki gelecekteki kullanımı sınırlı olmaya devam edecektir. Bu durumun nedeni, konunun yeni bir bilim alanı olmasından ve birçok temel özelliğin hâlâ bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak nanotıp uygulamaları, moleküler düzeyde artan hastalık bilgimizle ve kanser tedavisinde teşhis/tedavi için yeni yollar açarak, nano materyal kullanımının artması şeklinde ilerleyecektir.

KAYNAKÇA

- Abdul Rahim, R., Jayusman, P.A., Muhammad, N., Ahmad, F., Mokhtar, N., Naina Mohamed, I., Mohamed, N. ve Shuid, A.N. (2019). Recent Advances in Nanoencapsulation Systems Using PLGA of Bioactive Phenolics for Protection Against Chronic Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(24), 4962.
- Amerikan Kanser Derneği (2021). Cancer treatment & survivorship facts & figures 2010-2021. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures-2019-2021.pdf> (E.T.: 02.09.2022).
- Asadi, S., Gholami, M.S., Siassi, F., Qorbani, M., Khamoshian, K. ve Sotoudeh, G. (2019). Nano Curcumin Supplementation Reduced the Severity of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 43, 253-260.
- Baek, J.S. ve Cho, C.W. (2017). Surface Modification of Solid Lipid Nanoparticles for Oral Delivery of Curcumin: Improvement of Bioavailability Through Enhanced Cellular Uptake, and Lymphatic Uptake. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, 17, 132-140.
- Carletto, B., Berton, J., Ferreira, T. N., Dalmolin, L. F., Paludo, K. S., Mainardes, R. M., Farago, P. V. ve Favero, G. M. (2016). Resveratrol-Loaded Nanocapsules Inhibit Murine Melanoma Tumor Growth. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 144, 65-72.
- Chari, R.V.J., Miller, M.L. ve Widdison, W.C. (2014). Antibody-Drug Conjugates: An Emerging Concept in Cancer Therapy. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 53, 3796-3827.
- de Alcantara Lemos, J., Oliveira, A., Araujo, R. S., Townsend, D. M., Ferreira, L. ve de Barros, A. (2021). Recent Progress in Micro and Nano-Encapsulation of Bioactive Derivatives of the Brazilian Genus Pterodon. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 143, 112137.
- de Pace, R.C.C., Liu, X., Sun, M., Nie, S., Zhang, J., Cai, Q, Gao, W., Pan, X., Fan, Z. ve Wang, S. (2013). Anticancer Activities of (-)-Epigallocatechin-3-gallate Encapsulated Nanoliposomes in MCF7 Breast Cancer Cells. *Journal of Liposome Research*, 23, 187-196.
- Fu, F. ve Hu, L. (2017). Temperature Sensitive Colour-Changed Composites. In *Advanced High Strength Natural Fibre Composites in Construction*; (s. 405-423). Amsterdam, Elsevier Inc.

- Geng, T., Zhao, X., Ma, M., Zhu, G. ve Yin, L. (2017). Resveratrol-Loaded Albumin Nanoparticles with Prolonged Blood Circulation and Improved Biocompatibility for Highly Effective Targeted Pancreatic Tumor Therapy. *Nanoscale Research Letters*, 12, 437.
- Ghaffari, S.B., Sarrafzadeh, M.H., Fakhroueian, Z. ve Khorramizadeh, M.R. (2019). Flower-Like Curcumin-Loaded Folic Acid-Conjugated ZnO-MPA- β -cyclodextrin Nanostructures Enhanced Anticancer Activity and Cellular Uptake of Curcumin in Breast Cancer Cells. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*, 103, 109827.
- Ghalandarlaki, N., Alizadeh, A.M. ve Ashkani-Esfahani, S. (2014). Nanotechnology-Applied Curcumin for Different Diseases Therapy. *BioMed Research International*, 394264.
- Ghosh, P. (2000). Hydrophilic Polymeric Nanoparticles as Drug Carriers. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 37, 273-282.
- Guo, L., Peng, Y., Yao, J., Sui, L., Gu, A. ve Wang, J. (2010). Anticancer Activity and Molecular Mechanism of Resveratrol – Bovine Serum Albumin Nanoparticles on Subcutaneously Implanted Human Primary Ovarian Carcinoma Cells in Nude Mice. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 25, 471-477.
- Guo, W., Li, A., Jia, Z., Yuan, Y., Dai, H. ve Li, H. (2013). Transferrin Modified PEG-PLA-Resveratrol Conjugates: In Vitro and In Vivo Studies for Glioma. *European Journal of Pharmacology*, 718, 41-47.
- Irimie, A.I., Sonea, L., Jurj, A., Mehterov, N., Zimta, A.A., Budisan, L., Braicu, C. ve Berindan-Neagoe, I. (2017). Future Trends and Emerging Issues for Nanodelivery Systems in Oral and Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 4593-4606.
- Jung, K.H., Lee, J.H., Park, J.W., Quach, C.H.T., Moon, S.H., Cho, Y.S. ve Lee, K.H. (2015). Resveratrol-Loaded Polymeric Nanoparticles Suppress Glucose Metabolism and Tumor Growth In Vitro and In Vivo. *International Journal of Pharmaceutics*, 478, 251-257.
- Khalili-Tanha, G. ve Moghbeli, M. (2021). Long Non-Coding RNAs as the Critical Regulators of Doxorubicin Resistance in Tumor Cells. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 26(1), 39.
- Khan, J., Khan, M.Z., Ma, Y., Meng, Y., Mushtaq, A., Shen, Q. ve Xue, Y. (2022). Overview of the Composition of Whole Grains' Phenolic Acids and Dietary Fibre and Their Effect on Chronic Non-Communicable Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 3042.
- Lee, H.Y., Jeong, Y.I., Kim, E.J., Lee, K.D., Choi, S.H., Kim, Y.J., Kim, D.H. ve Choi, K.C. (2015). Preparation of Caffeic Acid Phenethyl Ester-Incorporated Nanoparticles and Their Biological Activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 144-154.

- Li, Z., Jiang, H., Xu, C. ve Gu, L. (2015). A Review: Using Nanoparticles to Enhance Absorption and Bioavailability of Phenolic Phytochemicals. *Food Hydrocolloids*, 43, 153-164.
- Loureiro, J.A., Andrade, S., Duarte, A., Neves, A.R., Queiroz, J.F., Nunes, C., Sevin, E., Fenart, L., Gosselet, F., Coelho, M.A. ve Pereira, M.C. (2017). Resveratrol and Grape Extract-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(2), 277.
- Maleki Dana, P., Sadoughi, F., Asemi Z. ve Yousefi, B. (2022). The Role of Polyphenols in Overcoming Cancer Drug Resistance: A Comprehensive Review. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 27, 1.
- Mukherjee, S., Ray, S. ve Thakur, R.S. (2009). Solid Lipid Nanoparticles: A Modern Formulation Approach in Drug Delivery System. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71 (4), 349-358.
- Murthy, K.N.C., Monika, P., Jayaprakasha, G.K. ve Patil, B.S. (2018). Nanoencapsulation: An Advanced Nanotechnological Approach to Enhance the Biological Efficacy of Curcumin. *Advances in Plant Phenolics: From Chemistry to Human Health*, 21, 383-405.
- Nagavarma, B., Yadav, H.K., Ayaz, A., Vasudha, L. ve Shivakumar, H. (2012). Different Techniques for Preparation of Polymeric Nanoparticles-A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5, 16-23.
- Parashar, P., Rathor, M., Dwivedi, M. ve Saraf, S. (2018). Hyaluronic Acid Decorated Naringenin Nanoparticles: Appraisal of Chemopreventive and Curative Potential for Lung Cancer. *Pharmaceutics*, 10, 33.
- Rahaiee, S., Assadpour, E., Esfanjani, A.F., Silva, A.S. ve Jafari, S.M. (2020). Application of Nano/Microencapsulated Phenolic Compounds Against Cancer. *Advances in Colloid and Interface Science*, 279, 102153.
- Rasheed, H., Shehzad, M., Rabail, R., Kowalczewski, P.Ł., Kidoń, M., Jeżowski, P., Ranjha, M.M.A.N., Rakha, A., Din, A. ve Aadil, R.M. (2022). Delving into the Nutraceutical Benefits of Purple Carrot Against Metabolic Syndrome and Cancer: A review. *Applied Sciences*, 12, 3170.
- Rezaei, A., Varshosaz, J., Fesharaki, M., Farhang, A. ve Jafari, S.M. (2019). Improving the Solubility and In Vitro Cytotoxicity (Anticancer Activity) of Ferulic Acid by Loading It into Cyclodextrin Nanosponges. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 4589-4599.
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S.Y., Sood, A.K. ve Hua, S. (2015). Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 286.

- Shishir, M.R.I., Xie, L., Sun, C., Zheng, X. ve Chen, W. (2018). Advances in Micro and Nano-Encapsulation of Bioactive Compounds Using Biopolymer and Lipid-Based Transporters. *Trends in Food Science & Technology*, 78, 34-60.
- Squillaro, T., Cimini, A., Peluso, G., Giordano, A. ve Melone, M. (2018). Nano-Delivery Systems for Encapsulation of Dietary Polyphenols: An Experimental Approach for Neurodegenerative Diseases and Brain Tumors. *Biochemical pharmacology*, 154, 303-317.
- Temiz, M.A., Okumuş, E., Yaman, T. ve Keleş, Ö.F. (2021). Mixture of Leaf and Flower Extract of *Prunus spinosa* L. Alleviates Hyperglycemia and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *South African Journal of Botany*, 141, 145-151.
- Trindade, L.R., Silva, D.V.T., Baião D.S. ve Paschoalin V.M.F. (2021). Increasing the Power of Polyphenols through Nanoencapsulation for Adjuvant Therapy Against Cardiovascular Diseases. *Molecules*, 26, 4621.
- Wang, W., Zhang, L., Le, Y., Chen, J.F., Wang, J. ve Yun, J. (2016). Synergistic effect of PEGylated resveratrol on delivery of anticancer drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 498, 134-141.
- Wilhelm, S., Tavares, A.J., Dai, Q., Ohta, S., Audet, J., Dvorak H. F. ve Chan, W.C.W. (2016). Analysis of Nanoparticle Delivery to Tumours. *Nature Reviews Materials*, 16014, 1-12.
- Xie, J., Yang, Z., Zhou, C., Zhu, J., Lee, R. J. ve Teng, L. (2016). Nanotechnology for the Delivery of Phytochemicals in Cancer Therapy. *Biotechnology Advances*, 34(4), 343-353.
- Yang, Y., Jin, P., Zhang, X., Ravichandran, N., Ying, H, Yu, C., Ying, H., Xu, Y., Yin, J., Wang, K., Wu, M. ve Du, Q. (2017). New Epigallocatechin Gallate (EGCG) Nanocomplexes Co-Assembled with 3-mercapto-1-hexanol and β -lactoglobulin for Improvement of Antitumor Activity. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 13, 805-814.
- Zaman, M.S., Chauhan, N., Yallapu, M.M., Gara, R.K., Maher, D.M., Kumari, S., Sikander, M., Khan, S., Zafar, N., Jaggi, M. ve Chauhan, S.C. (2016). Curcumin Nanoformulation for Cervical Cancer Treatment. *Scientific Reports*, 6, 20051.
- Zhou, H., Sun, X., Zhang, L., Zhang, P., Li, J. ve Liu, Y.N. (2012). Fabrication of Biopolymeric Complex Coacervation Coremicelles for Efficient Tea Polyphenol Delivery Via a Green Process. *Langmuir*, 28, 14553-14561.