

# Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi



## Orijinal Makale / Original Article

- The Incidence of Pericolonic Tumor Deposits in Colorectal Cancer  
*Kolorektal Kanserlerde Perikolonik Tümör Depozitlerinin Sıklığı*
- Daptomisin ve Bazı Antibiyotiklerin Kan ve Yara Kültürlerinden İzole Edilen Stafilokok Suşlarına Karşı In Vitro Etkinliğinin Araştırılması  
*Investigation of In Vitro Activity of Daptomycin and Some Antibiotics against Staphylococcus Strains Isolated from Blood and Wound Cultures*
- Thiol/Disulphide Homeostasis and Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder  
*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Tiyo/ Disülfid Dengesi ve Oksidatif Stres Parametreleri*
- Phenomenology and Psychiatric Comorbidity in Pediatric Bipolar Disorder  
*Pediyatrik Bipolar Bozuklukta Fenomenolojik Özellikler ve Psikiyatrik Komorbidite*
- The Effect of Rapamycin on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats: An Electrophysiological Study  
*Rapamisinin Sıçanlarda Penisilinle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi: Bir Elektrofizyolojik Çalışma*
- Hemşirelerin Malpraktis ile İlgili Algı, Tutum ve Davranışları  
*Nurses' Perception, Attitudes and Behaviors Concerning Malpractice*

## Olgu / Case

- Netherton Sendromu ve Mental Retardasyon Birlikteliği  
*Netherton Syndrome with Mental Retardation*
- Sol Ana Koroner Arter Çıkış Anomalisi Olan Hasta  
*A Patient with an Anomalous Origin of the Left Main Coronary Artery*

## Derleme / Review

- İnsan Üzerindeki Deneyler ve İlgili Etik-Yasal Metinler  
*Human Experimentation and the Relevant Ethicolegal Texts*
- Primer Dismenorede Tedavi Yaklaşımları  
*Treatment Modalities in Primary Dysmenorrhea*



# *Anadolu Kliniği*

*Tıp Bilimleri Dergisi*

**Anatolian Clinic**  
The Journal of Medical Sciences

.....  
Eylül 2016; Cilt 21, Sayı 3  
September 2016; Volume 21, Issue 3

#### Sahibi / Ownership

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı  
adına  
Ahmet Özdemir

#### Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan

#### Başeditör / Editor-in-Chief

Handan Ankaralı

#### Editörler Kurulu / Editorial Board

Hakan Ertin  
Seyit Ankaralı  
Mahmut Gümüş  
Nusret Akpolat

#### Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

Mustafa Kemal Temel

#### Yayın Kurulu / Publication Committee

İbrahim Yıldırım  
İlhan İlkılıç  
Mehmet Okka  
Şükrü Öksüz  
Mehmet Araslı  
İlker İnanç Balkan  
Mustafa Doğan  
Mustafa Kemal Temel  
Hasan Demirhan  
Enes Karabulut

#### Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

#### Baskı-Cilt / Printing-Binding

Üçer Matbaacılık Ltd. Şti.  
☎ 0212 429 4001

#### İletişim / Contact

Hasekisultan Mh. Küçük mühendis Sk. 7  
Fatih/İstanbul

☎ 0212 588 2545 ☎ 0533 668 0911 ☎ 0212 632 8579

🌐 dergipark.ulakbim.gov.tr/anadoluklin

✉ anadoluklinigi@gmail.com

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Hakemli bir dergidir.

Yılda üç kez (Ocak, Mayıs ve Eylül aylarında)  
basılı ve elektronik olarak yayımlanır.

Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Dergide yer alan yazılardan yazarları mesuldür.

© Yayın hakları yayıncıya aittir.

Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

Türkiye Atıf Dizini ve Google Akademik  
indekslerinde taranmaktadır.

Derginin eski adı: Anadolu Kliniği (1933-1954)

Derginin kısa adı: Anadolu Klin / Anatol Clin



## Editörlerden,

Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri dergimizin 21. cilt, 3. sayısı ile yeniden karşınızdayız. 21. cildin bir ve ikinci sayılarının her birinde 11'er adet bilimsel yazıyı siz değerli okuyucularımıza ulaştırmıştık. İkinci sayının basımını takiben 2 Mayıs 2016 tarihinde, dergimizin ilk basıldığı matbaanın bulunduğu Konya şehrimizde, Selçuk Üniversitesi ev sahipliğinde Hayat Vakfı Konya Şubesi'nin açılışını ve Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri dergimizin tanıtım toplantısını Dr. Sare Davutoğlu Hanımefendi'nin teşripleriyle gerçekleştirdik. Dergimizin tanıtımı için önemli olan bu gibi etkinlikleri Anadolu'nun diğer şehirlerinde de sürdürmeyi planlıyoruz.

Şu an itibariyle Türkiye Atıf Dizini ve Google Akademik dizinde indekslenen dergimiz, aynı zamanda bu sayıyla birlikte uluslararası hakemli dergi statüsüne sahip olmuştur. Bunun yanı sıra 21. cilt birinci ve ikinci sayılardaki yazılar da dahil olmak üzere tüm yazılara DOI numarası atanmış olacaktır. Her yeni sayımızla birlikte sizlere daha kaliteli bir bilimsel dergi sunmak amacıyla yoğun çabalarımız devam etmektedir. Bu amaçla dergimizde yayımlanacak olan yazılarda dil kullanımı ile ilgili aşağıdaki hususlara da dikkat çekmek isteriz:

Kayıtsız şartsız geçerli olacak kurallardansa duruma göre esneyebilecek kurallar koymak her zaman daha iyidir.

Örneğin, yazarken her sözcük için mutlaka öz Türkçe bir karşılık kullanılabilir; zira yaygınlık ve anlaşılabilirlik da oldukça önemli birer etmendir. Bununla birlikte, iki alternatif de sık kullanılmakta ve kolayca anlaşılabilir ise, Türkçe olan yeğlenmelidir; örneğin "faktör" yerine "etmen," "tercih etmek" yerine "yeğlemek" gibi. Ama bunun istisnaları olabilir, örneğin "hasta tercihleri" demenin "hasta yeğlemeleri" gibi tuhaf bir söz etmekten yeğ oluşu gibi.

Anadolu Kliniği'ne gönderilecek yazılarda bilimsel terimlerin yazımı ve genel imla konusunda TDK'nin kural ve sözlükleri (TDK Büyük Türkçe Sözlük; TDK Yazım Kılavuzu; TDK Bilim ve Sanat Terimleri Sözlüğü) esas alınmalıdır. TDK sözlüklerinde dilimize girmiş olan Batı kökenli yabancı sözcüklerin yazımında genellikle bunların (İngilizcesinin ya da Latincesinin değil) Fransızcasının okunuşunun esas alındığı görülür, örneğin "laboratuvar," "derivasyon," "enfeksiyöz." Ama bunun da istisnaları vardır: Beden bölümlerine dair anatomi terimlerinde (ör. *os trigonum*), binominal nomenklatürle ilgili biyoloji terimlerinde (ör. *Streptococcus pneumoniae*) Latince orijinaler italik harflerle; dilimizde seyrek anılan özel adlarda yine orijinal dildeki sözcükler (ör. Seattle, Churchill) düz harflerle kullanılmalıdır (istisna içinde istisna olarak, bu sonuncusu dilimizde yerleşik bir karşılık bulmuş olan özel adlar için geçerli değildir, örneğin "Moscow" değil "Moskova," "Pastuer" değil "Pastör" olmalıdır).

2016 yılı sayılarımızda dergimize katkıda bulunan hakemlerin listesi, Ocak 2017 tarihli bir sonraki sayımızda yayımlanacaktır. Dergimizle ilgili her türlü bilgiye internet adresimizden ulaşılabilir: <http://hsv.dergipark.gov.tr/anadoluklin>

Saygılarımızla.

# İÇİNDEKİLER/CONTENTS

## ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- 169** The Incidence of Pericolonic Tumor Deposits in Colorectal Cancer  
*Kolorektal Kanselerde Perikolonik Tümör Depozitlerinin Sıklığı*  
Orhan Alimoglu, Tunc Eren, Kerem Tolan, Ali Kilic, Tamador Shamaileh, Gurhan Bas
- 173** Daptomisin ve Bazı Antibiyotiklerin Kan ve Yara Kültürlerinden İzole Edilen Stafilokok Suşlarına Karşı In Vitro Etkinliğinin Araştırılması  
*Investigation of In Vitro Activity of Daptomycin and Some Antibiotics against Staphylococcus Strains Isolated from Blood and Wound Cultures*  
Mustafa Güzel, Doğan Akdoğan
- 179** Thiol/Disulphide Homeostasis and Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder  
*Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Stres Parametreleri*  
Vahdet Gormez, A. Cahid Orenç, Omer Faruk Ozer, Selcuk Uzuner, Sehabettin Selek
- 187** Phenomenology and Psychiatric Comorbidity in Pediatric Bipolar Disorder  
*Pediyatrik Bipolar Bozuklukta Fenomenolojik Özellikler ve Psikiyatrik Komorbidite*  
Murat Coskun, Salih Zoroglu
- 197** The Effect of Rapamycin on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats: An Electrophysiological Study  
*Rapamisin'in Siçanlarda Penisilinle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi: Bir Elektrofizyolojik Çalışma*  
Seyit Ankarali, Ersin Beyazcicek, Handan Ankarali, Serif Demir
- 207** Hemşirelerin Malpraktis ile İlgili Algı, Tutum ve Davranışları  
*Nurses' Perception, Attitudes and Behaviors Concerning Malpractice*  
Çağla Yiğitbaş, Hatice Oğuzhan, Bahadır Tercan, Aliye Bulut, Aziz Bulut

## OLGU / CASE

- 215** Netherton Sendromu ve Mental Retardasyon Birlikteliği  
*Netherton Syndrome with Mental Retardation*  
Dilşad Yıldız Miniksar
- 219** Sol Ana Koroner Arter Çıkış Anomalisi Olan Hasta  
*A Patient with an Anomalous Origin of the Left Main Coronary Artery*  
Mustafa Duran, Sani Murat

## DERLEME / REVIEW

- 223** İnsan Üzerindeki Deneyler ve İlgili Etik–Yasal Metinler  
*Human Experimentation and the Relevant Ethicolegal Texts*  
Hakan Ertin, M. Kemal Temel
- 235** Primer Dismenorede Tedavi Yaklaşımları  
*Treatment Modalities in Primary Dysmenorrhea*  
Ayşe Topcu Akduman, Oya Çimen Budur

**ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU / INTERNATIONAL ADVISORY BOARD**

Elisabeth S.-Thiessen	Geriatrics	Germany
Moaath Mousa Alsmady	General Surgery	Jordan
Münire Gündoğan	Radiology	Canada
Ramesh Daggubati	Cardiology	USA
Talat Mesud Yelbuz	Pediatric Cardiology	Saudi Arabia
Yasser El Sayed	Pediatrics	Canada

**DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD**

Abdurrahman Coşkun	Biyokimya	İstanbul
Adem Akçakaya	Genel Cerrahi	İstanbul
Ahmet Salduz	Ortopedi ve Travmatoloji	İstanbul
Ali İhsan Taşçı	Üroloji	İstanbul
Ali Nihat Annakkaya	Göğüs hastalıkları	Düzce
Bülent Zülfiyar	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul
Bünyamin Şahin	Anatomi	Samsun
Cansel Özmen	Biyokimya	Tokat
Cumali Karatoprak	İç Hastalıkları	İstanbul
Davut Akduman	KBB	Düzce
Elif Vatanoğlu	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul
Erim Gülcan	İç Hastalıkları	Kütahya
Ercan Abay	Psikiyatri	İstanbul
Erol Ayaz	Parazitoloji	Bolu
Ertan Kervancıoğlu	Tıbbi Genetik	İstanbul
Ethem Güneren	Plastik, Rek. ve Estetik Cerrahi	İstanbul
Fahri Ovalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul
Hanifi Soyulu	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Samsun
Hasan Hüseyin Kozak	Nöroloji	Konya
İhsan Boyacı	İç Hastalıkları	İstanbul
İlhan Geçit	Üroloji	Ankara
İnci Kara	Anestezi ve Reanimasyon	Konya
Kudret Doğru	Anestezi ve Reanimasyon	Kayseri
M. İhsan Karaman	Üroloji	İstanbul
M. Sait Keleş	Biyokimya	Erzurum
Medaim Yanık	Psikiyatri	İstanbul
Mehmet Ak	Psikiyatri	Konya
Mehmet Küçüköner	Tıbbi Onkoloji	Diyarbakır
Mehmet Yıldırım	Fizyoloji	Trabzon
Mehmet Ali Sungur	Biyostatistik	Düzce
Mehmet Akif Kaygusuz	Ortopedi ve Travmatoloji	İstanbul
Metin Kaplan	Beyin ve Sinir Cerrahisi	Elazığ

Murad Atmaca	Psikiyatri	Elazığ
Murat Coşkun	Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi	İstanbul
Mustafa Duran	Kardiyoloji	Ankara
Murat Kabaklıođlu	Çocuk Cerrahisi	Düzce
Murat Kaya	Göz Hastalıkları	Düzce
Murat Sezer	Göğüs Hastalıkları	İstanbul
Mustafa Samastı	Mikrobiyoloji	İstanbul
Mustafa Şahin	Genel Cerrahi	Konya
Mustafa Yasin Selçuk	Aile Hekimliği	Samsun
Mustafa Yıldırım	Enfeksiyon Hastalıkları	Düzce
Nesrin Çobanođlu	Tıp Tarihi ve Etik	Ankara
Nida Taşçılar	Nöroloji	İstanbul
Nil Sarı	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul
Nuran Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul
Okay Güven Karaca	Kalp ve Damar Cerrahisi	Düzce
Orhan Alimođlu	Genel Cerrahi	İstanbul
Osman Günay	Halk Sağlığı	Kayseri
Osman Hayran	Halk Sağlığı	İstanbul
Papatya Keleş	Anatomi	Erzurum
Perihan Torun	Halk Sağlığı	İstanbul
Polat Durukan	Acil Tıp	Kayseri
Ramazan Akdemir	Kardiyoloji	Sakarya
Ramazan Özdemir	Kardiyoloji	Malatya
Recep Öztürk	Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mikr.	İstanbul
Sani Namık Murat	Kardiyoloji	Ankara
Sedat Akbaş	Anestezi ve Reanimasyon	Malatya
Serdar Çolakođlu	Anatomi	Düzce
Serpil Yazgan	Göz Hastalıkları	Zonguldak
Seyfullah Oktay Arslan	Farmakoloji	Ankara
Sezai Yılmaz	Genel Cerrahi	Malatya
Sinan Canan	Fizyoloji	İstanbul
Süleyman Kaplan	Histoloji ve Embriyoloji	Samsun
Şengül Cangür	Biyoistatistik	Düzce
Talat Ayyıldız	İç Hastalıkları	Samsun
Temel Tombul	Nöroloji	Van
Tevfik Sabuncu	İç Hastalıkları	Şanlıurfa
Vural Kavuncu	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Afyon
Yalçın Büyük	Adli Tıp	İstanbul
Yunus Karakoç	Biyofizik	Malatya
Zafer Özmen	Radyoloji	Tokat
Zekeriya Tosun	Plastik, Rek. ve Estetik Cerrahi	Konya

# The Incidence of Pericolonic Tumor Deposits in Colorectal Cancer

## Kolorektal Kanselerde Perikolonik Tümör Depozitlerinin Sıklığı

### Özet

**Amaç:** Güncel olarak, hastalar arasında prognostik farklılıkları değerlendirmek için Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer—AJCC) tarafından geliştirilen Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) Evreleme Sistemi kullanılmaktadır. Amacımız kolorektal kanser nedeniyle ameliyat olan hastalarda perikolonik tümör depozitlerinin görülme sıklığını değerlendirmek ve tümör evreleri ile ilişkisini göstermektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Kolorektal kanser için cerrahi rezeksiyon yapılan toplam 190 hastanın patolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Evreleme, Amerikan Kanser Ortak Komitesi kanser evreleme kılavuzunun yedinci edisyonuna uygun olarak gerçekleştirildi.

**Bulgular:** 190 kolorektal kanserli hastanın 30'unda (%15,8) perikolonik tümör depoziti saptandı. Patoloji sonuçlarına göre hastaların %66,6'sı T3, %46,6'sı ise N1c evresinde idi. Ayrıca %56,6 olgu Evre IIIB olarak rapor edildi.

**Tartışma ve Sonuç:** Lenf nodu tutulumunun diğer kanıtları yok ise perikolonik tümör depozitlerinin varlığı hastalığın Evre II'den Evre III'e yeniden sınıflandırılmasını sağlar. Evre III'teki hastalarda adjuvan tedavi gerekmesi nedeniyle tümör depozitlerinin varlığından dolayı ortaya çıkan üst evreye kayma önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** kolorektal kanser; cerrahi; tümör depozitleri; insidans; evreleme

### Abstract

**Aim:** Currently, the primary method for assessing the prognostic differences among patients is the tumor-node-metastasis (TNM) staging system developed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Our aim was to evaluate the incidence of the presence of pericolonic tumor deposits in patients operated on for colorectal cancer, and to demonstrate its relation with tumor stages.

**Materials and Methods:** The pathological findings of a total number of 190 patients who underwent surgical resections for colorectal cancer were evaluated retrospectively. Staging was carried out according to the 7th edition of the AJCC staging manual.

**Results:** Among all 190 colorectal cancer patients, a total of 30 (15.8%) patients were detected to harbor pericolonic tumor deposits. In the final pathology reports, 66.6% of the patients were reported as T3, and 46.6% were reported as N1c. Thus, 56.6% of the patients were reported as Stage IIIB.

**Discussion and Conclusion:** In the absence of other evidence of lymph node involvement, the presence of pericolonic tumor deposits results in the reclassification of the disease from Stage II to Stage III. The fact that Stage III disease necessitates adjuvant treatment puts forth an emphasis on the importance of upstaging due to the presence of tumor deposits.

**Keywords:** colorectal cancer; surgery; tumor deposits; incidence; staging

Orhan Alimoglu<sup>1</sup>, Tunc Eren<sup>1</sup>,  
Kerem Tolan<sup>2</sup>, Ali Kılıç<sup>2</sup>,  
Tamador Shamaileh<sup>3</sup>,  
Gurhan Bas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Istanbul Medeniyet University, School of Medicine, Department of General Surgery

<sup>2</sup> Istanbul Umraniye Training & Research Hospital, Department of General Surgery

<sup>3</sup> The University of Jordan, School of Medicine, Department of General Surgery

Geliş Tarihi /Received : 14.12.2015  
Kabul Tarihi /Accepted: 12.05.2016

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Orhan Alimoglu, MD, Prof.

Istanbul Medeniyet University,  
Goztepe Training & Research Hospital,  
Dr. Erkin Street, Goztepe, Kadikoy,  
34730 Istanbul / Turkey  
E-mail: orhan.alimoglu@medeniyet.edu.tr



## INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide and accounts for 10% of all new cancer diagnoses (1). Currently, the primary method for assessing the prognostic differences among patients is the “Tumor-Node-Metastasis (TNM) Staging System”, developed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (UICC) (2). The treatment modalities, and decisions are based on this classification. Pericolonic Tumor Deposits (PTDs) are found in the pericolonic and rectal mesenteric adipose tissue around primary colorectal cancer mass lesions. Tumor deposits (TDs) in the pericolonic and mesorectal fat have been recognized since 1935, when they were first attributed to vascular invasion (3). These lesions are palpable and grossly similar to small lymph nodes. The microscopic features of PTDs are that they are discontinuous adenocarcinoma foci found in the fibroadipose and desmoplastic tissues not associated with a lymph node (4). Before TNM5, which was the 5<sup>th</sup> edition published in 1997, pericolonic and perirectal isolated TDs were not classified as positive lymph nodes, regardless of their size and shape, but were classified in the pathological tumor (T) category as pT3 (5). In TNM5, the “3 mm rule” was introduced, which states that any mesocolic or mesorectal tumor deposit of 3 mm in size or more should be considered as an involved lymph node (6). In the absence of other evidences of lymph node involvement, this rule resulted in the reclassification of the disease from Stage II, for which adjuvant treatment is not indicated routinely, to Stage III, for which it is. However, the “3 mm rule” was not introduced on the basis of trial data, but on the basis of unsubstantiated, unpublished work (7). In TNM6, the current edition that was published in 2002, the “3 mm rule” was withdrawn. In this edition, the TDs without any evidence of a residual lymph node is classified in the pathological node (N) category when the nodule has the “form and the smooth contour of a lymph node” (8). This contour rule also lacks support from clinical evidence. When it comes to the incidence of PTDs, there are only single-center studies reported, and the percentages vary from 4.5% to 45% of cases for rectal cancer, and from 17.6% to 25.5% for colon cancer (9,10). Our aim was to evaluate the incidence of the presence of

TDs in patients operated on for colorectal cancer, and to demonstrate its relation with tumor stages.

---

## MATERIALS AND METHODS

A total number of 190 patients having undergone surgical resections for colorectal cancer (CRC) between 2010 and 2013 were retrospectively evaluated. The information for each patient revealing the date of birth, date of surgery, elective or emergency surgery (because of the possibility of bowel obstruction and/or perforation), location of the primary tumor (caecum, ascending colon, transverse colon, descending colon, sigmoid colon, rectosigmoid colon, rectum) were recorded as demographic and surgical parameters. Information on pathological variables was obtained from the histopathology reports. Tumor stage was classified according to the 7<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) colon and rectum cancer staging system. Data revealing the tumor size, tumor and nodal stage, number of total nodes examined, presence of isolated TDs were also recorded as pathological parameters.

---

## RESULTS

Among all 190 CRC patients, a total of 30 (15.8%) patients were detected to harbor TDs. 18 of these patients were women (60%), whereas 12 were men (40%), and the mean age was calculated to be 52.6 (range: 38–89) (Table 1). When the types of the tumors were classified according to their locations in the colon, it was found that 11 of them were in the sigmoid colon, 6 in the rectum, 7 in the rectosigmoid colon, 4 in the caecum, 1 in the ascending colon, and 1 in the splenic flexure. A total of 654 lymph nodes were harvested in the operations, and were reported at the final pathology reports. One hundred and thirty-six lymph nodes were detected to be metastatic in the specimens. The mean number of harvested lymph nodes per patient was 21.86 (range: 12–63). In concern of the final pathology reports, 66.6% of the patients were reported as T3, and 46.6% were reported as N1c. Of the patients 56.6% were reported as Stage IIIB according to the 7<sup>th</sup> edition of the AJCC (Table 1).

**Table 1.** Demographics and pathological stages according to the AJCC, 7th edition

Demographic Data		
Age	(mean)	52.6 (range: 38–89)
	Female	60% (n=18)
Gender	Male	40% (n=12)
Pathological stages (AJCC 7th edition)		
Stage	n	
III A	1	
III B	17	
III C	6	
IV A	4	
IV B	2	

## DISCUSSION AND CONCLUSION

One can speculate about the origin of tumor deposits (TDs). They might be derived from the growing primary tumor, or along the lymphatic or vascular structures or nerves. Some TDs may be lymph node metastases, in which the pre-existing node is no longer recognizable. Strong correlations have been demonstrated between the presence or number of TDs and intramural vascular invasion, extramural vascular invasion, perineural invasion, lymphatic invasion and lymph node metastases (11). Ueno et al. demonstrated that the incidence of TDs is higher in cases with extracapsular growth of lymph node metastases, compared with cases with lymph node metastases with an intact capsule (12). In 1935, Gabriel et al. noted the existence of PTDs for the first time, and concluded that these structures form as a result of vascular tumoral dissemination (3). The microscopic features of PTDs show that they are discontinuous adenocarcinoma found in the fibroadipose and desmoplastic tissues not associated with a lymph node (4). Some authors suggested that the number and diameter of the TDs are highly associated with the survival of the patients (13). As well known, the overall and disease-free survival rates of the patients are in close relation with the stage of the disease. In the absence of other evidence of lymph node involvement, the presence of TDs results in the reclassification of the disease from Stage II to Stage III, and this upstaging brings up the indication for adjuvant treatment. In their study of 870 CRC pa-

tients, Belt et al. reported that because of the high risk of disease recurrence, all node-negative Stage II patients with isolated TDs, regardless of size and shape, should be classified as Stage III, for whom adjuvant chemotherapy should be considered (14). Harrison et al. reported that the presence of PTDs is an independent predictor for survival in patients with caecal and ascending colon adenocarcinoma (9). When it comes to the incidence of PTDs, the percentages vary from 4.5% to 45% of cases in the rectum, and from 17.6% to 25.5% in the colon (9,10). In our study, the tumor deposit incidence was found to be 15%. Strong correlations have been demonstrated between the presence and number of TDs and intramural vascular invasion, extramural vascular invasion, perineural invasion, lymphatic invasion and lymph node metastases (11). Ueno et al. demonstrated that the incidence of TDs was higher in cases with extracapsular growth of the lymph node metastases, compared with cases having metastatic lymph nodes with an intact capsule (12). Our low number of cases, and not having long term results in concern of survival, constitute the drawbacks of our study. The follow-ups of the patients will be continued in the following 5 years in order to evaluate the long-term results to find out the prognostic effects of the presence of TDs in colorectal cancer.

In the absence of other evidence of lymph node involvement, the presence of pericolonic tumor deposits results in the reclassification of the disease from Stage II to Stage III. The fact that Stage III disease necessitates adjuvant treatment, puts forth an emphasis on the importance of upstaging due to the presence of tumor deposits. Further studies are needed to investigate the significance of this entity, and its prognostic effects in colorectal cancer patients.

## REFERENCES

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505–27.
2. American Joint Committee on Cancer. *Manual for Staging of Cancer.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
3. Gabriel WB, Dukes CE, Bussy HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg.* 1935;23(90):395–413.
4. Jass JR, Morson BC. Reporting colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 1987;40:1016–23.

5. Hermanek P, Sobin LH, International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1987.
6. Sobin LH, Wittekind CH. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumors, 5th ed. New York: Wiley-Liss Publications; 1997.
7. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology*. 2007;51(2):141–9.
8. Sobin LH, Wittekind CH, International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumors, 6th ed. New York: Wiley-Liss Publications; 2002.
9. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander ZR. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol*. 1994;25(5):498–505.
10. Tateishi S, Arima S, Futami K, Kawahara K, Tachikawa D, Naritomi K, et al. A clinicopathological investigation of “tumor nodules” in colorectal cancer. *Surg Today*. 2005;35(5):377–84.
11. Prabhudesai A, Arif S, Finlayson CJ, Kumar D. Impact of microscopic extranodal tumor deposits on the outcome of patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(11):1531–37.
12. Ueno H, Mochizuki H, Tamakuma S. Prognostic significance of extranodal microscopic foci discontinuous with primary lesion in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):55–61.
13. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today*. 1997;27(7):617–22.
14. Belt EJ, van Stijn MF, Bril H, de Lange-de Klerk ES, Meijer GA, Meijer S, et al. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3203–11.

# Daptomisin ve Bazı Antibiyotiklerin Kan ve Yara Kültürlerinden İzole Edilen Stafilokok Suşlarına Karşı *In Vitro* Etkinliğinin Araştırılması

## *Investigation of In Vitro Activity of Daptomycin and Some Antibiotics against Staphylococcus Strains Isolated from Blood and Wound Cultures*

### Özet

**Amaç:** Bir 13-üyeli aminoasit siklik lipopeptit olan daptomisin özellikle Gram-pozitif bakterilerin tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş olan yeni bir antibiyotiktir. Bu çalışmada kan ve yara kültürlerinden izole edilen stafilokok suşlarının daptomisine duyarlılığını ve diğer bazı antibiyotiklere direnç oranlarını belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada çeşitli servis ve polikliniklerden gönderilen otuz metisiline dirençli (*methicillin-resistant*) *S. aureus* (MRSA), yetmiş metisiline duyarlı (*methicillin-susceptible*) *S. aureus* (MSSA), elli metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) ve elli metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok (MSKNS) suşunun daptomisin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK), antibiyotik gradient test yöntemiyle araştırılmış ve diğer bazı antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Daptomisin, vankomisin ve linezolid tüm suşların duyarlı olduğu tespit edilmiştir. MRSA, MSSA ve MSKNS suşları için daptomisin MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerleri 0,064/0,094 µg/ml, MRKNS suşları için ise MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerleri 0,094/0,25 µg/ml olarak bulunmuştur.

**Tartışma ve Sonuç:** Daptomisin MİK değerlerinin uygulanabilir değerlerde saptanmış olması, kliniklerde glikopeptitlere ve linezolidde alternatif olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir. Uygun kullanımının sağlanması ile de direnç gelişiminin önlenmesi sağlanabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** daptomisin; duyarlılık; linezolid; *Staphylococcus aureus*

### Abstract

**Aim:** Daptomycin is a 13-member amino-acid cyclic lipopeptide and a new antibiotic that has been developed especially for use in the treatment of Gram-positive bacteria. In this study we aimed to determine the level of susceptibility to daptomycin and resistance to some other antibiotics of *Staphylococcus* strains isolated from blood and wound cultures.

**Materials and Methods:** In this study, the minimal inhibitory concentration (MIC) for daptomycin of thirty methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), seventy methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), fifty methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS) and fifty methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS) that were sent from various clinics was evaluated by the methods of antibiotic gradient and other antimicrobial susceptibility testing.

**Results:** All of the strains were found susceptible to daptomycin, vancomycin, and linezolid. Daptomycin MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> values for the MRSA, MSCNS and MSSA strains were found to be 0.064/0.094 µg/ml and MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> values for the MRCNS strains 0.094/0.25 µg/ml.

**Discussion and Conclusion:** The finding that daptomycin MIC values are in the applicable interval suggests that daptomycin can be used as an alternative to glycopeptides and linezolid in the clinic. Development of resistance is preventable when its appropriate use is ensured.

**Keywords:** daptomycin; susceptibility; linezolid; *Staphylococcus aureus*

Mustafa Güzel, Doğan Akdoğan

<sup>1</sup> Sofya Üniversitesi "Sv. Kliment Ohridski" Biyoloji Fakültesi  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Sofya/Bulgaristan

<sup>2</sup> 29 Mayıs Devlet Hastanesi  
Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Geliş Tarihi /Received : 16.06.2016  
Kabul Tarihi /Accepted: 31.07.2016

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Dr. Mustafa Güzel  
Sofya Üniversitesi "Sv. Kliment Ohridski"  
Biyoloji Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim  
Dalı Sofya/Bulgaristan  
E-mail: dr.mustafaguzal@hotmail.com

## GİRİŞ

Stafilokoklar genellikle deri ve mukozaların normal flora bakterileri olup fırsatçı enfeksiyonlarla karışımıza çıkabilmektedir (1). Günümüzde antibiyotik direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle yeni antibiyotiklere olan gereksinim de artmaktadır. Tigesiklin, linezolid, kinupristin-dalfopristin gibi antibiyotiklerin yanı sıra daptomisin de Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilen yeni seçenekler arasında yer almaktadır (2). Daptomisin, *Streptomyces roseosporus* tarafından doğal olarak üretilen 13 üyeli aminoasit siklik lipopeptittir. Gram-pozitif bakterilerin duvarındaki lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar oluşturmakta, böylece bakteri membranının sentezini bloke ederek etki göstermektedir (3). Dirençli stafilocok, enterokok ve streptokoklara karşı etkinliği bulunan daptomisin, ülkemizdeki klinik kullanım endikasyonları diğer ülkeler ile aynı olup, *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi ve *S. aureus*'a bağlı sağ kalp endokarditi ile komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından oluşmaktadır. Bu nedenle de kan kültürü ve yara kültürlerinden izole edilen stafilocokların daptomisin duyarlılıklarının bilinmesi tedavinin planlanması açısından önemlidir (2). Bu çalışmada kan ve yara kültürlerinden izole edilen stafilocok suşlarının daptomisin duyarlılıklarının otomatize sistem ve antibiyotik gradient testi ile araştırılması ve diğer bazı antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu sayede glikopeptitlere ve linezolide alternatif olabilecek bir antibiyotik olan daptomisin klinik kullanımı teşvik edilmiş olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na Temmuz 2013-Mayıs 2015 tarihleri arasında, çeşitli kliniklerden gönderilen kan ve yara kültürlerinde üreyen 30 metisiline dirençli (*methicillin-resistant*) *S. aureus* (MRSA), 70 metisiline duyarlı (*methicillin-susceptible*) *S. aureus* (MSSA), 50 metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok (MRKNS) ve 50 metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilocok (MSKNS) olmak üzere toplam 200 suş çalışmaya alınmıştır. Suşların 140'ı (%70'i) kan, 70'i (%30'u) ise yara kültürlerinden izole edilmiştir. Steril şartlarda alınıp

BACTEC besiyeri şişelerinde gönderilen kan örnekleri, normal atmosfer koşullarında, 35°C'de BACTEC otomatik kan kültür (Becton Dickinson, ABD) cihazında inkübe edilmiştir. Besiyerleri yedi gün süreyle takip edilmiş ve üreme sinyali veren şişelerden, Gram boyama yapıp, %5 koyun kanlı (Salubris, Türkiye) agara pasajlanarak 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Steril eküvyon çubuklarla alınıp laboratuvara gönderilen yara örnekleri ise %5 koyun kanlı ve EMB (*eosin-methylene blue*) agara (Salubris, Türkiye) yayılarak 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir ve Gram boyama işlemi yapılmıştır. Üreyen mikroorganizmaların tanımlanmasında, konvansiyonel yöntemler (besiyerinde koloni morfolojisi, Gram boyanma özellikleri, katalaz testi, tüpte koagülaz testi) ve Phoenix 100 BD Otomatize Sistem (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) kullanılmıştır. Daptomisin ve vankomisin duyarlılığı antibiyotik gradient test (bioMérieux, Fransa) kullanılarak araştırılmış olup, diğer antibiyotiklerin duyarlılıkları disk difüzyon ve/veya otomatize sistemle (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks) incelenmiştir (4).

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen suşların tamamı daptomisin, linezolid ve vankomisine duyarlı olarak tespit edilmiştir. Ayrıca metisiline duyarlı suşlarda moksifloksasin direnci saptanmamış olup, metisiline dirençli suşlarda da moksifloksasine karşı diğer antibiyotiklerden daha düşük oranda direnç olduğu görülmüştür. Stafilocok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1'de görülmektedir.

Antibiyotik gradient test yöntemiyle belirlenen daptomisin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) MRSA suşları için 0,064 µg/ml ile 0,25 µg/ml; MSSA suşları için 0,023 µg/ml ile 0,25 µg/ml; MRKNS suşları için 0,032 µg/ml ile 0,125 µg/ml; MSKNS suşları için 0,032 µg/ml ile 0,25 µg/ml aralığında saptanmıştır. Ayrıca MRSA, MSSA ve MSKNS suşları için MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerleri 0,064/0,094 µg/ml, MRKNS suşları için ise MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerleri 0,094/0,25 µg/ml olarak bulunmuştur. Stafilocok suşlarının daptomisin MİK değerlerinin dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Stafilokok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları [n (%)]

Antibiyotikler	MRSA n: 30	MSSA n: 70	MRKNS n: 50	MSKNS n: 50
Daptomisin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vankomisin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linezolid	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Penisilin	30(100)	66 (80)	50(100)	42(84)
Eritromisin	16(53)	10(15)	43(86)	22(44)
Klindamisin	9(30)	7(10)	40(60)	8(16)
Siprofloksasin	10(33)	3(5)	39(78)	6(12)
Moksifloksasin	4(13)	0(0)	29(58)	0(0)
Trimetoprim/sülfametoksazol	6(20)	3(5)	23(46)	6(12)
Gentamisin	7(20)	3(5)	27(54)	0(0)
Tetrasiklin	5(17)	15(22)	18(36)	15(30)

## TARTIŞMA

Stafilokok suşları antibiyotiklere hızlı şekilde direnç geliştirdiklerinden tedavi planlanırken mutlaka antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır. 1940'lı yıllarda penisilin G stafilokok enfeksiyonlarında başarıyla kullanılırken günümüzde yüksek oranda direnç görülmektedir (5). Yine 1951'de tüm *S. aureus* suşları eritromisine duyarlı iken günümüzde yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA suşlarında % 57–69 oranında; MSSA suşlarında ise %10–17 oranında eritromisin direnci tespit edilmiştir (6–8). Çalışmamızda da benzer şekilde bu oranlar sırasıyla %53 ve %15 olarak bulunmuştur. Yüksek direnç oranı nedeniyle eritromisinin MRSA suşları kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde çok etkin olmadığı görülmektedir. Kinolonlar stafilokok enfeksiyonlarında tercih edilebilecek antibiyotik gruplarından olup, özellikle 8-metoksifloro-kinolon olan moksifloksasinin komplike ve komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olan patojenlere *in vitro* etkili olduğu bilinmektedir (9,10). Yovel ve ark. tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda göz cerrahisi sonrası gelişebilecek

*S. epidermidis* enfeksiyonuna karşı en etkili profilaksi-nin moksifloksasin ile sağlanabileceğini bildirmişlerdir (11). Yakupoğulları ve ark. moksifloksasin duyarlılığını çeşitli klinik örneklerden izole edilen MRSA suşlarında %45, MSSA suşlarında ise %74 oranında saptamışlardır (12). Çalışmamızda MRSA suşlarının %87'sinin, MSSA suşlarının ise tamamının moksifloksasine duyarlı olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamızda MRKNS suşlarının moksifloksasine direnç oranı %58 olarak tespit edilmiştir. Bu durum özellikle metisiline dirençli suşlarda tedavinin zorluğunu göstermektedir. Antibiyotiklere direnç oranlarındaki bölgesel farklılıkların hastanelerin antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olabileceği de bilinmektedir.

Daptomisin, vankomisine duyarlılığı düşük suşların ortaya çıkmasıyla birlikte kullanımı artan, geniş spektrumlu, siklik lipopeptit yapıda bir antibiyotik olup, *S. aureus*'un etken olduğu komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında günde 4 mg/kg, infektif endokardit ve sepsiste ise günde 6 mg/kg dozlarında kullanılmaktadır (13). Daptomisine direnç mekanizmaları henüz tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, ekspresyonu daptomisine dirençli suşlarda *mfrF*, *ycyG*, *rpoC* ve *rpoB* genlerinde değişiklikler ve *dltABCD* operonunun aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (14). *Çeşitli çalışmalarda daptomisin MİK değeri araştırılarak antibiyotiğin etkinliği değerlendirilmektedir. Aktaş ve ark.* tamamını daptomisine duyarlı buldukları 111 MRSA suşu için  $MİK_{50}/MİK_{90}$  değerini 0,12/0,5 µg/ml olarak saptamışlardır (15). Hancı ve ark. MRSA ve MRKNS suşlarının tümü için  $MİK_{50}/MİK_{90}$  değerini 0,125/0,25 µg/ml olarak bulmuşlardır (6). Afşar ve ark. MRSA suşları için  $MİK_{50}/MİK_{90}$  değerini 0,125/0,5 µg/ml olarak tespit etmişlerdir (16). Ertem ve ark. MRSA suşları için  $MİK_{50}/MİK_{90}$  değerini 0,064/0,125 µg/ml; MRKNS suşları için  $MİK_{50}/MİK_{90}$  değerini 0,038/0,38 mg/L olarak saptamışlardır (17). Çıkman ve ark., yaptıkları çok merkezli bir çalışmada MRSA suşları için

**Tablo 2.** Daptomisin MİK Değerlerinin Dağılımı [n(%)]

Bakteri	MİK Değeri (µg/ml)							
	0,023	0,032	0,047	0,064	0,094	0,125	0,19	0,25
MRSA	-	-	-	13 (44)	4 (13)	2 (7)	7 (23)	4 (13)
MSSA	2 (3)	7 (10)	10 (14)	38 (55)	8 (11)	3 (4)	-	2 (3)
MRKNS	1 (2)	3 (6)	19 (38)	18 (36)	7 (14)	2 (4)	-	-
MSKNS	-	10 (20)	-	30 (60)	7 (14)	2 (4)	-	1 (2)

MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerini 0,19/0,38 µg/ml olarak tespit etmişlerdir (18). Çalışmamızda ise MRSA suşlarının MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerleri 0,064/0,094 µg/ml, MRKNS suşlarının MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerleri 0,094/0,25 µg/ml olarak bulunmuş olup ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar alınmıştır. Şamhoğlu ve ark. çalışmasında ise MRSA ve MRKNS suşları için MİK<sub>90</sub> değerini 1 µg/ml olarak saptamışlardır (7). Bu durumun çalışmaya dahil ettikleri hastaların tamamının yoğun bakım servisinde tedavi gören hastalar olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Lee ve ark. 189 MRSA suşu için daptomisin MİK değerini ≥ 0.38 mg/L olarak bulmuşlardır (19). Sader ve ark. 2005–2012 yılları arasında Kuzey Amerika, Avrupa, Latin Amerika ve Asya ülkelerinden 164.457 bakteri suşu ile gerçekleştirdikleri çalışmada *S. aureus* için dünya genelinde daptomisin duyarlılığının benzer düzeyde olduğu bildirilmişlerdir (20). Yine aynı çalışmada MRSA, MSSA ve KNS suşlarının MİK<sub>50</sub>/MİK<sub>90</sub> değerleri 0,25/0,5 mg/L olarak saptanmıştır. Çalışmamızda karşılaşılan en yüksek MİK değerlerinin 0,25 olması ve ülkemizde yapılan diğer çalışmaların da genel olarak benzer oranlara sahip olması, dünya geneline bakıldığında ülkemizde daptomisin etkinliğinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda da saptadığımız gibi, özellikle metisiline dirençli stafilkoklar düşünüldüğünde rutin olarak kullanılan birçok antibiyotige karşı yüksek bir direnç söz konusudur. Bu nedenle yakın zamanda geliştirilmiş daptomisin, linezolid gibi antibiyotiklerin tedavide glikopeptitlere alternatif olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür. Daptomisin MİK değerlerinin düşük bulunmuş olması ümit verici olmakla birlikte, kullanılabilir antibiyotik sayısı giderek azaldığından, antibiyotiklerin uygun süre ve yeterli dozda kullanılmasına özen gösterilerek direnç profilinde önemli olumlu gelişmeler elde edilebilir.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında ve incelenen stafilkok suşlarının temininde yardımlarını esirgemeyen Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İdris Şahin'e teşekkürlerimizi sunarız.

## KAYNAKLAR

1. Winn W Jr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P ve ark. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6. ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006:623–71.
2. Sümer Ş. Daptomisin; siklik lipopeptid antibiyotiklerin ilk ve tek üyesi, Selçuk Tıp Derg. 2012;28(3):205–8.
3. Özaras R, Tabak F. Daptomisin. Klimik Derg. 2010;23(2):35–8.
4. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement (M100-S22). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
5. Cengiz AT. Staphylococcus. In: Ustaçelebi Ş (ed.), Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999:339–47.
6. Hancı H, Uyanık MH, Bilici D, Albayrak A, Ayyıldız A. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilkok suşlarında daptomisin etkinliğinin araştırılması. ANKEM Derg. 2013;27(2):64–9.
7. Şamhoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Yoğun bakım birimlerinden izole edilen Gram pozitif koklarda daptomisin duyarlılığı. ANKEM Derg. 2011;25(3):173–7.
8. Çelik C, Bakıcı MZ, Gözel MG, Engin A, Kaya H. Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen Staphylococcus aureus suşlarında antimikrobiyal direnç paterni. Genel Tıp Derg. 2013;23(4):109–13.
9. Evirgen Ö. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında ampirik tedavi. Yoğun Bakım Derg. 2012;10(3):120–7.
10. Azap A, Özkan S, Aygün H, Gül S, Yağcı D, Memikoğlu O ve ark. Moksifloksasin ve siprofloksasinin Staphylococcus aureus suşlarına karşı in-vitro etkinliği. İnfeksiyon Derg. 2005;19(1):97–100.
11. Yovel OS, Eliahu SB, Kleinmann G. Prevention of Staphylococcus epidermidis endophthalmitis by different moxifloxacin prophylaxis routes. Curr Drug Deliv. 2015; 8:31.
12. Yakupoğulları Y, Gündüz A, Özcan M, Doğukan M, Seyrek A, Yılmaz M. Staphylococcus aureus suşlarının siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin duyarlılıkları, Fırat Tıp Derg. 2006;11(1):45–7.
13. Gould IM, Miro JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. Int J of Antimicrob Agents. 2013;42(3):202–10.
14. Sancak B. Staphylococcus aureus ve antibiyotik direnci. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):565–76.
15. Aktaş G, Derbentli Ş. Daptomisin VRE ve MRSA suşlarına in vitro etkinliği, Mikrobiyol Bul. 2014;48(1):123–8.
16. Afşar İ, Güngör S, Şener AG, Demirci M. Daptomisin kan kültürlerinden izole edilen metisiline dirençli Staph-

- Staphylococcus aureus suşlarına in vitro etkinliği. Mikrobiyol Bul. 2011;45(4):755-7.
17. Şamlıoğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Yoğun bakım birimlerinden izole edilen Gram pozitif koklarda daptomisin duyarlılığı. ANKEM Derg. 2011;25(3):173-7.
  18. Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, Parlak M, Gültepe B, Kalaycı Y ve ark. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus izolatlarının antibiyotik direnci ve azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması: çok merkezli bir çalışma. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):240-8.
  19. Lee HY, Chen CL, Liu SY, Yan YS, Chang CJ, Chiu CH. Impact of molecular epidemiology and reduced susceptibility to glycopeptides and daptomycin on outcomes of patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia. PLoS One. 2015;10(8):e0136171.
  20. Sader H S, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Daptomycin activity tested against 164457 bacterial isolates from hospitalised patients: summary of 8 years of a Worldwide Surveillance Programme (2005-2012). Int J Antimicrob Agents. 2014;43(5):465-9.





# Health, Culture and the Human Body

İlhan İlkılıç, Hakan Ertin, Rainer Brömer, Hajo Zeeb (Eds.)

Advances in science-based medicine have greatly increased the range of applications to the body and mind of human beings, blurring the boundaries between what is to be considered a state of health or illness. A large number of interventions already have a distinguished history, such as organ transplants, pharmacological enhancement, plastic surgery, etc. Other developments, such as delaying the process of aging by manipulating the molecular markers on our DNA, so far remain promises (or threats?) for the future. In this regard this book focuses on ethical, historical and epidemiological perspectives on medical interventions into the healthy/diseased human body in mid-life, including issues such as enhancement, surgical interventions, and the ethics of transhumanism.

BETİM KİTAPLIĞI

# Thiol/Disulphide Homeostasis and Oxidative Stress Parameters in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

## *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Tiyol/Disülfid Dengesi ve Oksidatif Stres Parametreleri*

### Abstract

**Aim:** Research investigating association between attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and oxidative stress have reported conflicting and inconsistent findings. We aimed to investigate a novel oxidative stress marker, thiol/disulphide homeostasis, in patients with ADHD and compare the results with the healthy control group.

**Materials and Methods:** A total of 47 medication naïve children and adolescents (35 boys and 12 girls) aged 6–17 years with a diagnosis of ADHD were investigated for oxidative stress parameters and results were compared with that of 41 subjects (28 boys and 13 girls) matched for age and gender. The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (KSADS-PL) was conducted to support ADHD diagnosis and to exclude comorbid psychiatric disorders. Thiols, total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI) levels were measured in serum samples in addition to myeloperoxidase (MPO) and dynamic thiol/disulphide homeostasis.

**Results:** TOS, OSI and MPO levels were significantly lower in ADHD group ( $p=0.001$ ,  $p=0.022$ ,  $p=0.007$ , respectively). Predominantly inattentive type ADHD had significantly higher levels of TAS ( $p=0.014$ ) and TOS ( $p=0.01$ ) than those with combined ADHD subtype. Oxidative stress index (OSI) levels decreased with increasing age in both ADHD and control groups as well in the whole sample when control and patient groups were tested together ( $r=-0.376$ ,  $p=0.009$ ;  $r=-0.479$ ,  $p=0.002$ ; and  $r=-0.367$ ,  $p<0.001$ , respectively). TAS scores significantly increased with age in ADHD group ( $r=0.523$ ,  $p<0.001$ ). Thiol/disulphide homeostasis showed no difference.

**Discussion and Conclusion:** The current study reveals no association between pediatric-age ADHD and thiol/disulphide homeostasis. The nature of relationship between oxidative stress and ADHD needs to be clarified with methodologically robust studies.

**Keywords:** oxidative stress; thiol/disulphide homeostasis; attention deficit hyperactivity disorder; children and adolescents

### Özet

**Amaç:** Bilimsel çalışmalar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve oksidatif stres arasındaki ilişki ile ilgili farklı ve tutarsız veriler sunmaktadır. Bu çalışmada DEHB hastalarında tiyol/disülfid homeostazi gibi yeni bir oksidatif stres markırını incelemek ve sonuçları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya psikotrop ilaç kullanım öyküsü olmayan 6–17 yaş aralığında ve DEHB tanılı 47 çocuk (35 erkek ve 12 kız) ve yaş ve cinsiyet olarak benzer 41 sağlıklı çocuk (28 erkek, 13 kız) dâhil edilmiştir. Total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), miyeloperoksidaz (MPO) ve dinamik tiyol/disülfid homeostazi gibi oksidatif stres parametreleri bu iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Eş tanı durumu Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T) kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** TOS, OSI ve MPO değerleri DEHB grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sıra-

Vahdet Gormez<sup>1</sup>, A. Cahid Oregul<sup>1</sup>, Omer Faruk Ozer<sup>2</sup>, Selcuk Uzuner<sup>3</sup>, Sehabettin Selek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bezmialem Vakif University, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Istanbul/Turkey

<sup>2</sup> Bezmialem Vakif University, Department of Biochemistry, Istanbul/Turkey

<sup>3</sup> Bezmialem Vakif University, Department of Pediatrics, Istanbul/Turkey

Geliş Tarihi /Received : 06.02.2016

Kabul Tarihi /Accepted: 06.21.2016

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Vahdet Gormez

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk

ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

Vatan Caddesi, Fatih/Istanbul

E-mail: vahdetgormez@gmail.com

siyla  $p=0,001$ ;  $p=0,022$ ;  $p=0,007$ ). Dikkat-eksikliği-baskın-tip DEHB grubunda TAS ( $p=0.014$ ) ve TOS ( $p=0.01$ ) değerleri kombine alt tipe oranla anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Oksidatif stres indeksi (OSI), hem hasta ve kontrol gruplarında hem de iki grup birlikte değerlendirildiğinde artan yaş ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir (sırasıyla  $r = -0.376$ ,  $p=0.009$ ;  $r = -0.479$ ,  $p=0.002$  ve  $r = -0.367$ ,  $p<0.001$ ). TAS değerleri kontrol grubunda, TOS değerleri ise hasta grubunda yaş ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Tiyo/ disülfid dengesi iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

**Tartışma ve Sonuç:** Mevcut çalışmada, dinamik tiyo/ disülfid dengesi ve çocukluk çağı DEHB'si arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Diğer çalışmalarda bildirilen ve bizim çalışmamızda da kısmen desteklenen olası ilişki alanların açığa kavuşturulması ve olası sebep-sonuç ilişkisinin aydınlatılması için metodolojik olarak daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** oksidatif stres; tiyo/ disülfid dengesi; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; çocuk ve ergen

## INTRODUCTION

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neuro-behavioral disorders in children and characterized by symptoms of hyperactivity, impulsiveness and inattention that are beyond the norm for a child's age (1). Existing knowledge about etiopathogenesis of ADHD remains largely speculative; however, possible involvement of multiple factors such as neurochemical deficits, cerebral circulatory impairments and subtle fetal and perinatal brain damage due to toxic, metabolic or physical insult have been advocated (2,3). Oxidative stress has recently been an area of academic interest in terms of its theoretical role in pathogenesis of ADHD. The underlying mechanisms is said to be via "oxygen paradox," which refers to the opposing effects of oxygen on physiological functioning of cells. Oxygen is essential for aerobic life; however, excessive amounts of its free radical metabolic by-products are toxic to the protein structure of cell membranes and inhibit the uptake of enzymes/ neurotransmitters. Antioxidant defense systems are in place to prevent formation of these oxidants and their harmful effects. When this redox homeostasis is tipped toward an overbalance of free radicals, then oxidative stress occurs (4–6). Human brain is highly susceptible to oxidative damage caused by free radicals and this imbalance of oxidant and antioxidant parameters are thought to contribute to the development of several childhood psychiatric disorders including autism, developmental disorders, and ADHD. However, research investigating association between ADHD and oxidative stress have reported conflicting and inconsistent findings. For example, while malondialdehyde (MDA), a marker of lipid peroxidation, was found in high levels in children (7) and adults (8,9) with ADHD, lowered concentrations of MDA were reported in other studies (10,11). A recent meta-analysis conducted

by Joseph et al. (12) reported results from six studies involving a total of 231 ADHD patients and 207 controls. Association of ADHD with antioxidant status was reported to be not significant and its association with oxidative stress lost significance after correcting for intra-study clustering.

Conversely, ADHD was concluded to be associated with increased oxidative and nitrosative stress (O&NS) in a more recent review article (13). Inconsistency in findings was, at least in part, attributed to differences in O&NS markers tested, samples used, populations examined, and testing and collection protocols utilized to examine relevant markers. Sezen et al. (14) reported total oxidant status (TOS) and the oxidative stress index (OSI) to be higher in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) than the control group ( $p<0.001$ ). Markers of oxidative stress; paraoxonase-1 (PON-1) ( $p=0.002$ ) and arylesterase (ARE) ( $p=0.010$ ) activity and total antioxidant status (TAS) ( $p<0.001$ ) were lower in the patient group than the control group. The authors concluded that there was a significantly increased oxidative stress in children with ADHD.

Similar results were reported by Kul et al. (15) in a pediatric ADHD group. TAS was noted to be significantly lower, and TOS and OSI significantly higher in patients than healthy controls. They also noted that those with comorbid oppositional defiant disorder (ODD) had lower TAS than subjects with no comorbidity, and no difference was found in TOS or OSI among the ADHD subtypes. Alpak et al. (16) found significantly lower thiol levels in adult ADHD patients than control group. They interpreted results to be a reaction to increased catalase (CAT) levels and that thiol acted like a pro-oxidant in their study. Contrasting results were reported in pediatric patients, where MDA and nitric oxide, good indicators of the oxidative

stress, were found higher than controls (7). Thiol levels were found higher than controls, but this finding was not statistically significant. To sum up, there does not seem to be a convincing research-based evidence that firm conclusions with clinical implications –if possible at all– can be drawn upon.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects and study hypotheses

The study group included a total of 47 children and adolescents (35 boys and 12 girls) aged 6–17 years, who had been diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) for the first time at the outpatient department of child and adolescent psychiatry at Bezmialem Vakif University between January 2016 and February 2016. Diagnosis of ADHD was determined with a clinical interview based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> edition (1). The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version was conducted to support ADHD diagnosis and to exclude comorbid psychiatric disorders (K-SADS-PL) (17) is a semi-structured interview, Turkish adaptation of which was conducted by Gökler and colleagues (18). The ADHD group patients had not been on any medication when the blood sample was taken or in the preceding 6 weeks. Those with learning disabilities and autism spectrum disorders were excluded based on clinical assessment.

Control group consisted of 41 children and adolescents (28 boys and 13 girls) matched for age and gender, who had attended the pediatric outpatient clinic at Bezmialem Vakif University and discharged without any diagnosis or treatment. They had no chronic metabolic or neurological conditions or psychiatric disorders to note. The study inclusion criteria for both groups were being aged between 6 and 17 years, having an IQ over 80, having no medication use current or in the previous six weeks, absence of underlying endocrine or metabolic disorders or abnormal results from routine laboratory tests. None of the children were taking nutritional supplements that could be accounted for antioxidant activity.

Based on the previously reported findings we hypothesized that children and adolescents with ADHD

will have higher levels of oxidative stress parameters. We also aimed to investigate a novel oxidative stress marker, thiol/disulphide homeostasis, in patients with ADHD and compare the results with healthy controls. The study protocol was approved by Bezmialem Vakif University ethics committee (date: 28.08.2015; number: 71306642-050.01.04).

### Measurement of oxidative and antioxidant stress parameters

A novel automated colorimetric measurement method described by Erel (19) was used to measure the plasma's total oxidative status (TOS) and total antioxidant status (TAS). The ratio of TOS to TAS is compared using the oxidative stress index (OSI). The OSI value was calculated according to the reported formula (19,20):  $OSI \text{ (arbitrary unit)} = [TOS \text{ (}\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L)} / TAS \text{ (mmol Trolox Equiv./L)}] \times 100$ . The total thiol concentration of sulfhydryl groups (SH) in the plasma was analyzed by using the methods first described by Ellman (21) and modified by Hu (22). Here, thiols interact with 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB), causing a highly colored anion with a maximum peak at 412 nm ( $\epsilon_{412} = 13\ 600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). The results were expressed in  $\mu\text{mol/L}$  (23).

In terms of measuring dynamic thiol/disulphide homeostasis, we used the novel automated assay method developed by Erel and Neselioglu (24), in which both sides of thiol/disulphide balance can be measured as opposed to the method developed by Ellman (21), which can measure only one side of this balance. This novel method is based on the sulfhydryl groups of proteins turning into a reversible formation of disulphides under oxidative conditions and reduction of disulphide bonds into thiol groups again. The principle of the new assay is sodium borohydride ( $\text{NaBH}_4$ ), which is used to reduce the disulphide bonds to the thiol groups. The sum of existing thiol groups and reduced thiol groups gives the total thiol. The  $\text{NaBH}_4$  residuals that are not used are completely removed by formaldehyde. Hence, the extra reduction of 5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) is prevented. The native thiol is measured using a modified Ellman's reagent (the classic Ellman's reagent was modified by adding a formaldehyde solution). The difference between the total thiol and the native thiol is divided by two to obtain the amount of the disulphide bond. Measure-

ments were made using a Cobasc501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Serum thiol/disulphide homeostasis values were presented as mmol/L (25).

### Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to conduct the statistical tests. The normality of continuous variables was tested by the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests. Continuous variables with a normal distribution were reported as mean  $\pm$  standard deviation. Comparisons were made between groups, using independent-sample t-tests for normally-distributed data and Mann-Whitney U test for the data that disputes normal distribution. Pearson's (for normally distributed data) or Spearman's correlation analysis (for non-normally distributed data) were used to evaluate correlations between the scales and variables. All analyses were conducted as two-tailed tests

and  $p < 0.05$  was deemed statistically significant.

## RESULTS

### Demographics and comorbidities

There was no statistically significant difference between the mean age and gender distribution of the all subjects in ADHD and control groups (Table 1).

When ADHD subtypes were compared, however, combined group (ADHD-C) patients were younger than both inattentive subtype ( $p < 0.001$ ) and control group ( $p = 0.03$ ). The most common ADHD subtype was ADHD-combined (ADHD-C, 46.8%,  $n = 22$ ), which was followed by ADHD-inattentive (ADHD-IA, 42.6%,  $n = 20$ ), and ADHD-hyperactive/impulsive (ADHD-H/I, 10.6%,  $n = 5$ ) subtypes. Comorbidity was present in 31.5% (15/47) of the patients and elimination disorders (mostly enuresis) was the most common

**Table 1.** Demographical values and oxidative stress parameters of the ADHD group and control group

	ADHD sub-groups (Mean $\pm$ SD)				Control (Mean $\pm$ SD)	Values*
	ADHD-IA	ADHD-C	ADHD-H/I	ADHD-Total		
N (%)	20 (42.6 %)	22 (46.8 %)	5 (10.6 %)	47 (100%)	41 (100%)	
Age (years)	11.30 $\pm$ 2.83	8.27 $\pm$ 2.25 <sup>D</sup>	8.60 $\pm$ 2.70	9.60 $\pm$ 2.91	10.22 $\pm$ 3.19	$t = 0.781$ $p = 0.437$
Sex (m/f)	12/8	18/4	5/0	35/12	28/13	$X^2 = 0.229$ $p = 0.648$
Total Antioxidant Status (TAS) [mmol TroloxEquiv/L]	1.14 $\pm$ 0.14 <sup>A</sup>	1.03 $\pm$ 0.14	1.14 $\pm$ 0.16	1.09 $\pm$ 0.15	1.10 $\pm$ 0.16	$t = 0.552$ $p = 0.583$
Total Oxidative Status (TOS) [ $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Equiv/L]	11.37 $\pm$ 2.41 <sup>B</sup>	11.52 $\pm$ 2.29 <sup>B</sup>	12.14 $\pm$ 2.28	11.52 $\pm$ 2.30	13.85 $\pm$ 2.74	$t = 4.324$ $p = 0.001$
Oxidative Stress Index (OSI) [AU]	10.11 $\pm$ 2.32 <sup>B</sup>	11.37 $\pm$ 2.51	10.69 $\pm$ 1.41	10.76 $\pm$ 2.37	12.76 $\pm$ 3.09	$t = 3.432$ $p = 0.022$
Myeloperoxidase (MPO) [IU/L]	42.76 $\pm$ 20.60 <sup>C</sup>	42.51 $\pm$ 20.56 <sup>C</sup>	36.09 $\pm$ 8.02 <sup>C</sup>	41.93 $\pm$ 19.45	62.30 $\pm$ 27.07	$z = 3.835$ $p = 0.007$
Native thiol, $\mu$ mol/L, mean $\pm$ SD	421.40 $\pm$ 22.97	424.39 $\pm$ 25.99	422.40 $\pm$ 18.30	422.90 $\pm$ 23.61	431.19 $\pm$ 33.24	$t = 1.330$ $p = 0.188$
Total thiol, $\mu$ mol/L, mean $\pm$ SD	455.22 $\pm$ 19.75	461.80 $\pm$ 22.65	464.90 $\pm$ 25.43	459.33 $\pm$ 21.56	464.70 $\pm$ 29.04	$z = 0.993$ $p = 0.324$
Disulphide, $\mu$ mol/L, mean $\pm$ SD	16.91 $\pm$ 6.94	18.98 $\pm$ 5.86	21.26 $\pm$ 7.16	18.34 $\pm$ 6.49	16.81 $\pm$ 2.64	$z = 0.422$ $p = 0.108$
Disulphide/ Native thiol %, mean $\pm$ SD	4.07 $\pm$ 1.81	4.52 $\pm$ 1.51	5.03 $\pm$ 1.68	4.38 $\pm$ 1.65	3.96 $\pm$ 0.93	$z = 0.640$ $p = 0.522$
Disulphide / Total thiol %, mean $\pm$ SD	3.72 $\pm$ 1.51	4.12 $\pm$ 1.28	4.54 $\pm$ 1.37	3.99 $\pm$ 1.39	3.66 $\pm$ 1.39	$z = 0.648$ $p = 0.517$
Native thiol/ Total thiol %, mean $\pm$ SD	92.57 $\pm$ 3.03	91.87 $\pm$ 2.57	90.37 $\pm$ 2.75	92.07 $\pm$ 2.78	92.71 $\pm$ 1.52	$z = 0.506$ $p = 0.613$

ADHD: Attention deficit/hyperactivity disorder, IA: Inattentive type, C: Combined type, H/I: Hyperactive/impulsive type, AU: Arbitrary Unit; A= Higher than combined group ( $p = 0.01$ ); B= lower than control group ( $p = 0.01$ ); C= lower than control ( $p = 0.02$ ); D= lower than inattentive type ( $p < 0.001$ ) and control ( $p = 0.003$ ).

\*Difference between control group and ADHD-total group.

Table 2. Correlation of oxidative stress parameters with age

			TAS	TOS	OSI	Thiol/ Disulphide	MPO
Age	Total (N=88)	Correlation coefficient (r)	0.363*	-0.194	-0.367**	-0.043	-0.080
	ADHD (N=47)	Correlation coefficient (r)	0.523**	-0.067	-0.376*	0.005	-0.052
	Control (N=41)	Correlation coefficient (r)	0.197	-0.437*	-0.479*	-0.100	-0.208

\*p < .01. \*\*p < .001, TAS: total antioxidant status, TOS: total oxidative status, OSI: oxidative stress index, MPO: myeloperoxidase

group (8/47, 16.8%), which is followed by oppositional defiant disorder (10.5%) and tic disorders (4.2%).

#### Comparison of parameters between ADHD total and control groups

Total antioxidant levels (TAS) showed no difference between ADHD patients and control group ( $1.09 \pm 0.15$  vs  $1.10 \pm 0.16$ ;  $p=0.682$ ); however, TOS score was significantly lower in ADHD group ( $11.52 \pm 2.30$  vs  $13.85 \pm 2.74$ ;  $p=0.001$ ). We also found oxidative stress index (OSI) significantly lower in ADHD patients as compared to control group ( $12.76 \pm 3.09$  vs  $10.76 \pm 2.37$ ;  $p=0.02$ ). Myeloperoxidase (MPO) value was also significantly lower in the patient group ( $62.30 \pm 27.07$  vs  $41.93 \pm 19.45$ ;  $p=0.007$ ). Similar to TAS levels, the other parameters tested did not significantly differ between the two groups (Table 1).

#### Comparison of parameters between ADHD subtypes and control group

Predominantly inattentive type ADHD patients had significantly higher levels of TAS than those with combined ADHD subtype ( $1.14 \pm 0.14$  vs  $1.03 \pm 0.14$ ;  $p=0.014$ ). Total oxidative status (TOS) was significantly more elevated in inattentive ADHD type as compared to combined group of ADHD patients ( $1.14 \pm 0.14$  vs  $1.03 \pm 0.14$ ;  $p=0.01$ ). ADHD subtype group did not differ between themselves and from control group in terms of other oxidative stress parameters.

#### Correlation of parameters with age

In control group, total oxidative status (TOS) levels showed a decline as age increased ( $r= -0.437$ ,  $p=0.004$ ); however, there was no significant relationship in ADHD group. Total antioxidant status (TAS) scores, on the other hand, significantly increased with age in ADHD group ( $r= 0.523$ ,  $p<0.001$ ). TAS levels showed no relationship with age in control group however this relationship was significant when patient and

control groups were combined ( $r=0.323$ ;  $p=0.001$ )

Oxidative stress index (OSI) levels decreased as age increased in both ADHD and control groups as well as in the whole sample when control and patient groups were tested together ( $r= -0.376$ ,  $p=0.009$ ;  $r= -0.479$ ,  $p=0.002$ ; and  $r= -0.367$ ,  $p<0.001$ , respectively) (Table 2).

#### Correlation of parameters in children and adolescents as separate groups

We also examined the parameters within the ADHD group based on an artificial division of the patients as children (aged 6 to 11 years) and adolescents (aged 12 to 17 years). In those under the age of 12, the levels of TOS ( $t= -4.736$ ,  $p<0.001$ ), OSI ( $t= -3.742$ ,  $p=0.001$ ), and myeloperoxidase (MPO) ( $z= -3.631$ ,  $p<0.001$ ) were statistically significantly lower than the group categorized as adolescents. The other parameters revealed no significant difference.

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Although thiol levels as an antioxidant parameter have been previously reported, to our knowledge this is the first study that investigated the dynamic thiol/disulphide homeostasis and myeloperoxidase in children and adolescents with ADHD. The first major finding is the plasma levels of TAS, TOS, and OSI that appear to be in line with inconsistencies highlighted in the literature. Total antioxidant status (TAS) levels in our study showed no difference between ADHD patients and healthy controls, which is similar to findings in the study reported by Karababa et al. (26). In their adult ADHD population they noted plasma homocysteine and folate levels as statistically significantly different between the groups; but serum vitamin B12, TAS, TOS, and OSI levels showed no significant difference. On the other hand, previous studies had re-

ported higher than normal TAS levels in adults ADHD patients by Selek et al. (27) and lower than normal in children by Kul et al. (15). Reported as antioxidant activity instead of TAS, Ruchi et al. (28) noted lower levels in ADHD children while higher than normal levels were reported by Çelik et al. (29) in a similar age group.

Due to the impracticality of measuring different oxidant and antioxidant molecules, additive effects of oxidants and antioxidants, measured as total oxidant-antioxidant status is more valid and reliable than measuring each of them separately (15). We found TOS and OSI levels lower than control group in our pediatric-age ADHD patients. While some studies had reported increased levels of TOS and OSI as oxidative stress parameters in adults (27) and children with ADHD (15,23), some other researchers had reported no statistically significant difference in TOS and OSI levels in adults (26) or in advanced oxidation protein products in children (10). However, it seems that the oxidative stress parameter tested can give rise to different and sometimes opposing results. For example, when the parameter tested was 8-Oxo-2'-deoxyguanosine or malondialdehyde (MDA) then lower than control levels were found in ADHD children in the same study conducted by Oztop et al. (10). The latter parameter was reported to be decreased in ADHD children in another study (11) and similarly nitrosative stress parameters were noted to be lower in children with disruptive behaviors (30).

Decreased antioxidant activity reported in our study is possibly associated with hypo-dopaminergic activity. Malondialdehyde (MDA), noted to be a good indicator of oxidative stress, was reported to be significantly lower in the ADHD group than in the control group (10), which is consistent with the findings in Spahis et al.'s study (11) where decreased oxidative stress was observed in the ADHD patients, as evidenced by 20% lower MDA concentrations than in the control subjects in ADHD children. Varol et al. (30) found that the levels of another oxidant, NO, were low in ADHD children [17]; and Çelik et al. (29) reported similar results, noting that "no oxidative stress develops in individuals with ADHD in high antioxidant activity and stable catalase activity." These findings might suggest decreased plasma oxidant levels,

and it is possible that a decreased oxidant level is associated with the hypodopaminergic state in ADHD. But how do we explain such a wide array of findings in published literature? More specifically, what would be a convincing explanation for the lower than control levels of oxidative stress in patient with ADHD? If the findings are reliable can we then suggest ADHD to be protective against oxidative stress? We do need to take into account the fact that all variables that could possibly be accounted for oxidative stress or imbalanced antioxidant status have not been fully controlled. We surely need more robust studies with methodologically stronger designs and larger sample size to clarify this confusion so that findings can then be presented with clear implications for therapeutic approaches.

We also compared the oxidative and antioxidant stress parameters between the children and adolescents in the ADHD group. Both TAS and TOS levels were lower in those under the age of 12 (children) as compared to adolescents. When oxidative stress is high, antioxidant levels are normally expected to be lower; however, a compensatory increase in oxidants was speculated to be a possible explanation by Selek et al. (27), who had reported higher than control levels of both TOS and TAS in ADHD patients. We found that the parameters that indicate increased oxidative stress (high levels of TOS and OSI) tend to decrease with age while TAS levels shows a statistically significant increase in parallel to age. This comparison should not be confused with those in the paragraph above, in which both TAS and TOS levels were reported to be higher in adolescents.

We looked into how these parameters change among the ADHD subtypes. TAS levels were significantly higher in patients with inattentive type (ADHD-IA) than combined type ( $p=0.01$ ). We can only compare this findings with that of Kul et al. (15), who had reported that their study was the first to have compared oxidative parameters among the ADHD subtypes. They noted lower levels of TAS in the ADHD-C and ADHD-H/I subtypes than those in the ADHD-IA subtype. They speculated that, although it is uncertain, several environmental and biological variables and/or unknown factors may contribute to the development of this condition and that impairment of the antioxidant defense mechanisms in the ADHD-H/I com-

pared with the ADHD-IA subtype should be considered in prospective studies. Our results revealed higher levels of TOS in the inattentive (ADHD-IA) and combined types in comparison to the control group ( $p=0.01$ ). The oxidative stress index (OSI) is the ratio of TOS to TAS, which reveals how much homeostasis deviates from the normal baseline (19,20), and therefore reflects the current oxidative status. In our study those with inattentive-type ADHD also had higher than control levels of OSI ( $p=0.001$ ). TOS levels were similar among all subtypes in Kul et al.'s study (15). Different than our findings, they found OSI values lower in the ADHD-IA group in comparison with the other subtypes and concluded that the ADHD-C and ADHD-H/I subtypes did not show excessive oxidant levels and that the oxidant levels were similar across ADHD subtypes.

Although there have been several studies reporting on different antioxidant biomarkers in ADHD as listed by Lopresti (13), our study is the first where myeloperoxidase and thiol/disulphide homeostasis are reported in pediatric ADHD population. Myeloperoxidase (MPO) is an enzyme that is abundantly stored in inflammatory cells such as neutrophils, macrophages, and monocytes, and is involved in diverse oxidation reactions, including lipid peroxidation, by acting as an enzyme in generating multiple reactive oxygen and nitrogen species; and it may promote endothelial dysfunction (31). We found no statistically significant difference between the total ADHD group and control group; however, when ADHD subtypes were compared between themselves and with control group, the difference reached statistically significant levels. Those with ADHD-C, ADHD-IA, and ADHD-C subtypes had lower levels of MPO than the control group ( $p=0.002$ ). This is a novel finding that has not been previously reported. Myeloperoxidase plays an essential role in the antimicrobial and antiviral system of humans and can be inhibited by natural products (32), thus the role of MPO in etiopathogenesis of ADHD needs further evaluation. Dynamic thiol/disulphide homeostasis has critical roles in antioxidant protection as a novel marker of oxidative stress and is being increasingly implicated in many disorders; and its determination provide valuable information on various normal or abnormal biochemical processes (24). We

investigated the serum levels of native thiol, total thiol, disulphide, and disulphide/native thiol, disulphide/total thiol, native thiol/total thiol ratios; however, our findings revealed no statistically significant differences between ADHD patients and control group.

In terms of comorbidities, it needs to be emphasized that elimination disorders have been highly represented in our group (Table 1); however, there was no statistically significant difference in any parameters between those with or without comorbidities. ADHD combined type was the most common subtype in our ADHD group, which is in line with the literature. Although control and total ADHD groups did not differ in terms of age and gender; those with type ADHD were significantly younger than patients with ADHD-IA and healthy controls.

Our study has a list of methodological limitations; therefore the results need to be interpreted with caution. A cross-sectional design, absence of a multi-centered representation of the patients and relatively small sample size make the results difficult to be generalized. However the study also have some strengths worth mentioning, such as having a matched control group, controlling variables that may interfere with the findings as much as possible, and using K-SADS-PL to assess comorbidities.

In conclusion, to the best of our knowledge this is the first study to investigate myeloperoxidase as an antioxidant marker and thiol/disulphide homeostasis in pediatric-age patients with ADHD. Instead of categorizing children and adolescents as the same group we also compared the results between these two potentially rather different groups. Findings reported in the current study are in line for some parameters but completely opposite in others, hence methodologically more robust studies are needed to clarify the existing confusion and conflict in the related literature.

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. ed. (DSM-5). USA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Faraone S, Biederman J. Pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (ed.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002:577-96.



3. Meehan KB, Ueng-McHale JY, Reynoso JS, Harris BH, Wolfson VM, Gomes H, et al. Self-regulation and internal resources in school-aged children with ADHD symptomatology: An investigation using the Rorschach inkblot method. *Bull Menninger Clin.* 2008;72(4):259–82.
4. Davies KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB life.* 2000;50(4–5):279–89.
5. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997;82(2):291–5.
6. Haddad JJ. Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochem Bioph Res Co.* 2004;316(4):969–77.
7. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuro-Psychoph.* 2010;34(8):1491–4.
8. Bulut M, Selek S, Savas HA, Yuçe M, Ekici G. Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatr Neurosci.* 2007;32(6):435–8.
9. Bulut M, Selek S, Bez Y, Kaya MC, Gunes M, Karababa F, et al. Lipid peroxidation markers in adult attention deficit hyperactivity disorder: new findings for oxidative stress. *Psychiat Res.* 2013;209(3):638–42.
10. Oztop D, Altun H, Baskol G, Ozsoy S. Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem.* 2012;45(10):745–8.
11. Spahis S, Vanasse M, Bélanger SA, Ghadirian P, Grenier E, Levy E. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostag Leukotr Ess.* 2008;79(1):47–53.
12. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV. Oxidative stress and ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord.* 2015;19(11):915–24.
13. Lopresti AL. Oxidative and nitrosative stress in ADHD: possible causes and the potential of antioxidant-targeted therapies. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2015;7(4): 237–47.
14. Sezen H, Kandemir H, Savik E, Basmacı Kandemir S, Kilicaslan F, Bilinc H, et al. Increased oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Redox Rep.* 2016: 1–6 [Epub].
15. Kul M, Unal F, Kandemir H, Sarkarati B, Bilinc K, Kandemir SB. Evaluation of Oxidative Metabolism in Child and Adolescent Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig.* 2015;12(3):361–6.
16. Alpak G, Selek S, Bulut M, Bülbül F, Ünal A, Virit O, et al. High catalase and low thiol levels in adult-ADHD patients. *Klin Psikofarmakol B.* 2014; 24(2):128–34.
17. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Psy.* 1997;36(7):980–8.
18. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-turkish version (K-SADS-PL-T). *Turk J Child Adolesc Ment Health.* 2004;11(3):109–16.
19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochem.* 2005;38(12):1103–11.
20. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochem.* 2004;37(2):112–9.
21. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 1959;82(1):70–7.
22. Hu M-L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Method Enzymol.* 1993;233:380–5.
23. Guney A, Akar M, Karaman I, Oner M, Guney B. Clinical outcomes of platelet rich plasma (PRP) as an adjunct to microfracture surgery in osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sport Tr A.* 2015;23(8):2384–9.
24. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochem.* 2014;47(18):326–32.
25. Ozler S, Erel O, Oztas E, Ersoy AO, Ergin M, Sucak A, et al. Serum thiol/disulphide homeostasis in preeclampsia. *Hypertens pregnancy.* 2015;34(4):474–85.
26. Karababa İF, Savas SN, Selek S, Cicek E, Cicek EI, Asoğlu M, et al. Homocysteine levels and oxidative stress parameters in patients with adult ADHD. *J Atten Disord.* 2014: 1087054714538657 [Epub].
27. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiat Res.* 2012;46(4):451–5.
28. Ruchi K, Kumar A, Sunil G, Bashir A, Prabhat S. Antioxidant activity in children with ADHD—a comparison in untreated and treated subjects with normal children. *Int Med J Malaysia.* 2011;10(1):31–5.
29. Çelik VK, Ersan E, Ersan S, Bakir S, Dogan O. Plasma catalase, glutathione-s-transferase and total antioxidant activity levels of children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Adv Biosci Biotechnol.* 2013;4(2):183–7.
30. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology.* 2006;53(4):176–80.
31. Ho E, Galougahi KK, Liu C-C, Bhindi R, Figtree GA. Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.* 2013;1(1):483–91.
32. Lazarevic-Pasti T, Leskovac A, Vasic V. Myeloperoxidase Inhibitors as Potential Drugs. *Curr Drug Metab.* 2015;16(3):168–90.

# Phenomenology and Psychiatric Comorbidity in Pediatric Bipolar Disorder

## Pediyatrik Bipolar Bozuklukta Fenomenolojik Özellikler ve Psikiyatrik Komorbidite

### Abstract

**Aim:** We aimed to investigate phenomenology and psychiatric comorbidity in a clinical sample of young patients with bipolar disorder (BD).

**Materials and Methods:** Young patients who had been followed up after diagnosis with BD in a faculty clinic were included in the study. Data regarding phenomenology and clinical characteristics of mood episodes were gathered from medical records of the subjects, clinical interviews with the subjects and parents, and the follow-up data of the subjects. Psychiatric assessment was conducted by using a semi-structured diagnostic instrument.

**Results:** Nineteen males (63%) and eleven females (37%) who were aged between 11 and 18 years (14.87±1.94 years) were included in the study. Their primary diagnoses were BD type I (n=22; 73%), BD type II (n=3; 10%), and BD–Not Otherwise Specified (n=5; 17%). More than half of the subjects (53%) had developed psychotic symptoms (i.e. perceptual and/or thought disturbances) during mood episodes. Nine subjects (30%) had attempted suicide once or twice. The frequency of diagnostic categories from which criteria for at least one disorder met was as follows: anxiety disorders (n=28; 93%), attention deficit hyperactivity disorder (n=23; 77%), depressive disorders (n=16; 53%), tic disorders (n=15; 50%), oppositional defiant disorder (n=8; 27%), and substance use disorders (n=7; 23%).

**Discussion and Conclusion:** Compared to the adult form of the illness, some developmental differences may be observed in pediatric BD. BD in young subjects is highly comorbid with other psychiatric disorders, particularly anxiety, depressive disorders, and attention deficit hyperactivity disorder. Young subjects with BD should be assessed for comorbid psychiatric disorders for differential diagnosis and treatment planning.

**Keywords:** bipolar; mood; children; adolescents; phenomenology; comorbidity

### Özet

**Amaç:** Bipolar bozukluğu (BB) olan çocuk ve ergenlerden oluşan bir klinik örnekleme fenomenolojik özellikleri ve psikiyatrik komorbiditeyi araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bir fakülte hastanesi kliniğinde BB tanısıyla takip edilen çocuk ve ergenler çalışmaya dahil edilmiştir. Duygudurum episodlarına ait fenomenolojik ve klinik özellikler, hasta dosyalarının incelenmesi, hasta ve ailelerle yapılan görüşmeler ve klinik takiplerden elde edilen bilgilerden derlenmiştir. Psikiyatrik değerlendirme aracı olarak yapılandırılmış bir tanılama görüşme formu kullanılmıştır.

**Bulgular:** Yaşları 11 ile 18 arasında değişen (14.87±1.94 yaş) 19 erkek (%63) ve 11 kadın (%37) hasta çalışmaya dahil edildi. Birincil tanılar BB tip I (n=22; %73), BB tip II (n=3; %10) ve başk türlü-adlandırılmayan BB (n=5; %17) şeklindeydi. Olguların yarısından fazlasında (%53) psikotik semptomlar vardı. Dokuz olguda (%30) bir veya iki kez intihar girişimi öyküsü vardı. En az bir bozukluk için tanı kriterlerinin karşılandığı komorbid bozukluk tanı gruplarının sıklığı şöyleydi: anksiyete bozuklukları (n=28; %93), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (n=23; 77%), depresif bozukluklar (n=16; %53), tik bozuklukları (n=15; %50), karşı olma karşı gelme bozukluğu (n=8; %27) ve madde kullanım bozuklukları (n=7; %23).

**Tartışma ve Sonuç:** Pediyatrik BB'de hastalığın erişkin formuna kıyasla bazı gelişimsel farklılıklar görülebilir. Pediyatrik BB özellikle anksiyete, depresif bozukluklar ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklarla yüksek komorbidite göstermektedir. BB'li çocuk ve ergenler ayrı tanı ve tedavinin planlanışı açısından psikiyatrik komorbidite için ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** bipolar; duygudurum; çocuklar; ergenler; klinik özellikler; komorbidite

Murat Coskun, Salih Zoroglu

Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Child and Adolescent Psychiatry Department, Istanbul, Turkey

Geliş Tarihi /Received : 17.05.2016

Kabul Tarihi /Accepted: 23.07.2016

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Dr. Murat Coskun

Istanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi Esnaf Hastanesi Klinikleri, Süleymaniye Mah. 34116 İstanbul, Türkiye  
E-mail: drmc78@yahoo.com

## INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a severe and relatively frequent mood disorder affecting both young and adult populations (1,2). While BD was first described more than one century ago in adults, there has been increasing recognition of BD among young population in the psychiatric literature during the last few decades (3,4). Retrospective studies with adult patients with BD have shown that mood disorder symptoms emerged before 20 years of age in 60%, and before 10 years of age in 10–20% of the subjects (3–7). Studies on the epidemiology of pediatric BD have reported prevalence rates of 1 to 2% and up to 6% when subsyndromal cases included (1–4). Diagnosis of BD in young subjects is made by using the same Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4<sup>th</sup> edition) Text Revision (DSM-IV-TR) criteria used for adult population (3–5). However, it has been reported that pediatric bipolar disorder (PBD) may have several different aspects, including phenomenology and comorbidity compared to the adult form of the disorder (3–12), and the symptoms vary by age and developmental stage (3,4).

The National Institute of Mental Health Research Group on pediatric BD first suggested in 2001 that pediatric BD can present as “narrow” or “broad” phenotypes (11). Few years later Leibenluft et al. introduced “narrow,” “intermediate,” and “broad” phenotypes (12). The narrow phenotype is attributed to those that meet the full DSM-IV diagnostic criteria for mania or hypomania, including the duration criterion of 7 and 4 days, respectively, and have the hallmark symptoms of elevated mood or grandiosity. The intermediate phenotypes include two subcategories: those with hallmark symptoms of short duration, i.e., 1–3 days, and those with episodic irritable mania or hypomania meeting the duration criteria without elation. The broad phenotype consists of severe irritability and impulsivity, mood lability, and severe temper outbursts with or without episodicity and without the hallmark symptoms of elated mood or grandiosity. The BD–Not Otherwise Specified (BD-NOS) category in DSM-IV usually corresponds to the intermediate and broad phenotypes. Despite having the classic symptoms of mania or hypomania, a great proportion of young subjects may fail to meet the duration criteria of 4–7 days required to fulfill the DSM-IV criteria for hypomania

or mania criteria, respectively, and are usually diagnosed as BD-NOS (3,4).

There is almost a clinical consensus that PBD initially manifests with mixed episodes/features more frequently than in adults (3,4,13–15). Furthermore, nearly half of the adult or young subjects with a diagnosis of BD have reported depressive episodes before their diagnosis of BD (3,4,13–15). Meanwhile, young subjects with BD have been reported to have high rates of psychiatric comorbidity (3,4,16–22). Despite comorbidity rates and patterns may change depending on the age group (children vs adolescents) and setting (clinical vs community samples), high rates of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (up to 80%), oppositional defiant disorder (ODD) (up to 80%), conduct disorder (CD) (up to 37%), anxiety disorders (AD) (up to 56%), substance use disorders (SUD) (up to 40%), and obsessive compulsive disorder (OCD) (up to 40%) have been reported (16–22). Psychiatric comorbidity has been an important issue in pediatric BD in terms of etiology, phenomenology, differential diagnosis, treatment, and prognosis of the disorder (3,4,16–25).

In this study we aimed to investigate phenomenology and psychiatric comorbidity in a clinical sample of young subjects who had been followed up after a DSM-IV diagnosis of BD in a faculty hospital’s child psychiatry clinic.

---

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

Subjects in this study were recruited from a clinical sample of young subjects who had been followed up after their diagnosis with BD in mood disorder clinic in Child and Adolescent Psychiatry Department at Istanbul Medical Faculty, Istanbul University. The study was conducted between January and July 2009. Subjects who visited the clinic during this period were included in the study. Inclusion criteria were as follows: being aged between 8 to 18 years; having been diagnosed with BD type I, II, or BD-NOS according to DSM-IV criteria; having an IQ level above 55; and consent of the families and assent of the subjects. Exclusion criteria were as follows: having an IQ level below 55; being, and/or having parents who are, unable to conduct

a thorough psychiatric interview for any reason (i.e. acute medical or psychiatric conditions, communication problems); and having been suffering from medication (i.e. antidepressants) induced (hypo)mania.

**Instruments**

a) Interview Form: This form was developed by the authors in order to investigate and record socio-demographics (i.e. age, gender, education status, family characteristics), medical and developmental history, intellectual level and several illness characteristics (such as age at onset, type, duration, symptoms and number of mood episodes, and suicide attempts during mood episodes).

b) Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children–Present and Lifetime Version–Turkish version (K-SADS-PL-T): K-SADS-PL is a widely used semi-structured diagnostic interview that provides a reliable and valid measurement of DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) major psychiatric disorders in children and adolescents (26). The KSADS- PL is administered first to the parent and then to the child, and both parties may

be re-interviewed to resolve informant discrepancies. Reliability and validity of Turkish version (K-SADS-PL-T) has been successfully done, showing it is an effective instrument for diagnosing major childhood psychiatric disorders (27).

**Procedure**

Data regarding bipolar disorder characteristics (i.e. age at onset, type, duration, symptoms and number of mood episodes, hospitalization, suicide attempts during mood episodes) were gathered through reviewing medical records of the subjects as well as clinical interview with the families and subjects. Regarding diagnosis of BD, if a subject had a mood episode with manic symptoms, but failed to meet the duration criteria of 4 or 7 days required to fulfill the DSM-IV criteria for hypomanic or manic episode, he or she was diagnosed as having BD-NOS. Psychometric evaluation had been conducted using Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). All subjects and their parents were interviewed for DSM-IV comorbid psychiatric disorders by using K-SADS-PL. Diagnostic interviews were conducted with subjects and parents in separate

**Table 1.** Socio-demographic and clinical characteristics of the subjects

Age range	11 to 18 years (14.87±1.94 years)
Gender (males)	n=19; 63.3%
DSM-IV bipolar disorder diagnoses	
BD type I	n=22; 73.3%
BD type II	n=3; 10.0%
BD-NOS	n=5; 16.7%
BD rapid cycling	n=8; 26.7%
First mood episodes (for BD type I or II, n=25)	Age range 11 to 16 years (12.80±2.25 years)
Depressive	n=12; 48.0%
Mixed	n=8; 32.0%
Manic	n=3; 12.0%
Hypomanic	n=2; 8.0%
First bipolar mood episode (for BD type I or II, n=25)	Age range 11 to 16 years (13.24±2.35 years)
Mixed	n=12; 48.0%
Manic	n=10; 40.0%
Hypomanic	n=3; 12.0%
Psychotic symptoms during mood episodes	n=16; 53.3%
Both perceptual and thought disturbance	n=11; 36.7%
Only perceptual disturbance	n=3; 10.0%
Only thought disturbance	n=2; 6.7%
Number of mood episodes	
Less than three episodes	n=14; 46.7%
Between 4 and 10 episodes	n=6; 20.0%
More than 10 episodes	n=10; 33.3%
History of suicide attempts	n=9; 30.0%
Single attempt	n=4; 13.3%
Two times attempt	n=5; 16.7%

**Table 2.** Symptoms of bipolar mood episodes

Symptoms	n	%
Increased energy or activity level (newly emerged or increased in severity)	28	93.3
Decreased need for sleep	27	90.0
More talkative and/or pressured speech	24	80.0
Inflated self-esteem or grandiosity	22	73.3
Irritability	22	73.3
Verbal/physical aggression (newly emerged or increased in severity)	21	70.0
Excessive money consumption	17	56.7
Flight of ideas, racing thoughts	15	50.0
High risk activities (spending the night outside, running away from home, reckless driving, involvement in risky/unapproved peer environment)	15	50.0
Expansive/dysphoric mood	14	46.7
Expansive/euphoric mood	13	43.3
Distractibility	13	43.3
Depressive symptoms (crying, unhappiness, worthlessness, guiltiness, thought of death, suicidal ideation, suicide attempt)	12	40.0
Hypersexuality/inappropriate sexual behaviors	9	30.0
Increased religiosity	9	30.0
Changes in appearance (i.e. excessive make up, bizarre clothing)	8	26.7
Use of cigarette, alcohol or substances for the first time	8	26.7
Increase in goal-directed activities or special interests	7	23.3

and combined sessions. This study was approved by Istanbul Medical Faculty's Ethics Committee.

### Statistical Analysis

MedCalc statistical software (v12.3.0) was used for statistical analysis. We used means and percentages for descriptive statistics. Because of the limited number of the subjects we did not perform any comparison between different subgroups (i.e. male vs female, or bipolar subtypes).

## RESULTS

### Socio-demographics of the subjects

Thirty subjects, 19 males (63.3%) and 11 females (36.7%) with an age range of 11 to 18 years ( $14.87 \pm 1.94$  years), were included in the study. Seventeen subjects (56.7%) had a normal IQ, 8 subjects (26.7%) had a borderline IQ, and 5 subjects (16.7%) had mild mental retardation (Table 1).

### Phenomenology of bipolar disorder

Twenty-two subjects (73.3%) diagnosed with BD type I, three subjects (10.0%) diagnosed with BD type II, and five subjects (16.7%) diagnosed with BD-NOS were included in the study. Eight subjects (26.7%) were diagnosed with rapid cycling BD (Table 1).

Among those diagnosed with BD type I or II ( $n=25$ ; 83.3%), the first mood episode was a depressive episode in 12 subjects (48.0%), mixed episode in 8

subjects (32.0%), manic episode in 3 subjects (12.0%) and hypomanic episode in 2 subjects (8.0%). Age range for the first mood episode (depressive, mixed, manic, or hypomanic) among these subjects was 11 to 16 years ( $12.8 \pm 2.25$  years), and duration of the first mood episode ranged between 5 and 900 days ( $125.6 \pm 220.5$  days). The first mood episode that led to diagnosis with BD type I or II ( $n=25$ ) (manic, mixed, or hypomanic episode) was a mixed episode in 12 subjects (48.0%), manic episode in 10 subjects (40.0%), and hypomanic episode in 3 subjects (12.0%). Age range for the first bipolar mood episode was 11 to 16 years ( $13.24 \pm 2.35$  years), and duration of episode ranged between 3 and 900 days ( $121.04 \pm 215.83$  days) (Table 1).

The number of overall mood episodes was 3 or less episodes in fourteen subjects (46.7%), between 4 and 10 episodes in six subjects (20.0%) and more than 10 episodes in ten subjects (33.3%). Regarding psychotic symptoms during mood episodes, 16 subjects (53.3%) reported perceptual and/or thought disturbances. Eleven subjects (36.7%) had both perceptual and thought disturbance, 3 subjects (10.0%) had only perceptual disturbance and 2 subjects (6.7%) had only thought disturbance. Fourteen subjects (46.7%) did not report psychotic symptoms. The most frequent psychotic symptom was auditory hallucinations ( $n=13$ ). During the onset or course of the illness 4 subjects (13.3%)

attempted suicide once and 5 subjects (16.7%) twice. Twenty-one subjects (70.0%) had no history of suicide attempt (Table 1). Most frequent symptoms during bipolar mood episodes (mixed, manic, or hypomanic) are shown in Table 2.

### Psychiatric comorbidity

Except one subject who received only one comorbid diagnosis, all subjects received multiple comorbid psychiatric diagnosis other than BD (Table 3). We did not include subthreshold diagnoses in the analysis. Frequency of DSM-IV comorbid diagnoses among sample were as follows: major depressive disorder-single episode (n=5; 16.7%), major depressive disorder-multiple episodes (n=11; 36.7%), dysthymic disorder (n=1; 3.3%), panic disorder (n=5; 16.7%), separation anxiety disorder (n=17; 56.7%), social anxiety disorder (n=15; 50.0%), agoraphobia (n=7; 23.3%), special phobia (n=18; 60.0%), generalized anxiety disorder (n=10; 33.3%), obsessive-compulsive disorder (n=13; 43.3%), enuresis (n=5; 16.7%), encopresis (n=1; 3.3%), anorexia nervosa (n=1; 3.3%), attention deficit hyperactivity disorder-combined type (n=15; 50.0%), attention deficit hyperactivity disorder-inattentive type (n=8; 26.7%), oppositional defiant disorder (n=8; 26.7%), conduct disorder (n=2; 6.7%), Tourette disorder (n=5; 16.7%), chronic motor tics (n=5; 16.7%), transient motor tics (n=4; 13.3%), transient vocal tics (n=3; 10.0%), nicotine abuse (n=2; 6.7%), nicotine addiction (n=4; 13.3%), alcohol abuse (n=2; 6.7%), posttraumatic stress disorder (n=2; 6.7%), and autism spectrum disorder (n=2; 6.7%) (Table 3).

The frequency of diagnostic categories from which criteria for at least one disorder met was as follows: depressive disorders (n=16; 53.3%), anxiety disorders (n=28; 93.3%), elimination disorders (n=6; 20.0%), eating disorders (n=1; 3.3%), disruptive behavior disorders (n=23; 76.7%), tic disorders (n=15; 50.0%), substance use disorders (n=7; 23.3%), and autism spectrum disorders (n=2; 6.7%) (Table 3).

## DISCUSSION

### Phenomenology of bipolar disorder in young subjects

BD is a relatively frequent psychiatric disorder with significant impairment in young and very young pop-

**Table 3.** Comorbid psychiatric disorders

DSM-IV Comorbid diagnoses	N	%
<i>Depressive disorders</i>	16	53.3
Major depressive disorder-single episode	5	16.7
Major depressive disorder-multiple episodes	11	36.7
Dysthymic disorder	1	3.3
<i>Anxiety disorders</i>	28	93.3
Panic disorder	5	16.7
Separation anxiety disorder	17	56.7
Social anxiety disorder	15	50.0
Agoraphobia	7	23.3
Special phobia	18	60.0
Generalized anxiety disorder	10	33.3
Obsessive-compulsive disorder	13	43.3
<i>Elimination disorders</i>	6	20.0
Enuresis	5	16.7
Encopresis	1	3.3
<i>Eating disorders</i>	1	3.3
Anorexia nervosa	1	3.3
<i>Disruptive behavior disorders</i>	23	76.7
Attention deficit hyperactivity disorder		
Combined type	15	50.0
Inattentive type	8	26.7
Oppositional-defiant disorder	8	26.7
Conduct disorder	2	6.7
<i>Tic disorders</i>	15	50.0
Tourette disorder	5	16.7
Chronic motor tic disorder	5	16.7
Transient motor tic disorder	4	13.3
Transient vocal tic disorder	3	10.0
<i>Substance use disorders</i>	7	23.3
Nicotine abuse	2	6.7
Nicotine addiction	4	13.3
Alcohol abuse	2	6.7
<i>Posttraumatic stress disorder</i>	2	6.7
<i>Autism spectrum disorders</i>	2	6.7
Atypical autism	1	3.3
Asperger's syndrome	1	3.3

ulations (1–4,28,29). It has been reported and documented that phenomenology of BD may show important developmental differences among young subjects compared to adult patients(3,4,8–15). In this study we investigated many different phenomenological characteristics of pediatric BD such as age at onset, type, duration, symptoms, and number of mood episodes, suicide attempts, prevalence and patterns of psychotic symptoms, and cigarette/alcohol/substance use for the first time during mood episodes. Regarding the age at onset, type, duration, symptoms, and number of mood episodes, findings of the current study have shown generally similar but some different results compared to literature. We would like to discuss several impor-

tant findings of the current study and their clinical implications in the light of relevant literature and clinical practice.

In a recent meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in young subjects, Kowatch et al. (2005) have reported most frequent symptoms as, in decreasing order, increased energy, distractibility, pressured speech, irritability, grandiosity, racing thoughts, decreased need for sleep and elevated/euphoric mood, poor judgment, flight of ideas and hypersexuality (14). Compared to the study by Kowatch et al., we have reported much more symptoms with detailed description and frequency that were reported or observed during bipolar mood episodes. Majority of the symptoms reported in the current study are consistent with the study by Kowatch et al. and other studies on the phenomenology of BD in young subjects (15,30). An important difference may be the fact that while we have reported a high rate of verbal/physical aggression (70%) during bipolar mood episodes, Kowatch et al. did not include this symptom in their study (14). Verbal and/or physical aggression in these subjects were either emerged or worsened during mood episodes. However aggression, despite not a typical manic symptom, has been reported as high as 90% in young subjects with BD in the literature (3,4,9,15,30).

More than half of the young and adult subjects who were diagnosed with BD were reported to have previous depressive episodes (6–8), and we found that depressive episodes had been the most common mood episodes (40%) before having been diagnosed with BD among subjects in this study. It is clinically well known that depression may precede BD in young subjects (3–8), therefore young subjects with depression should be assessed for the risk of (hypo)mania before starting medical treatment for depression (3,4). Although not typical manic symptoms, psychotic symptoms have been reported in 16 to 60% of young subjects with BD during mood episodes, and auditory hallucinations were the most common psychotic symptoms (3,4,8). A meta-analysis on the phenomenology of pediatric BD has reported 42% of psychotic symptoms (14). Furthermore, a recent study has reported that psychotic symptoms were more frequent in early onset (before 18 years) BD than late onset (above 40 years) BD

(47% and 26%, respectively) (13). In the current study we have found a rate of 53% for perceptual and/or thought disturbances and the most common psychotic symptom was auditory hallucinations (43%). Together with some other symptoms (such as irritability, dysphoric mood, abnormalities in behavior and speech) psychotic symptoms may cause a misdiagnosis of psychotic disorder in these subjects (3,4,10,24). Therefore it is important to carefully assess the psychotic symptoms in young subjects with BD both for differential diagnosis and accurate treatment (3,4,10). Young subjects with BD have been reported to have significant rates of suicidal ideation and/or attempts (15,31–33). While suicidal ideation has been reported as high as 94% (31), suicide attempt has been reported in one third of the patients (15,32). Psychotic symptoms and mixed states have been considered particular risk factors for suicidal ideation and/or attempts (31–33). In the current study it is found that during the onset or course of the illness 30% of the subjects had suicide attempts (4 subjects had one attempt and 5 subjects had two attempts). Consistently with the literature, seven out of nine subjects were observed to have psychotic symptoms. Suicide in the young population has been among the major causes of death in many countries (34). Psychiatric disorders, particularly mood disorders, are among the most important risk factors for youth suicide (34). Therefore young subjects with BD, particularly those with psychotic symptoms and mixed states, should be assessed for suicidal ideation and/or plan in terms of suicide prevention (3,4,31–33).

#### **Psychiatric comorbidity in young subjects with bipolar disorder**

Psychiatric comorbidity in pediatric BD has been considered to have important research and clinical implications as the etiology and pathophysiology, differential diagnosis, clinical presentation, treatment planning, response to treatment, and long term outcome of the illness may change significantly (3,4,16–25,35). Because studies have consistently shown high rates of psychiatric comorbidity in pediatric BD (3,4,16–25,35), it is suggested that all young subjects diagnosed with BD should be thoroughly assessed for comorbid psychiatric disorders (3,4,10,24,35). However rates and patterns of comorbid psychiatric diagnoses may change across studies mainly depending on the sample

characteristics, referral center, and study methodology (16–25,35).

A very recent review by Frias et al. on the prevalence and impact of comorbid disorders in PBD reported rates of anxiety disorders as high as 41% to 80% (weighted mean prevalence 54%), rates of ADHD of 4% to 94% (weighted mean prevalence 48%), rates of disruptive behavior disorders of 7% to 75% (weighted mean prevalence 31%), rates of SUD of 16% to 48% (weighted mean prevalence 31%) and rates of pervasive developmental disorders (PDD) of 11% to 30% (weighted mean prevalence 19%) (35). They also have reported that evidence indicates that ADHD and anxiety disorders negatively affect the symptomatology, neurocognitive profile, clinical course and the global functioning of PBD (35). Generalized and separation anxiety disorders have been the most frequently reported comorbid anxiety disorders (18,19,35). Few studies that investigated OCD comorbidity in PBD reported rates of 17% to 49% (16,18,30,36). It has been reported that multiple anxiety disorders ( $\geq 3$ ), especially generalized anxiety disorder and social phobia, were present at a higher frequency when OCD and BPD were comorbid (37). Sala et al. reported that anxiety disorders usually predate the onset of PBD and are associated with longer duration of mood symptoms, more severe depressions, and family history of depression (19). Furthermore, it has been reported that adolescent anxiety disorders were uniquely associated with increased risk for early adulthood bipolar disorder after adolescent bipolar disorder was accounted for (38). To avoid (hypo)manic switches, psychotherapeutic interventions have been suggested as an alternative treatment for comorbid anxiety and OCD in young subjects with BD (18). Regarding the current study, we have reported high rates of comorbid anxiety disorders (93%) including OCD. Majority of the subjects had multiple comorbid anxiety disorders and the mean number of anxiety disorders was 2.8. Rates and patterns of anxiety disorders and OCD in this sample are generally consistent with the literature. However, despite anxiety disorders have more frequently been reported to be associated with BD type II (15,19), we could not perform such a comparison due to small sample size in BD subtypes. Given the previous literature data, high rates of anxiety and depressive disor-

ders in this sample may be somewhat interrelated.

Comorbidity with ADHD and disruptive behavior disorders (ODD and CD) is a well-known issue in PBD. There have been a number studies on the comorbidity with ADHD and disruptive behavior disorders (DBD) and their impact on the phenomenology, differential diagnosis, treatment, and course of the illness in PBD (3,4,10,13–17,24,30,35,36,39). Of particular interest, ADHD has been reported to be present as frequently as 94% in PBD, and several potential explanations were suggested for this high rate of co-occurrence, such as (1) that BD symptom expression leads to overdiagnosis of ADHD in BPD youth, (2) that ADHD is a prodromal or early manifestation of PBD, (3) that ADHD and associated factors (e.g., psychostimulants) lead to the onset of PBD, and (4) that ADHD and BD share an underlying biological etiology (i.e., a common familial or genetic risk or underlying neurophysiology) (39). Bipolar disorder with comorbid ADHD is considered to be a developmentally specific phenotype of early-onset BD (39). Despite the fact that ADHD, DBD and PBD may have many similar symptoms (such as hyperactivity, impulsivity, excessive and/or pressured speech, irritability, aggression, distractibility) that may lead to mutual misdiagnosis, several important clinical and phenomenological characteristics have been defined as helpful in differentiating ADHD and BD in young subjects (10,24,39). Age at onset and course of symptoms (i.e. episodic vs chronic course), presence of core manic symptoms (such as elevated mood, grandiosity, hypersexuality), and positive family history for BD have been considered in favor of diagnosing BD (10,24,39). Rates of comorbidity for ADHD in PBD have been changed significantly, being reported to change between 4% and 94% (weighted mean prevalence 48%). It is possible that phenomenological and clinical similarities between ADHD and PBD may contributed to these differences across studies. In this study we reported a rate of comorbidity of 76% for ADHD and 26% for DBD, which is very similar to the literature. It may be important to note that ADHD comorbidity may manifest as any subtype in PBD; one third of the subjects diagnosed with ADHD in this study were diagnosed with inattentive type of ADHD.

BD has been reported to be an important risk factor for SUD in young and adult subjects (22,35,40,41).



Rates of comorbidity with SUD have been reported to be as high as 50% in PBD and older age at onset has been an important predictor for SUD (35,40,41). Wilens et al. reported that adolescent BD is a significant risk factor for substance use disorders and cigarette smoking, independently of psychiatric comorbidity (40). Regarding global functioning, most studies have shown greater impairment among bipolar youth with (vs. without) comorbid SUD, mainly legal and academic difficulties (22,35). In the current study we have reported a rate of 23% for SUD comorbidity. Moreover 8 subjects (26%) reported cigarette, alcohol or substance use for the first time during their mood episodes. While some of these subjects discontinued their use of these, the majority continued. Given this observation it may be important to note mood disorders are important risk factors for both starting and continuing SUD among young subjects. It is important to mutually assess SUD in young subjects with BD, and mood symptoms or episodes in young subjects with SUD. Because SUD may complicate clinical picture, treatment compliance, and worsening of mood symptoms, young subjects with BD should receive appropriate psychopharmacological and/or psychosocial interventions if they have comorbid SUD (3,4,35,40,41).

Another important comorbidity in PBD may be autism spectrum disorders (ASD). High rates of aggressive behaviors and severe mood disturbances are documented in children and adolescents with ASD; and a subgroup of these subjects may present with episodic worsening of their symptoms that is clinically consistent with bipolar disorder (41–44). Meanwhile a bidirectional overlap between PBD and ASD was reported as BD occurred in 21% of ASD and ASD occurred in 11% of PBD subjects. In the current study we have reported a rate of 6% for ASD comorbidity and reported the detailed clinical picture of one subject with a comorbid diagnosis of Asperger syndrome elsewhere (44).

## CONCLUSIONS AND LIMITATIONS

In this descriptive study we attempted to define several clinical characteristics and psychiatric comorbidity in clinically followed young subjects diagnosed with BD. Previous depressive episodes, mixed

mood episodes, and psychotic symptoms were frequently reported characteristics in PBD. Despite BD may frequently manifest in broad phenotype among young subjects, majority of the subjects in this study had DSM-IV-defined BD type I or II. However it may be important to note that many studies on pediatric BD that were cited in this paper have also included subjects with a diagnosis of BD-NOS (15,19,30). This study may have several limitations. Because of the limited number of subjects we could not conduct any analysis between subgroups (i.e. male vs female, bipolar disorder subtypes, or IQ scores). Furthermore information on several illness characteristics (such as age at onset, duration, symptoms, and number of past mood episodes) were coded depending on patients' and families' reports that may have memory biases. We have conducted psychiatric assessment by using a well-known, universally adapted instrument, K-SADS-PL. We have found high rates of psychiatric comorbidity among young subjects with BD. Young subjects diagnosed with BD should also be assessed for comorbid anxiety, OCD, ADHD, and SUD as there may be important research and clinical implications.

## REFERENCES

1. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241–51.
2. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(10):980–9.
3. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(1):107–25.
4. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(9):846–71.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, 4. ed. Washington DC: APA; 1994.
6. Chengappa KN, Kupfer DJ, Frank E, Houck PR, Grocholski VJ, Cluss PA, et al. Relationship of birth cohort

- and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1636–42.
7. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(10):1245–52.
  8. Coskun M, Zoroglu S, Ozturk M. Clinical and phenomenological features in pediatric bipolar disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2010;11:60–7.
  9. McElroy SL, Strakowski SM, West S, Keck PE, McConville BJ. Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154(1):44–9.
  10. Coskun M, Zoroglu S, Ozturk M. Psychiatric comorbidity and differential diagnosis in pediatric bipolar disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2010;11:177–84.
  11. National Institute of Mental Health research roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(8):871–8.
  12. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):430–37.
  13. Schurhoff F, Belliver F, Jouvent R, Mouren-Simeoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*. 2000;58(3):215–21.
  14. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*. 2005;7(6):483–96.
  15. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1139–48.
  16. Tillman R, Geller B, Bolhofner K, Craney JL, Williams M, Zimmerman B. Ages of onset and rates of syndromal and subsyndromal comorbid DSM-IV diagnoses in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(12):1486–93.
  17. Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder–bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bipolar Disord*. 2006;8(4):373–81.
  18. Wagner KD. Bipolar disorder and comorbid anxiety disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl 1):16–20.
  19. Sala R, Axelson DA, Castro-Fornieles J, Goldstein TR, Ha W, Liao F, et al. Comorbid anxiety in children and adolescents with bipolar spectrum disorders: prevalence and clinical correlates. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1344–50.
  20. Wozniak J, Biederman J, Monuteaux MC, Richards J, Faraone SV. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12(2):101–11.
  21. Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Toni C, Mucci M, Bertini N, et al. Clinical and research implications of panic-bipolar comorbidity in children and adolescents. *Psychiatry Res*. 2007;153(1):47–54.
  22. Goldstein BI, Bukstein OG. Comorbid substance use disorders among youth with bipolar disorder: opportunities for early identification and prevention. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(3):348–58.
  23. Coskun M, Zoroglu S, Ozturk M. Genetic and neurobiological factors in the etiology of pediatric bipolar disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010;20(1):101–8.
  24. Carlson GA. Differential diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents. *World Psychiatry*. 2012;11(3):146–52.
  25. El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *Psychiatr Q*. 2008;79(2):139–50.
  26. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):980–8.
  27. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk F, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children–Present and Lifetime Version–Turkish version (K-SADS-PL-T). *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2004;11:109–16.
  28. Coskun M, Kaya I. Prevalence and patterns of psychiatric disorders in preschool children referred to an outpatient psychiatry clinic. *Anadolu Kliniği*. 2016;21(1):42–7.
  29. Coskun M, Bozkurt H, Ayaydın H, Karakoç S, Süleyman F, Üçok A, et al. Bir üniversite hastanesi psikiyatri servisinde yatarak tedavi edilen ergen hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2012;19(1):17–24.
  30. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness. *Bipolar Disord*. 2004;6(4):305–13.
  31. Caetano SC, Olvera RL, Hunter K, Hatch JP, Najt P, Bowden C, et al. Association of psychosis with suicidality in pediatric bipolar I, II and bipolar NOS patients. *J Affect Disord*. 2006;91(1):33–7.
  32. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Ryan ND, Strober MA, Gill MK, et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord*. 2005;7(6):525–35.
  33. Algorta GP, Youngstrom EA, Frazier TW, Freeman AJ, Youngstrom JK, Findling RL. Suicidality in pediatric bipolar disorder: predictor or outcome of family pro-

- cesses and mixed mood presentation? *Bipolar Disord.* 2011;13(1):76–86.
34. Coskun M, Zoroglu S, Ghaziuddin N. Suicide rates among Turkish and American youth: a cross-cultural comparison. *Arch Suicide Res.* 2012;16(1):59–72.
  35. Frias A, Palmaa C, Farriol N. Comorbidity in pediatric bipolar disorder: prevalence, clinical impact, etiology and treatment. *J Affect Disord.* 2015;174:378–89.
  36. Masi G, Toni C, Perugi G, Traverso MC, Millepiedi S, Mucci M, et al. Externalizing disorders in consecutively referred children and adolescents with bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 2003;44(3):184–9.
  37. Joshi G, Wozniak J, Petty C, Vivas F, Yorks D, Biederman J, et al. Clinical characteristics of comorbid obsessive-compulsive disorder and bipolar disorder in children and adolescents. *Bipolar Disord.* 2010;12(2):185–95.
  38. Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations between bipolar disorder and other psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: a community-based longitudinal investigation. *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1679–81.
  39. Singh MK, DelBello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar Disord.* 2006;8(6):710–20.
  40. Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ, Henin A, Sgambati S, Gignac M, et al. Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: a controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 2008;95:188–98.
  41. Joshi G, Wilens T. Comorbidity in pediatric bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009;18(2):291–319.
  42. Wozniak J, Biederman J, Faraone SV, Frazier J, Kim J, Millstein R, et al. Mania in children with pervasive developmental disorder revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:1552–9.
  43. Towbin KE, Pradella A, Gorrindo T, Pine DS, Leibenluft E. Autism spectrum traits in children with mood and anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(3):452–64.
  44. Coskun M, Ozturk M. Asperger bozukluğu olan bir ergende bipolar bozukluk komorbiditesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg.* 2012;19(1):35–41.

# The Effect of Rapamycin on Penicillin-Induced Epileptiform Activity in Rats: An Electrophysiological Study

## Rapamisinin Sıçanlarda Penisilinle Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi: Bir Elektrofizyolojik Çalışma

### Abstract

**Aim:** Approximately fifty million people in the world suffer from epilepsy, and a large part of these patients are resistant to antiepileptic drugs discovered so far. In addition, side effect profiles of these drugs are very wide. Rapamycin that is an inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR) has antineoplastic, aging-retarding, and anti-inflammatory effects. The studies regarding the effects of mTOR on nervous system have shown that it has neuro-protective effects. Moreover, it has been reported that use of rapamycin reduces epileptic seizures in tuberous sclerosis patients. In this study we aimed to investigate acute effects of the mTOR inhibitor rapamycin on penicillin-induced experimental epilepsy in rats.

**Materials and Methods:** In this study, a model of forty adult male Wistar rats with penicillin-induced experimental epilepsy was used. The forty rats were divided into five groups, which were saline group, solvent (dimethylsulfoxide) group, and 0.1 mg/kg, 0.4 mg/kg and 0.8 mg/kg rapamycin groups. All substances were administered intraperitoneally. After the administration of 1.25 g/kg urethane for anesthesia, the left part of each rat's skull was opened and electrodes were placed on the brain. Electroencephalography recording was initiated. Penicillin was intracortically administered two hours after the administration of rapamycin. After the administration of penicillin, electroencephalographic data were recorded for another two hours.

**Results:** In rapamycin-treated rat groups, administration of 0.4 mg/kg and 0.8 mg/kg rapamycin significantly reduced epileptic spike-wave frequency and amplitude of epileptiform activity. However, when compared in terms of latency no significant difference was found between the groups.

**Discussion and Conclusion:** Acute administration of rapamycin reduced spike-wave frequency and spike-wave amplitude of penicillin-induced epileptiform activity in the rats, and these findings indicate that rapamycin has an antiepileptogenic potential.

**Keywords:** rapamycin; mTOR; epileptiform activity; electroencephalography; rat

### Özet

**Amaç:** Yeryüzünde yaklaşık elli milyon insan epilepsinin pençesinde ve bu hastaların büyük bir bölümü şimdiye kadar keşfedilmiş antiepileptik ilaçlara karşı dirençlidir. Bunun yanı sıra, bu ilaçların yan etki profilleri de oldukça geniştir. Memelideki rapamisin hedefi (mTOR) inhibitörü olan rapamisin; antineoplastik, yaşlanmayı geciktirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. mTOR'un sinir sistemi üzerindeki etkilerine dair çalışmalarda ise nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, tüberoskleroz hastalarında rapamisin kullanımının epileptik nöbetleri azalttığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı mTOR inhibitörü rapamisininin sıçanlarda penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi üzerindeki akut etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsili kırk adet erişkin erkek Wistar sıçan içeren bir model kullanılmıştır. Söz konusu kırk sıçan; salin, çözücü (dimetil-sülfoksit), ve de 0,1 mg/kg, 0,4 mg/kg ve 0,8 mg/kg rapamisin grupları olmak üzere beş gruba

Seyit Ankaralı<sup>1</sup>, Ersin Beyazcicek<sup>1</sup>, Handan Ankaralı<sup>2</sup>, Serif Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Physiology

<sup>2</sup> Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics

Geliş Tarihi /Received : 11.08.2016

Kabul Tarihi /Accepted: 24.08.2016

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Seyit Ankaralı, Assoc. Prof. Dr.

Duzce University, Faculty of Medicine,  
Department of Physiology

E-mail: seyitankarali@hotmail.com

ayrıldı. Tüm maddeler intraperitoneal yolla uygulandı. Sıçanlara anestezi için 1,25 g/kg üreten uygulandıktan sonra hayvanların sol kafatası açıldı ve beyin üzerine elektrotlar yerleştirildi. Elektrokortikografi kaydı başlatıldı. Rapamisin uygulamasından iki saat sonra intrakortikal olarak penisilin uygulandı. Penisilin uygulandıktan sonra elektrokortikografi verileri iki saat daha kaydedildi.

**Bulgular:** Rapamisinle tedavi edilen sıçan gruplarında, 0,4 mg/kg ve 0,8 mg/kg rapamisin uygulamaları epileptiform aktivitenin diken-dalga sıklığını ve genliğini anlamlı olarak azaltmıştır. Fakat latensleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** Akut rapamisin uygulaması sıçanlarda penisilinle oluşturulmuş epileptiform aktivitenin diken-dalga sıklığını ve diken-dalga genliğini azaltmıştır ve bu bulgular rapamisinin antiepileptojenik bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** rapamisin; mTOR; epileptiform aktivite; elektrokortikografi; sıçan

## INTRODUCTION

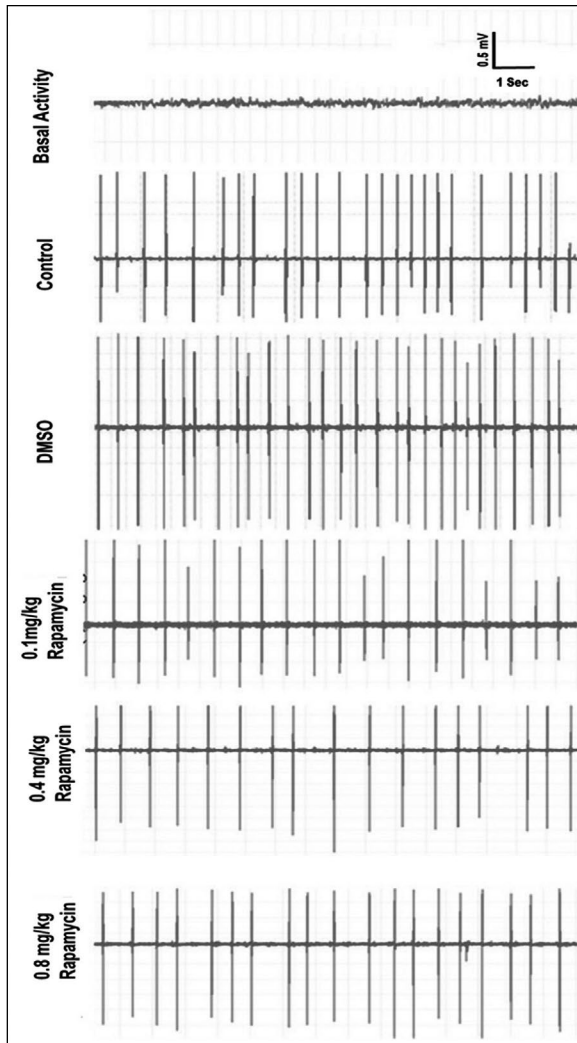
Epilepsy is characterized by recurrent seizures and one of the most common neurologic conditions in the world. At the present time, about fifty million people in the world suffer from active epilepsy with continuing seizures and these people need antiepileptic drug treatment. Epilepsy is not a single disease; the term defines the common symptomatic manifestation of numerous brain abnormalities. These abnormalities include genetic syndromes, traumatic brain injuries, central nervous system infections, strokes, or structural brain lesions such as tuberous sclerosis and brain tumors (1). In spite of the increasing variety of antiepileptic drugs developed in recent years, nearly 30% of epilepsy patients are resistant to these drugs (2). In addition, current antiepileptic drugs have many side effects. For these reasons, intensive research continues in order to develop inexpensive and more effective medications with fewer side effects and to explain the mechanism of epilepsy.

mTOR (mammalian target of rapamycin) is a serine/threonine protein kinase, which is a member of the phosphatidylinositol 3-kinase related kinase (PIKK) family. Rapamycin (sirolimus) consists in two multi-protein complexes defined by distinct protein-binding partners with mTOR. The first is the rapamycin-sensitive mTOR, known as mTORC1, and the other is mTORC2, which is largely insensitive to the effects of rapamycin (3). The complex details of mTOR molecule and mTOR pathway have been extensively demonstrated in many studies (4–9). Mammalian TOR provides cellular communication, regulates cellular growth, processes growth factor signals, and so is a molecule that modulates proliferation and survival of cells. It is regulated by different factors such as hor-

mones (insulin), nutrients (amino acids, glucose), cellular energy level and stress. Many studies have shown that the inhibitors of mTOR regulate protein synthesis and other cellular processes.

Rapamycin, which is also a macrolide antibiotic, is used as an immunosuppressive agent in modern medicine. Dysregulation of the mTOR pathway has been implicated in the pathophysiology of a number of neurological diseases. Tuberous sclerosis complex (TSC) is caused by loss-of-function mutations in the mTOR-negative regulators TSC1 or TSC2 resulting in a constellation of neurological phenotypes that can include epilepsy. mTOR hyperactivation among a wide range of cell types can drive epileptogenesis (10,11). In clinical trials, Wong et al. have suggested that rapamycin, an mTOR inhibitor, has anti-seizure effects in tuberous sclerosis and common acquired epilepsies (12). Therefore mTOR inhibitors may be a potential antiepileptogenic medication to treat epilepsy. Studies have shown that mTOR regulates neuronal survival and differentiation, as well as axon growth and migration, dendritic arborization, and synaptogenesis during the developing CNS. In the adult CNS, mTOR is very important for every kind of synaptic plasticity, such as long-term potentiation that plays an important role in the process of learning and memory in hippocampus (13). Moreover, mTOR can affect a variety of cellular and molecular processes, such as neurotransmitter receptor and ion channel expression, synaptic plasticity, neuronal death and apoptosis, and neurogenesis in CNS.

According to the previous studies, the mTOR pathway is abnormally activated by kainate-induced status epilepticus, both acutely during the period of status epilepticus and more chronically for a few weeks



**Figure 1.** Changes in ECoG activity after administration of penicillin G in the rapamycin-treated and control groups. (A) Baseline ECoG activity (B) Control group (C) DMSO group (D) 0.1 mg/kg rapamycin group (E) 0.4 mg/kg rapamycin (F) 0.8 mg/kg rapamycin group.

during the latent term of epileptogenesis. Rapamycin treatment inhibited this inappropriate mTOR activation and also reduced cellular changes that likely contributed to epileptogenesis in this model, including hippocampal neuronal death, neurogenesis, and axonal sprouting (14,15). Correspondingly, mTOR inhibition with rapamycin also decreased development of spontaneous seizures; thereby it was indicated to have an antiepileptogenic effect. Although some studies showed that rapamycin reduced seizure frequency in some rat models of temporal lobe epilepsy (16,17), low doses used in mice were not sufficient to reduce seizures (18). On the other hand, mTOR inhibitors may decrease somatic growth and interrupt critical

mechanisms of brain development and learning, such as long-term potentiation and synaptic plasticity; and high dose rapamycin may have harmful effects on neuronal activity (15).

The diversity of epilepsy syndromes and their causes precludes investigators from using any single animal model system for learning about epilepsy and for testing potential therapies. Animal models for seizures and epilepsy have played a fundamental role in advancing our understanding of the basic mechanisms underlying epileptogenesis, and have been instrumental in the discovery and preclinical development of novel antiepileptic drugs (AEDs). The different doses and different experimental models should be used to determine effectiveness of potential agents before they will become an AED. The penicillin-induced epilepsy is one of the experimental models used for generalized epilepsy, providing electrophysiological evidence.

The aim of this study is to investigate acute effects of rapamycin on penicillin-induced epileptiform activity by using electrocorticography (ECoG) in anesthetized rats.

## MATERIALS AND METHODS

### *Animals and groups*

The experimental protocol was approved by the Animal Ethics Committee at University of Duzce (2009-21). Forty male Wistar rats weighing approximately 230–280 g and aged 12 weeks were used in the experiment. Rats were supplied from Medical Research Center of Duzce University. Four animals were housed in each cage and kept under controlled environmental conditions ( $60\pm 5\%$  humidity;  $22\pm 2$  °C; 12:12 h reversed light/dark cycle). They were allowed to feed and drink water freely. Animals were randomly assigned to the five experimental groups (control, vehicle, 0.1 mg/kg, 0.4 mg/kg, and 0.8 mg/kg rapamycin groups); each group consisted of eight rats.

### *Surgical procedure*

Animals were anesthetized with 1.25 g/kg i.p. urethane (Sigma, US) and placed in a stereotaxic frame (Harvard Instruments, South Natick, MA, US). The scalps were opened by a rostro-caudal incision and the left part of the skull was carefully removed. Body temperature was maintained at 37°C.

### Induction of epileptiform activity

The epileptiform activity was induced by administration of penicillin (500 IU / 2 µl) intracortically (i.c.). The bregma of the skull was used as reference point (coordinates AP=-1 mm, L=1.5 mm) for the intracortical injection. Penicillin was injected into the left sensorimotor cortex by using a Hamilton microinjector (type 701N, Hamilton Co., Reno, NV, US) at 1.2 mm underneath the brain surface.

### Electrophysiological recordings

Ag/AgCl electrodes were used for the recording during ECoG. Two top electrodes were placed over the left somatomotor cortex with the common reference electrode being fixed on the right ear of the rats. The coordinates of the recording area were 1 mm anterior to the bregma and 2 mm lateral to the sagittal suture for the first electrode, and 5 mm posterior to the bregma and 2 mm lateral to the sagittal suture for the second electrode. The data acquisition system with multi-channel (PowerLab/8SP, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Australia) was used to record the ECoG signal. The signals from the electrodes were

amplified and filtered with 0.1-50 Hz band-pass via the amplifiers (BioAmp, AD Instruments, Australia). It was digitized at a sampling rate of 1024 Hz. ECoG activity was simultaneously monitored and stored using a personal computer. Latency time to onset of first spike wave, spike-wave frequency and amplitude of epileptiform activity were automatically calculated by PowerLab Chart software v.6.0.

### Drugs and Applications

Rapamycin (sirolimus) was purchased from LC Labs (Woburn, MA, US) and urethane from Sigma (Saint Louis, MO, US). Rapamycin was dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO, Loba Chemie, India) following dilution with saline (99% DMSO; 0.2 ml final solution DMSO/saline 1:4, v/v, respectively). Five minutes after basal activity recording, it was intraperitoneally injected to the rats in rapamycin groups at doses of 0.1 mg/kg, 0.4 mg/kg, and 0.8 mg/kg. We studied the effects of a conventional low dose, a medium dose, and a higher dose of rapamycin. These doses were determined according to the doses used in previous studies (19–22). In equal volume with rapamycin groups

**Table 1.** The effects of saline (control), DMSO and 0.1 mg/kg, 0.4mg/kg, 0.8mg/kg i.p. rapamycin on frequency of penicillin-induced epileptiform activity

Time (min)	Control		DMSO		0.1 mg		0.4 mg		0.8 mg		P
	Mean ± SEM	Median	Mean ± SEM	Median	Mean ± SEM	Median	Mean ± SEM	Median	Mean ± SEM	Median	
0-5	0±0	0	0±0	0	0±0	0	0±0	0	0±0	0	--
6-10	52,50±8,9	57,5	49,25±18,5	30	82,38±33,9	44	22,50±14,3	8,5	27,25±14,7	6,5	0,268
11-15	144,25±12,0	143,5	97,875±25,0	123	110,75±30,4	93,5	55,625±18,2 *	38,5	54,5±21,2 *	43	<b>0,032</b>
16-20	159,63±16,8	148,00	116,88±28,1	122,0	143,00±28,5	143,0	72,63±17,9 * Δ	39,50	62,63±15,4 * Δ	62,50	<b>0,015</b>
21-25	148,88±14,6	126,5	136,25±29,5	109	146,88±23,4	139,5	78,25±14,7 * Δ	88	72,00±17,2 * Δ	87	<b>0,015</b>
26-30	147,38±13,3	130	122,75±18,9	109	147,88±19,2	140,5	73,13±15,1 * Δ	82	68,00±14,4 * Δ ‡	71,5	<b>0,002</b>
31-35	141,50±9,6	157	120,75±16,9	109	143,25±18,4	139	72,25±18,6 * Δ	87,5	78,00±14,5 * Δ	77,5	<b>0,020</b>
36-40	129,75±8,9	136,5	122,00±17,3	107	138,63±18,9	143	66,50±19,8	82	96,38±13,6	97,5	0,092
41-45	128,00±10,4	123,5	128,00±22,7	101,5	141,13±20,7	145	59,63±18,9 * Δ ‡	62,5	104,00±17,4	96	<b>0,050</b>
46-50	124,00±12,6	107,5	124,50±18,4	102,5	159,75±25,6	160,5	60,13±20,4 * Δ ‡	55	85,88±11,1 Δ	82,5	<b>0,013</b>
51-55	132,50±23,1	108	132,88±20,2	138,5	152,38±18,6	161,5	57,50±21,4 * Δ ‡	45,5	80,63±13,9 Δ	69	<b>0,013</b>
56-60	114,25±15,3	95,5	126,00±25,1	106,5	156,38±19,3	172,5	58,63±21,8 Δ	42,5	89,25±17,4 Δ	74,5	<b>0,043</b>
61-65	108,75±14,8	107,5	129,50±23,2	128	148,75±19,4	151	55,63±20,9 Δ ‡	42,5	92,75±20,4 Δ	74,5	<b>0,035</b>
66-70	109,88±10,8	102	122,38±26,8	108,5	143,25±21,7	136,5	55,50±21,7	37	92,63±22,0	68	0,113
71-75	118,25±14,9	114	110,75±24,5	99,5	129,00±22,0	132,5	54,75±21,2	38,5	93,25±23,0	67,5	0,186
76-80	114,00±19,1	112	99,38±25,7	73,5	136,50±24,0	132,5	52,75±21,1	35,5	91,38±23,4	68,5	0,164
81-85	113,38±28,4	92,5	98,38±19,9	92,5	128,13±22,2	130	45,38±20,0	18,5	87,88±21,6	64,5	0,080
86-90	117,75±34,7	110,5	91,88±17,8	83	127,50±22,8	127	40,88±20,5	2,5	87,50±20,6	66	0,087
91-95	114,75±33,0	114,5	93,88±20,1	89,5	130,13±22,8	128,5	35,25±18,9 * Δ ‡	0,5	83,63±20,0	67	<b>0,037</b>
96-100	103,75±27,8	107,5	82,63±15,5	73,5	124,63±19,8	124,5	29,63±16,9 * Δ ‡	1	81,63±19,5	68	<b>0,028</b>
101-105	91,88±23,5	104	72,50±14,8	68,5	126,00±22,5	117	27,50±15,8 * Δ ‡	0	76,13±18,5	64	<b>0,019</b>
106-110	84,38±22,3	91,5	68,63±15,6	66,5	126,50±23,8	129,5	26,00±15,9 *	0	74,38±18,2	63	<b>0,026</b>
111-115	85,38±20,4	87,5	68,00±13,2	68	105,63±23,2	75,5	21,88±13,5 * ‡ Φ	0,5	73,00±17,6	65	<b>0,025</b>
116-120	86,58±21,1	90,93	64,68±11,8	62,33	111,39±18,6	94,22	23,27±13,5 * ‡ Φ	0,5	69,59±16,9	59,64	<b>0,010</b>

All values are number/minute. p≤0.05 was considered statistically significant. (\*Compared to control group, Δ Compared to 0.1mg/kg group, †Compared to DMSO group, ‡Compared to 0.8mg/kg group)

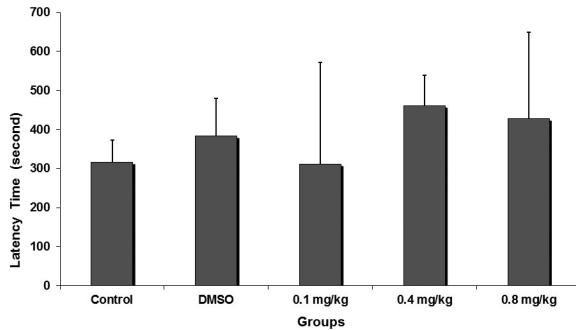


Figure 2. Latency of the first epileptiform activity.

DMSO was injected to vehicle group and saline to control group, intraperitoneally. After administration of substance, ECoG recording was continued for 120 minutes. Then, penicillin G potassium (500 IU/ 2 µl volume, I.E. Ulagay, Turkey) was administered intracortically to produce epileptiform activity and ECoG recordings were continued for 240 minutes.

#### Statistical analyses

Frequencies and amplitudes of epileptiform activity for each animal were automatically digitized using the software (Chart v.6.0, ADInstruments Pty Ltd, Castle Hill, NSW, Australia). Epileptiform activity was analyzed in every 5-min interval. Descriptive values were computed as mean  $\pm$  SEM and median. The Kruskal-Wallis test was used to compare the groups in terms of latency spike-wave frequency and wave amplitude in each period. For post-hoc analysis, a method of Dunn's test followed by Kruskal-Wallis test was used. The significance level was  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed using PASW package (version 18).

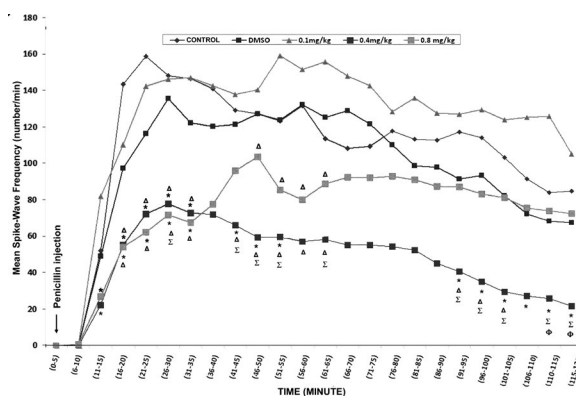


Figure 3. Values of the spike-wave frequency in the control, DMSO and rapamycin-treated groups. \*Compared to control group ( $p \leq 0.05$ );  $\Delta$  Compared to 0.1mg/kg rapamycin group ( $p \leq 0.05$ );  $\Sigma$  Compared to DMSO group ( $p \leq 0.05$ );  $\Phi$  Compared to 0.8 mg/kg rapamycin group ( $p \leq 0.05$ ).

## RESULTS

Basal ECoG activity of each rat was recorded before the administration of substances. Spontaneous spike was not detected in any of the animals (Figure 1). The injected substances (rapamycin, DMSO, or saline) before penicillin administration did not cause any epileptiform activity (Figure 1). Epileptiform activities characterized with bilateral spikes began within 5 to 10 minutes after penicillin administration and lasted for 3 to 4 h. Frequency and amplitude of spikes reached a constant level about 30 min after penicillin administration.

#### The effect of rapamycin on latency

When compared to the control and DMSO groups ( $P=0.070$ ), the rapamycin groups showed no significant difference in latency of epileptiform activity (Figure 2).

#### The effect on spike-wave frequency of epileptiform activity

After penicillin injection, median spike-wave frequency of epileptiform activity was between 57.50 spike/minute at the 6–10 min interval and 157.00 spike/minute at the 31–35 min interval in the control group. The decrease in the frequency of epileptiform activity continued for 120 minutes (Figure 3, Table 1). Median spike-wave frequency of epileptiform activity of the DMSO group was 109 spike/min at the 21–25 min interval after penicillin injection and there was no statistically significant difference compared to the control group ( $p=0.083$ ) (Figure 3, Table 1).

When compared to the other groups, the 0.1 mg/kg rapamycin group did not show significant difference in spike-wave frequency of epileptiform activity in any of the time periods ( $p > 0.05$ ) (Fig 3, Table 1). Rapamycin at 0.4 mg/kg dose reduced the median spike frequency in the first 10 min after the injection, but this decrease was not statistically significant when compared with the other groups ( $p=0.083$ ). However, the decreasing effects of 0.4 mg/kg dose rapamycin on spike frequencies were statistically significant after the 10<sup>th</sup> min. The median spike-wave frequency of 0.4 mg/kg dose group was observed to be significantly lower when compared to the control group in most of the periods ( $p < 0.05$ ). Moreover, administration of 0.4 mg/kg dose rapamycin decreased spike-wave frequency in the group in



**Table 2.** The effects of saline (control), DMSO and 0.1 mg/kg, 0.4mg/kg, 0.8mg/kg i.p. rapamycin on amplitude of penicillin-induced epileptiform activity

Time (min)	Control		DMSO		0.1 mg		0.4 mg		0.8 mg		P
	Mean ± SEM	Median	Mean ± SEM	Median	Mean ± SEM	Median	Mean ± SEM	Median	Mean ± SEM	Median	
0-5	0±0	0	0±0	0	0±0	0	0±0	0	0±0	0	--
6-10	1,85±0,1	1,98	2,84±0,5	3,12	2,55±0,6	2,49	1,66±0,3	1,36	1,30±0,44 *	1,09	<b>0,050</b>
11-15	2,55±0,3	2,60	3,16±0,6	3,42	3,10±0,6	3,37	1,80±0,3	1,61	1,83±0,49	1,44	0,238
16-20	2,96±0,3	2,85	3,48±0,5	3,81	3,30±0,5	3,37	1,97±0,2 *	1,88	2,05±0,53 *	1,63	<b>0,049</b>
21-25	3,10±0,4	2,90	3,67±0,4	3,93	3,43±0,5	3,21	2,05±0,3 <sup>Δ</sup> *	1,75	2,24±0,55 *	2,08	<b>0,050</b>
26-30	3,27±0,4	3,19	3,82±0,4	3,95	3,43±0,5	3,27	1,82±0,3 <sup>Δ</sup> *	1,55	2,28±0,4 *	2,06	<b>0,031</b>
31-35	3,26±0,4	3,28	3,85±0,4	4,00	3,35±0,4	3,49	1,77±0,4 <sup>Δ</sup> *	1,12	2,27±0,3 *	2,25	<b>0,025</b>
36-40	3,25±0,4	3,63	3,83±0,4	3,94	3,32±0,4	3,34	1,64±0,4 <sup>Δ</sup> *	1,12	2,50±0,3	2,14	<b>0,025</b>
41-45	3,17±0,5	3,39	3,79±0,4	3,88	3,15±0,3	3,36	1,65±0,4 <sup>Δ</sup> *	1,14	2,61±0,3	2,36	<b>0,048</b>
46-50	3,19±0,5	3,55	3,68±0,4	3,79	3,01±0,3	3,19	1,64±0,5 <sup>Δ</sup> *	1,12	2,70±0,3	2,62	<b>0,050</b>
51-55	3,03±0,4	3,45	3,58±0,4	3,71	3,27±0,4	3,27	1,54±0,4 <sup>Δ</sup> *	1,36	2,65±0,3	2,58	<b>0,034</b>
56-60	2,93±0,4	3,25	3,53±0,4	3,48	3,09±0,3	3,19	1,53±0,4 <sup>Δ</sup> *	1,27	2,48±0,3	2,23	<b>0,038</b>
61-65	2,92±0,4	3,15	3,40±0,4	3,48	3,23±0,5	3,28	1,55±0,5 <sup>Δ</sup> *	1,10	2,43±0,3	2,20	<b>0,050</b>
66-70	2,79±0,4	3,25	3,29±0,4	3,26	3,02±0,3	3,19	1,42±0,4 <sup>Δ</sup> *	1,04	2,42±0,3	2,20	<b>0,048</b>
71-75	2,83±0,4	3,23	3,26±0,5	3,12	3,10±0,5	3,05	1,38±0,4 <sup>Δ</sup> *	1,17	2,48±0,3	2,34	<b>0,050</b>
76-80	2,64±0,4	3,18	3,08±0,4	2,82	2,96±0,4	2,79	1,37±0,4 <sup>Δ</sup> *	1,02	2,26±0,3	2,31	<b>0,049</b>
81-85	2,55±0,4	3,08	2,86±0,4	2,98	3,02±0,5	2,88	1,34±0,4 <sup>Δ</sup> *	0,81	2,26±0,3	2,35	<b>0,050</b>
86-90	2,70±0,5	3,30	2,65±0,4	2,54	2,87±0,5	2,61	1,26±0,4 <sup>Δ</sup> *	0,65	2,21±0,3	2,31	<b>0,050</b>
91-95	2,69±0,5	3,35	2,60±0,4	2,45	2,86±0,5	2,62	1,18±0,4 <sup>Δ</sup> *	0,69	2,19±0,3	2,27	<b>0,050</b>
96-100	0,5	3,28	2,71±0,4	2,66	2,94±0,4	2,54	1,14±0,4 <sup>Δ</sup> *	0,56	2,12±0,3	2,38	<b>0,050</b>
101-105	0,5	3,24	2,60±0,4	2,64	2,77±0,5	2,44	1,08±0,4 <sup>Δ</sup> *	0,45	1,98±0,2	2,12	<b>0,049</b>
106-110	0,4	3,04	2,49±0,4	2,56	2,63±0,4	2,17	1,09±0,4 <sup>Δ</sup> *	0,50	1,96±0,2	2,13	<b>0,041</b>
111-115	,4	2,79	2,38±0,4	2,34	2,73±0,4	2,57	1,00±0,4 <sup>Δ</sup> * <sup>Φ</sup>	0,49	2,12±0,2	2,17	<b>0,050</b>
116-120	0,4	3,02	2,52±0,4	2,47	2,70±0,40	2,34	1,04±0,4 <sup>Δ</sup> * <sup>Φ</sup>	0,56	1,91±0,2	2,11	<b>0,047</b>

All values are presented as millivolts.  $p \leq 0.05$  was considered statistically significant. (\*Compared to control group, <sup>Δ</sup> Compared to 0.1mg/kg group, <sup>‡</sup> Compared to DMSO group, <sup>Φ</sup> Compared to 0.8mg/kg group)

comparison to the DMSO, 0.1 mg/kg rapamycin, and 0.8 mg/kg rapamycin groups (Fig 3, Table 1). Rapamycin at 0.8 mg/kg dose reduced the median spike frequency in the first 10 min interval, but not statistically significantly, as compared to the control group ( $p=0.058$ ). There was significant difference in median spike-wave frequency of epileptiform activity in the 0.4 mg/kg dose rapamycin group in comparison to the control and 0.1 mg/kg groups during the first 35 min. This reducing effect continued for 65 minutes, except for some periods ( $p < 0.05$ ) (Figure 3, Table 1).

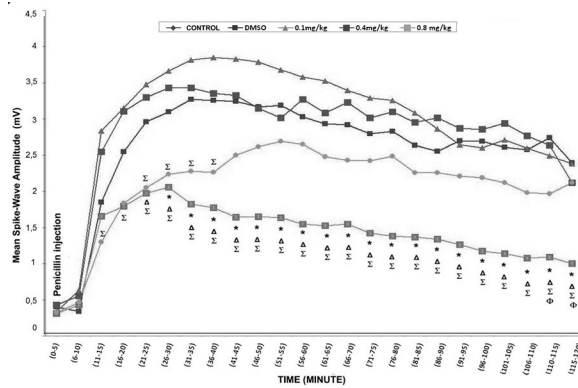
#### The Effect on Spike-wave Amplitude of Epileptiform Activity

Considering the data obtained from the control group, the median spike-wave amplitude of epileptiform activity reached its maximum value (3.19 mV) at the 26–30 min interval after penicillin administration and gradually reduced for 120 min. (Figure 4, Table 2). In the DMSO group the median spike-wave amplitude of epileptiform activity was between 3.12 mV (6–10 min) and 4 mV (31–35 min) (Figure 3, Table 2). At the same time, effects of DMSO administration

on epileptiform activity were investigated. Although it decreased the spike-wave amplitude in comparison to the control group, there was no statistical significance (Figure 4, Table 2).

When compared to the other groups, the 0.1 mg/kg rapamycin group did not show significant difference in spike-wave amplitude of epileptiform activity in any of the time periods ( $p > 0.05$ ) (Fig 4, Table 2). The 0.4 mg/kg rapamycin group showed no significant difference in spike-wave amplitude of epileptiform activity in comparison to the other groups in the first 15 minutes ( $p > 0.05$ ). When results were detailed on data of 0.4 mg / kg rapamycin group, the median spike-wave amplitudes began to appear lower compared to the control group at 26<sup>th</sup> min, DMSO group at 16<sup>th</sup> min and 0.1 mg/kg rapamycin at 21<sup>st</sup> min, significantly. The significant decrease continued throughout the 120 minutes of recording ( $p \leq 0.05$ ). Moreover, administration of 0.4 mg/kg rapamycin resulted in lower spike-wave amplitude than administration of 0.8 mg/kg dose rapamycin between the 110<sup>th</sup> and 120<sup>th</sup> minutes ( $p \leq 0.05$ ) (Fig 4, Table 2). Rapamycin at 0.8 mg/kg dose reduced

the median spike-wave amplitude between the 11<sup>th</sup> and 40<sup>th</sup> minutes, except for the 16–20 min interval, as compared to the DMSO groups ( $p \leq 0.05$ ) (Figure 4, Table 2).



**Figure 4.** Values of the spike-wave amplitude in the control, DMSO and rapamycin-treated groups. Comparisons: \*Compared to control group ( $p \leq 0.05$ );  $\Delta$  Compared to 0.1mg /kg rapamycin group ( $p \leq 0.05$ );  $\Sigma$  Compared to DMSO group ( $p \leq 0.05$ );  $\Phi$  Compared to 0.8 mg/kg rapamycin group ( $p \leq 0.05$ ).

## DISCUSSION

This study is the first investigating the effects of rapamycin on epileptiform activity by using a penicillin-induced epilepsy model of rats. Penicillin-induced epileptiform activity is a good model for focal and generalized epilepsy. It is often used in studies of acute epilepsy research and provides electrophysiological evidence. Intracortical injection of penicillin (500 IU) induces epileptiform activity characterized by bilateral spikes (23). In this study, rapamycin was used at doses of 0.1 mg/kg, 0.4 mg/kg, and 0.8 mg/kg. Administering rapamycin prior to penicillin did not cause any significant effect on latency of epileptiform activity. However, some of the various doses of rapamycin had a reducing effect on spike-wave frequency and wave amplitude of epileptiform activity, and this effect is not dose-dependent. The reducing effect of administering 0.4 mg/kg rapamycin on spike-wave frequency and wave amplitude of epileptiform activity began at the 10<sup>th</sup> minute following penicillin administration, and was more prominent than in the other groups. At the dose of 0.8 mg/kg rapamycin also had a reducing effect on spike-wave frequency but the effect was of short duration.

Some studies have suggested that completely block-

ing mTOR by administering high doses of rapamycin can eliminate the benefits or that the effect of rapamycin may be paradoxical at high and low doses in a non-dose-dependent manner (24,25). More research is needed to further define the mechanism by which low dose rapamycin is more effective. Hartman et al. have suggested that rapamycin is protective against maximally-electroshock-induced (MES) seizures, but not PTZ- and 6 Hz-induced seizures, at doses of 4.5 or 6.0 mg/kg (26). Thus, low doses of rapamycin may be more potent than high doses. On the other hand, we did not determine the tissue levels of rapamycin and its effects on mTOR production levels and these are the most important limitations of this study. In order to assess whether rapamycin indeed inhibited mTOR signaling pathway, researchers examined its effect on p70S6K phosphorylation generally. Many researchers on this issue showed that rapamycin, even at low doses, is enough to inhibit mTOR activation and to distribute in the brain (16).

Animal models demonstrated that mTOR inhibitors could exert both an anticonvulsant action and an antiepileptogenic effect in genetic and acquired epilepsy. The relevance of the mTOR pathway to epileptogenesis and its potential as a therapeutic target in epilepsy treatment by presenting the current results on mTOR inhibitors, in particular, rapamycin in animal models of diverse types of epilepsy. Compared the effects documented in other epilepsy models, effects of rapamycin in this study are remarkable. Penicillin, like bicuculline, is responsible for epileptic discharges by the blockage of the GABA<sub>A</sub> receptors and/or excitation-inhibition imbalance with increasing of glutamatergic transmission (23). On the other hand, mTOR hyperactivation in animal models consistently produces epilepsy and the loss of TSC1 in forebrain excitatory neurons causes hyperexcitability and seizures. In this study, epileptic spike-wave discharge was initiated after 5 to 10 minutes from penicillin administration, and it was confirmed by the literature where the pilocarpine model was used (27). Determining the effects of penicillin on mTOR pathway may be a useful way to clarify the similarity of the mechanisms. In contrast, another study reveals that rapamycin does not have antiseizure or antiepileptogenic effects in the pilocarpine model (14). Guo et al. suggest that ra-

pamycin may represent a rational treatment for preventing posttraumatic epilepsy in patients with traumatic brain injury (28).

DMSO is frequently used as a solvent in the studies performed with antiepileptic substances (29). Researchers have reported that DMSO decreases seizure threshold and augments the proconvulsant activity of the substances dissolved in it (30). Intraperitoneal DMSO administration altered absence-like epileptic seizure activities in freely moving WAG-Rij rats (31). DMSO has been reported to have dual effect since it decreases spike-wave frequency at low doses (1.65mg/kg or 1.5 ml/kg) and, contrary to this, increases spike-wave frequency at high doses (1650.6 mg/kg). In our study, DMSO had no effect on latency of the first epileptiform activity, spike-wave frequency, and spike-wave amplitude. Our dose being much lower than those in other studies probably precluded this effect, and DMSO had no effect in the experiment as desired.

Tuberous sclerosis (TS) is a rare genetic disease caused by the mutation of one of the TSC1 and TSC2 genes. TSC1 or TSC2 leads to abnormal disinhibition of the mTOR pathway. This hyperactivation of the mTOR pathway causes epilepsy (32). However, most of the beneficial effect of rapamycin appear to reverse on discontinuation of the drug in both animal models and clinical trials (33–36). The mammalian target of rapamycin (mTOR) regulates protein synthesis related to cell growth and proliferation. Hyperactivation of mTOR pathway causes an increase in neuronal circuits' excitability (37). Probably the abnormal activity of mTOR causes alterations to neurotransmitter receptors and ion channels (16). Previous studies showed that the mTOR pathway could modulate the expression of potassium channels and glutamate receptors (32,38).

Rapamycin treatment in the early stage of seizures prevents the development of epilepsy in mice, and later treatment with rapamycin also decreases seizure-frequency in mice that have already developed epilepsy (16). Despite the lack of controlled clinical trials, it has been reported that mTOR inhibitors reduces epileptic seizures in TS patients (35,36). Results of our study has shown that even a single low dose rapamycin reduces epileptic activity in rats with penicillin-induced epilepsy. Further detailed studies are needed to clarify the

mechanism of this action.

Intriguing findings of the frequent hyperactivation of mTOR signaling in epilepsy make it a potential mechanism in the pathogenesis as well as an attractive target for the therapeutic intervention, and have driven the significant ongoing efforts to pharmacologically target this pathway (9). As mTOR can be activated by glutamate receptor stimulation (39,40), it is not surprising that the initial mTOR activation occurs with status epilepticus, which causes massive glutamate release (16,41). Activation of the glutamate release causes calcium to enter the cell, leading to cell death. mTOR increases postsynaptic response of the glutamatergic and GABAergic synapse, and approximately 50% of increased synaptic vesicle release responsible for rising of the postsynaptic response. No study has been conducted yet regarding mTOR pathway in penicillin-induced epilepsy. The presented study has showed that rapamycin reduces epileptiform activity, and it may suggest that penicillin causes epilepsy via mTOR activation pathway.

This study has showed that acute use of rapamycin decreases spike-wave frequency and amplitude and that long-term rapamycin use reduces epileptiform activity. We did not perform molecular and biochemical analyses in this study, but only investigated the effect on epileptiform activity electrophysiologically. Multidisciplinary research including biochemical and histological studies about this issue will help enlighten this matter. Extensive basic clinical research is needed to understand mTOR inhibitors' efficacy and mechanism of action in epilepsy treatment.

---

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Committee for Scientific Research of Duzce with the code of 2010.04.01.051.

The study was presented at 38<sup>th</sup> National Physiology Congress in Trabzon, Turkey, 25–29 September 2012 as poster in Turkish Language and published in abstract book. In addition, it was presented in English language at 11<sup>th</sup> European Congress on Epileptology in Stockholm, Sweden, 29th June – 3rd July, 2014 and the abstract was published in *Epilepsia*.

## REFERENCES

1. McDaniel SS, Wong M. Therapeutic role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in preventing epileptogenesis, *Neurosci Lett*. 2011;497(3): 231–9.
2. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR, et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005–12.
3. Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ, Williams JM, Dumont FJ, Wiederrecht G, et al. Isolation of a protein target of the FKBP12–rapamycin complex in mammalian cells. *J Biol Chem*. 1995;270(2):815–22.
4. Cho CH. Frontier of epilepsy research – mTOR signaling pathway. *Exp Mol Med*. 2011;43(5):231–74.
5. Weber JD, Gutmann DH. Deconvoluting mTOR biology. *Cell Cycle*. 2012;11(2):236–48.
6. Hung CM, Garcia-Haro L, Sparks CA, Guertin DA. mTOR-dependent cell survival mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(12):a008771.
7. Yang Z, Ming XF. mTOR signalling: the molecular interface connecting metabolic stress, aging and cardiovascular diseases. *Obes Rev*. 2012;13(Suppl 2):58–68.
8. Jewell JL, Russell RC, Guan KL. Amino acid signalling upstream of mTOR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(3):133–9.
9. Meng XF, Yu JT, Song JH, Chi S, Tan L. Role of the mTOR signaling pathway in epilepsy. *J Neurol Sci*. 2013;332(1–2):4–15.
10. Bateup HS, Johnson CA, Denefrio CL, Saulnier JL, Kornacker K, Sabatini BL. Excitatory/inhibitory synaptic imbalance leads to hippocampal hyperexcitability in mouse models of Tuberous Sclerosis. *Neuron*. 2013;78(3):510–22.
11. LaSarge CL, Danzer SC. Mechanisms regulating neuronal excitability and seizure development following mTOR pathway hyperactivation. *Front Mol Neurosci*. 2014;7:18.
12. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: from tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. *Epilepsia*. 2010;51(1):27–36.
13. Cao R, Li A, Cho HY. mTOR signaling in epileptogenesis: too much of a good thing? *J Neurosci*. 2009;29(40):12372–3.
14. Heng K, Haney MM, Buckmaster PS. High-dose rapamycin blocks mossy fiber sprouting but not seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(9):1535–41.
15. Jaworski J, Sheng M. The growing role of mTOR in neuronal development and plasticity. *Mol Neurobiol*. 2012;34(3):205–19.
16. Zeng LH, Rensing NR, Wong M. The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*. 2009;29(21):6964–72.
17. Huang X, Zhang H, Yang J, Wu J. Pharmacological inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway suppresses acquired epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2010;40(1):193–9.
18. Sliwa A, Plucinska G, Bednarczyk J, Lukasiuk K. Post-treatment with rapamycin does not prevent epileptogenesis in the amygdala stimulation model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett*. 2012;509(2):105–9.
19. Way WS, Rozas NS, Wu HC, McKenna J, Reith RM, Hashmi S, et al. The differential effects of prenatal and/or postnatal rapamycin on neurodevelopmental defects and cognition in a neuroglial mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet*. 2012;21(14): 3226–36.
20. Erlich S, Alexandrovich A, Shohami E, Pinkas-Kramarski R. Rapamycin is a neuroprotective treatment for traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*. 2007;26(1):86–93.
21. Kolosova NG, Vitovtov AO, Muraleva NA, Akulov AE, Stefanova NA, Blagosklonny MV, et al. Rapamycin suppresses brain aging in senescence-accelerated OXYS rats. *Aging (Albany NY)* 2013;5(6):474–84.
22. Zafar I, Ravichandran K, Belibi FA, Doctor RB, Edelstein CL. Sirolimus attenuates disease progression in an orthologous mouse model of human autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;78(8):754–61.
23. Yildirim M, Marangoz AH, Ayyildiz M, Ankarali S. The interactions of nitric oxide and adenosine on penicillin induced epileptiform activity in rats. *Acta Neurobiol Exp*. 2011;71(2): 208–19.
24. Chen L, Hu L, Dong JY, Ye Q, Hua N, Wong M, et al. Rapamycin has paradoxical effects on S6 phosphorylation in rats with and without seizures. *Epilepsia*. 2012;53(11):2026–33.
25. Zhang Z, Wu X, Duan J, Hinrichs D, Wegmann K, Zhang GL, et al. Low dose rapamycin exacerbates autoimmune experimental uveitis. *PLoS One*. 2012;7(5):e36589.
26. Hartman AL, Santos P, Dolce A, Hardwick JM. The mTOR inhibitor rapamycin has limited acute anticonvulsant effects in mice. *PLoS One*. 2012;7(9):e45156.
27. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*. 2008;63(4):444–53.
28. Guo D, Zeng L, Brody DL, Wong M. Rapamycin attenuates the development of posttraumatic epilepsy in a mouse model of traumatic brain injury. *PLoS One*. 2013;8(5):e64078.
29. Gebhardt C, Breustedt JM, Nöldner M, Chatterjee SS, Heinemann U. The antiepileptic drug losigamone decreases the persistent Na<sup>+</sup> current in rat hippocampal

- neurons. *Brain Res.* 2001;920(1-2):27-31.
30. Wong PT, Tan SF, Lee HS. N-demethylation of methyl and dimethyl derivatives of phenytoin and their anticonvulsant activities in mice. *Jpn J Pharmacol.* 1988;48(4):473-8.
  31. Kovácsa Z, Czurkó A, Kékesib KA, Juhász G. The effect of intraperitoneally administered dimethyl sulfoxide on absence-like epileptic activity of freely moving WAG/Rij rats. *J Neurosci Methods.* 2011;197(1):133-6.
  32. Wang Y, Barbaro MF, Baraban SC. A role for the mTOR pathway in surface expression of AMPA receptors. *Neurosci Lett.* 2006;401(1-2):35-9.
  33. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):140-51.
  34. Rautkys A, Lee N, Lee L, Dabora SL. Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model. *BMC Dermatol.* 2008;8(1):1-9.
  35. Muncy J, Butler IJ, Koenig MK. Rapamycin reduces seizure frequency in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2009;24(4):477.
  36. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1801-11.
  37. Sandsmark DK, Pelletier C, Weber JD, Gutmann DH. Mammalian target of rapamycin: master regulator of cell growth in the nervous system. *Histol Histopathol.* 2007;22(8):895-903.
  38. Graham KF, Haddick PC, Jan YN, Jan LY. Activity- and mTOR-dependent suppression of Kv1.1 channel mRNA translation in dendrites. *Science.* 2006;314(5796):144-8.
  39. Lenz G, Avruch J. Glutamatergic regulation of the p70S6 kinase in primary mouse neurons. *J Biol Chem.* 2005;280(46):38121-4.
  40. Gong R, Park CS, Abbassi NR, Tang SJ. Roles of glutamate receptors and the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in activity-dependent dendritic protein synthesis in hippocampal neurons. *J Biol Chem.* 2006;281(27):18802-15.
  41. Brewster AL, Lugo JN, Patil VV, Lee WL, Qian Y, Vanegas F, et al. Rapamycin reverses status epilepticus-induced memory deficits and dendritic damage. *PLoS One.* 2013;8(3):e57808.

# Hemşirelerin Malpraktis ile İlgili Algı, Tutum ve Davranışları

## Nurses' Perception, Attitudes and Behaviors Concerning Malpractice

### Özet

**Amaç:** Çalışmanın amacı; hemşirelerin malpraktis algısını ve bu konudaki tutum ile davranışlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir çalışmadır. Araştırma, 15 Mart-18 Nisan 2012 tarihleri arasında Gümüşhane Devlet Hastanesi'nin kliniklerinde çalışan 124 hemşirenin gönüllü katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Veriler, "Hemşirelikte Tıbbi Hataya Eğilim Ölçeği" kullanılarak toplanmıştır. Çalışma yapılmadan önce İl Sağlık Müdürlüğü'nden yazılı izin alınmıştır. Çalışma araştırmacılar tarafından katılımcılara çalışmanın amacı ve içeriği anlatıldıktan sonra yüz yüze görüşme tekniği ile anket sorularının cevaplandırılması esasına göre yapılmıştır. Çalışmada kullanılan anket formu iki bölümden oluşmaktadır. Formun birinci bölümü literatür bilgisine uygun olarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur ve sosyodemografik veriler ile malpraktis algısını ölçmeye yönelik soruları içermektedir. Veriler bilgisayarda SPSS paket programı kullanılarak frekans, ki-kare testi, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hemşirelerin yaş ortalaması 29.68±6.57 yıldır. %22.6'sı gelirini yeterli olarak belirtmiştir. Katılımcılara göre malpraktisin nedenlerinin arasında; yorgunluk, iş yükünün fazla olması, stres, yöneticilerden memnun olunmaması gelmektedir. Katılımcıların meslekten memnuniyetleri ile malpraktise maruz kalma ve maruz kalma durumunu ilgili birimlere anlatma arasında anlamlı farklılık yoktur.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmada bazı sosyodemografik özelliklerin (yaş, eğitim durumu, meslekte toplam çalışma süresi gibi) malpraktis açısından önemli olmadığı ancak cinsiyet ve çalışma durumu ile ilgili şartların (çalıştığı servis/vardiya/haftalık ortalama çalışma süresi gibi) önemli olduğu görülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Malpraktis; algı, tutum ve davranışlar; hemşireler

### Abstract

**Aim:** We aimed to investigate nurses' perception, attitudes and behavior concerning malpractice.

**Materials and Methods:** This is a descriptive and cross-sectional study, performed with 124 nurses who voluntarily participated and were working in clinics of Gumushane State Hospital between 15 March and 18 April 2012. The data were collected by using the "Malpractice Trend in Nurses Scale." Prior to conducting the study, its purpose and content were explained to the participants and written permission of Provincial Health Directorate was obtained. The participants' answers to the survey questions were gathered by face-to-face interviews. The data form used consisted of two parts. The first part that included sociodemographic data and questions to assess malpractice perception was prepared by the researchers in accordance with the relevant literature. The data were assessed in terms of frequency, chi-square, Mann-Whitney U, and Kruskal Wallis tests, and by using statistical software.

**Results:** The average age of the nurses was 29.68±6.57 years. 22.6% stated to have sufficient income. According to the participants, causes of malpractice included fatigue, workload, stress, and dissatisfaction with the administrators. There was no significant difference between participants' job satisfaction and exposure to malpractice and informing the relevant departments about the exposure.

**Discussion and Conclusion:** This study indicated that some sociodemographic characteristics (age, education level, such as the total working time) were insignificant while gender and working conditions (working department, shift working, average weekly working time) were significant with respect to malpractice.

**Keywords:** malpractice; perceptions, attitudes and behaviors; nurses

Çağla Yiğitbaş<sup>1</sup>, Hatice Oğuzhan<sup>2</sup>,  
Bahadır Tercan<sup>3</sup>, Aliye Bulut<sup>4</sup>,  
Aziz Bulut<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

<sup>2</sup> Gümüşhane Üniversitesi Sağlık  
Hizmetleri Yüksekokulu, Sağlık  
Hizmetleri Bölümü

<sup>3</sup> Gümüşhane Üniversitesi Sağlık  
Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

<sup>4</sup> Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

<sup>5</sup> Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi  
Uzmanı

Geliş Tarihi /Received : 20.06.2016

Kabul Tarihi /Accepted: 15.08.2016

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Çağla Yiğitbaş

Giresun Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi, Ebelik Bölümü Yeni Mahalle  
Erenler Sokak No: 25 Piraziz/GİRESUN  
E-mail: Ecaglayigitbas@hotmail.com

## GİRİŞ

Hukuk anlayışı çerçevesinde tüm sağlık profesyonelleri, uygulamaları “izin verilen risk” (komplikasyon) kavramı çerçevesinde yapmak zorundadır. Bu doğrultuda sağlık profesyoneli, uygulama öncesi –acil durumlar dışında– olası önlemleri almakla yükümlüdür. İzin verilen risk olarak ifade edilen çerçevede eylemi nedeniyle kötü sonuçlar meydana gelse bile, bu durum çalışana yükümlülük getirmemektedir. Çünkü kişi dikkat ve özen görevine uymuştur. Tedbirsizlik, dikkatsizlik ise tıbben “hatalı tıbbi uygulama” (malpraktis) olarak değerlendirilmektedir (1).

Malpraktis sağlık çalışanlarının; öneri ve/veya uygulamaları sonucu, hastalığın normal seyrinin dışına çıkarak, iyileşmesinin gecikmesinden hastanın ölümine kadar geniş bir yelpazedeki koşulların tamamını içermekte (2) ve sağlık personelinin ihmal ile standart tıbbi uygulamayı yapmaması, yanlış tedaviyi uygulaması veya hastaya tedaviyi vermemesi ile oluşan kişide zarar meydana getiren fiil ve durum olarak tanımlanmaktadır (3). Malpraktis, Latince “male” ve “praxis” kelimelerinden türemiş olup, “kötü, hatalı uygulama” anlamındadır (4). The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) ise; sağlık hizmeti sunan bir profesyonelin uygun ve etik olmayan bir davranışta bulunması, mesleki uygulamalarda yetersiz ve ihmalkâr davranması sonucu hastanın zarar görmesi olarak tanımlanmaktadır (5).

Malpraktisin nedenleri; insana bağlı faktörler (yorgunluk, yetersiz eğitim, yeterli özeni göstermeme, önlem almama, dikkatsizlik, iletişim yetersizliği, güç/kontrol, zamansızlık, yanlış karar, mantık hatası, tartışmacı kişilik), kurumsal faktörler (iş yeri yapısı, politikalar, idari/finansal yapı, liderlik, geri dönüş konularında yetersizlik, personelin yanlış dağıtımı) ve teknik faktörler (yetersiz otomasyon, yetersiz cihazlar, eksik cihazlar, karar verme destek eksikliği, integrasyon eksikliği) olarak üç başlık altında toplanabilir (6).

Malpraktis uygulamaları sağlık profesyonellerinde moral ve motivasyon kaybına, hastalarda ise sağlık personeline güvensizliğe ve toplumda sağlık sisteminde memnuniyetsizliğe yol açmaktadır (7).

Türk Hemşireler Derneği tarafından 2009 tarihinde yayımlanan “Hemşireler için Etik İlke ve Sorumluluklar”ın I. bölüm a bendi “Zarar vermeme/yararlılık ilkesi” üzerine şekillenmiş olup burada özetle

hemşirenin hem kendisinin bu duruma riayet etmesi hem de olası zararlar için hastasına savunuculuk–koruyuculuk belirtilmektedir (8). Ancak hemşireler, bağımlı ve bağımsız fonksiyonlarının çokluğu, çeşitliliği ve hasta ile beraberliğinin sürekliliği gibi nedenlerle diğer meslek gruplarına kıyasla daha sık tıbbi hata riski ile karşılaşır. Türkiye’de Ertem ve arkadaşları tarafından retrospektif yöntemle yedi yıllık bir sürecin gazete haberlerinin değerlendirilmesi şekliyle yapılan bir çalışmada hemşirelerde malpraktis oranının %12,2 olduğu bildirilmiştir (9).

Hemşirelerin malpraktisle ilgili olarak en fazla ilaç uygulamaları, hasta düşmeleri, transfüzyon güvenliği, hastane enfeksiyonları, iletişim eksikliği ve hastanın yetersiz izlenmesi, yanlış ya da uygun olmayan malzeme kullanımı ve cihazlardan kaynaklanan hatalar ile karşı karşıya kaldıkları görülmektedir (1).

Bu çalışmanın amacı Gümüşhane il merkezinde bulunan bir devlet hastanesinde çalışan hemşirelerin malpraktis algısını ve bu konudaki tutum ile davranışlarını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışma, Gümüşhane il merkezinde bulunan bir devlet hastanesinde çalışan hemşirelerin malpraktis algısını ve bu konudaki tutum ile davranışlarını değerlendirmek amacıyla yapılan tanımlayıcı nitelikte bir çalışmadır. Çalışmanın evrenini Gümüşhane Devlet Hastanesinin tüm servislerinde çalışan hemşireler oluşturmaktadır (133 kişi). Ayrıca örneklem seçimine gidilmemiştir, araştırma çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 124 kişi ile 15 Mart – 18 Nisan 2012 tarihleri arasında yapılmıştır (cevaplılık oranı %93,23’tür). Çalışma yapılmadan önce İl Sağlık Müdürlüğünden yazılı izin alınmıştır. Araştırmanın yürütüldüğü Gümüşhane Devlet Hastanesi yılda yaklaşık 10 bin hastanın yatarak tedavi gördüğü, 208 yataklı ve 133 hemşirenin görev yaptığı bir hastanedir.

### Veri Toplama Yöntemleri

Tanımlayıcı nitelikte olan çalışma araştırmacılar tarafından katılımcılara çalışmanın amacı ve içeriği anlatıldıktan sonra yüz yüze görüşme tekniği ile anket sorularının cevaplandırılması esasına dayanarak

**Tablo 1.** Katılımcıların tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı (N=124)

Tanımlayıcı özellikler	Sayı	%
<b>Yaş</b>		
18-25	40	32,3
26-33	52	41,9
34-41	25	20,2
42 ve üzeri	7	5,6
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	110	88,7
Erkek	14	11,3
<b>Eğitim durumu</b>		
Sağlık meslek lisesi	48	38,7
Ön lisans	38	30,6
Lisans	35	28,2
Lisansüstü	3	2,4
<b>Medeni durumu</b>		
Bekar	47	37,9
Evli	77	62,1
<b>Kadro durumu</b>		
657'ye tabi kadrolu	102	82,3
4-B	21	16,9
Şirket elemanı	1	0,8
<b>Görevi</b>		
Hemşire/ebe	106	85,5
Sorumlu hemşire	18	14,5
<b>Meslekte toplam çalışma süresi</b>		
5 yıldan az	51	41,1
6-15 yıl arası	57	46,0
16 yıl ve üzeri	16	12,9
<b>Eline geçen gelir</b>		
Yeterli	28	22,6
Yetersiz	36	29,0
Kısmen yeterli	60	48,4
<b>Çalıştığı vardiya</b>		
Gündüz	44	35,5
Gece	12	9,7
Gündüz+gece (karışık)	68	54,8
<b>Günde bakım verdiği ortalama hasta sayısı</b>		
1-9 arası	47	37,9
10-19 arası	41	33,1
20 ve üzeri	36	29,0
<b>Alışkanlıkları (n=31)</b>		
Sigara	28	90,3
İlaç	3	9,7
<b>Meslekten memnuniyet durumu</b>		
Memnunum	36	29,0
Çok memnunum	38	30,6
Hiç memnun değilim	35	28,2
Henüz bir fikrim oluşmadı	15	12,1
<b>Malpraktis deneyimleme durumu</b>		
Evet	6	4,8
Hayır	118	95,2
<b>Malpraktis yapmış olsaydı bunu anlatır mıydı?</b>		
Evet	99	79,8
Hayır	25	20,2
<b>Ekip arkadaşlarının malpraktis durumuna şahit olma durumu</b>		
Evet	45	36,3
Hayır	79	63,7
<b>Başkasının malpraktis uygulamasına şahit olsaydı bildirir miydi?</b>		
Evet	55	44,4
Hayır	69	55,6

yapılmıştır. Çalışmada kullanılan anket formu iki bölümden oluşmaktadır. Formun birinci bölümü literatür bilgisine uygun olarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur ve sosyodemografik veriler ile malpraktis algısını ölçmeye yönelik soruları içermektedir. Formun ikinci bölümünün verileri geçerlilik güvenilirlik çalışması 2009 yılında Özata ve Altuncan tarafından yapılan "Hemşirelikte Tıbbi Hataya Eğilim Ölçeği-HTHEÖ" ile toplanmıştır. Malpraktise eğilim ölçeği 5'li likert tipinde (1-hiç, 2-çok nadir, 3-zaman zaman, 4-genellikle ve 5-her zaman) bir ölçek olup ilaç uygulamaları ve transfüzyonla ilgili 18 soruyu, düşmelerle ilgili 5 soruyu, hastane enfeksiyonlarıyla ilgili 12 soruyu, hasta izlemi/malzeme güvenliği ile ilgili 9 soruyu, iletişimle ilgili 5 soruyu, toplamda 49 soruyu içermektedir. En az 49, en fazla 245 puan alınabilir. İstenirse bu oranın madde sayısına da bölünebileceği bildirilmiştir. Bu araştırmada oranların madde sayısına bölünerek hesaplandığı bu yöntem kullanılmıştır. Ölçekten alınacak düşük puan malpraktis eğiliminin düşük olduğunu, yüksek puan malpraktis eğiliminin yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Cronbach alpha iç tutarlılık katsayısı 0,95 olarak bulunmuştur (10).

### İstatistiksel Analiz

Araştırmanın bağımlı değişkenleri; hemşirelere göre malpraktisin ne olduğu, malpraktis deneyiminin/şahitliğinin olup olmadığı ve Malpraktis Eğilim Ölçeği Puanıdır. Bağımsız değişkenleri ise; sağlık çalışanlarının sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, çalışılan birim, eğitim durumu, kadro durumu, unvan vb.) ile sağlık çalışanlarının çalışma yaşamına ilişkin özellikleridir (meslekte çalışma süresi, haftalık çalışma saati, aylık nöbet sayısı, çalıştıkları vardiyalar, gündüz bakım verilen hasta sayısı vb.). Veriler bilgisayarda SPSS paket programı kullanılarak frekans, ki-kare testi, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirilmiştir.

### BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan hemşirelerin yaş ortalaması  $29,68 \pm 6,57$  yıldır (min. 18 yıl, maks. 46 yıl), mesleklerinde çalışma süresi ortalaması  $6,57 \pm 84,73$  aydır (min. 5 ay, maks. 312 ay) ve %11,3'ü erkektir,



Tablo 2. Katılımcılara göre malpraktisin nedenleri\*

Malpraktisin nedenleri	Sayı	%
Yorgunluk	81	65,3
İş yükünün fazla olması	79	63,7
Stres	73	58,9
Tükenmişlik duygusu	63	50,8
Tecrübesizlik	59	47,6
Mesleki bilginin yetersiz olması	53	42,7
Çalışma sürelerinin uzun olması	47	37,9
Olumsuz fiziksel (ısı, ışık, gürültü) ortam	29	23,4
Hataları önleyici sistem olmaması	20	16,1
İletişim eksikliği	57	46,0
Protokol ve prosedürlerin olmaması ya da anlaşılır olmaması	14	11,3
Doktor istemlerinin anlaşılabilmesi	36	29,0
Aylık nöbet sayılarının fazla olması	40	32,3
Görev, yetki ve sorumlulukların tam belirlenmemiş olması	46	37,1
Nöbet değişimlerine dikkat edilmemesi	24	19,4
Hemşirelere görev dışı (sekreterlik) işlerin yüklenmesi	68	54,8
Çalışan hemşire sayısının az olması	64	51,6
Hemşirelerin çalıştıkları birimin sabit olmaması	41	33,1
Kayıtların düzenli tutulmaması	33	26,6
Mesleğin sevilmemesi	42	33,9
Yöneticilerden memnun olunmaması	41	33,1
Mesleğe yönelik hizmet içi eğitimlerin olmaması	23	18,5
Hastanın tedavisi ve bakımı ile ilgili bilgilerin eksik olması ya da unutulması	31	25,0

\*Birden çok yanıt vermişlerdir.

%62,1'i bekardır. Katılımcıların araştırılan tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 2'de katılımcıların malpraktisin nedenlerine ilişkin görüşleri yer almaktadır. Katılımcılara göre malpraktisin nedenlerinin arasında; yorgunluk (81 kişi), iş yükünün fazla olması (79 kişi), stres (73 kişi), görev dışı işlerin yüklenmesi (68 kişi), çalışan hemşire sayısının az olması (64 kişi), çalışma sürelerinin uzun olması (63 kişi), tecrübesizlik (59 kişi), yöneticilerden memnun olunmaması (41 kişi) gelmektedir.

Bu araştırmada katılımcıların HTHEÖ puan ortalamasının ölçek puan ortalamasının üzerinde olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 4'te görüldüğü üzere katılımcıların bazı özellikleri ile HTHEÖ puan ortalamaları arasında yapılan analizlerde cinsiyet ve çalışılan vardiya açısından anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Çalışılan vardiya ile HTHEÖ puanı arasındaki farklılığın nereden kaynaklandığını araştırmak için *post hoc* analizler (Mann Whitney U) yapılmıştır. Buna göre gündüz ve gece vardiyalarında çalışanlar arasındaki farklılıkta  $p=0,04$ , gündüz ve karışık şekilde vardiyada çalışan gruplarda  $p=0,003$  iken gece ve karışık vardiyada

çalışanlarda  $p=0,705$  olup farklılığın gündüz-gece ve gündüz-karışık vardiya arasında olduğu görülmüştür. Tablo 4'te görüldüğü üzere kadınlarda HTHEÖ, hastane enfeksiyonları, hasta izlemi ve malzeme güvenliği, düşmeler ve iletişim puan ortalamaları erkeklerinkinden yüksektir ( $p < 0,05$ ). Gelirini yetersiz olarak bildirenlerde ise; HTHEÖ, ilaç ve transfüzyon uygulamaları, hastane enfeksiyonları, hasta izlemi ve malzeme güvenliği ile düşmeler puan ortalamaları yüksektir ( $p < 0,05$ ). Aynı tabloda görüleceği üzere gündüz vardiyasında çalışan katılımcıların HTHEÖ, ilaç ve transfüzyon uygulamaları, hasta izlemi ve malzeme güvenliği ile düşmeler puan ortalamaları da yüksek olarak ( $p < 0,05$ ) tespit edilmiştir (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Hemşirelik uygulamalarında yapılan hatalar hasta ve aileye zarar vermesinin yanı sıra hemşire için de maddi ve manevi zararlarla sonuçlanabilir. Hemşirelerin, hastanın ve ailesinin zarar görmesini önlemek ve yasalar karşısında kendilerini korumaları için yaptıkları hataların farkına varmaları, hatalı uygulamaları

**Tablo 3.** Katılımcıların HTHEÖ toplam puan ve alt grup puan ortalamalarının dağılımı

Ölçek ve alt grupları	Min	Maks	ort±SS
HTHEÖ	3,04	5,00	4,65±0,44
İlaç ve transfüzyon uygulamaları	3,00	5,00	4,76±0,40
Enfeksiyonların önlenmesi	2,67	5,00	4,64±0,49
Düşmelerin önlenmesi	2,40	5,00	4,50±0,65
Hasta izlemi ve malzeme güvenliği	2,78	5,00	4,55±0,59
İletişim	3,00	5,00	4,73±0,47

artıran durumları bilmeleri ve gerekli önlemleri almaları önemlidir (11).

Araştırmada katılımcıların %4,8'i malpraktis deneyimiyle karşı karşıya kaldığını, %79,8'i kendisi malpraktis uygulaması yapsaydı bunu ilgililere bildireceğini, %36,3'ü arkadaşı tarafından yapılan malpraktise şahit olduğunu, %55,6'sı arkadaşının malpraktis uygulamasını ilgililere bildirmeyeceğini belirtmiştir (Tablo 1). Beş yıllık dönemde İstanbul Tabip Odası Hekimlik Uygulama Bürosu'na başvuran hekimlerle ilgili 1280 olgudan 344 olgunun tıbbi hata veya ihmal iddiası ile başvurduğu, bu olguların 78'inde iddianın sabit bulunduğu, bir başka bildirimde başvuruların daha çok cerrahi uygulamalar için ve özel hastaneler için olduğu ve mağdurların çoğunlukla kadın olduğu saptanmıştır (12). Kahrıman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise her beş katılımcıdan biri hasta güvenliğini tehlikeye atacak hata yapma durumunu deneyimlediğini bildirmiştir (13). Akgün Şahin ve Kardaş Özdemir tarafından yapılan çalışmada hemşirelerin %28,5'i tıbbi hata yaptığını, %67'si tıbbi hataya şahit olduğunu bildirmiştir (14). Bir başka çalışmada ise hemşirelere örnek vakalar verilmiş ve bu vakalarda hatayı bildirir miydiniz sorusuna yanıt aranmıştır. Bu çalışmadakine yakın oranlarda olacak şekilde gözlenen ve "hatayı bildirirdim" diyen hemşire oranı; hastada yabancı madde bırakılması vakasında %88,6, ilaç uygulama hatası olan vakada %84,6, hastanın düşmesi vakasında %75,6, basınç yarası ve enfeksiyon gelişen vakada %74,4 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hemşirelerin %69,2'si, bir hata oluşması durumunda "kesinlikle bildirilmelidir" şeklinde düşünürken %30,8'i "ortaya çıkan duruma göre bildirilmelidir" şeklinde görüş belirtmiştir (15). "Hatayı bildirirdim" diyenlerin oranlarındaki yüksekliğin nedeni olarak, her iki çalışmanın yapıldığı alanların hata bildirim sisteminin olmaması düşünülmüştür.

Bu araştırmada katılımcıların çoğunluğu (%65,3) malpraktis nedeni olarak ilk sırada yorgunluğu, ikinci sırada iş yükünün fazla olmasını (%63,7), üçüncü sırada ise stresi (%58,9) ifade etmiştir (Tablo 2). Kahrıman ve ark.'ın çalışmasında da katılımcılar hatalı uygulamaların nedenleri arasında ilk sıralarda bu araştırmadakine benzer şekilde yorgunluk ve stresi göstermişlerdir (13)

Bu araştırmada Tablo 3'te görüleceği üzere hemşirelerin HTHEÖ puan ortalaması 4,65 olarak bulunmuş olup bu sonuç Odabaşoğlu'nun (4,63), Seren İntepeler ve Soydemir'in (4,61), Öztürk ve Özata'nın (4,71), Demir Dikmen ve ark.'ın (4,70) çalışmalarına yakın olarak bulunmasına rağmen, Özata (4,15) ile Akgün Şahin ve Kardaş Özdemir'in (2,70) çalışmalarından farklıdır (11,16-19,14).

Araştırmada hemşirelerin en yüksek puan ortalamasını ilaç uygulamaları ve transfüzyon (4,76) alt grubunda, en düşük puan ortalamasını ise düşmeler (4,50) alt grubunda aldıkları görülmüştür (Tablo 2). Benzer bulgular Avşar ve ark.'ın çalışmasında da (ilaç uygulamaları ve transfüzyon 4,69, düşmeler 4,47) elde edilmiştir (20). İlaç hataları en fazla görülen ve hasta güvenliğini tehdit eden hata türüdür (21,22). Ertem ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir araştırmada Türkiye'de gazetelere yansıyan hatalı uygulamalarda ilaç uygulama hataları hatalı laboratuvar sonuçları (%19,8) ve ihmalkarlıktan (%19,2) sonra 3. sırada (%17,4) olarak bildirilmiştir (9). Hastanede yatan hastalarda kalıcı sakatlık ve ölüme neden olan ilaç hatalarının hastaların hastanede kalış süresini uzattığı bildirilmektedir (23). Öte yandan parenteral ilaç uygulamaları hemşirelerin en fazla dava edilmelerine yol açan uygulamalar arasındadır. Benzer şekilde hasta düşmelerinin sıkça karşılaşılan tıbbi hatalar arasında olduğu bildirilmektedir (1).

Tablo 4. Katılımcıların bazı özelliklerine göre HTHEÖ ve alt grup puan ortalamalarının dağılımları (N=124)

Bazı özellikler	HTHEÖ	İlaç ve transfüzyon uygulamaları	Hastane enfeksiyonları	Hasta izlemi ve malzeme güvenliği	Düşmeler	İletişim
<b>Yaş</b>						
18-25	4,67±0,40	4,77±0,41	4,63±0,53	4,54±0,58	4,52±0,59	4,77±0,45
26-33	4,67±0,43	4,78±0,41	4,66±0,43	4,54±0,61	4,42±0,74	4,78±0,45
34-41	4,67±0,46	4,76±0,39	4,64±0,57	4,60±0,57	4,62±0,61	4,63±0,54
42 ve üzeri	4,54±0,47	4,65±0,44	4,48±0,45	4,42±0,72	4,51±0,50	4,51±0,55
	p=0,784	p=0,531	p=0,664	p=0,954	p=0,614	p=0,283
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	4,70±0,40	4,78±0,38	4,68±0,44	4,60±0,55	4,57±0,60	4,78±0,42
Erkek	4,38±0,55	4,66±0,55	4,31±0,69	4,15±0,79	4,00±0,85	4,35±0,67
	p=0,005	p=0,274	p=0,011	p=0,018	p=0,002	p=0,007
<b>Eğitim durumu</b>						
Sağlık meslek lisesi	4,68±0,39	4,79±0,33	4,66±0,46	4,52±0,60	4,57±0,53	4,74±0,43
Ön lisans	4,68±0,40	4,76±0,36	4,66±0,43	4,63±0,52	4,52±0,68	4,76±0,45
Lisans	4,60±0,52	4,72±0,54	4,55±0,60	4,48±0,67	4,44±0,70	4,70±0,56
Lisansüstü	4,78±0,29	5,01±0,03	4,91±0,14	4,70±0,42	3,86±1,33	4,66±0,57
	p=0,896	p=0,188	p=0,723	p=0,819	p=0,697	p=0,955
<b>Medeni durumu</b>						
Bekar	4,61±0,49	4,71±0,49	4,57±0,55	4,52±0,56	4,39±0,78	4,71±0,55
Evli	4,69±0,39	4,80±0,34	4,67±0,45	4,56±0,61	4,57±0,55	4,74±0,43
	p=0,138	p=0,150	p=0,199	p=0,299	p=0,381	p=0,843
<b>Görevi</b>						
Hemşire/ebe	4,68±0,40	4,77±0,38	4,66±0,45	4,55±0,57	4,52±0,65	4,74±0,45
Sorumlu hemşire	4,58±0,57	4,70±0,53	4,50±0,69	4,51±0,74	4,38±0,68	4,65±0,59
	p=0,867	p=0,915	p=0,485	p=0,834	p=0,702	p=0,679
<b>Meslekte hizmet süresi</b>						
5 yıldan az	4,64±0,44	4,75±0,46	4,60±0,53	4,52±0,59	4,44±0,64	4,75±0,49
6-15 yıl arası	4,69±0,42	4,79±0,35	4,67±0,48	4,56±0,61	4,53±0,71	4,73±0,47
16 yıl ve üzeri	4,64±0,42	4,71±0,40	4,61±0,42	4,59±0,57	4,58±0,44	4,66±0,49
	p=0,424	p=0,395	p=0,636	p=0,731	p=0,329	p=0,719
<b>Eline geçen gelir</b>						
Yeterli	4,44±0,49	4,53±0,59	4,40±0,57	4,37±0,58	4,19±0,70	4,58±0,55
Yetersiz	4,81±0,33	4,87±0,27	4,79±0,46	4,75±0,44	4,78±0,41	4,77±0,39
Kısmen yeterli	4,67±0,41	4,80±0,33	4,65±0,43	4,50±0,65	4,47±0,68	4,77±0,48
	p=0,000	p=0,010	p=0,001	p=0,006	p=0,000	p=0,125
<b>Çalıştığı vardiya</b>						
Gündüz	4,79±0,29	4,85±0,28	4,74±0,39	4,75±0,33	4,70±0,52	4,87±0,31
Gece	4,44±0,71	4,49±0,78	4,49±0,81	4,35±0,86	4,26±0,95	4,51±0,78
Gündüz+gece (karışık)	4,62±0,42	4,76±0,36	4,59±0,47	4,45±0,64	4,41±0,64	4,68±0,48
	p=0,007	p=0,021	p=0,127	p=0,045	p=0,012	p=0,064
<b>Günde baktığı ortalama hasta sayısı</b>						
1-9 arası	4,70±0,41	4,80±0,38	4,68±0,47	4,59±0,56	4,58±0,59	4,74±0,47
10-19 arası	4,61±0,44	4,72±0,40	4,60±0,47	4,44±0,68	4,45±0,64	4,75±0,48
20 ve üzeri	4,66±0,44	4,77±0,44	4,63±0,55	4,60±0,54	4,46±0,75	4,70±0,48
	p=0,390	p=0,555	p=0,460	p=0,412	p=0,596	p=0,713
<b>Mesleğinden memnun olma durumu</b>						
Memnunum	4,65±0,43	4,72±0,45	4,65±0,45	4,58±0,58	4,42±0,73	4,76±0,45
Çok memnunum	4,68±0,42	4,77±0,42	4,64±0,48	4,62±0,49	4,61±0,49	4,70±0,50
Hiç memnun değilim	4,67±0,43	4,80±0,39	4,69±0,49	4,49±0,68	4,45±0,74	4,76±0,47
Henüz bir fikrim oluşmadı	4,60±0,44	4,78±0,26	4,48±0,63	4,37±0,66	4,55±0,62	4,69±0,51
	p=0,382	p=0,476	p=0,461	p=0,555	p=0,944	p=0,796

Cinsiyet ile HTHEÖ ve alt grup puan ortalamalarının dağılımları arasında fark olduğu, kadın hemşirelerde hata yapma eğiliminin daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer sonuç Öztürk ve Özata'nın çalışmasında da kadınlarda daha yüksek hata eğilim yönünde bildirilmiştir (17). Odabaşoğlu'nun, Cebeci ve ark.'ın, Işık ve ark.'ın çalışmalarında bu yönde bir farklılığa rastlanmamasına rağmen Altuncan, Pekuslu ve ark.'ın çalışmalarında ise erkek hemşirelerde daha fazla tıbbi hata eğilimi yönünde bildirilmiştir (11,24-26) Sonuçlardaki farklılıkların cinsiyet grubundaki sayısal dağılımların farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4'te görüleceği üzere gelir seviyesi algısı yetersiz olanların HTHEÖ, ilaç ve transfüzyon uygulamaları, hastane enfeksiyonları, hasta izlemi ve malzeme güvenliği ile düşmeler puan ortalamaları diğerlerinden daha yüksektir ( $p<0,05$ ).

Hemşirelerin çalışma şekli ile HTHEÖ ve alt grup puan ortalamaları arasında fark bulunması ( $p<0,05$ ) dikkat çekicidir (Tablo 4). Benzer sonuca Seren İntepeler ve Soydemir'in çalışmasında da rastlanmıştır (16). Hemşirelerin nöbetli sitemde çalışmaları biyoritmlerini bozabilmektedir ve yukarıdaki sonuç bu nedenle de beklenen bir sonuçtur. Zaten bu çalışmada hemşireler malpraktiste hata nedenleri arasında ilk sırada yorgunluğu (Tablo 2) belirtmişlerdir. Bu nedenle hemşire iş yükünü azaltmaya yönelik girişimlerin devam ettirilmesi önemlidir.

Bu araştırmada Tablo 4'te görüleceği üzere yaş grupları, eğitim durumu, medeni durum, görevi, meslekte hizmet süresi, çalıştığı vardiya, bir günde baktığı ortalama hasta sayısı ve mesleğinden memnun olma değişkenleri ile HTHEÖ ve alt boyut puan arasında fark olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Bu çalışmadaki benzer şekilde literatürdeki bazı çalışmalarda da yaş (17,24,25,27); eğitim düzeyi (10,15,17,23,25,26), meslekte hizmet süresi (15,16) değişkenleri ile HTHEÖ ve alt grup puan ortalamaları arasında da fark bulunmuştur.

## SONUÇ

Bu araştırmadaki katılımcılara göre malpraktisin nedenlerinin arasında; yorgunluk, iş yükünün fazla olması, stres, görev dışı işlerin yüklenmesi, çalışan

hemşire sayısının az olması, çalışma sürelerinin uzun olması, tecrübesizlik, yöneticilerden memnun olunmaması gelmektedir. Diğer taraftan cinsiyet, gelir düzeyi algısı ve çalışılan vardiya şekli ile malpraktis ölçüğü arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Çalışmada bazı sosyodemografik özelliklerin (yaş, eğitim durumu, meslekte toplam çalışma süresi gibi) malpraktis açısından önemli olmadığı ancak çalışma durumu ile ilgili şartların (çalıştığı servis/vardiya/haftalık ortalama çalışma süresi gibi) önemli olduğu görülmüştür. Çalışma şekli, çalışılan servis, gelir gibi değişkenler açısından hemşirelerin durumunda iyileştirmelerin yapılması malpraktisi azaltmada etkili olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Demir-Zencirci A. Hemşirelik ve hatalı tıbbi uygulamalar. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Derg. 2010;12(1):67-74.
2. Kumral B, Özdeş T. Tekirdağ ilindeki hekimlerin tıbbi uygulama hatalarına (malpraktis) bakışı ve değerlendirmeler. Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Derg. 2013;1(2):83-93.
3. Kayabeyoğlu İ. Tıbbi uygulama hataları ve adli tıp açısından incelenmesi [doktora tezi]. İstanbul: İstanbul Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adli Tıp Anabilim Dalı; 2000.
4. Şahin D, Faikoğlu R, Şahin İ, Gökdoğan MR, Yaşar S, Alparslan N ve ark. Hemşirelikte malpraktis: olgu sunumları. Adli Tıp Bülteni. 2014;19(2):100-4.
5. JCAHO (2006). [İnternet]. Sentinel Event Statistics. [Erişim tarihi: 15.06.2016]. Erişim: [www.jointcommission.org/Library/TM\\_hysicians/mp\\_11\\_06.htm](http://www.jointcommission.org/Library/TM_hysicians/mp_11_06.htm)
6. Akalın EH. Yoğun bakım ünitelerinde hasta güvenliği. Yoğun Bakım Derg. 2005;5(3):141-6.
7. Işık O, Akbolat M, Çetin M, Çimen M. Hemşirelerin bakışıyla tıbbi hataların değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull. 2012;11(4):421-30.
8. Türk Hemşireler Derneği 2009 [İnternet]. Hemşireler İçin Etik İlke ve Sorumluluklar. [Erişim tarihi: 15.06.2016]. Erişim: <http://www.turkhemsirelerderneği.org.tr/Upload/hemsire%20brosur.pdf>
9. Ertem G, Oksel E, Akbıyık A. Hatalı tıbbi uygulamalar (malpraktis) ile ilgili retrospektif bir inceleme. Dirim Tıp Gazetesi. 2009;84(1):1-10.
10. Özata M, Altuncan H. Hemşirelerin tıbbi hataya eğilim ölçüğünün geliştirilmesi ve geçerlilik güvenilirlik analizinin yapılması. In: Ertem Kırılmaz (ed.), II. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Bildiri Kitabı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2010:3-20.
11. Odabaşoğlu E. Çocuk kliniklerinde çalışan hemşirelerin

- hatalı uygulama eğilimleri ve etkileyen faktörler [*yüksek lisans tezi*]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı; 2013.
12. Güngör P, Doğan Merih Y, Yaşar Kocabey M. Farklı ülkelerin malpraktis konusunda yasal düzenleme girişimleri, zorunlu mali sorumluluk sigortası. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*; 2012;43(4) 128–38.
  13. Kahriman İ, Öztürk H, Babacan E. [İnternet] Hemşirelerin tanı, tedavi ve bakım uygulamaları sırasında tıbbi hata oranlarının değerlendirilmesi (Vehbi Koç Vakfı Hemşirelik Fonu, proje no: 2014-2). [Erişim tarihi: 15.06.2016]. Erişim: <http://sanerc.ku.edu.tr/sites/sanerc.ku.edu.tr/files/2014-2%20Nolu%20Proje.pdf>
  14. Akgün Şahin Z, Kardeş Özdemir F. Hemşirelerin tıbbi hata yapma eğilimlerinin incelenmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Derg.* 2015;12(3):210–4.
  15. Saray Kılıç N, Özhan Elbaş N. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde çalışan hemşire ve doktorların hasta güvenliği hakkındaki bilgileri ve tıbbi hataların bildirilmesi hakkındaki görüşleri. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Derg.* 2014;17(2):97–104.
  16. Seren İntepeler Ş, Soydemir D, Güleç D. Hemşirelerin tıbbi hataya eğilimleri ve etkileyen faktörler. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Derg.* 2014;30(1):1–18.
  17. Öztürk YE, Özata M. Hemşirelerde örgütsel vatandaşlık davranışı ile tıbbi hataya eğilim arasındaki ilişkinin araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Derg.* 2013;18(3):365–81.
  18. Demir Dikmen Y, Yorgun S, Yeşilçam N. Hemşirelerin tıbbi hatalara eğilimlerinin belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Derg.* 2014;1(1):44–56.
  19. Özata M. Hemşirelerin tıbbi hata yapmaya eğilimlerinin ve hasta bakımında gösterdikleri özenin belirlenmesi. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksek Okulu Derg.* 2009;12(1–2):417–30.
  20. Avşar G, Atabek Armutçu E, Karaman Özlü Z. Hemşirelerin tıbbi hataya eğilim düzeyleri ve tıbbi hata türleri: bir hastane örneği. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Derg.* 2016;3(2):115–22.
  21. Brady AM, Malone AM, Fleming S. A literature review of the individual and systems factors that contribute to medication errors in nursing practice. *J Nurs Manag.* 2009;17(6):679–97.
  22. Nguyen EE, Connolly PM, Wong V. Medication safety initiative in reducing medication errors. *J Nurs Care Qual.* 2010;25(3):224–30.
  23. Courtenay M, Griffiths M. Introduction to medication errors and medication safety. In: Courtenay M, Griffiths M (ed.), *Medication Safety An Essential Guide*. New York: Cambridge University Press; 2010:1–7.
  24. Cebeci F, Gürsoy E, Tekingündüz S. Hemşirelerin tıbbi hata yapma eğilimlerinin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Derg.* 2012;15(3):188–96.
  25. Işık O, Akbolat M, Çetin M, Çimen M. Hemşirelerin bakış açısıyla tıbbi hataların değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull.* 2012;11:421–30.
  26. Pekuslu S, Demirci H, Taşcıoğlu S, Tuna E. Bir devlet hastanesinde hemşirelerin tıbbi hataya eğilim düzeylerinin belirlenmesi. In: III. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Poster Bildiriler Kitabı, 1. ed. Ankara: Azim Matbaacılık; 2011:319–30.
  27. Altunkan H. Hemşirelik hizmeti sunan sağlık personelinde malpraktis: Konya örneği. [*yüksek lisans tezi*]. Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı; 2009.

# Netherton Sendromu ve Mental Retardasyon Birlikteliği

## *Netherton Syndrome with Mental Retardation*

### Özet

Netherton sendromu nadir rastlanan ve otozomal resesif geçişli bir iktiyoz tipidir. Bu sendromun ana belirtileri iktiyozis linearis sirkumfleksa, yapısal kıl gövdesi anomalisi (trikoreksis invajinata) ve atopik yatkınlıktır. Bazı hastalarda nadir olarak mental retardasyon da gözlenebilir. Bu yazıda mental retardasyonun eşlik ettiği bir Netherton sendromu olgusu sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Netherton sendromu; iktiyoz; mental retardasyon

### Abstract

Netherton syndrome is a rare and autosomal recessive form of ichthyosis characterized by ichthyosis linearis circumflexa, trichorrhaxis invaginata and atopic manifestations. Mental retardation may be also observed in some patients. We present here a rare case of Netherton syndrome with mental retardation.

**Keywords:** Netherton syndrome; ichthyosis; mental retardation

### Dilşad Yıldız Miniksar

Malatya Devlet Hastanesi, Beydađı  
Kampüsü

Geliş Tarihi /Received : 26.03.2016  
Kabul Tarihi /Accepted: 22.04.2016

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Uzm. Dr. Dilşad Yıldız Miniksar  
Malatya Devlet Hastanesi,  
Beydađı Kampüsü. Özalper Mah.  
Turgut Özal Bulvarı No:4  
E-mail: dr\_dilsad1984@hotmail.com

## GİRİŞ

İktiyozlar, hiperkeratoz ve/veya kepeklenmenin eşlik ettiği deskuamasyon bozukluğu ile karakterize genetik dermatozlardır (1). Sendromik iktiyozlardan olan Netherton sendromu (NS) nadir rastlanan ve otozomal resesif geçişli bir iktiyoz tipidir. Yaygın olarak SPINK5 gen mutasyonu bildirilmektedir (2). İnsidansının yaklaşık olarak 1/200.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir (3). Bu sendromun ana belirtileri iktiyozis linearis sirkumfleksa, yapısal kıl gövdesi anomalisi ve atopik yatkınlıktır. Bazı hastalarda aminoasidüri, gelişme geriliği ve hücrel bağışıklık sistemi bozuklukları gözlenebilir (2,4). Bu sendromda görülebilecek diğer bazı semptomlar ise; hipoalbuminemi, enteropati ve mental retardasyondur (2).

Bu raporda akraba evliliği sonucunda dünyaya gelen ve NS tanısıyla beraber mental retardasyonun eşlik ettiği 6 yıl 8 ay yaşındaki bir erkek çocuğa dair vakanın literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

## OLGU

Vaka konusu algılamada zayıflık şikayetiyle öğretmeni tarafından polikliniğimize yönlendirilen, NS tanısı ile dermatoloji ve genetik anabilim dallarında takip edilen, anne ve babası teyze çocukları olan 6 yıl 8 ay yaşındaki erkek hasta idi. Anne ve babasından sözlü ve yazılı onam alındı. Alınan anamnezle hastanın ilkokul birinci sınıf eğitiminin yarısını tamamlamasına rağmen harfleri tanımadığı, okumaya geçemediği için öğretmenin önerisi üzerine tarafımıza yönlendirildiği öğrenildi.

Yapılan psikiyatrik muayenesinde bilincinin açık, koopere oryante olduğu, algılama ve yargılamasının yaşlılarından geri olduğu, bazı harfleri net olarak söyleyemediği için konuşmasının anlaşılabilir olduğu, harfleri bilmediği, renkleri karıştırdığı fiziksel gelişiminin yaşlılarıyla benzer olduğu gözlemlendi. Hastada zihinsel gerilik düşünülmeyle birlikte herhangi bir davranış probleminin eşlik etmediği tespit edildi. Saçlarının seyrek, kuru ve cansız olduğu ve aynı zamanda alopesik alanların yaygınlığı dikkat çekmekteydi.

Öyküsünde prenatal ve natal dönemde özellik olmadığı, postnatal dönemde alerjik astım tanısıyla takip edildiği, çok sık ÜSYE öyküsü olduğu, motor gelişiminin yaşlılarından geri olduğu, ilk kelimeleri-

ni 3 yaşında söylediği, 2 yaşında yürüdüğü öğrenildi. Hasta, 35 yaşında çiftçilikle uğraşan bir baba ve 32 yaşında ev hanımı olan bir annenin dört çocuğundan en küçüğü. Diğer üç kardeşi sağlıklı olan hastanın NS tanısı alan bir erkek kardeşinin 9 aylıkken öldüğü öğrenildi. Anne ve baba ölüm sebebinin gribal enfeksiyon olduğunu, ancak tam netlik kazanmadığını belirtti. Olgunun soygeçmişi de göz önüne alınarak genetik yatkınlıkla bağlantılı olarak SPINK gen mutasyonlarına yönelik incelemesinin yapıldığı, genetik bölümü tarafından da Netherton sendromu olarak kabul edildiği öğrenildi.

Zekasını ölçmek için hastaya yapılan WISC-R (Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği) testinde toplam puanının 50-69 aralığında olduğu tespit edildi. Hastaya DSM-IV tanı ölçütlerine dayanarak hafif derecede mental retardasyon tanısı konularak, özel eğitim kurumları tarafından desteklenmesi amacıyla özel eğitim raporu düzenlendi.

## TARTIŞMA

Olgumuz nadir görülen genetik bir cilt hastalığı olan NS'nin aslında psikiyatrik yönünün de varlığını vurgulaması açısından önemlidir. Çok farklı iktiyoz tabloları birbirlerinden klinik, histolojik ve genetik özellikleri ile ayrılırlar. İktiyozların klinik olarak ortak özellikleri derinin pullu görünümüdür. Lokalize veya yaygın olabilir. Kepekler farklı görünümde ve renklerde olabilir. Bazen sistemik bulgular tabloya eşlik ederek bir sendromun parçası olabilir. Hastalık genellikle doğuştan vardır, ama bir süre sonra da ortaya çıkabilir. Aile bireylerinin muayenesi de önemlidir. Anne-baba akrabalığı resesif geçişi gösterir. Hasta ebeveyn ve hasta kardeşler ise otozomal dominant geçişi göstermektedir (5-7). Doğumda veya ilk birkaç ay içinde olmak üzere yenidoğan döneminde ortaya çıktığında yüksek mortaliteli bir sendromdur. İlk deri belirtileri yaygın eritem ve kepeklenmedir. Daha sonra ise gövde ve ekstremitelerde yaygın, polisiklik, migratuar eritem, serpijinöz plaklar şeklinde kendisini gösterir. Polisiklik ve eritemli lezyonların kenarları hiperkeratotik çift kenarlıdır (iktiyozis linearis sirkumfleksa). Yüz, skalp ve kaşlarda seboreik dermatit benzeri skuamalar vardır. "Bambu kamışı" kıllar da denilen trikoreksis invajinata en belirgin saç defektidir. Tipik

saç bulguları geç ortaya çıkabilir bu nedenle bu bebeklerde saç incelemeleri aralıklı olarak tekrarlanmalıdır. Trikoraksis invajinata tanısı ışık mikroskobu ile kolayca konur. Atopi, astım veya IgE yüksekliği bu sendroma eşlik eder. Bu bebeklerde sıklıkla hayatın ilk yılında büyüme geriliği, hipernatremi, hipotermi, sık tekrarlayan enfeksiyonlar ve sepsis görülebilir. Bu dönemde mortalite oldukça yüksektir (8,9). Ülkemizde yayımlanan bir raporda, NS'li iki erkek kardeşten birinde aynı zamanda mental retardasyon görüldüğünden, diğer kardeşin mental olarak normal ama davranış sorunlarına sahip olduğundan bahsedilmiştir (10). Bizim vakamızda da benzer şekilde anne ve babanın akraba oluşu, hastanın doğduğundan beri bu tanıya sahip oluşu ve kendisi gibi NS'li bir erkek kardeşinin 9 aylıkken ölümü genetik geçişi destekler niteliktedir. Ailenin ölen çocuklarının ölüm sebebi konusunda yeterince bilgi sahibi olmaması dikkat çekmekle birlikte, muhtemel ölüm sebebinin literatürle uyumlu olarak büyüme geriliği, hipernatremi, hipotermi, sık tekrarlayan enfeksiyonlar ve sepsisten herhangi birisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

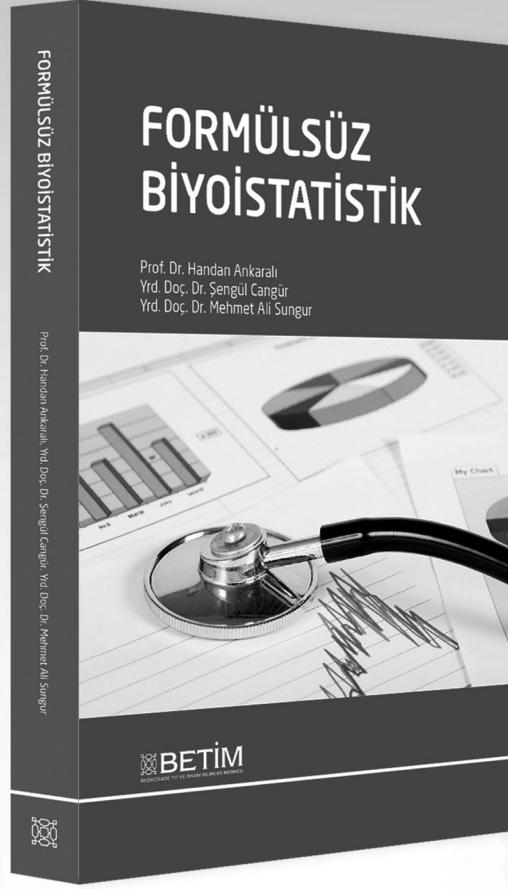
## SONUÇ

Moleküler genetiğin kliniğe girmesi, gittikçe daha çok sayıda hastalığın incelenmesine olanak vererek etiyoloji-patogenez ilişkisini aydınlatmış, tanı ve tedavide yeni ufuklar açmıştır. Mental retardasyon etiyojisinde suçlanan genetik boyutun, olgumuzdaki NS hastalığının genetik yönüyle ilişkilendirilebileceği ilerideki çalışmalar önem arz etmektedir. Olgumuz bu sebeple NS'li çocukların ve ailelerinin konsültasyon-liyezon psikiyatrisi çerçevesinde takibinin önemli olduğunu vurgulamak açısından da sunulmaya değer bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Paller AS, Mancini AJ. Hereditary Disorders of Cornification, in Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 4th ed. China: Elsevier Saunders; 2011:92-107.
2. Erdoğan AG, Balaban D, Derviş E, Karaoğlu A. Aminoasidürinin eşlik ettiği Netherton sendromlu bir olgu. *Türkderm.* 2006;40(3):108-10.
3. Emre S, Metin A, Demirseren D, Yorulmaz A, Onursever A, Kaftan B. Two siblings with Netherton syndrome. *Turk J Med Sci.* 2010;40(5): 819-23.
4. Bozdağ KE, Altun Y, Ermete M. Netherton sendromu: olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2004;24(1):94-7. 5. Schmuth M, Gruber R, Elias PM, Williams ML. Ichthyoses update: towards a function-driven model of pathogenesis of the disorders of cornification and the role of corneocyte proteins in these disorders. *Adv Dermatol.* 2007;23:231-56.
6. Williams ML, Elias PM. Ichthyosis: genetic heterogeneity, genodermatoses and genetic counseling. *Arch Dermatol.* 1986;122(5):529-31.
7. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(2):81-95.
8. Judge MR, Morgan G, Harper JI. Clinical and immunological study of Netherton's syndrome. *Br J Dermatol.* 1994;131(5):615-21.
9. Chavanas S, Bodemer C, RoCHAT A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD ve ark. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet.* 2000;25(2):141-2.
10. Başgül ŞS, Kartal S, Elmi HC. Netherton sendromunun psikiyatrik bulguları. *Göztepe Tıp Derg.* 2010;25(3):138-41.





# Formülsüz Biyoistatistik

Handan Ankaralı - Şengül Cangür - Mehmet Ali Sungur

Biyoistatistik yöntem ve prensiplerden yararlanırken önemli olan, doğru veriyi seçmek, doğru yerde kullanmak, doğru yöntemlerle değerlendirmek ve elde edilen sonuçları doğru bir şekilde sunmaktır. Bu bilgiler ışığında ve günümüz teknolojisi sayesinde elle çözüme neredeyse hiç ihtiyaç duyulmadığı gerçeğinden hareketle, bu kitapta yalın bir anlatım tekniği seçilmiş ve formül vermemek tercih edilmiştir. Bu anlatım tekniğiyle, biyoistatistik bilimi ve araçlarını, korkulacak bir bilim dalı olmaktan çıkararak sevilen ve ilgi duyulan bir bilim haline getirmek, ayrıca araştırmacıların temel düzeyde istatistik değerlendirmelerini yapabilecek donanıma sahip olmalarını sağlamak, en azından nerede yardım almaları gerektiği konusunda bilinç düzeylerini artırmak amaçlanmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

# Sol Ana Koroner Arter Çıkış Anomalisi Olan Hasta

## *A Patient with an Anomalous Origin of the Left Main Coronary Artery*

### Özet

Koroner arter anomalilerinin anjiyografik insidansı %1,3'tür. Anjiyografik serilerde sol ana koroner arterin sağ sinüs Valsalva'dan orijin aldığı anomalilerin görülme sıklığı %0,019 kadar düşüktür. Bu hastalarda yine nadiren (%20 kadarında) anjina pektoris, aritmi, senkop, kalp krizi ve ani ölüm gibi semptomlar görülür. Burada, sağ sinüs Valsalva'dan orijin alan sol ana koroner arter anomalisi gibi nadir bir vakayı sunmaktayız.

**Anahtar Sözcükler:** koroner arter anomalileri; anjina pektoris

### Abstract

The angiographic incidence of coronary anomalies is 1.3%. The incidence of anomalies of the left main coronary artery originating from the right sinus of Valsalva is as low as 0.019% in angiographic series. Relatively few (about 20%) of these patients develop symptoms such as angina pectoris, arrhythmias, syncope, myocardial infarction, or sudden death. We report here the unusual case of a patient with the left main coronary artery anomalously originating from the right sinus of Valsalva.

**Keywords:** coronary artery anomalies; angina pectoris

### Mustafa Duran, Sani Murat

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Geliş Tarihi /Received :** 24.04.2016  
**Kabul Tarihi /Accepted:** 25.06.2016

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author**  
**Doç. Dr. Mustafa Duran**  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kardiyoloji Kliniği  
E-mail: mduran2@gmail.com

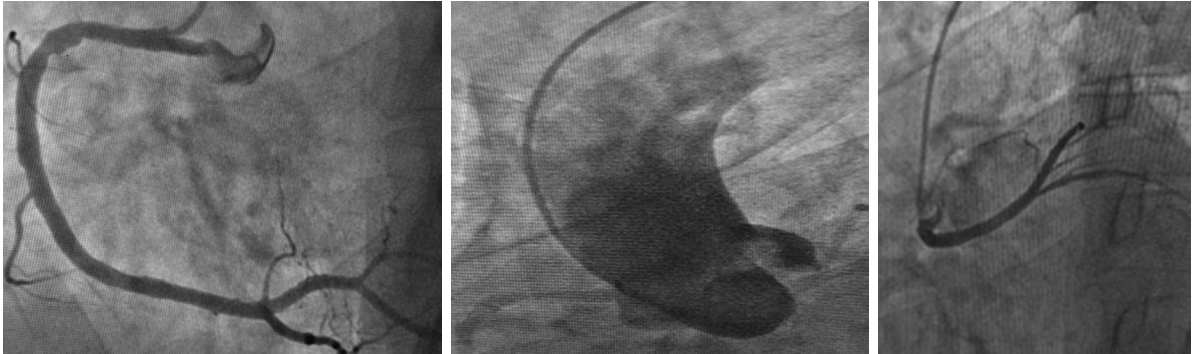
## VAKA

47 yaşındaki erkek hasta hastanemiz acil servisine göğüs ağrısı şikayetiyle başvurdu. Hastanın ayrıca baş dönmesi ve bulantı şikayetleri de mevcuttu. Anamnezde hastanın hipertansiyonu ve sigara hikayesi olduğu da öğrenildi. Hastanın çekilen EKG'sinde sinüs bradikardisi, anteryör derivasyonlarda bifazik T dalgaları izlendi. Ekokardiyografik incelemede hastada herhangi bir patoloji saptanmadı. Fizik muayenede kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 50/dk ölçüldü. Hastanın şikayetlerinin giderek şiddetlendiğini belirtmesi üzerine koroner anjiyografi planlandı. Yapılan koroner anjiyografide sağ koroner arterde %30 darlık izlendi. Sol ana koroner arter rutin incelemede görüntülenemedi; tanı için yapılan aortografide sol ana koroner arterin sağ sinüs Valsalva'dan çıktığı izlendi; selektif olarak sol ana koroner artere sağ sinüs Valsalva'dan yerleşilerek alınan görüntüleme ciddi bir lezyon saptanmadı (Figür 1). Hasta için medikal takip kararı verildi. Sol ana koroner arterin aort ve pulmoner arter arasından geçip geçmediğinin tespiti için hastaya çok kesitli bilgisayarlı tomografi çekilmesi planlandı. Ancak hasta bu tetkiki yaptırmak istemedi. Bunun üzerine hasta önerilerle taburcu edildi.

Anjiyografik serilerde koroner arter anomalisi görülme sıklığı %1,3'tür ve sol ana koroner arterin sağ sinüs Valsalva'dan orijin aldığı anomalilerin görülme sıklığı %0,019 kadar düşüktür (1). Koroner arter anomalileri konjenital kap hastalıkları içerisinde daha sık görülürler, ileri yaş hasta grubunda daha az görülmeyle birlikte çoğunlukla asemptomatik olduklarından hastalar genelde ileri yaşlarda tanı alırlar. Koroner anomaliler genellikle asemptomatiktir. Koroner arter anomalileri koroner ateroskleroz için bir risk faktörü

değildirler ancak bu hastaların %20'sinde sol ana koroner arterin sağ sinüs Valsalva'dan çıkıp sol taraflarına ilerlerken asendan aort ile pulmoner arter arasından geçmesi ve bu arada kompresyona maruz kalmasından dolayı anjina, kalp krizi, senkop ve ani kardiyak ölüm izlenebilir (2-4). Bu semptomlar özellikle efor nedeniyle meydana gelir; çünkü kan akımında efor sırasında azalma olur. Sol ana koroner arterin sağ sinüs Valsalva'dan çıkmasının klinik önemi, asıl olarak sol ana koroner arterin büyük arterler ile ilişkisine bağlıdır (5). Eğer aort ile pulmoner arter arasından geçmiyorsa genellikle ciddi mekanik kompresyon olmaz ve benign seyredir (1). Mekanik kompresyon olursa cerrahi tedavi de dahil hastanın tedavisi planlanmalıdır. Ayrıca bu tür koroner anomaliler damarlara girişimi de zorlaştırmaktadır. Rutinde kullandığımız *guiding* kateterler ile koroner anomalili damara oturmak zor olabilir ve girişim işlemi zorlaşabilir. Hasta kalp krizi şikayetiyle gelmişse işlem süresini uzatabilir ve başarı şansını düşürebilir. Damarın çıkış yerini gördükten sonra uygun *guiding* kateter seçimi ile işlem yapılabilir. Yine bu tür koroner arter anomalisi durumlarında anjina varlığında gereksiz koroner anjiyografi işlemi yapılabilmektedir. Sol ana koroner arterin büyük arterlerle ilişkisi göstermek için çok kesitli bilgisayarlı tomografi çekilebilir veya manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir. Her iki tanı metodu da ayrıntılı olarak damarların çıkış yerini, büyük arterler ile ilişkisini ve daralma derecesini gösterebilir.

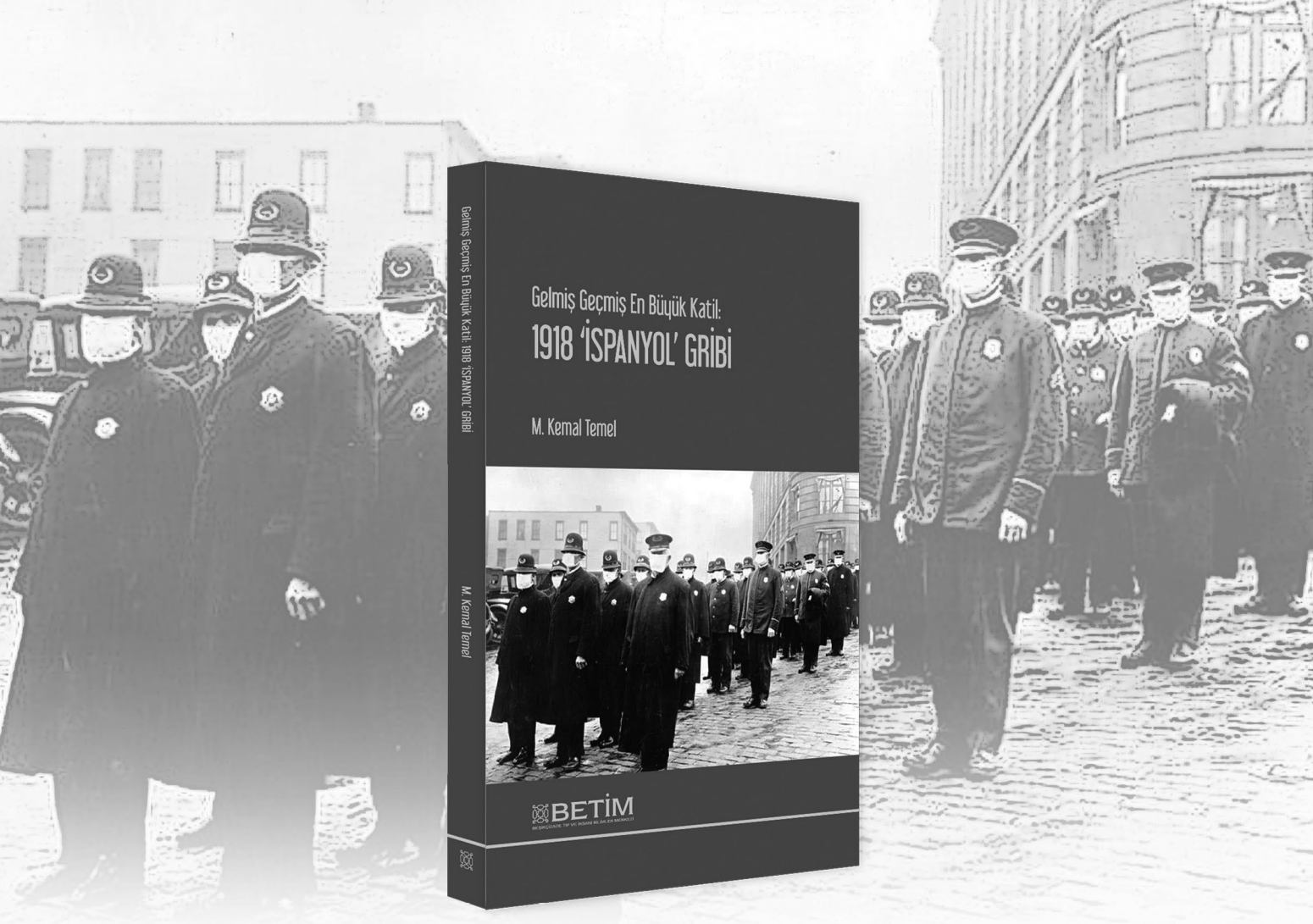
Sonuç olarak, nadir görülseler de koroner arter anomalileri özellikle genç hastalarda anjina nedeni olabilirler. Anomali görüldükten sonra koroner damarın seyrini tespit için ek incelemelere gerek vardır.



Figür 1. Soldan sağa; sağ koroner arter, aortografi, sağ sinüs Valsalva'dan çıkan sol ana koroner arter anomalisi.

**KAYNAKLAR**

1. Angelini P. Coronary artery anomalies–current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. *Tex Heart Inst J.* 2002; 29(4):271–8.
2. Duran M, Ornek E, Murat SN, Demircelik B, Vatankulu MA, Turfan M, et al. Coronary stenting for acute myocardial infarction in a patient with an anomalous origin of the left main coronary artery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011;12(6):436–8.3. Kastanis P, Marti V, Got-sanayidou M. Anomalous left coronary artery arising from the right sinus of Valsalva causing angina pectoris. *J Cardiovasc Med* 2009;10(7):574–5.
3. Trost B, Helperin JL. Unstable angina in a patient with anomalous origin of the left main coronary artery from the right sinus of Valsalva. *Rev Cardiovasc Med.* 2010;11(2):112–6.
4. Taylor AJ, Byers JP, CheitlinMD, Virmani R. Anomalous right or left coronary artery from the contralateral coronary sinus: “high-risk” abnormalities in the initial coronary artery course and heterogeneous clinical outcomes. *Am Heart J.* 1997;133(4):428–35.



# Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 'İSPANYOL' GRIBİ

## M. Kemal Temel

On dokuzuncu yüzyıl sonlarına gelindiğinde, buharlı taşıma sayesinde kara ve deniz ulaşımında büyük ilerleme kaydedilmişti. Bu gelişme insanlar için daha hızlı ve daha kolay ulaşım, öte yandan veba, kolera, kızamık gibi bulaşıcı hastalıklar için de daha hızlı ve daha fazla yayılım anlamına geliyordu. Aynıısı grip için de geçerliydi; nitekim 1889 grip pandemisi yirminci yüzyıl eşiğinde süratle çok yüksek bir morbidite sergiledi ve benzer biçimde mortalitesi de aynı yüzyılın kolera salgınlarını geçti. Ancak salgın milyonları etkilese de insanlar gripden pek korkmuyordu; daha çok yaşlıları öldürdüğü düşünülen grip, toplum düzenini bozmadan sürüp giden mutad bir dert olarak görülüyordu. Ne var ki 1889 pandemisi gripin artık ne denli hızlı yayılabileceğinin bir işaretiydi; pandemi daha tehlikeli bir tür virüsten kaynaklanmış olsaydı, sonuçlar çok daha ciddi olabilirdi. Ve 1918'de bu daha tehlikeli tür geldi.

BETİM KİTAPLIĞI

# İnsan Üzerindeki Deneyler ve İlgili Etik–Yasal Metinler

## *Human Experimentation and the Relevant Ethicolegal Texts*

### Özet

İnsanlar üzerinde gerek geçmişte Nazi Almanyası'nda yapılan deneyler, gerekse sonraki yıllarda gerçekleştirilen Tuskegee sifilis ve Guatemala CYBH araştırmaları ve de günümüzde de sürmekte olan klinik farmasötik deneyler sonucunda, insan deneklerin uğrayabileceği zararlar ve sömürü uzun zamandır ciddi bir sorun olarak tartışılmıştır. Özellikle Nazi bilim adamlarınca insanlar üzerinde yapılan deneylere dair Nürnberg'de gerçekleştirilen yargılamalar sırasında bu çalışmaları düzenleyici, uluslararası geçerlilikte bir kod olmadığı fark edilmiş ve bu eksikliği gidermek için Nürnberg Kodu oluşturularak ülkelerce kabul edilmiştir. Günümüzde *in vivo* farmasötik deneyler, *in vitro* prosedürler, kök hücre çalışmaları vb. ile, insanlar ve de insan doku ve hücreleri üzerinde tarihte daha önce hiç olmadığı kadar çeşitli ve karmaşık bilimsel araştırmalar gerçekleştirilmektedir. İnsan üzerindeki deneyler konusunda temel gerilim, bu deneyler sonucunda insan deneklerin uğrayabileceği zararlar ile bilim ve tüm insanlık için sağlanabilecek yararlar arasındadır. Bu yararlardan vazgeçmeden, ama söz konusu deneklere de zarar vermeden ilerleyebilmek için, birtakım bilimsel ve ahlaki kod ve kurallar geliştirilmiş, bunlar etik bildirgelerde ve hukuki mevzuatta ilan edilmiştir. Söz konusu deney ve araştırmalarda gerçekleşen değişikliklere paralel olarak, bu metinler de yeni gereksinimlere göre tadil edilmekte ya da bunlara yenileri eklenmektedir. Örneğin Helsinki Bildirgesi bugüne dek yedi kez revize edilmiştir. Sistematik bir derleme olan bu makale, insan denekli araştırmalarla ilgili ulusal ve uluslararası geçerlilikteki bu etikolegal metinleri bir yerde toplayan bir kaynak olmak amacıyla yazılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** insan üzerindeki deneyler; Helsinki Bildirgesi; Tuskegee sifilis deneyi; Guatemala deneyleri; Nürnberg Kodu; Hawaii Bildirgesi; Oviedo / Biyotıp Sözleşmesi; Hasta Hakları Yönetmeliği; Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi; UNESCO; TCK.

### Abstract

Due to the human experimentation conducted in the Nazi Germany in the past, the subsequent Tuskegee syphilis and Guatemala STD studies, and the ongoing clinical pharmaceutical trials, potential harms to and exploitation of human subjects have long been discussed as a serious problem. Especially during the trials held in Nuremberg regarding the human experimentation that had been conducted by Nazi scientists the important lack of an internationally binding regulatory code was recognized, and the Nuremberg Code was created and adopted by countries to fill this gap. Given the ongoing *in vivo* pharmaceutical trials, *in vitro* procedures, stem cell research, etc., more various and complicated scientific research than ever before is conducted today on humans and human cells and tissues. The main tension in the field of human experimentation is between potential harms to the human subjects and potential benefits for science and humanity. A variety of scientific and ethical codes and rules have been developed and declared both in ethical declarations and in legal regulations in order to proceed to achieve these benefits without harming the subjects. In parallel with changes in these trials and research, these texts have also been either modified or supplemented by new texts. The Helsinki Declaration, for instance, has been revised for seven times up to the present. This systematic review aims to provide a source that gathers these nationally and internationally binding ethicolegal texts concerning human experimentation.

**Keywords:** human experimentation; Helsinki Declaration; Tuskegee syphilis experiment; Guatemala experiments; Nuremberg Code; Hawaii Declaration; Oviedo Convention; Republic of Turkey's 1998 Regulation on Patient Rights; Republic of Turkey's 1960 Regulation on Medical Deontology; UNESCO; Turkish Penal Code.

Hakan Ertin, M. Kemal Temel

İstanbul Tıp Fakültesi,  
Tıp Tarihi ve Etik AD.

Geliş Tarihi /Received : 31.07.2016  
Kabul Tarihi /Accepted: 04.09.2016

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Doç. Dr. Hakan Ertin

İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik  
AD; Hulusi Behçet Kütüphanesi, kat 2;  
34093 İstanbul.

E-mail: hakanertin@gmail.com

## 1. GİRİŞ

İnsan üzerindeki tıbbi deneylerin tarihi antiki-teye dek uzanmaktadır; İskenderiyeli anatomistler Herofilos ve Erasistratos, insan kadvraları üzerinde diseksiyonlar gerçekleştirmiştir. Birkaç yüzyıl sonra Avrupa ve dolayısıyla Batı tıbbi karanlık Orta Çağ'a girmiş ve ilerleyişine yaklaşık bin yıllık bir ara vermiştir. Ancak antik anatomik bulgular, içinde Herofilos ve Erasistratos'tan geniş alıntılar bulunan Galen'in eserleri sayesinde tarihi karışmaktan kısmen kurtulmuştur (1). Avrupa, bilindiği üzere Orta Çağ sonrasında bir aydınlanma sürecine girmiş, bu gibi eserler sayesinde antik dönemin diseksiyon gibi müspet metotlarına, ampirik ve bilimsel yönetime yeniden rağbet etmiştir. Tıbbi bilgi birikimini geliştirmek amacıyla gözleme ve deneye dayanan bu eski ama yeni yaklaşım, tıbbın diğer alanlarında da benimsenmiştir. Bilimin ilerleyiş hızı ve insanlar üzerindeki deneylerin sıklığı birbirleriyle doğru orantılı bir biçimde artmıştır. Bununla birlikte, yirminci yüzyılın ilk yarısına gelindiğinde aşağıdaki gibi nedenlerden ötürü bu deneylerin giderek kabul edilemez, hatta vahşi bir hal aldığı görülmektedir:

- Bu dönemde gerek ulusal mevzuatlarda gerekse uluslararası arenada insan üzerindeki deneyleri düzenleyici etik kılavuz ve bildirelerin olmayışı,
- Savaşlarla (Birinci ve İkinci Dünya Savaşı) geçen bu dönemde her alandaki denetimsizlik,
- Savaş esirleri ya da etnik gruplar üzerinde, insan bedeninin zayıflıklarını ve sınırlarını keşfederek düşmana karşı kullanılacak silahlar geliştirmek gibi, askeri amaçlarla gerçekleştirilen deneyler,
- Savaş esirleri ya da etnik gruplar üzerinde birtakım tedavilerin (örneğin sıtma, kolera, tifo gibi hastalıklara karşı) ya da ilaçların (örneğin sülfonamid) etkisini test etmek amacıyla gerçekleştirilen deneyler (2).

İkinci Dünya Savaşı yıllarında yukarıdaki gibi nedenlerle insanlar üzerinde insanlık dışı deneyler gerçekleştiren Nazi bilim adamları savaş sonrasında Almanya'nın Nürnberg kentinde yargılanmış, toplama kamplarındaki birçok esiri acı içinde öldürmekle suçlanmıştır. Bu kişiler savunmalarında, deneylerinin hangi yasaya göre suç teşkil ettiği sorusuna yer vermiş ve deneylerini yasa dışı kılan uluslararası bir yasal düzenlemenin mevcut olmadığına işaret etmişlerdir. Bunun üzerine “yasal bir tıbbi araştırma”nın nasıl ola-

cağını tanımlayan on ilke geliştirilmiş, bu ilkeler söz konusu duruşmaların gerçekleştiği kentin (Nürnberg) adıyla anılmıştır. Bu alandaki boşluğu doldurmak, insanlar üzerindeki deneyleri düzenlemek, insan onuruna ve insanlığa aykırı benzer uygulamaları engellemek amacıyla, Nürnberg Kodu (İlkeleri)\* 1947'de uluslararası bir bildirge olarak ilan edilmiş, aynı konudaki müteakip bildireler için de bir temel oluşturmuştur.

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında da insanlar üzerinde insanlık dışı deneyler gerçekleştirilmiştir; Nazi deneyleri kadar usulsüz olan bu araştırmaların en meşhur örneği 1932–1972 yılları arasında ABD'de sifilisin doğal seyrini izlemek amacıyla onam alınmaksızın Siyahiler üzerinde gerçekleştirilmiş olan Tuskegee sifilis deneyidir.

Diğer yanda “usulünce” gerçekleştirilen deneyler de devam etmiştir; örneğin farmakolojinin gelişimine eşlik eden ilaç araştırmaları bugün de yürütülmektedir, sıklıkla tartışmalara konu olmalarına karşın. İnsan üzerindeki deneylere karşı etik argümanlarda bu deneylerin;

- insan onuruna aykırılığına,
- insan sağlığına olası olumsuz etkileri nedeniyle tıp etiğinin zarar vermeme ilkesine aykırılığına,
- bilgilendirilmiş onamla ilgili problemler nedeniyle –plasebo kullanımı içeren deneyler başta olmak üzere– tıp etiğinin özerklik ilkesine aykırılığına,
- küçükler, gebeler, kısıtlılar ve zihnen yetersiz kişiler gibi kolay incinir ve onam veremez gruplar üzerinde gerçekleştirildiklerinde yarattıkları problemlere,
- az gelişmiş ülkelerdeki insanlar üzerinde gerçekleştirildiklerinde uluslararası etik bildirge ve standartlara uygunluktaki eksikliklerine odaklanılmaktadır.

Bu argümanların karşısındaki temel argüman ise, her gruptan insan üzerindeki klinik araştırmaların bilimin ilerleyişi için elzem olduğudur. Böylece, insan üzerindeki deneyler konusundaki temel gerilim, bu deneyler sonucunda insan deneklerin uğrayabileceği zararlar ile bilim ve tüm insanlık için sağlanabilecek yararlar arasındadır.

\* Ya da Nürnberg Tıp Etiği İlkeleri. Savaş suçları ile ilgili “Nürnberg İlkeleri” ile karıştırılmamalıdır.

## 2. İNSANLAR ÜZERİNDEKİ DENEYLERLE İLGİLİ ULUSLARARASI DÜZENLEMELER

Belirtildiği üzere, Nürnberg Kodu (İlkeleri) 1947'de uluslararası bir bildirme olarak ilan edilmiş, aynı konudaki müteakip bildirmeler için bir temel oluşturmuştur. Dünya Tabipler Birliği'nin 1964 tarihli Helsinki Bildirgesi, insan üzerindeki deneylere mahsus, bir diğer çığır açıcı metindir. Bu ikisine ve bu konu ile ilgili maddeler içeren öteki önemli metinlerin bir kısmına aşağıda değinilmiştir.

### 2.1. Nürnberg Kodu

İkinci Dünya Savaşı'nın ardından insanlar üzerindeki Nazi deneylerinden hareketle ve insanlar üzerindeki deneylere dair etikolegal boşluğu doldurmak üzere geliştirilen Nürnberg ilkeleri aşağıdaki gibi olmuştur (3)\*\*:

1. İnsan denek kesinlikle özgür iradesiyle onam vermemelidir.

Yani deneye katılan kişi; [1] hukuken onam verme ehliyetine sahip olmalıdır, [2] herhangi bir yaptırım, aldatmaca, yalan, tehdit ya da gizli deneye uygulanan başka bir kısıtlama ya da baskı unsuruna maruz kalmadığı, özgür seçimlerde bulunabileceği bir konumda olmalıdır, ve [3] konu hakkında, bilgilendirilmiş ve bilinçli bir karar verebileceği kadar bilgi edinmiş ve bunları anlamış olmalıdır. Bu şartlardan sonuncusu, denegin [deneye katılmaktan yana,] olumlu kararını kabul etmeden önce ona; deneyin doğasını, süresini ve amacını, deneyin hangi yöntem ve araçlarla gerçekleştirileceğini, mantıken beklenebilecek tüm külfet ve tehlikeleri, ve de deneye katılmanın sağlığı ya da bedeni üzerindeki olası etkilerini bildirmiş olmayı gerektirir.

[Denek tarafından verilen] onamın kalitesini saptama görevi ve sorumluluğu; deneye önyak olan, deneyi yöneten ya da deneyde görev alan her birey için mevcuttur. Bu, cezalandırılmadan bir başkasına havale edilemeyecek bir görev ve sorumluluktur. 2. Deneyle elde edilecek sonuçlar; lüzumsuz ya da tesadüfi addedilemeyecek, başka yöntem ve çalışmalarla elde edilemeyecek ve toplumun yararına olacak türden sonuçlar olmalıdır.

3. Deney, hayvanlar üzerindeki çalışmalardan elde edilen bulgular ve deney konusu hastalığa ya da soruna dair daha önceden bilinenler göz önünde bulundurulduğunda bu deney ile elde edilebileceği düşünülen sonuçlar gerekçesiyle gerçekleştirilmelidir ve buna göre dizayn edilmelidir.

4. Deney, [deneklere yaşatılmasından] kaçınılabilecek tüm fiziksel ve zihinsel ızdırıp ve hasarlardan kaçınılarak gerçekleştirilmelidir.

5. Deneyi yürüten doktorun aynı zamanda denek olduğu durumlar hariç, bir deneyin ölüm ya da sakatlığa yol açabileceğini düşünmek için ortada *a priori* bir neden varsa söz konusu deney gerçekleştirilmemelidir.

6. Bir deneyde girilecek riskin düzeyi, hiçbir zaman deney konusu sorunu çözenin insanlık için önemine göre belirlenecek düzeyden fazla olmamalıdır.

7. Düşük yaralanma, sakatlık ve ölüm olasılıklarına karşı dahi denekleri korumak için gereğince hazırlanmalı, bunun için gereken ortam ve ekipman sağlanmalıdır.

8. Deney yalnızca bilimsel açıdan yetkin kişilerce gerçekleştirilmelidir. Deneyi yürütecek ya da deneyde görev alacak kişilerin deneyin her aşamasında son derece becerikli ve dikkatli olmaları şart koşulmalıdır.

9. Deney sırasında insan denek fiziksel ya da zihinsel açıdan deneye devam edemeyeceği bir noktaya gelirse deneye son vermekte özgür olmalıdır.

10. Deneyin başındaki bilim adamı, kendisinden beklenen dürüstlüğü, becerikliliği ve titiz muhakemeyi gösterirken deneye devam etmenin bir nedenle denegin incinmesine, sakatlanmasına ya da ölmesine yol açacağını düşünecek olursa, deneyi sonlandırmaya hazır olmalıdır.

### 2.2. Helsinki Bildirgesi

Nürnberg Kodu'nun ardından 1964'te, insan üzerindeki klinik araştırmalarda uyulacak tıbbi ve etik standartları bildirmek üzere, Dünya Tabipler Birliği (*The World Medical Association*) tarafından Helsinki Bildirgesi ilan edilmiştir. Helsinki Bildirgesi'nde Nürnberg Kodu'nun yukarıda görülebileceği gibi "doğru ancak uygulanabilirliği az" maddeleri daha gerçekçi bir yaklaşımla ele alınmış, detaylandırılmış ve bir miktar esnetilmiştir. Bildirge 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 ve 2013'te olmak üzere, ilan tarihinden itibaren yedi kez revize edilmiştir. Bu majör revizyonların yanı sıra, 2002 ve 2004'te eklenen açıklama notları ile me-

\*\* Nürnberg Kodu burada İngilizce aslından Türkçeye, Türkçe literatürdeki eksik-hatalı tercümelemlerinden kaçınmak için yazarlar tarafından bizzat çevrilmiştir. Çeviri için ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri'nden (*US NIH*) temin edilen orijinal metin kullanılmıştır.



tin üzerinde minör değişiklikler de yapılmıştır. 1975'te Tokyo'da gerçekleştirilen ilk revizyonda deneklerin sağlığının bilimsel ilerlemeden önce geldiği vurgulanmış, araştırmaları denetleyecek bağımsız etik kurulların oluşturulması önerilmiştir. 1983'te Venedik'te gerçekleşen ikinci revizyonda, eğer olanaklıysa mutlaka çocuklardan da onam alınması vurgulanmıştır. 1989'da Hong Kong'taki üçüncü revizyonda deneyin, gerçekleştirilmekte olduğu ülkenin ulusal yasal mevzuatına uygun olması gerektiği belirtilmiştir. 1996'da Güney Afrika'daki dördüncü revizyonda bildirgeye, etkililiği kanıtlanmış bir profilaktik, diyagnostik ya da terapötik yöntem söz konusu olmadığında çalışmalarda plasebo kullanılabileceği ifadesi eklenmiştir. Bununla birlikte 2000'de Edinburg'taki beşinci revizyonda plasebo kullanımının mümkün olduğunca sınırlı tutulması gerektiğinin altı çizilmiştir. 2002'de Washington'da eklenen açıklama paragrafında plasebo kullanıma, metodolojik nedenlerle bilimsel araştırmada plasebo kullanmak şart olduğunda ve de plasebo kullanılan kişilerin ciddi ve irreverzibl bir zarara uğrama ihtimali olmadığında başvurulabileceği açıklanmıştır. 2004'te Tokyo'da ise bildirgeye kişilere araştırma sonrasında sağlanacak bakım ile ilgili bir açıklama eklenmiştir. Nürnberg Kodu'ndan geliştirilerek 1964'te ilan edilmiş ve ilanının ardından uzun yıllar klinik araştırmaların nasıl gerçekleştirileceği ile ilgili temel kılavuz olmuş olan Helsinki Bildirgesi, 2008'de altıncı, 2013'te yedinci kez revize edilmiştir. Uluslararası geçerlilikteki Helsinki Bildirgesi, ulusal mevzuatlarda da (örneğin, Türkiye'de 1993 tarihli İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'te) esas alınan, oldukça belirleyici bir metin olmuştur. Araştırmancının/deneyin gerçekleştirilme nedenleri, deneklerin deneye özgür iradeyle katılımı, deneyden önce deneklerden bilgilendirilmiş onam alımı, insan (ve hayvan) deneklerin esenliğine gösterilecek özen, deney protokolüne, bulgularına ve sonuçlarına dair raporların araştırma etik kurullarına ibrazı, deneyin ulusal ve uluslararası yasal düzenlemelere uygunluğu, çocuklar ve zihnen yetersiz denekler üzerinde gerçekleştirilecek deneylerde gözetilecek kriterler, ve deneylerde plasebo kullanımı gibi konulara dair, Helsinki Bildirgesi'nin 2013 versiyonundan aşağıdaki maddeler örnek verilebilir (4):

### Genel ilkeler

5. Tıpta ilerleme, sonuçta insanlar üzerinde yapılan çalışmaları da içeren araştırmalara bağlıdır.

9. Üzerinde araştırma yapılan kişilerin yaşamını, sağlığını, onurunu, kişilik bütünlüğünü, kendi kararını verme hakkını, özel yaşamını ve kişisel bilgilerinin gizliliğini korumak, tıbbi araştırmalarda yer alan hekimlerin görevidir. Üzerlerinde araştırma yapılan kişilerin korunması yükümlülüğü her zaman hekime ve diğer sağlık çalışanlarına ait olmalı, kendileri buna onam vermiş olsalar bile bu yükümlülük asla üzerlerinde araştırma yapılan kişilere bırakılmamalıdır.

12. İnsanların kullanıldığı tıbbi araştırmalar, yalnızca etik ve bilim açısından yeterli eğitime, yetişmişliğe ve niteliklere sahip kişilerce yapılmalıdır. Hastalar ya da sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılacak araştırmalar, yetkin ve gerekli niteliklere sahip bir hekimin ya da sağlık çalışanının denetiminde gerçekleştirilmelidir.

13. Tıbbi araştırmalarda yeterince temsil edilmeyen gruplara araştırmalara katılım için gerekli erişim olanağı sağlanmalıdır.

14. Tıbbi araştırma ile sağlık hizmetini birlikte yürüten hekimler, bunun ancak koruyucu, tanı koydurucu ya da tedavi edici yönden değerli olabileceği durumlarda ve araştırma kapsamına alınan hastaların sağlığının bu durumdan olumsuz etkilenmeyeceği konusunda makul gerekçelere sahip olmaları halinde hastalarını araştırmalarına dahil etmelidirler.

### Riskler, yükler ve yararlar

16. Tıbbi uygulamalarda ve tıbbi araştırmalarda, girişimlerin çoğu risk ve yük taşır. İnsanlar üzerindeki tıbbi araştırmalar, ancak, amacın taşıdığı önem, üzerinde araştırma yapılan kişilerin maruz kalacakları risklere ve üstlenecekleri yüklerle ağır bastığında yapılmalıdır.

18. Hekimler, risklerin yeterince değerlendirildiğine ve bunların tatmin edici biçimde yönetilebileceğine kani olmadıkları sürece insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda yer almamalıdır. Risklerin potansiyel yararları ağır bastığının görüldüğü durumlarda ya da kesin sonuçlara ilişkin yeterli kanıtlar elde edilmediğinde, hekimler çalışmaya devam etme, çalışmayı değiştirme ya da hemen durdurma seçeneklerini değerlendirmelidir.

### Savunmasız gruplar ve kişiler

20. Savunmasız durumdaki bir gruba yapılacak tıbbi araştırma, ancak, araştırmancının bu grubun sağlık gereksinimlerine ya da önceliklerine karşılık geleceği ve araştırmancının bu konuda olmayan başka bir gruba yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda

haklı çıkarılabilir. Ek olarak, söz konusu grup araştırmadan elde edilen bilgilerden, uygulamalardan ya da girişimlerden yararlanabilmelidir.

#### **Bilimsel gereklilikler ve araştırma protokolleri**

21. İnsanlar üzerinde yapılan tıbbi araştırmalar genel olarak kabul edilen bilimsel ilkelere uygun olmalı; eksiksiz bir bilimsel literatür bilgisine, ilgili diğer bilgi kaynaklarına, yeterli laboratuvar olanaklarına ve ilişkili ise hayvan deneylerine dayanmalıdır. Araştırmada kullanılan hayvanların iyilik halinin sağlanmasına özen gösterilmelidir.

#### **Araştırma etik kurulları**

23. Araştırma protokolü, araştırma başlamadan önce, değerlendirmesi, yorumda bulunması, yol göstermesi ve onay vermesi için ilgili araştırma etik kuruluna sunulmalıdır. Bu kurul işleyişinde saydam olmalı; araştırmacıdan, destekleyicilerden ya da başka herhangi bir dış etkiden bağımsız kalmalı ve değerlendirme için gerekli nitelikleri taşımalıdır. Kurul, ilişkili uluslararası norm ve standartları olduğu gibi, araştırmacının yapılabileceği ülkenin ya da ülkelerin yasa ve yönetmeliklerini de göz önünde bulundurmalı, ancak bunların, üzerinde araştırma yapılan kişilerle bu Bildirge ile sağlanan korumaları zayıflatmasına ya da ortadan kaldırmasına izin verilmemelidir. Kurul, sürmekte olan çalışmalarını izleme hakkına sahip olmalıdır. Araştırmacı, özellikle ortaya çıkan herhangi bir ciddi olumsuz sonuç başta olmak üzere Kurul'a izleme bilgileri sunmalıdır. Kurul'un incelemesi ve onayı olmaksızın protokolda hiçbir değişiklik yapılmamalıdır. Çalışmanın bitiminde, araştırmacılar, çalışmanın bulgularını ve sonuçlarını içeren bir raporunu Kurul'a sunmalıdırlar.

#### **Aydınlatılmış onam**

25. Aydınlatılmış onam verme yeterliği olan kişilerin araştırmaya katılmaları, gönüllülük temelinde olmalıdır. Aile üyelerine ya da toplum lideri konumunda olan kişilere danışılması uygun olsa bile, aydınlatılmış onam verme yeterliğine sahip kimse, kendi özerk kararı olmadan araştırmaya dahil edilmemelidir.

27. Hekim, bir araştırmada kullanılacak kişilerden aydınlatılmış onam alırken, katılımcı adayının kendisiyle bağımlılık ilişkisi olup olmadığı ya da onayın belirli bir zorunlulukla istemeden verilip verilmediği gibi konulara özellikle dikkat etmelidir. Böyle durumlarda aydınlatılmış onam, bu tür ilişkilerin tamamen dışındaki, uygun niteliklere sahip bir başkası tarafından alınmalıdır.

28. Aydınlatılmış onam verme yeterliği olmayan bir katılımcı adayı söz konusu olduğunda, hekim bu

kişinin yasal temsilcisinden onam almalıdır. Araştırmacının katılımcı adayı tarafından temsil edilen bir grubun sağlık açısından yararını gözetmesi, aynı araştırmacının aydınlatılmış onam verme yeterliği olan kişilerle yapılmasının mümkün olmaması ve araştırmacının katılımcıya sadece en az derecede risk ve yük getirmesi koşullarının sağlandığı durumlar dışında, onam verme yeterliği bulunmayan bireyler üzerinde araştırma yapılmamalıdır.

32. Biyo-bankalarda ya da benzeri yerlerde bulundurulmuş materyal ya da veriler gibi tanımlanabilir insan materyali ya da verileri kullanılarak yapılacak tıbbi araştırmalar söz konusu olduğunda hekimler, bunların toplanması, depolanarak saklanması ve/veya yeniden kullanımı için aydınlatılmış onam almalıdır. Bu tür araştırmalar için onam alınması olanaksız ya da gerçekleştirilmesi çok güç olduğu bazı istisnai durumlar olabilir. Böyle durumlarda araştırma, ancak araştırma etik kurulunun konuyu incelemesi ve onayı üzerine yapılabilir.

#### **Plasebo kullanımı**

33. Yeni bir tıbbi girişimin yararları, riskleri, yükleri ve etkililiği, aşağıda belirtilen durumlar dışında, kanıtlanmış en iyi yöntemle karşılaştırılarak denenmelidir: Kanıtlanmış bir girişimin bulunmadığı durumlarda plasebo kullanımı ya da hiç girişimde bulunmama kabul edilebilir; veya, kanıtlanmış en iyi yöntemden daha az etkili bir girişimde bulunmanın ya da plasebo kullanmanın ya da hiç girişimde bulunmamanın bir girişimin etkililiği veya güvenliğini saptamak için gerekli olduğuna ilişkin ikna edici ve bilimsel açıdan sağlam yöntemsel gerekçeler bulunduğu ve kanıtlanmış en iyi yöntemden daha az etkili girişim uygulanacak ya da plasebo verilecek ya da hiç girişimde bulunulmayacak hastaların kanıtlanmış en iyi girişimin uygulanmamasına bağlı olarak ek bir ciddi ya da geri-dönüştürülebilir zarara uğramayacak olmaları halinde.

Bu seçeneğin kötüye kullanılmaması için azami dikkat gösterilmelidir

#### **Klinik uygulamalarda kanıtlanmamış girişimlerin kullanımı**

37. Kanıtlanmış bir girişimin bulunmadığı ya da bilinen diğer girişimlerin etkisiz kaldığı bir hastanın tedavisinde hekim, uzman görüşünü aldıktan sonra, hastanın ya da yasal temsilcisinin aydınlatılmış onamıyla, yaşam kurtarabileceğini, sağlığı geri getirebileceğini ya da acıları hafifletebileceğini düşündüğü henüz kanıtlanmamış bir girişimi uygulayabilir.

### 2.3. Birleşmiş Milletler Medeni ve Siyasi Haklar Sözleşmesi

İnsan hak ve özgürlüklerini korumayı amaçlayan, 16 Aralık 1966 tarihinde Birleşmiş Milletler tarafından kabul edilerek imza ve onaya açılan, 23 Mart 1976 tarihinde yürürlüğe giren ve Türkiye Cumhuriyeti tarafından 15 Ağustos 2000 tarihinde imzalanan Birleşmiş Milletler Medeni ve Siyasi Haklar Sözleşmesi'nin yedinci maddesi şöyledir (5):

Hiç kimse işkenceye ya da zalimane, insanlık dışı ya da küçük düşürücü muamele ya da cezalandırmaya maruz bırakılamaz. Özellikle, hiç kimse kendi özgür rızası olmadan tıbbi ya da bilimsel deneylere tabi tutulamaz.

### 2.4. Hawaii Bildirgesi

Psikiyatrik hastaların gerek zorla gerekse onama dayalı tedavisi, psikoterapist ile hasta arasındaki ilişki, psikiyatrik hastadan bilgilendirilmiş onam alımı, hasta mahremiyeti gibi konularda Dünya Psikiyatri Birliği (*The World Psychiatric Association*) tarafından benimsenen etik kodları bildirmek üzere 1977'de ilan edilen Hawaii Bildirgesi'nde, psikiyatrik hastalarla yürütülecek deneylere de değinilmiştir. Tıbbın diğer branşlarında olduğu gibi, psikiyatrik araştırmalara katılacak deneklere de araştırmanın amaçları ve tahmin edilen riskleri, yararları ve sonuçları bildirilmeli, denek buna göre onam vererek araştırmaya katılmalı, klinik araştırma sadece tahmin edilen yararlar risklere ağır bastığında başlatılmalıdır. Hawaii Bildirgesi'nin konu ile ilgili dokuzuncu maddesi aşağıdaki gibidir (6):

...Terapide olduğu gibi klinik araştırmalarda da, her hastaya mevcut en iyi tedavi sunulmalıdır. Projenin içerdiği sakıncalar, riskler, işlemler ve amaçlar hakkındaki tüm bilgi hastaya verildikten sonra, hastanın katılımı gönüllü olmalıdır...

### 2.5. Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi

"Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi" ya da "Oviedo Sözleşmesi" adlarıyla da bilinen, 4 Nisan 1997 tarihinde imzaya açılan ve Türk iç hukukunda ayrıca yasa olarak kabul edilip 2004'te yürürlüğe giren Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi, biyoetiğin başlıca konuları üzerine ilk uluslararası anlaşma

olduğu için önemli bir metindir. Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi, hukuken bağlayıcı bir sözleşmedir ve sözleşme hükümlerinin ihlali halinde yaptırımlar öngörülmüştür (7,8). Sözleşmede standartlara ve mesleki yükümlülüklerle uygunluk, tıbbi müdahaleler için bilgilendirilmiş onam alımı, genetik bilimi ve insan genomuyla ilgili müdahaleler gibi konuların yanı sıra, beşinci bölümde bilimsel araştırmalar ele alınmış ve aşağıdaki kriterler belirlenmiştir (9):

#### Bölüm V: Bilimsel araştırma

##### Madde 15 – Genel kural

Biyoloji ve tıp alanında bilimsel araştırma, bu Sözleşme hükümlerine ve insan varlığının korunmasını güvence altına alan diğer yasal hükümlere bağlı kalmak kaydıyla, serbestçe yapılabilir.

##### Madde 16 – Üzerinde araştırma yapılan kişilerin korunması

Bir kimse üzerinde araştırma, ancak aşağıdaki şartların tümünün yerine getirilmesi halinde yapılabilir:

- insanlar üzerindeki araştırmayla karşılaştırılabilir etkinlikte başka bir seçeneğin bulunmaması;
- araştırmaya konu olan şahsın maruz kalabileceği tehlikelerin, araştırmanın beklenen yararlarıyla oransız olmaması;
- araştırma projesinin bilimsel değerinin, araştırma amacının öneminin değerlendirilmesi ve etik bakımdan kabul edilebilirliğinin çok disiplinli bir gözden geçirmeye tabi tutulması dahil, yetkili bir kurum tarafından bağımsız bir şekilde incelenmeden sonra onaylanmış olması;
- üzerinde araştırma yapılan kişilerin, korunmaları için kanun tarafından öngörülen hakları ve güvenceleri hakkında bilgilendirilmiş olmaları;
5. maddede öngörülmüş bulunan muvafakatin açıkça ve belirli bir şekilde verilmiş olması ve bunun belgelendirilmiş bulunması. Bu muvafakat her zaman serbestçe geri alınabilir.

Genel kriterler yukarıda görüldüğü gibidir; bilgilendirilmiş onam alınamayan hastaların bilimsel araştırmalara katılımına ve embriyo(n) üzerindeki araştırmalara dair ise aşağıdaki maddeler bulunmaktadır (9):

##### Madde 17 – Araştırmaya muvafakat etme yeteneği olmayan kişilerin korunması

1. 5. maddede belirtildiği şekilde muvafakatini açıkla-  
lama yeteneği bulunmayan bir kimse üzerinde araştırma ancak, aşağıdaki şartların tümünün yerine getirilmesi halinde yapılabilir:

- i) Madde 16 alt paragraf (i)'den (v)'e kadar olan şartların gerçekleşmiş olması;
- ii) araştırmanın sonuçlarının ilgilinin sağlığı üzerinde gerçek ve doğrudan yarar sağlama beklentisinin bulunması;
- iii) muvafakat etme yeteneği bulunan bireyler üzerinde karşılaştırılabilir nitelikte bir etkinlik doğuracak bir araştırmanın yapılamaması;
- iv) Madde 6'da öngörülen gerekli iznin belirli ve yazılı olarak verilmiş bulunması ve
- v) ilgili kişinin itirazda bulunmaması.

2. Araştırmanın ilgilinin sağlığı üzerinde doğrudan yararlı sonuçlar sağlayacağı beklentisinin bulunmadığı durumlarda, istisnai olarak ve kanun tarafından öngörülen koruyucu şartlar altında, söz konusu araştırmaya, yukarıda 1. paragraf ve alt paragraf (i), (iii), (iv) ve (v)'de öngörülen şartlarla birlikte aşağıdaki ek şartların da bulunması halinde izin verilebilir:

- i) araştırmanın, hastanın sağlık durumu, hastalığı veya rahatsızlığı hakkındaki bilimsel bilginin önemli derecede geliştirilmesine katkıda bulunma yoluyla, ilgili kişiye veya aynı yaş grubunda olan veya aynı hastalık ya da rahatsızlığa yakalanmış bulunan veya aynı durumda olan diğer kimselere yarar sağlamaya elverişli nihai sonuçlara ulaşılması amacını taşıması;
- ii) araştırmanın, ilgili kişi bakımından sadece asgari bir tehlike ve asgari bir külfeti gerektirmesi

**Madde 18** – Tüpte embriyonlar üzerinde araştırma

1. Hukukun embriyon üzerinde tüpte araştırmaya izin vermesi halinde, embriyon için uygun koruma sağlanacaktır.
2. Sadece araştırma amaçlarıyla insan embriyonlarının yaratılması yasaktır.

## 2.6. UNESCO İnsan Genomu ve Hakları Evrensel Bildirgesi

1997 tarihli UNESCO İnsan Genomu ve Hakları Evrensel Bildirgesi'nin konuyla ilgili maddelerinden alıntılanan aşağıdaki kısımlar ile Helsinki Bildirgesi ilkeleri arasında belirgin bir paralellik gözlemlenebilir (10):

**Madde 5**

- a) Bireyin genomunu etkileyecek bir araştırma, tedavi veya tanı girişimi ancak olası risk ve yararların önceden ve titizlikle değerlendirilmesinden sonra ve iç hukukun bütün diğer gereklerine uyularak yapılabilir.
- d) Araştırmalarda, bunlara ek olarak protokoller, ilgili ulusal ve uluslararası kural ve ilkelere uygun olarak ön değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

- e) Eğer yasaya göre bir bireyin onam vermesi için yeterliliği yoksa bireyin genomu üzerinde araştırma, sadece onun sağlığına doğrudan yararlı olacaksa, yasadışı öngörülen yetki ve koruyucu hükümlere uygun olarak yürütülebilir. Sağlığa doğrudan yarar sağlama beklentisi olmayan bir araştırma ancak istisnai durumlarda, büyük bir özenle, bireyi en az risk ve sıkıntıya sokacak bir şekilde ve ancak araştırma aynı yaş grubu veya aynı genetik yapıda olan bireylerin sağlığına yarar sağlamayı amaçlıyorsa ve yasanın koyduğu hükümlere bağlı olarak ve ilgili bireyin bireysel haklarının korunması koşulu ile yapılabilir.

**Madde 10**

Özellikle biyoloji, genetik ve tıp alanlarında insan genomu ile ilgili olarak yürütülecek hiçbir araştırmaya ya da uygulama, insan haklarına, temel özgürlüklere, bireylerin veya insan topluluklarının onuruna gösterilen saygıdan daha üstün değildir.

**Madde 11**

Üremeye yönelik insan klonlaması gibi insan onuruna aykırı uygulamalara izin verilemez. Devletler ve yetkili uluslararası örgütler böyle uygulamaların ortaya çıkarılması ve bu Bildirgede ortaya konan ilkelere uygun olarak gerekli önlemlerin ulusal veya uluslararası düzeyde alınması amacıyla işbirliği yapmaya çağırılmaktadır.

## 2.7. Diğer

Tuskegee skandalının ardından ABD'de insan denekleri korumak amacıyla kurulan komisyon (*The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*) tarafından hazırlanan 1979 tarihli Belmont Raporu ile (11), Uluslararası Tıp Bilimleri Örgütleri Konseyi (*The Council for International Organizations of Medical Sciences-CIOMS*) ve Dünya Sağlık Örgütü işbirliğiyle hazırlanan 1993 ilan ve 2002 revizyon tarihli İnsan Denekler İçeren Biyomedikal Araştırmalar İçin Uluslararası Etik Kılavuz (12), insan üzerindeki deneylere dair metinlerin diğer örnekleridir.

## 3. İNSANLAR ÜZERİNDEKİ DENEYLERLE İLGİLİ ULUSAL MEVZUAT

İnsan üzerindeki deneylere ilişkin Türkçe mevzuat fakir değildir; bu konu çeşitli düzenleme, genelge ve yönetmeliklerde ve ayrıca ceza hukukunda ele alınmıştır.

### 3.1. Düzenleme, Genelge ve Yönetmelikler

Türkiye’de birçok yönetmeliğin bir bölümünde ya da bütününde insan üzerindeki deneyler ele alınmaktadır. Bu metinler birbiri üzerine temellendirilmiştir; örneğin, 1998 tarihli Hasta Araştırmaları Yönetmeliği’nde 1993 tarihli İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik’e, 1993 tarihli İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik’te ise 1960 tarihli Tıbbi Deontoloji Tüzüğü’ne ve Helsinki Bildirgesi’ne gönderme yapılmıştır. Türkiye’de insan üzerindeki deneylerle ilgili ulusal mevzuatın temel taşlarını teşkil eden düzenleme, genelge ve yönetmeliklerin kronolojik bir listesi aşağıdaki gibidir:

- 19.2.1960-10436 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi (13);
- 29.1.1993-21480 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (14);
- 27.5.1994-21942 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoşekerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik (15);
- T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün 29.12.1995 tarih ve 51748 sayılı, “klinik araştırmalar” konulu genelgesi (16),
  - ve bu genelgenin ekinde yayımlanan İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (16),
    - 28.1.2009 tarih ve 616 sayılı olur ile yürürlüğe giren İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (17),
    - 28.5.2010 tarih ve 3426 sayılı olur ile yürürlüğe giren İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (17),
    - 10.12.2010 tarih ve 7697 sayılı olur ile yürürlüğe giren İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (17),
    - 23.8.2011 tarih ve 7481 sayılı olur ile yürürlüğe giren İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (17),
    - 6.12.2011 tarih ve 10990 sayılı olur ile yürürlüğe giren İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (17),
    - 17.4.2013 tarih ve 43020 sayılı olur ile yürürlüğe giren İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (17),
    - 15.7.2014 tarih ve 86401 sayılı olur ile yürürlüğe giren İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (17),
    - 13.11.2015 tarihli olur ile yürürlüğe giren İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (17),

- yine bu genelgenin ekinde yayımlanan İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu (16);
- 1.8.1998-23420 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği (18);
- 23.12.2008-27089 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (19),
  - 19.8.2011-28030 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (20),
  - 13.4.2013-28617 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (21);
- 25.06.2014-29041 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (22).

T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün 29.12.1995 tarih ve 51748 sayılı, “klinik araştırmalar” konulu genelgesinin ekinde yayımlanan İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, sonrasında yukarıda görülen tarihlerde olmak üzere sekiz kez revize edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik’in (RG 23.12.2008-27089) 2008’de yürürlüğe girişi ile 1993 tarihli İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (RG 29.1.1993-21480) yürürlükten kaldırılmıştır.

Sonrasında Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik de birkaç revizyon geçirmiştir: 2008 tarihli Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, yine aynı adı taşıyan ve 19.8.2011-28030 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ile yürürlükten kaldırılmıştır. 2011 tarihli Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, aynı adı taşıyan ve 13.4.2013-28617 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik ile yürürlükten kaldırılmıştır. Daha sonra 2013 tarihli Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik’in içeriği tekrar değiştirilmiş ve yeni metin 25.06.2014-29041 tarihli Resmi Gazete’de bu kez İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik adı altında yayımlanmıştır.

#### 3.1.1. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi

19.2.1960-10436 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi’nin 11. maddesinde insanlar üzerinde yalnızca “tecrübe etmek” için bir tedavinin denenemeyeceği, ancak mevcut tedaviler faydasızsa önceden hayvanlarda tecrübe edilmiş olan ve mevcut seçeneklerden daha zararlı olmayan bir tedavinin denebileceği belirtilmiştir (13):

**Madde 11** – Tecrübe maksadı ile insanlar üzerinde hiç bir cerrahi müdahale yapılamayacağı gibi aynı maksatla kimyevi, fiziki veya biyolojik şekilde herhangi bir tedavi de tatbik edilemez.

Klasik metotların bir hastaya fayda vermeyeceği klinik veya laboratuvar muayeneleri neticesinde sabit olduğu takdirde daha önce, mutata tecrübe hayvanları üzerinde kafi derecede denemek suretiyle faydalı tesirleri anlaşılmış olan bir tedavi usulünün tatbiki caizdir. Şu kadar ki, bu tedavinin tatbik edilebilmesi için, hastaya faydalı olacağı ve muvaffakiyet elde edilmemesi halinde ise mutata tedavi usullerinden daha elverişsiz bir netice alınmayacağı muhtemel bulunması şarttır.

Evvelce tecrübe edilmiş olmamakla beraber, zarar vermesine ihtimal bulunmayan ve hastayı kurtarması kati görülen bir müdahale yapılabilir.

### 3.1.2. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

29.1.1993-21480 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, Türkiye’de klinik araştırmalarla ilgili ilk mevzuat örneklerindedir. Türkiye’de “etik kurullar” bu yönetmelikle birlikte ortaya çıkmış ve yaygınlaşmıştır (23). Yönetmelikte; klinik araştırmalarda uyulacak esaslara, bu araştırmaların dokümantasyonuna, bu araştırmaları etik yönden değerlendirecek merkezi ve yerel kurullara ve de bu kurulların kadrosuna ve görevlerine dair bilgiler verilmiştir. Yönetmeliğin sekizinci maddesinin ilk dört paragrafı aşağıdaki gibidir (14):

**Madde 8-** İnsanlar üzerinde bilimsel amaçla ilaç kullanılarak yapılacak tıbbi araştırmaların yürütülmesinde aşağıdaki hususlara uyulur:

A İnsan üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarında Helsinki Deklarasyonu ve ekleri kararlar ile Tıbbi Deontoloji Tüzüğü’ne tam olarak uyulur.

B) Dokuzuncu maddede belirtilen I., II., III. dönem denemeler, gönüllülerde ve kişinin yazılı rızası ile yapılır.

C) Yapılacak araştırmaların kapsamı, amacı, zarar ve tehlikeleri, gönüllülere tam ve yazılı olarak anlatılır.

D) Kesin bir zorunluluk olmadıkça, 18 yaşını tamamlamamış olanlar ile gebeler ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde I. ve II. dönem ilaç denemeleri yapılmaz. III. dönem denemeler, velayet veya vesayet altında bulunanlar için, ancak veli ve vasilerinin yazılı muvafakati ile yapılır.

### 3.1.3. Hasta Hakları Yönetmeliği

1.8.1998-23420 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği’nin altıncı bölümünde tıbbi araştırmalar ele alınmış ve bu araştırmalar sırasında rıza (onam) alımı (madde 32), “gönüllü”nün korunması ve bilgilendirilmesi (madde 33), rızanın nasıl alınacağı (madde 34), küçüklerin ve mümeyyiz olmayanların durumu (madde 35) ve de ilaç ve terkiplerin araştırma amacıyla kullanımı (madde 36) konularına değinilmiştir (18):

**Madde 32-** Hiç kimse; Bakanlığın izni ve kendi rızası bulunmaksızın, tecrübe, araştırma veya eğitim amaçlı hiçbir tıbbi müdahale konusu yapılamaz. Tıbbi araştırmalardan beklenen tıbbi fayda ve toplum menfaati, üzerinde araştırma yapılmasına rıza gösteren gönüllünün hayatından ve vücut bütünlüğünün korunmasından üstün tutulamaz. Tıbbi araştırmalar, sadece, mevzuata göre araştırmada bulunmayan yetkili ve yeterli tıbbi bilgi ve tecrübeyi haiz olan personel tarafından, mevzuat ile belirlenmiş bulunan yerlerde yürütülür. Gönüllünün tıbbi araştırmaya rıza göstermiş olması, bu araştırmada görev alan personelin sorumluluğunu ortadan kaldırmaz.

**Madde 33-** Araştırmalarda, gönüllünün sağlığına ve diğer kişilik haklarına zarar verilmemesi için gereken bütün tedbirler alınır. Araştırmanın gönüllüye vereceği muhtemel zararlar önceden tespit edilemediği takdirde; gönüllü, rızası bulunsada dahi, araştırma konusu yapılamaz. Gönüllü; araştırmanın maksadı, usulü, muhtemel faydaları ve zararları ve araştırmaya iştirak etmekten vazgeçebileceği ve araştırmanın her safhasında başlangıçta verdiği rızayı geri alabileceği hususlarında, önceden yeterince bilgilendirilir.

**Madde 34-** Tıbbi araştırma hakkında yeterince bilgilendirilmiş olan gönüllünün rızasının maddi veya manevi hiçbir baskı altında olmaksızın, tamamen serbest iradesine dayanılarak alınmasına azami ihtimam gösterilir. Tıbbi araştırmalarda rıza yazılı şekil şartına tabidir.

**Madde 35-** Reşit ve mümeyyiz olmayanlara, kendilerine faydası olmadan, sırf tıbbi araştırma amacı güden tıbbi müdahaleler hiçbir surette tatbik edilemez. Faydaları bulunması şartı ile reşit ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde tıbbi araştırma yapılması, velilerinin veya vasilerinin rızasına bağlıdır. Kanuni temsilci tarafından muvafakat verilmeyen hallerde, 24 üncü maddenin ikinci fıkrası hükmü uygulanır.

**Madde 36-** Özel mevzuatına göre izin veya ruhsat

alınmış olsa dahi, sırf tıbbi araştırma amacı ile hasta üzerinde kendi rızası ve Bakanlığın izni bulunmaksızın hiçbir ilaç ve terkip kullanılamaz. İlaç ve terkiplerin tıbbi araştırmada kullanımı, 29/11/1993 [yazarlar tarafından tashih: 23/1/1993] tarihli ve 21480 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik hükümlerine tabidir.

### 3.2. Yasalar

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası’nda tıbbi deneylere değinilmekte, Türk Ceza Kanunu’nda ise insanlar üzerindeki deneylerin suç teşkil etmeden gerçekleştirilebilmesi için sağlanması gereken kriterler belirtilmektedir.

#### 3.2.1. Anayasa

Türkiye Cumhuriyeti Anayasası’nın on yedinci maddesine göre;

...Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz... (24).

#### 3.2.2. Türk Ceza Kanunu

5237 sayılı Türk Ceza Kanunu’nun 77. maddesinin e bendinde “siyasal, felsefi, ırki veya dini saiklerle toplumun bir kesimini bir plan doğrultusunda sistemli olarak bilimsel deneylere tabi kılma” insanlığa karşı suçlardan biri kabul edilmiştir. Doksanıncı madde ise “insan üzerinde deney” başlığını taşımakta olup tamamen bu konuya ayrılmıştır (25). Maddenin ikinci fıkrasına ait bentlerde insanlar üzerinde bilimsel bir deneyin cezai bir sonuç doğurmaksızın gerçekleştirilebilmesi için sağlanması gereken şartlar tanımlanmıştır. Bu şartlar uluslararası etik bildirgelerdeki ve klinik kılavuzlardaki kriterlere oldukça paraleldir. Yine uluslararası etik bildirge ve klinik kılavuzlarda olduğu gibi, çocuklar üzerinde gerçekleştirilecek deneylere maddenin üçüncü fıkrasında ayrıca değinilmiştir ve bu pediatrik deneyler için bazı ilave şartlar belirtilmiştir.

#### Madde 90 – İnsan Üzerinde Deney

- (1) İnsan üzerinde bilimsel bir deney yapan kişi, bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.
- (2) İnsan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için;
  - a) Deneyle ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması,
  - b) Deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,

c) İnsan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılması,

d) Deneyin, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması,

e) Deney sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması,

f) Deneyle varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması,

g) Deneyin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanan rızanın yazılı olması ve herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması, gerekir.

(3) (Değişik fıkra: 31/03/2005 - 5328 S.K./7.mad) Çocuklar üzerinde bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için ikinci fıkrada aranan koşulların yanı sıra;

a) Yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların çocuklar üzerinde de yapılmasını gerekli kılması,

b) Rıza açıklama yeteneğine sahip çocuğun kendi rızasının yanı sıra ana ve babasının veya vasisinin yazılı muvafakatinin de alınması,

c) Deneyle ilgili izin verecek yetkili kurullarda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanının bulunması, gerekir...

## 4. SONUÇ

İnsanlık tarihi ne yazık ki güçlü olanın zayıf olana zarar verdiği örneklerle doludur; ancak makalemizde çeşitli örneklerini verdiğimiz gayrimeşru tıbbi araştırmalar yakın tarihlerde gerçekleşmiştir. Tuskegee ve Guetamala deneylerinin üzerinden yalnızca 50–60 yıl geçmiştir. Bu gibi araştırmalar genelgeçer tıp etiği paradigmasındaki temel ahlaki ilkelere aykırıdır, örneğin *önce zarar verme*. Geçmişten pişmanlık olarak yorumlanabilecek bir biçimde Bill Clinton ve Barack Obama gibi son dönem Amerikan başkanları bu çalışmalarından ötürü kitlelerden özür dilmış olsalar da, bugün bu tür deneylerin tekrar gerçekleşmeyeceğinden –ve hatta bir yerlerde gerçekleşmediğinden– emin değiliz. Bu kuşkular nedeniyle düzenleyici–denetleyici nitelikte ve uluslararası geçerlilikte etikolegal mev-

zuata gereksinim duyulmaktadır (26). Yanı sıra yasal (ve etik) boşluklar oluşmaması için bu metinler çağın gereklerine ve bilimdeki gelişmelere paralel olarak sıklıkla revize edilmektedir. Bu hem bir adaptasyon hem de bir önlem alma çabasıdır; insan (ve hayvan) deneklerin kötü muamele görmesini, acı çekmesini ve sömürülmesini önlemeye yöneliktir. Günümüzde özellikle kök hücre, genetik vb. alanlarda oldukça karmaşık ve teknolojik bilimsel araştırmalar gerçekleştirilmektedir. Dolayısıyla işlem ve yöntem bakımından görece yeni nitelikteki bu gibi araştırmalara paralel olarak, bu deneylerde yaşanabilecek ahlaki-hukuki ihlallerin önlenişine katkıda bulunacak yeni, dinamik etik kodların oluşturulması ve bunların samimiyetle benimsenmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Prioreschi P. A History of Medicine: Byzantine and Islamic Medicine. ABD: Horatius Press; 2001:205-10.
- Riley NS. The legacy of Nazi medicine. *The New Atlantis*. 2004;5:54-60.
- The Nuremberg Code; 1947. [Internet: The National Institutes of Health]. Erişim: <https://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf>
- The World Medical Association. The Declaration of Helsinki; 2013. [Internet: Türk Tabipleri Birliği] Erişim: <http://www.ttb.org.tr/images/stories/file/2013/helsinki.pdf>
- The United Nations. International Covenant on Civil and Political Rights; 1966. [Internet: Türkiye Büyük Millet Meclisi] Erişim: <http://www.2.tbmm.gov.tr/d22/1/1-0589.pdf>
- The World Psychiatric Association. The declaration of Hawaii. *J Med Ethics*. 1978;4:71-3.
- Dommel FW, Alexander D. The Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe. *Kennedy Inst Ethic J*. 1997;7(3):259-76.
- Katoğlu T. Türk hukukunun bir parçası olarak Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi. *Ankara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Derg*. 2006;55(1):157-93.
- The Council of Europe. The Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine; 1997. [Internet: Türkiye Büyük Millet Meclisi] Erişim: <https://www.tbmm.gov.tr/kanunlar/k5013.html>
- The United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). The Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights; 1997. [Internet: UNESCO]. Erişim: [http://unesco.org/new/filead-min/MULTIMEDIA/HQ/SHS/pdf/GENOME-HUMAN\\_Turc.pdf](http://unesco.org/new/filead-min/MULTIMEDIA/HQ/SHS/pdf/GENOME-HUMAN_Turc.pdf)
- The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report; 1979. [Internet: The National Institutes of Health]. Erişim: [https://videocast.nih.gov/pdf/ohrp-belmont\\_report.pdf](https://videocast.nih.gov/pdf/ohrp-belmont_report.pdf)
- The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). The International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects; 1993, rev. 2002. [Internet: CIOMS]. Erişim: [http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf)
- Türk Tabipleri Birliği. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi; 1960. [Internet: T.C. Resmi Gazete]. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/10436.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik; 1993. [Internet: T.C. Resmi Gazete]. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/21480.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoşekerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik; 1994. [Internet: T.C. Resmi Gazete]. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/21942.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. 29.12.1995 tarih ve 51748 sayılı genelge, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu; 1995. [Internet: Türk Farmakoloji Derneği]. Erişim: [http://www.tfd.org.tr/eski/klinikarastirma/iku\\_1995.pdf](http://www.tfd.org.tr/eski/klinikarastirma/iku_1995.pdf)
- T.C. Sağlık Bakanlığı. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; 1995, rev. 2009, 5/2010, 12/2010, 8/2011, 12/2011, 2013, 2014, 2015. [Internet: Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu]. Erişim: <http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/%C4%B0yi%20Klinik%20Uygulamalar%C4%B1%20K%C4%B1lavuzu.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Hasta Hakları Yönetmeliği; 1998. [Internet: T.C. Resmi Gazete]. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23420.pdf>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik; 2008. [Internet: T.C. Resmi Gazete]. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2008/12/20081023-2.htm>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik; 2011. [Internet: T.C. Resmi Gazete]. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/08/20110819-9.htm>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik; 2013. [Internet: T.C. Resmi Gazete]. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/04/20130413-7.htm>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik; 2014. [Internet: T.C. Resmi Gazete]. Erişim: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/06/20140625-3.htm>



23. Metin S. Biyo-Tıp Etiği ve Hukuk, 1. ed. İstanbul: On İki Levha Yayıncılık; 2010:402–3.
24. Türkiye Büyük Millet Meclisi. Türkiye Cumhuriyeti Anayasası; 1982. [İnternet: Türkiye Büyük Millet Meclisi]. Erişim: [https://www.tbmm.gov.tr/anayasa/anayasa\\_2016.pdf](https://www.tbmm.gov.tr/anayasa/anayasa_2016.pdf)
25. Türkiye Büyük Millet Meclisi. Türk Ceza Kanunu; kab. 2004, yür. 2005. [İnternet: T.C. Adalet Bakanlığı]. Erişim: <http://www.ceza-bb.adalet.gov.tr/mevzuat/5237.htm>
26. Ertin H. Gen teknoloji ile ilgili etik bildireler ve yasal düzenlemeler [doktora tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı; 2003.

# Primer Dismenorede Tedavi Yaklaşımları

## Treatment Modalities in Primary Dysmenorrhea

### Özet

Kadınlarda dismenore sık karşılaşılan, hastanın yaşam kalitesini azaltan, önemli bir sağlık sorunudur. Dismenorenin sağlık sistemi üzerine ekonomik yükü de oldukça fazladır. Dismenore, şiddetine bağlı olarak iş, okul ve diğer günlük aktivitelerden alıkoymaktadır. Primer dismenore, herhangi bir pelvik patoloji olmadan, menstrüasyon sırasında alt abdominal bölgede görülen, tekrarlayan, kramp tarzında ağrıdır. Sekonder dismenore ise pelvik patoloji varlığında görülen menstrüasyon ağrısıdır. Primer dismenore reproduktif yaş grubunda, özellikle de adölesanlarda çok sık rastlanan bir problem iken, sekonder dismenore kırklı ve ellili yaşlarda daha sık görülür. Doğru tanı için, semptomların detaylı olarak değerlendirilmesi ve kapsamlı bir fizik muayene çok önemlidir. Hastalığın tedavi seçenekleri için konservatif yaklaşımlardan medikal tedaviye kadar, geniş bir yelpaze söz konusudur. Bu derlemede primer dismenoreyi güncel bilgiler eşliğinde ele almak ve tedavi yaklaşımları konusunda bilgi vermek amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** primer dismenore; adölesan; tedavi; kadın

### Abstract

Dysmenorrhea is an important health care problem. It is common in women and reduces the quality of life. Economic burden of dysmenorrhea on the health system is quite high. Depending on the severity of symptoms, it may restrict work performance and school and other daily activities. Primary dysmenorrhea refers to the presence of recurrent, crampy, lower abdominal pain occurring during menses in the absence of any demonstrable pathology. Secondary dysmenorrhea refers to painful menstruation in the presence of a pelvic pathology. Primary dysmenorrhea is a common problem experienced by women in their reproductive years. Secondary dysmenorrhea is more common among the women in the fourth and fifth decades of life. For correct diagnosis, a detailed evaluation of the symptoms and a comprehensive physical examination is very important. Treatment options vary from conservative approaches to medical treatments. In this review, we intended to provide contemporary information on the definition and evaluation of primary dysmenorrhea, and treatment options.

**Keywords:** primary dysmenorrhea; adolescents; treatment; woman

Ayşe Topcu Akduman<sup>1</sup>,  
Oya Çimen Budur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Düzce, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Bahçelievler Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 25.04.2016  
Kabul Tarihi /Accepted: 26.05.2016

Sorumlu Yazar/Corresponding Author  
Op. Dr. Ayşe Topcu Akduman  
Düzce Atatürk Devlet Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Merkez, Düzce  
E-mail: drayse58@gmail.com

## GİRİŞ

Dismenore olarak da bilinen ağrılı menstrüasyon, sağlık, sosyal ve ekonomik etkileri olan, sık görülen jinekolojik hastalıklardan biridir. Pelvik patoloji saptanmayan hastalarda, mensle birlikte ya da menstrüasyondan hemen önce başlayan, 12–72 saat devam eden, tekrarlayan kramp tarzı suprapubik pelvik ağrı olarak tanımlanmaktadır (1). Menarştan 1 ila 2 yıl sonra başlar, daha çok genç kadınlarda görülmesine rağmen 40'lı yaşlara kadar devam edebilir (2). Bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, baş dönmesi ve karın ağrısı eşlik edebilir. Yapılan çalışmalarda dismenorenin prevalansının, dünya genelinde %50 ila %90 arasında olduğu görülmektedir (3,4). Adölesanlarda ise bu oran biraz daha fazladır ve %60 ila %93 arasında değişmektedir (3,5). Fakat tıbbi destek için sağlık kurumuna başvurma oranı %15'te kalmaktadır (6). Dismenore pek çok hastanın günlük aktivitelerini kısıtlamaktadır. Kanadada 18 yaşından büyük 934 primer dismenoreli kadın ile yapılan bir çalışmada %60 oranında orta ya da ciddi şiddette ağrı tanımlanmıştır. Bu hastaların %50'sinde ağrının günlük aktiviteyi kısıtlayıcı seviyede olduğu ve hastaların %17'sinin dismenore sebebiyle okul ya da işyerine gidemediği bildirilmiştir (7).

## ETİYOLOJİ

Primer dismenorenin nedeni tam olarak anlaşılmamış da, endometriyum kökenli prostoglandinlerin, primer dismenore ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Primer dismenoreli hastalarda özellikle endometriyumda PGF2alfa ve PGF2alfa/PGE2 oranının arttığı gösterilmiştir (8,9). Prostoglandinlerin miyometriyum kontraksiyonlarını uyararak, uterus kan akımını ve oksijenlenmesini azaltarak ağrıya neden oldukları düşünülmektedir. Menstrüasyon sırasında, uterusun bazal kontraksiyon seviyesi olan 10 mmHg'dan 150–180 mmHg'nın üzerine çıkmasıyla, uterin iskemi gelişmekte ve açığa çıkan anaerobik metabolitler *Tip C* ağrı liflerini uyararak dismenoreye neden olmaktadır (10). Prostoglandinlerin sistemik dolaşıma geçmesi ve gastrointestinal sistemi uyarmasıyla bulantı, kusma ve ishal gibi semptomlar görülebilmektedir. Ayrıca, prostoglandin sentez inhibitörlerinin kullanımıyla dismenorenin azalması, prostoglandinlerin etiyojideki rolünü desteklemektedir (11,12).

Prostoglandin üretimi progesteron tarafından kontrol edilir. Menstrüasyondan hemen önce progesteron seviyesinin düşmesiyle, prostoglandin seviyesi artar, bu da dismenorenin sadece ovulasyon sikluslarında görülmesini açıklar (10).

Şiddetli dismenore ve normal laparoskopik bulguları olan bazı hastalarda ise, prostoglandin artışı saptanmamıştır. Bu vakaların prevalansı bilinmemektedir. Antidiüretik hormonun etkili olabileceği öne sürülmekle birlikte rolü tartışmalıdır (13).

## PRİMER DİSMENOREDE TEDAVİ

Bu makalede yaşam kalitesini düşüren primer dismenore tedavisi konusunda rasyonel bir yaklaşımın sunulması amaçlanmaktadır. Primer dismenore tedavisi konservatif yaklaşımlardan medikal tedaviye kadar geniş bir yelpazede yer alır.

Tedavi protokolü, ağrıya sebep olabilecek jinekolojik hastalıklar dışlandıktan sonra, bireysel ihtiyaçlara göre belirlenir. Menstrüel ağrının şiddeti ve günlük faaliyetleri kısıtlaması, tedavi kararının verilmesi ve yaklaşımın belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

## A-MEDİKAL TEDAVİ

Medikal tedavinin temelini, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve hormonal kontraseptifler oluşturur.

### 1. NSAİİ'ler

NSAİİ'lerin endometriyal prostoglandin üretimini azaltarak, primer dismenorede ağrıyı azalttığı düşünülmektedir. Aynı zamanda direkt santral sinir sistemini etkileyerek de ağrıyı azaltabilir (13).

NSAİİ'ler, siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek, prostaglandin oluşumunu engellerler. COX enzimi, COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. Geleneksel NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe eder. Daha seçici NSAİİ'ler ise tek başına COX-2 enzimini inhibe etmektedir.

NSAİİ'lerin hafif nörolojik (baş ağrısı, uyku hali, baş dönmesi) ve gastrointestinal sistem (hazımsızlık, bulantı) ile ilgili yan etkileri görülebilmektedir. Ancak dismenorenin daha sık görüldüğü genç hastalarda daha iyi tolere edilmektedir.

Yapılan birçok randomize çalışma NSAİİ'lerin primer dismenorenin tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Yetmiş üç randomize çalışmanın değerlendirildiği bir *Cochrane* sistematik derlemesinde NSAİİ'lerin plasebodan ve parasetamolden daha etkili olduğu gösterilmiştir (13).

Hangi NSAİİ'nin daha etkili olduğunu ise net olarak söylemek mümkün değildir (13,14). Etkinlik açısından aralarında fark olmadığını gösteren çalışmalar olsa da (15–17), bazı çalışmalarda fenamatların (mefenamik asit, tolfenamik asit, flufenamik asit, meklofenamat, bromfenak) fenilpropiyonik asit türevlerine (ibuprofen, naproksen) oranla daha etkili oldukları bildirilmiştir (18,19).

Bazı COX-2 inhibitörleri (selekoksib, ABD'de kardiyovasküler risk uyarısı ile siyah pakette satılmaktadır), şiddetli primer dismenore tedavisi için onaylanmıştır. *Cochrane* sistematik derlemesinde, nonselektif NSAİİ'ler ile COX-2 inhibitörlerinin (selekoksib ve etorikoksib) karşılaştırılmasında, selekoksibin naproksenden daha az etkili olduğu, etorikoksibin ise naproksen ile aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiş ve iki grup arasında tolere edilebilirlik açısından fark saptanmamıştır (14). Bu ilaçlar NSAİİ'lerden daha pahalıdır. Fakat NSAİİ ile ilgili gastroduodenal toksisite açısından yüksek risk altında olan hastalarda yararlı olabilir. Ancak bu ilaçların çoğuyla ilgili ciddi yan etkilerin olması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir.

Prostoglandinler ovulasyonda önemli rol oynamaktadır, özellikle COX-2 inhibitörleri, ovulasyonu geciktirebilir ya da önleyebilir. Gebelik planlayan hastalarda NSAİİ'ler regl döneminde güvenle kullanılabilir. Fakat hastanın infertilite problemi varsa genel yaklaşım olarak, bu ilaçların dozu azaltılması ya da kullanılmamaları önerilmektedir (20).

Hangi NSAİİ ile tedaviye başlanacağıyla ilgili net bir kural olmasa da genel yaklaşım, fenilpropiyonik asit ile tedaviye başlamaktır. İbuprofen 2.400 mg olarak regl belirtileriyle birlikte, 6–8 saat aralıklarla başlanır, semptomlara göre 3–4 gün devam edilir. Bu yaklaşımın avantajı ibuprofenin kanıtlanmış etkinliği, reçeteye gerek olmaması ve ucuz olmasıdır.

Fenilpropiyonik asit türevleri ile ağrıya yeteri derecede rahatlama olmuyorsa fenamatlar kullanılabilir (ör: mefenamik asit 500 mg ile başlanıp, her altı saatte bir 250 mg olacak şekilde üç gün süre ile devam

edilebilir). Primer dismenorede sıklıkla kullanılan NSAİİ'lerin önerilen dozları Tablo 1'de özetlenmiştir (13,21).

## 2. Östrojen–Progesterin İçeren Hormonal Kontraseptifler

Kontrasepsiyon ihtiyacı olan dismenoreli kadınların ilk basamak tedavisinde, östrojen–progesteron içeren hormonal kontraseptifler önerilebilir. İçerdikleri sentetik östrojen ve progesteronla ovulasyonu baskılar ve endometriyumun zaman içerisinde incelmeye neden olurlar. Böylece endometriyum da prostoglandin prekürsörü olan arasıdonik asit nispeten daha az salgılanır. Endometriyumdaki bu değişikliklerin sonucu olarak, kanama miktarı ve rahim kasılmaları azalır (22,23).

Oral kontraseptifler içerdikleri östrojen miktarına ve progesteron çeşidine göre farklılıklar gösterir. Östrojen ve progesterona bağlı olarak yan etkiler görülebilir. Östrojene bağlı bulantı, baş ağrısı, memelerde şişkinlik; progesterona bağlı akne, kilo artışı, depresyon görülebilir. Bununla birlikte plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda bu yan etkilerin çoğunun benzer olduğu gösterilmiştir (23). Venöz tromboemboli gibi daha ciddi yan etkiler ise çok daha az görülmektedir.

*Cochrane* sistematik derlemesinde, östrojen–progesteron içeren hormonal kontraseptiflerin dismenorede etkili olduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışmada düşük ( $\leq 35$  µg) ve orta doz ( $> 35$  µg) östrojen içeren preparatlar arasında etkinlik açısından fark olmadığı ve bir çalışmada 3. kuşak progesteron içeren preparatların 1. ve 2. kuşağa göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (23).

## 3. Sadece Progesteron İçeren İlaçlar

Progesteron, özellikle endometriyal atrofiyi uyarak etki gösterir. Fakat ovulasyonu inhibe etmez. Dismenorede sadece progesteron kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Hormonal kontraseptif kullanımının kontrendike olduğu hastalarda tedavi alternatifi olabilir. Ancak ara kanamalar sadece progesteron içeren ilaçların kullanılmasında daha sık görülür.

## 4. Rahim İçi Levonorgestrel (LNg20; Mirena®)

Randomize çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede, (LNg20; *Mirena*) ile dismenorede azalma bildirilmiştir (25,26). Gebe kalmak istemeyen hastalarda, tek bir müdahale ile 5 yıllık tedavi seçeneği sunmaktadır (25).

**Tablo 1.** Primer dismenorede önerilen nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların dozları (13,20)

İlaç	Başlangıç dozu	İdame dozu, gerektiğinde	Kısa süreli kullanımda(≤3 gün) maksimum günlük doz
<b>Propiyonik asit türevleri</b>			
İbuprofen	400–600 mg	400–600 mg, 4–6 saate bir	2.400 mg
Naproksen sodyum	550 mg	275 mg, 6–8 saate bir	1.375 mg
Fenoprofen	200 mg	200 mg, 4–6 saate bir	3.200 mg
Ketoprofen	50 mg	25–50 mg, 6–8 saate bir	300 mg
<b>Fenamit türevleri</b>			
Mefenamik asit	500 mg	250 mg, 6 saate bir	1.000 mg
Meklofenamat	100 mg	50 mg, 4–6 saate bir	400 mg
<b>Asetik asit türevleri</b>			
İndometazin	25 mg	25 mg, günde 3 kez	150 mg
Tolmetin	400 mg	400 mg, günde 3 kez	1.800 mg
Diklofenak	75–100 mg	50 mg, günde 3 kez	150 mg (100 mg, 2. gün başlanabilir)
Etodolak	400 mg	200–400 mg, 6–8 saate bir (hızlı salınım)	1.000 mg (hızlı salınım)
<b>Salisilatlar (nonasetile)</b>			
Diflunisal	1000 mg	500 mg, günde 2 kez	1.500 mg
<b>Oksikamlar</b>			
Meloksikam	7,5 mg	7,5 mg, günde tek doz	15 mg
Piroksikam	20 mg	10–20 mg, günde tek doz	20 mg

## 5. Tokolitikler

Tokolitikler, primer dismenorede görülen uterin kontraksiyonları azaltmak için kullanılabilir. Primer dismenorenin etiolojisinde, uterin kontraksiyonların da rolü vardır. Nitrik oksit, nitrogliserin ve kalsiyum kanal blokerleri tokolitik etkileri nedeniyle, primer dismenore tedavisi açısından araştırılmaktadır.

**Gliseril trinitrat.** Gliseril trinitratın, dismenorenin tedavisinde etkili olduğu randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak, NSAİİ (günlük 50 mg diklofenak) ile gliseril trinitratın karşılaştırıldığı çalışmalarda, gliseril trinitratın, NSAİİ'den daha az etkili olduğu ve yan etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Düşük tolere edilebilirliği ve baş ağrısı yan etkisi ise kullanımını sınırlamaktadır (27).

**Nifedipin.** Nifedipinin, uterus kasılmalarını azaltarak, primer dismenoreli kadınlarda ağrıyı azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat yüzde kızarıklık, taşikardi, baş ağrısı gibi yan etkilerin yüksek oranda görülmesi ve kardiyovasküler etkilerinin olması kullanımını sınırlamaktadır (28–31).

**Magnezyum.** Yapılan küçük çaplı randomize çalışmalarda, magnezyumun dismenoreyi hafifletmek için plasebodan daha etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Ancak, yüksek ilaç kullanımına uyumsuzluk oranları, optimum doz belirsizliği gibi

durumlar nedeniyle dismenore tedavisindeki yerinin belirlenmesi güçtür (32,33).

## B-ALTERNATİF TEDAVİLER

### 1. Akupunktur

Akupunktur ile ilgili yapılan çalışmaların tümünde dismenore de etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak tedavideki yerinin tam olarak belirlenebilmesi için, yeterli örneklem büyüklüğü olan, randomize, kör, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (34). Bununla birlikte akupunktur, medikal tedavi almak istemeyen hastalar için alternatif olarak değerlendirilebilir.

### 2. Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu (TENS)

Altı aylık medikal tedaviye rağmen dismenore semptomlarında gerileme olmaması durumunda, hasta tedaviye dirençli olarak kabul edilir. TENS bu hastalar için uygun bir seçenek olabilir.

TENS, deri yüzeyine yakın sinirlerin, cilde yapılandırılan elektrotlar yardımıyla değişik frekans ve yoğunlukta elektriksel sinyallerle uyarılmasını ifade etmektedir. TENS'in iki yolla etkili olduğu kabul edilmektedir. Primer dismenorede TENS ile ağrı kontrolü, uterus hipoksi ve kontraktilesinin neden olduğu ağrı sinyallerinin eşliğini yükseltmesi ve endorfin salını-

mını uyarılması ile gerçekleştiği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda yüksek frekanslı TENS'in, plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (35). Medikal tedaviyle TENS'in karşılaştırıldığı çalışmalarda, ibuprofenin TENS'ten daha etkili olduğu ancak naproksenle yüksek frekanslı TENS arasında ağrıyı azaltmada fark olmadığı bildirilmiştir (36,37).

Bu yöntem, ilaç kullanmak istemeyen hastalar için iyi bir alternatif gibi görünmesine rağmen tek başına TENS ile elde edilen ağrı kontrolü ilaçlardan daha azdır.

### 3. Isı Uygulaması

Yapılan çalışmalarda ısı uygulamasının dismenorede ağrıyı anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir. Pek çok kadın, medikal tedaviyi daha kolay uygulanabilir bulsa bile, ısı uygulamasının herhangi bir yan etkisi yoktur ve diğer tedavilerin etkinliklerini artırmaktadır. Seksen dört dismenoreli hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, ısı uygulanmasının en az ibuprofen kadar etkili olduğu gösterilmiştir (38). Isı uygulaması ile asetaminofenin karşılaştırıldığı, 367 hasta ile yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada, ısı uygulamasının asetaminofenden daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği ortaya konmuştur (39).

### 4. Diyet ve Vitamin

Diyet değişiklikleri ve vitamin tedavisinin dismenorenin şiddetini azalttığı rapor edilmişse de, literatürdeki veriler birkaç küçük çaplı randomize kontrollü çalışma ile sınırlıdır (27). Yapılan iki randomize çalışmada, E vitamininin dismenorede ağrı ve kanama miktarını azalttığı gösterilmiştir (40,41). *Cochrane* sistematik derlemesinde B1 ve B6 vitaminlerinin ve balık yağının (omega-3 yağ asitleri) plasebodan daha etkili olduğu bildirilmiştir (42).

## SONUÇ

Primer dismenoreli hastalara yaklaşımda temel amaç, hastaların ağrılarında yeterli rahatlamanın temin edilmesidir. İlk yaklaşım, sıcak uygulama ya da egzersiz gibi farmakolojik olmayan yöntemlerin denenmesini içerir. Hastanın semptomlarında düzelme olmaması durumunda uygulanacak farmakolojik yaklaşım ise hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre belirlenir. Doğum kontrolü isteyen hastalar için hormonal tedavi daha faydalı iken, hormonal tedavi kullanmayı tercih etmeyen hastalarda NSAİİ'ler daha doğru seçim-

dir. Ancak, bazı durumlarda her iki tedavi seçeneğine birden başvurmak gerekebilir. NSAİİ'ler ve hormonal kontraseptif yöntemlerle rahatlama sağlanmayan hastalar için standart bir yaklaşım yoktur. Üç ay tedaviye rağmen fayda görmeyen hastalarda endometriyozis düşünülerek ampirik olarak GnRH agonistleri önerilebilir. Ayrıca, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu ya da diğer alternatif tedaviler, birer seçenek olarak tedavi yaklaşımına eklenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Berkley KJ. Primary dysmenorrhea: an urgent mandate. *Pain Clin Updates*. 2013;21(3):1-8.
2. Jones AE. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. *Nurs Times*. 2004;100(10):40-3.
3. Campbell MA, McGrath PJ. Use of medication by adolescents for the management of menstrual discomfort. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151(9):905-13.
4. Hillen TI, Grbavac SL, Johnston PJ, Straton JA, Keogh JM. Primary dysmenorrhea in young Western Australian women: prevalence, impact, and knowledge of treatment. *J Adolesc Health*. 1999;25(1):40-5.
5. Johnson J. Level of knowledge among adolescent girls regarding effective treatment for dysmenorrhea. *J Adolesc Health Care*. 1988;9(5):398-402.
6. Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics*. 1981;68(5):661-4.
7. Burnett MA, Antao V, Black A, Feldman K, Grenville A, Lea R ve ark. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(8):765-70.
8. Willman EA, Collins WP, Clayton SG. Studies in the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. *Br J Obstet Gynaecol*. 1976;83(5):337-41.
9. Bieglmayer C, Hofer G, Kainz C, Reinthaller A, Kopp B, Janisch H. Concentrations of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrinol*. 1995;9(4):307-12.
10. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):428-41.
11. Gynec Chan WY, Dawood MY, Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect on prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;135(1):102-8.
12. Altunyurt S, Göl M, Altunyurt S, Sezer O, Demir N. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J Reprod Med*. 2005;50(4):251-5.
13. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001751.

14. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD001751.
15. Owen PR. Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of primary dysmenorrhea. *Outcome trials reviewed. Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(1):96–103.
16. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(7):780–9.
17. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception*. 2010;81(3):185–96.
18. Budoff PW. Use of mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhea. *JAMA*. 1979;241(25):2713–6.
19. Milsom I, Minic M, Dawood MY, Akin MD, Spann J, Niland NF ve ark. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther*. 2002;24(9):1384–400.
20. Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. *Fertil Steril*. 2004;81(3):493–4.
21. Smith RP, Kaunitz AM. Treatment of primary dysmenorrhea in adult women. UpToDate, Inc [Internet]. [Son güncelleme tarihi: Nisan 2016; son erişim tarihi: 26 Mayıs 2016]. Erişim: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-primary-dysmenorrhea-in-adult-women>
22. Harada T, Momoeda M, Terakawa N, Taketani Y, Hoshi H. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1928–31.
23. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD002120.
24. Goldzieher JW, Zamah NM. Oral contraceptive side effects: where's the beef? *Contraception*. 1995;52(6):327–35.
25. Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S134–9.
26. Lindh I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1953–60.
27. Facchinetti F, Sgarbi L, Piccinini F, Volpe A. A comparison of glyceryl trinitrate with diclofenac for the treatment of primary dysmenorrhea: an open, randomized, cross-over trial. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(1):39–43.
28. Sandahl B, Ulmsten U, Andersson KE. Trial of the calcium antagonist nifedipine in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Arch Gynecol*. 1979;227(2):147–51.
29. Ulmsten U. Calcium blockade as a rapid pharmacological test to evaluate primary dysmenorrhea. *Gynecol Obstet Invest*. 1985;20(2):78–83.
30. Andersson KE, Ulmsten U. Effects of nifedipine on myometrial activity and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978;85(2):142–8.
31. Gaviño Ambriz S, Gaviño Gabiño F, Ahued Ahued JR. Use of a calcium antagonist in the management of primary dysmenorrhea. *Ginecol Obstet Mex*. 1986;54:208–10.
32. Fontana-Klaiber H, Hogg B. Therapeutic effects of magnesium in dysmenorrhea. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1990;79(16):491–4.
33. Seifert B, Wagler P, Dartsch S, Schmidt U, Nieder J. Magnesium--a new therapeutic alternative in primary dysmenorrhea. *Zentralbl Gynakol*. 1989;111(11):755–60.
34. Abaraogu UO, Tabansi-Ochuogu CS. As acupuncture decreases pain, acupuncture may improve some aspects of quality of life for women with primary dysmenorrhea: a systematic review with meta-analysis. *J Acupunct Meridian Stud*. 2015;8(5):220–8.
35. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD002123.
36. Dawood MY, Ramos J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized crossover comparison with placebo TENS and ibuprofen. *Obstet Gynecol*. 1990;75(4):656–60.
37. Milsom I, Hedner N, Mannheimer C. A comparative study of the effect of high-intensity transcutaneous nerve stimulation and oral naproxen on intrauterine pressure and menstrual pain in patients with primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(1):123–9.
38. Akin MD, Weingand KW, Hengehold DA, Goodale MB, Hinkle RT, Smith RP. Continuous low-level topical heat in the treatment of dysmenorrhea. *Obstet Gynecol*. 2001;97(3):343–9.
39. Akin M, Price W, Rodriguez G Jr, Erasala G, Hurley G, Smith RP. Continuous, low-level, topical heat wrap therapy as compared to acetaminophen for primary dysmenorrhea. *J Reprod Med*. 2004;49(9):739–45.
40. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG*. 2005;112(4):466–9.
41. Ziaei S, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, Lamyian M, Emamgholy T. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of vitamin E in treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG*. 2001;108(11):1181–3.
42. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD002124 [update in *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD002124].

## İsteriyi bir hastalık telekki etmemeye hakkımız varmıdır ?

Dr. Şükrü Yusu f.

A n k a r a .

Sorgunuzun cevabı, İsteri mefhumundan çıkacaktır; şu halde, bu gün İsteri mefhumundan ne anıyoruz ? onu tahlil edelim :

Herkesin az çok, İsteriye istidadı vardır. Ruhî bir trauma ile karşılaşan her şahıs, traumanın tesiri onun ferdi dayanma hududunu aşınca, isteri reaksiyonu gösterebilir; bu reaksiyon, şahısta, atavizmden gelen bir korunma sevki tabiisidir. İnsan mücadeleye devam etmek istemediği zaman, hastalığa sığınır. İsteri istidadı çok olanlarda, hafif hoşnutsuzluk hisleri, hemen korunma tezahürlerini uyandırır.

İsterili olanlar, yaşamış oldukları hadiselerden değil, yaşamak istemedikleri şeylerden kendilerini korumak isterler; bundan anlaşılıyor ki, İsteri ile temarüz arasında artık hudut ayırmak güçtür. Yalnız isteride, temarüzde olduğu gibi, tam serbes bir irade bulunamaz; maksat ile, cebrî hareket karışmıştır; ve hasta artık arzusu ile hareket ettiğini aşkâr olarak bilemez.

Reichardt, « bir hastalık vahdeti şeklinde, isteri mevcut değildir; daha ziyade, isteri reaksiyonları vardır » diyor. Fakat, bir ruhî reaksiyona isteri damgasının konabilmesi için, reaksiyon, muayyen bir irade, arzu, maksat istikameti göstermelidir. Pratik noktai nazardan isteriyi gene bir hastalık

mefhumu olarak kabul edebiliriz.

İsterliklerin diğer bir hususiyeti, bu hastalıklarda, telkin kabiliyetinin artmış bulunmasıdır (Pitiatisme babinski). Bekleme hissi ile karışık olan bir fikir, gelecek bir duygu hakkında verilecek hükmü yanlış yola sevk edebilir, yahut bu hükmü kolaylaştırabilir. Pirenin deri üstünde gezdirdiği fikri, şahısta, pire olmadan, kaşınma tenbii yapabilir. Evvelce, « Autosuggestion » dedikleri bu ruhî vaziyete bu gün « Arzu sevki Tabiisi » deniyor. İsteride bu hal çok artmıştır; hastanın koluna vurulunca, yalnız ağrı değil, hareketsizliği hissini de uyandırır. Hastada peşinden, hareketsizlik arzusu ve bu arzunun beklenişi vardır; hasta az bir vuruştan sonra, kolunu artık oynamamaz olur. Kendi kendilerine çok telkin yapan İsterililer, harici telkine de çok kapılırlar. Harici telkinden, hastalığın tedavisinde çok istifade ederiz. Telkin yapmanın istediği muvaffakiyete, hastada o zaman mevcut olan daha önce yerleşmiş fikrin şekline, verilmek istenen fikirle ne derece uygun veya aykırı bulunuşuna bağlıdır.

İsteri, asabî vucut ârâzı gösteriyorsa da, hakikatte, tamamile hususi bir ruhî bünye meselesidir.

## Pratikte insulitle diyabet tedavisi ve teknik.

Prof. Dr. Abdülkadir Lütfi.

İ s t a n b u l .

İnsulin evvelce yalnız ağır diyabetlerde, diyabet komalarında kullanılırdı. Son senelerde insulinin pankreas guddesi üstüne müncebbih gibi de tesir ettiği ve gudde tamamen harap olmamış ise kısmen veya tamamen ataletе düşmüş bulunan Langerehan's adactklarını faaliyete getirdiği bir çok müşahedelerle anlaşmıştır. Bu sebeple insulin halen hafif diyabetlerde dahi tedavi vasıtası olarak kullanılıyor ve bazen gudde üzerine yaptığı Aktivator rolünden hastalara ümidin fevkinde istifadeler temin ediliyor. Bu sayede nişastalı maddelere, şekerlere karşı tahammül tabiliyeti aranıyor. Hasta insulini terk ettikten sonra himyeye bile hacet kalmadan şekersiz olarak yaşamaya devam ediyor.

İnsulinin diyabet tedavisinde mecburi olarak kullanılmasını icap ettiren vak'alar vardır. Bu gibi yerlerde insulin kullanılmazsa hasta ölüm tehlikesine maruz kalabilir; meselâ: Diyabet koması, komanın muhbir alâmetleri, aseton ve aseton eçsa-

mî itrahiyle müterafık ve müterekki ağır diyabetler, bilhassa gençlerin ağır diyabetleri, müstacel ameliyata tabi tutulacak diyabetler, mevzii ve umumî araz veren hat ve müzmin diyabet ihtilâtları insulinin istimalini mecburi kılar.

Hafif ve orta şiddette bulunan diyabetlere insulini tatbik edilmezse hayat için bir tehlike tasavvur edilemez. Fakat insulinsiz diyabet tedavisinde bilhassa fazla şeker çıkaran ve hastalığı uzun devam eden vak'alarda şekeri sifra düşürmek ve hastayı şekersiz yaşatmak için uzun zaman pehrize devam etmek mecburiyeti vardır.

Bu gibi hastalarda himye yüzünden vücudu zayıf düşürmemek ve hastayı iş görmek kabiliyetinden az çok mahrum etmemek için mümkün olduğu kadar tabii bir tağdiye ile insulini kullanmak daha makuldür. Tetbirli kullanılırsa insulinin vucutta ehemmiyetsiz bir zarar yaptığı görülmemiştir. Hastanın insulini kullanmağa vakti, hali müsait ise



# ANADOLU KLİNİĞİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

## 1. GENEL BİLGİLER

- Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeleri belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.
- Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı en önemli standartlar şu şekildedir:
  - Yayımlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir
  - Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin alınması ve bunun makalede belirtilmesi gerekir. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.
  - Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, dipnot olarak belirtilmesi koşuluyla, değerlendirmeye alınır.
  - Türkçe makalelerin yazımında Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya <http://www.tdk.org.tr> adresi, ayrıca Türk Tıp Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

## 2. BİLİMSEL SORUMLULUK

- Gönderilen bilimsel yazıda, tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.
- Dergi ile iletişim görevini yapan yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

## 3. ETİK SORUMLULUK

- "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk ilkesi aranır. Bu tip çalışmalarda yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.
- Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.
- Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.-
- Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmelidirler.
- Makalede "Etik Kurul Onayı" alınması gerekli ise; yazarlar, yazılı etik kurul izni / onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde ".....etik kurulundan .....tarih ve..... sayı ile etik kurul onayı alınmıştır" şeklinde beyan etmelidir. "Sözlü etik onay alınmıştır ifadesi" kullanılmamalıdır.

## 4. YAYIN/TELİF HAKKI

- Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/tefif

hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

## 5. YAZI TÜRLERİNE GÖRE YAZIM KURALLARI

- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.
- Her tür bilimsel yazı için, Word dosyası halinde ayrı ayrı "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" hazırlanmalı ve dergiye başvuru esnasında ayrı birer dosya halinde gönderilmelidir. Bu sayfanın altında Türkçe ve İngilizce olarak "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" na ait örnek şablonlar indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe şablonu, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce şablonu doldurup göndermeleri yeterlidir.
- Her makale için yazarlar "TELİF HAKKI DEVİR FORMU" nu, bilimsel yazılarını dergiye başvuru esnasında doldurup imzalarak, yazıları ile birlikte dergiye göndermelidirler. Form, bu sayfanın altında Türkçe ve İngilizce olarak indirilebilir. Yazım dili Türkçe olan yazılar için sadece Türkçe formu, yazım dili İngilizce olan yazılar için ise sadece İngilizce formu doldurup göndermeleri yeterlidir.
- Dergilere yayımlanmak üzere gönderilecek yazıların türlerine göre yazım kuralları aşağıda tanımlanmıştır.

## 5.1. ORJİNAL ARAŞTIRMA MAKALESİ

- Yazılar Microsoft Word ® belgesi olarak hazırlanmalı ve 1.5 aralıklı, 12 punto, iki yana yaslı ve "Times New Roman" karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2.5 cm boşluk bırakılmalı ve sayfa numaraları sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir.
- Kör Hakemlik ilkesine uymak amacıyla "Editöre Sunum Sayfası" ve "Kapak Sayfası" sisteme ayrı birer dosya halinde yüklenmelidir. Editöre Sunum sayfasında olması gereken bilgiler, yazının türü, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir. Kapak sayfasında ise Türkçe ve İngilizce olarak alt alta olacak şekilde yazının uzun başlığı ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığı, yazar bilgileri ve sorumlu yazar bilgileri ve önerilen hakem bilgilerinden oluşur. Sayfa altında yer alan örnek şablonlarda bu bilgilerin nerede ve nasıl verileceğine dair yönlendirmeler mevcuttur. Yazarlara, izin alınan etik kurullara ve kurumlarına ait bilgiler yazının ana metninde yer almamalıdır. GEREÇ VE YÖNTEM bölümünde bu ibareler XXXXXXXX şeklinde yazılmalıdır.
- Yazıya ait ana metnin ilk sayfada çalışmanın uzun başlığı Türkçe ve İngilizce olarak yer almalı, başlık büyük harflerle yazılmalı ve sayfanın geri kalan kısmı boş bırakılmalıdır. Başlıkta kısaltma kullanılmamalıdır.
- Daha sonra "ÖZ" bölümü (çalışmanın yazım dili İngilizce ise önce ABSTRACT yazılmalıdır) yazılmalıdır. Bu bölüm en fazla 300 kelimeden oluşmalıdır. Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Bu sayfa da ayrı bir sayfa olmalı ve anahtar kelimelerden başka yazı bölümü içermemelidir.
- Yazının ana metni Türkçe ise önce ilk sayfaya Türkçe ÖZ, ikinci sayfaya İngilizce ABSTRACT yazılmalıdır. Yazının ana metni İngilizce ise önce ilk sayfaya İngilizce ABSTRACT, ikinci sayfaya Türkçe ÖZ yazılmalıdır.
- ÖZ veya ABSTRACT yapılandırılmış olmalıdır. Yapılandırılmış ÖZ (ABSTRACT) de "Amaç (Aim)", "Gereç ve Yöntemler (Materials and Methods)", "Bulgular (Results)", "Tartışma ve

Sonuç (Discussion and Conclusion)” olmak üzere 4 alt başlık yer almalıdır. ÖZ’ de paragraflar içerden başlamamalıdır.

- ÖZ bölümünün altına yazılacak Anahtar Kelime sayısı en az 2 en fazla 6 olmalı, Türkçe ve İngilizce özetin sonunda yer almaz. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmaz. Örneğin; “Anahtar Kelimeler: Kelime 1; kelime 2; kelime 3...” İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MESH)”e uygun olarak verilmelidir. Anahtar kelime seçimi için, izleyen bağlantı tıklararak açılan sayfada, ilgili konuya ait uygun kelime girilerek anahtar kelimelere ulaşılabilir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)’ne uygun olarak verilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).
- ÖZ ve ABSTRACT bölümünden sonra yeni bir sayfa GİRİŞ bölümü ile başlamalıdır. Yazıda GİRİŞ, GEREÇ VE YÖNTEMLER, BULGULAR, TARTIŞMA, SONUÇ, gerekli ise TEŞEKKÜR ve KAYNAKLAR ana bölümleri yer almalıdır. Ana bölümlerin başlığı büyük harflerle ve bold olarak yazılmalıdır. Ana başlıklar sola yaslı olmalıdır.
- GİRİŞ bölümünün son paragrafı çalışmanın amacını açıklamalıdır.
- Kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde numaralarla, metin içinde geçtiği sıraya göre verilmelidir. Örneğin; ..... (1). veya ..... (1,2). veya ..... (3-5). gibi.
- Ana metinde paragraflar Word programında yer alan cetvel yardımıyla 1 cm içerden başlamalıdır.
- Yazıda yer alan tüm Alt başlıkların sadece ilk harfi büyük olmalı ve italik yazılmalıdır.
- GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümü ile BULGULAR bölümünde verilmesi düşünülen Tablo ve Şekil/Grafik/Resim yazılarının ilk harfi büyük olmalı ve bold yazılmalıdır. Örneğin; Tablo 1., Şekil 1..... gibi. Tablo yazıları ilgili tablonun üzerinde, şekil yazıları ise ilgili şeklin altında yer almalıdır.
- Tablo ve Şekiller metin içerisinde nerede geçiyor ise o bölümde ilgili cümlelerin sonuna parantez içinde Tablo 1. veya Şekil 1. gibi yazılmalı, ancak ilgili tablo ve şekiller başlıklarıyla birlikte kaynaklardan sonra ve her birisi bir sayfada olacak şekilde ayrı ayrı verilmelidir. Şekil ve Tablo üzerinde kısaltma ve/veya sembol kullanılmış ise Tablo/Şekil altında 8 punto ile açıklanmalıdır.
- Şekil ve fotoğraf metne eklenmemeli, ayrı bir dosya olarak (görüntü kalitesi 300 dpi olacak şekilde ve .jpeg, .bmp, .tif vb. formatta) sisteme yüklenmelidir. Şekil ve fotoğraf alt yazıları, son tablonun olduğu sayfadan hemen sonra, ayrı bir sayfada sırasıyla, ilk harfleri büyük olacak biçimde (Şekil 1. Açıklayıcı metin) yazılmalıdır.
- Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalı ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında parantez içinde belirtilmelidir.
- Çalışmada veri analiz yapıldı ise GEREÇ ve YÖNTEMLER bölümünün son alt başlığı olarak İstatistik analiz başlığı tanımlanmalı ve bu bölüme hangi amaç için hangi istatistiksel yöntemlerin kullanıldığı ve ilgili paket programlar yazılmalıdır.
- Bulgular bölümünde yöntem adları verilmemelidir.
- Çalışmada TEŞEKKÜR bölümü gerekli ise bu bölümde, çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryel (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım belirtilmelidir.
- KAYNAKLAR bölümü aşağıda belirtilen kurallara uygun olarak yazılmalıdır.

## 5.2. DERLEME TÜRÜ YAZILAR

Orijinal Araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları Derleme Türü yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç madde de değişiklik yapılması gerekir. Bunlar;

- Derleme türü yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 250 kelimedenden oluşmalıdır.

## 5.3. OLGU SUNUMU / OLGU SERİLERİ TÜRÜ YAZILAR

Orijinal Araştırma yazıları için yukarıda tanımlanan yazım kuralları Olgu Sunumu veya Olgu Serileri türünde hazırlanan yazılar için de geçerlidir. Sadece aşağıda tanımlanan birkaç madde de değişiklik yapılması gerekir. Bunlar;

- Olgu sunumu türündeki yazılarda ana başlıklarda değişiklikler yapılabilir.
- Derleme türü yazılarda ÖZ en fazla 150 kelimedenden oluşmalıdır.
- Bu tür yazılarda kaynak sayısı 15’i aşmamalıdır.

## 5.4. DİĞER YAZI TÜRLERİ

- Editöryel Yorum/Tartışma türünde (Yayımlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesi) veya
- Editöre Mektup türünde (son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimedenden oluşan yazı türü) yazılar da gönderilebilir. Bu yazıların hazırlanmasında da genel yazım kuralları geçerlidir. Bu yazı türlerinde;
  - Başlık ve özet bölümleri yoktur.
  - Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.
  - Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

## KAYNAK YAZIM KURALLARI

- Dergilerin atfı sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Düzgün bir kaynak yazılımında, makaleye ulaşılabilirliği sağlayacak bilgiler tam ve doğru olarak yer almalıdır. Her derginin, kaynak yazım kuralları için uluslararası düzeyde bir standart oluşturarak, makalelerinde bu standartları uygulaması, bu açıdan önemlidir.
- Kaynakların metin içindeki gösteriminde Vancouver stili kullanılmıştır.
- Kaynakların yazımında yazı türüne göre bir değişiklik yoktur. Dergiye başvuran yazı türlerinin hepsinde aşağıda örnekleri verilen yazım kurallarına uygun kaynaklar hazırlanmalıdır.
- Kaynaklar metinde ilgili cümlelerin sonunda parantez içinde rakamlarla ifade edilmelidir. Metin içinde geçtiği sıraya göre yazımın sonunda Tablo ve/veya Şekillerden önce verilmelidir.
- Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” (Türkçe yazılar için “ve ark.”) eklenmelidir.
- Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilmemelidir.
- Her hangi bir dergide yayınlanmış yazılar kaynak olarak gösterilecek ise aşağıdaki genel kural dikkate alınarak hazırlanmalıdır.

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i. Makale ismi. Dergi ismi. Yıl; Cilt(Sayı): Sayfa numaraları.

Örnekler için bkz: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/anadoluklin>



ISSN:2458-8113

J H C

# Journal of Health & Culture

June 2016 • Volume 1 • Issue 1



The self-image of transient women since 1945  
*Livia Prüll*

Cultural dimensions of bios and bioethics  
*Hans-Martin Sass*

Migration and health in medical education:  
a work in progress report from Central Europe  
*Frank Kressing*

Contributions and ambiguities in Islamic research  
ethics and research conducted in Muslim contexts:  
a thematic review of the literature  
*Mehrunisha Suleman*

A review of Ottoman court records on mental diseases  
*Nil Sari*

 **BETIM**  
RESEARCH CENTER FOR HEALTH, CULTURE

## Journal of Health & Culture