

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine
SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yılda dört sayı
(Mart, Haziran, Eylül, Aralık)
yayınlanan 'peer review'
yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.

Baskı / Press
SDÜ Basımevi / ISPARTA

Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına
On Behalf of Suleyman Demirel University
Prof.Dr. Alim KOŞAR
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

Yardımcı Editör / Associate Editor

Doç. Dr. Rasih YAZKAN
Dr. Öğr. Üyesi Kanat GÜLLE
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU

Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR
Prof Dr. Mustafa NAZIROĞLU
Prof. Dr. Mekin SEZİK
Doç.Dr. Yonca SÖNMEZ
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY
Doç. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ
Doç. Dr. Levent DUMAN
Doç. Dr. Taylan OKSAY
Doç Dr. Rasih YAZKAN
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ
Dr. Öğr. Üyesi Kanat GÜLLE
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Selma KORKMAZ
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN
Dr. Öğr. Üyesi A.Meriç ÜNAL

Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI

Sekreteryası / Editorial Office

Şef Hakkı IŞIK

Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği
SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 ISPARTA
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - <http://dergipark.gov.tr/sduftd>

Danışma Kurulu / Advisory Board
(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU
Prof. Dr. Alim KOŞAR
Dr. Öğr. Üyesi A. Meriç ÜNAL
Dr. Öğr. Üyesi Adnan KARABRAHİMOĞLU
Doç. Dr. Alper ÖZORAK
Dr. Öğr. Üyesi Alten OSKAY
Prof. Dr. Barış AFŞAR
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BAYRAK
Dr. Candost HANEDAN
Dr. Öğr. Üyesi Eyüp Sabri ÖZDEN
Dr. Öğr. Üyesi Elif BİLGİR
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul DALGIÇ
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Nihan CANKARA
Dt. Ferhat Ayrancı
Dr. Öğr. Üyesi Funda YILDIRIM BAŞ
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ
Dr. Öğr. Üyesi Hamit Hakan ARMAĞAN
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin AYDIN
Doç. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Şevki BAYRAKDAR
Doç. Dr. İlker GÜNYELİ
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY
Dr. Jalal RAOUFI
Doç. Dr. Kanat GÜLLE
Doç. Dr. Kemal Kürşat BOZKURT
Doç. Dr. Levent DUMAN
Doç. Dr. Mehmet TOPAL
Doç. Dr. Mehmet Melih ÖMEZLİ
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN
Dr. Öğr. Üyesi Mine GEÇGELEN
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Soner ÖZCAN
Doç. Dr. Mustafa Burak HOŞCAN
Doç. Dr. Murat KOÇER
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ
Dr. Öğr. Üyesi Nurullah TÜRKER
Dr. Öğr. Üyesi Özkan CESUR
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR
Prof. Dr. Rengin ELSÜRER AFŞAR
Doç. Dr. Rasih YAZKAN
Dr. Serdar YILDIRIM
Dr. Öğr. Üyesi Selma KORKMAZ
Dr. Öğr. Üyesi Şehnaz EVRİMLER
Doç. Dr. Taylan OKSAY
Doç. Dr. Yeter TOPCU
Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ
Dr. Öğr. Üyesi Zehra SAFİ ÖZ
Prof. Dr. Zübeyde ÖNER

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yayın Kuralları

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi SDÜ Tıp Fakültesinin yayın organıdır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (EBSCO) ve ulusal (TrDizin) hakemli dergi statüsündedir. Yazıların değerlendirilmesinde danışman değerlendirmesi (peer review) sistemi uygulanır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir. Dergimiz yayınlanma ile birlikte açık erişimi sağlama politikasını benimsemiştir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiç bir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Yazı Türleri: SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde Klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, kısa makale: kısa araştırma makaleleri ve notları, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüş, tecrübe ve sorularını içeren yazılar, bilimsel özetler, uluslararası tıp literatüründe yayınlanmış bilimsel çalışmaların 100-150 kelimelik özetleri, yeni yayınlanan kitapları ve bilimsel çalışmalarını özet olarak tanıtan, kritik eden makaleler yayınlanabilir.

İntihal: Dergimize gönderilen tüm yazılar ithenticate intihal tespit etme programı ile değerlendirilmektedir. Benzerlik indeksi sınırı %30 ve altı olması önerilmektedir.

Yazıların Sorumluluğu: Dergide yayınlanan yazıların tüm sorumluluğu yazarlara aittir. Yazıların revizyon ve süreç takibi yazarın sorumluluğundadır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu belirten ve makalede adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formunun imzalanıp eklenmesi gereklidir. Daha önce bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmaların yer ve tarih belirtmek şartı ile kabul edilebilir.

Yazıların yayın hakları devir formu, etik kurul onayı, aydınlatılmış onam formları, ham verileri hakemler veya editör tarafından istediğinde yazar tarafından temin edilmek yazarın sorumluluğundadır.

Makale kabul edildiği takdirde kabul yazısı gönderilir. Daha sonra makalenin son çıktısı iki hafta içerisinde geri gönderilmek üzere son kez yazışma adresindeki

yazara gönderilir. Kabul edilen makalenin hangi sayıda basılacağına dergi sahibi ve yayın kurulu karar vermekle yetkilen dirilmiştir.

Yazarlar bu dergide yayınlanan yazılarını kişisel veya kurumsal web sitelerinde, dergiye kütüphanecilik kurallarına uyan bağlantı vererek açık olarak yayınlatabilirler.

Yazı Geri Çekme: Gönderilen yazıda gecikme veya diğer bir nedenle başka bir yerde yayınlamak isteyenler yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden çekebilirler.

Yazı Reddi: Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

Başlık Sayfası: Türkçe ve İngilizce olmak üzere yazının kısa ve tanımlayıcı bir başlığı, yazarların isimleri ve akademik unvanları, çalıştıkları kurum, araştırmayı destekleyen kuruluş ismi, yazışmada adresinde kullanılacak isim, adres, telefon e-mail ve faks numarası başlık sayfasında belirtilmelidir. Ayrıca sayfa üst kenarlarında kullanılmak üzere daha kısa bir başlık da yazarlarca bu sayfada önerilmelidir.

Özet Sayfası: Yayınların baş kısmında Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır. Yabancı dilde özet makale başlığı İngilizce'ye çevrilmiş olarak bulunmalı ve özet çok zorunlu olmadıkça 300 kelimeyi geçmemelidir. Özet: amaç, gereç ve yöntem, bulgu ve sonuçları içermelidir. Mükerrer kullanım gibi zorunluluk olmadıkça özetinde kısaltma kullanılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: En az üç adet ve beşten fazla olmayacak şekilde anahtar kelimeler eklenmelidir. Anahtar kelimeler için mümkün olduğu kadar Index Medicus'taki tıbbi konu başlıkları kullanılmalıdır.

Metin Yazımı: Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto, Times New Roman karakteri, her sayfanın bütün kenarlarından en az 2.5 cm. boşluk bırakılmalıdır. Araştırma yazıları ve derlemeler 10 sayfayı, olgu sunumları 3 sayfayı geçmemelidir. Metinde yer alacak kısaltmalar orijinal ifadenin ilk geçtiği yerde parantez içinde mutlaka verilmelidir. Kullanılan semboller nomenclatur'de kullanılan standartlar olmalıdır. Yazının düzeni; Türkçe başlık, özet ve anahtar kelimeler, İngilizce başlık, özet ve anahtar kelimeler, giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma sonuçları, kaynaklar düzeninde olmalıdır.

Şekiller: Fotoğraf, grafik ve şemaların tümü şekil olarak kabul edildiğinden, buna göre birbirini izleyecek şekilde numaralandırılmalıdır. Fotoğraflar orijinal boyutunda, 300 dpi çözünürlükte ve metin dosyasından

faklı bir dosya olarak jpeg formatında gönderilmelidir. Her şeklin altında kısa bir açıklama bulunmalıdır. Şekil numaraları Arabik rakamla (1,2,3....) bildirilmelidir. Metin içinde şekillerin yerleri belirtilmelidir.

Tablolar: Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralanmalı ve başlığı olmalıdır. Mümkünse tablolar metin içinde uygun yerde basılı olmalı ancak birer kopyası da ayrı sayfalarda gönderilmelidir. Tablolar metin içinde yer almışsa geçece ği yerler metin içinde işaretlenmelidir.

Teşekkür: Araştırmayı destekleyen şahıs ve kuruluşlara sunulacak teşekkürler kaynaklardan önce yer almalıdır.

Kaynakların Yazılımı: Kaynakların yazımında Vancouver Style sistemi kullanılmaktadır. Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Peş peşe ikiden fazla kaynak kullanımında sadece ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir, (2-6) gibi. Dergi isimleri Index Medicus'ta yer almıyorsa tam olarak yazılmalıdır. Kaynaklardaki yazar sayısı 6 veya daha az ise hepsi yazılmalı, 7 veya daha çok ise 6. isimden sonrası "ve ark.", "et al." olarak kısaltılmaktadır.

Dergi için: Yazarların Soyadı Adı. Yazının başlığı. Dergi ismi baskı yılı; cilt (sayı): ilk ve son sayfa numaraları şeklinde yazılmalıdır. Dergilerin isimleri kısaltılacaksa Index Medicus'ta geçtiği gibi kısaltılmalıdır. Örneklerdeki noktalama işaretlerinin kullanımına titizlikle uyulmalıdır.

Örnekler;

Dergi için Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8 Kitap için Mygind N. Nasal Allergy. Oxford, Blackwell Scientific 1979;25770

Kitaptan Bir Bölüm için Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

Medical Journal of Süleyman Demirel University Publication Guidelines

SDU Medical Faculty Scientific Journal SDU Medical Faculty publishing organ.

The language of the SDU Medical Faculty Scientific Journal is Turkish and English.

The Journal of SDU Faculty of Medicine is international (EBSCO) and national (TrDizin) are in the status of a well-known scientific journal.

A peer review system is applied in the evaluation of the manuscripts.

There is no charge for the articles sent to SDU Faculty of Medicine Journal and published in the scientific journal. No copyright fee is paid to the authors for articles published in scientific journals. Our paper has adopted the policy of providing open access with publishing.

Authors' identity information and e-mail addresses are by no means used for other purposes.

Writing types: SDU Faculty of Medicine Editorials Scientific studies published in the international medical literature, clinical research articles, compilations, case reports, short articles and short articles, editorial letters, articles containing opinions, experiences and questions related to the articles published in our journal, Critical essays that summarize the 100-150 word abstracts, newly published books and scientific studies can be published.

Plagiarism: All articles submitted to our magazine are evaluated by the iHTenticate plagiarism detection program. It is recommended that the similarity index limit is 30% or less.

Responsibility of the Articles: All responsibility of the articles published in the magazine belongs to the authors. The writer is responsible for the revision and process of the manuscript. The publication rights transfer form signed by all of the authors mentioned in the article must be signed and attached, stating that the letters sent for publication in the magazine have not been published elsewhere and have not been sent for publication. Work which has been notified in a congress and published in a congress can be accepted with the condition of specifying place and date.

The publishing rights of the publications are the responsibility of the author to be provided by the author, when requested by the referees or editors, the form approval of the ethics committee, the informed consent forms, raw data.

If the article is accepted, the acceptance letter will be sent. The final output of the article is then sent to the correspondent for the last time to be returned within two weeks. The magazine owner and editorial board have been authorized to decide on the number of articles to be accepted.

Authors may publish their published articles on their personal or corporate websites explicitly by linking them to the journal librarian rules.

Retrieval of Text: Those who want to publish it elsewhere due to delayed posting or some other reason may take a written application and make a paperback.

Text Rejection: Unacceptable texts are returned by reason.

Title page: A short and descriptive title of the article, including the names of the authors and their academic titles, the institution in which they work, the name of the institution that supports the research, the name, address, phone number, e-mail and fax number to be used at the address in writing should be indicated on the title page. In addition, a shorter title for use at the top of the page should also be suggested on this page.

Abstract Page: Turkish and English abstract should be included at the beginning of publications. The foreign title must be found in English and must not exceed 300 words unless the summary is very compulsory. Summary: should include purpose, materials and methods, findings and results. Exercise abbreviations should not be used unless duplication is required.

Keywords: Key words should be added at least three and not more than five. For the keywords, medical topic headings in Index Medicus should be used as much as possible.

Text writing: The text is double spaced 12 pt, Times New Roman character, at least 2.5 cm from all sides of each page. space should be left. Research articles and collections must not exceed 10 pages, case presentations must not exceed 3 pages. Abbreviations to be included in the text must be given in brackets in the place where the original phrase first came. The symbols used should be standards used in nomenclature. The layout of the article; Turkish title, abstract and key words. English title, abstract and key words, introduction, material and method, findings, discussion results, sources should be in order.

Shapes: Since photographs, charts and diagrams are all accepted as shapes, they must be numbered accordingly. The photos should be sent in jpeg format as a file with original size, 300 dpi resolution and a

separate text file. A short description should be found under each figure. The figure numbers should be reported with the Arabic number (1,2,3 ...). The place of the figures in the text should be indicated.

Tables: Arabic numbers (1,2,3 ...) should be numbered and title. If possible, the tables should be printed in the appropriate place in the text, but one copy should also be sent on separate pages. If the tables are included in the text, the places to be crossed should be marked in the text.

Acknowledgments: Thank you for being presented to the individuals and organizations supporting the research.

Resources Software: Vancouver Style system is used to write resources. Sources should be written according to the transition order in the text and double spaced. Only the first and last source numbers should be specified in case of using more than one resource, like (2-6). If the journal names are not listed in the Index Medicus, they should be written in full. If the number of authors in the sources is 6 or less, they should all be written, and 7 or more should be abbreviated as "et al.", "Et al."

For the journal: Surname of the authors. The title of the article. volume (number): should be written in first and last page numbers. If the names of the journals shorten, they should be shortened as in the case of Index Medicus. The use of punctuation marks in examples should be strictly observed.

Examples;

Neville K for the magazine, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994; 1 (4): 45-8 For the book Mygind N. Nasal Allergy. Oxford, Blacwell Scientific 1979; 257-70

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Maksilla Posterior Bölgede Vertikal Kemik Miktarının Yetersizliği Durumunda Uygulanan Kısa İmplantların Üzerindeki ve Etrafındaki Kuvvet Dağılımının Sonlu Elemanlar Analizi ile Değerlendirilmesi Adnan KILINÇ, Mert ATAOL, Nesrin SARUHAN, Mustafa GÜNDOĞDU	349
Eretil Disfonksiyonun Değerlendirilmesinde Hormonal İncelemenin Gerekliliği Mehmet SARIER, Ahmet SOYLU, Y. Can BAYDİNÇ	356
Huzurevinde Yaşayan Yaşlılardaki İlaç Profiline Değerlendirilmesi: İlaç-İlaç Etkileşimi Analizi Mehtap SAVRAN, Halil AŞÇI	361
Skrotal Radyoterapide Curcuminin Profilaktik Kullanımı Testis Dokusunda PARP-1 İmmünreaktivitesini ve Spermatogenezi Nasıl Etkiler? Meryem AKPOLAT, Bayram KAMAT, Kanat GÜLLE, Bekir Hakan BAKKAL	370
Böbrek Nakli Olan Hastalarda Nakil Sonrasında Oluşan Anti-HLA Antikorlarının Saptanması ve Çeşitli Parametrelerle İlişkinin Değerlendirilmesi Aslı ÖZKIZILCIK KOÇYİĞİT, İbrahim PİRİM, Tülay KILIÇASLAN AYNA, Mustafa SOYÖZ	385
Bir Üniversite Acil Servisine Başvuran Geriatrik Hastaların Özellikleri Cihan BEDEL, Önder TOMRUK	393
HDAC2, HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC8, HDAC9 Gen İfade Seviyelerinin Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Prognoz İle İlişkisi Dilara Fatma AKIN BALI, Ahmet Emin KÜREKÇİ, Mehmet Nejat AKAR	400
Bilgisayarlı Tomografide Geriatrik Hastalarda Adrenal İnsidentaloma Prevalansı Fatma KULALI, Aslihan SEMİZ OYSU, Sema BASAT, Şafak Fırat KULALI, Yaşar BÜKTE	407
Dual Rinse® HEDP Kök Kanalı Yıkama Solüsyonunun Koronal Dentin Adezyonuna Etkisi Gülter Devrim KAKI, Duygu RECEN, Mukadder İnci BAŞER KOLCU, Pınar GÜVENÇ	412
Tıp Öğrencilerinin İstatistik ve Bilimsel Araştırmaya Yönelik Kaygı ve Tutumları Adnan KARAİBRAHİMOĞLU, Nazan KARAOĞLU	420
Sosyodemografik ve Obstetrik Özelliklerin Gebelik Depresyonuna Etkisi Gökçe İŞCAN, Serhan Can İŞCAN, Esra Meltem KOÇ, Deniz KARÇAALTINCABA	429
Eğitim-Araştırma Hastanelerinde Çalışanların İş Doyumu, Örgütsel Bağlılık ve Tükenmişlik Düzeyleri Arasındaki İlişkilerin Yapısal Eşitlik Modeli İle İncelenmesi: Ordu İli Örneği Soner ÇANKAYA, Osman GÜRDAL, Taner TUNÇ, Hikmet ORHAN	436
Diş Hekimliği Fakültesi Son Sınıf Öğrencileri ve Diş Hekimlerinin Maksillofasiyal Travma Muayenesi Konusunda Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi Nesrin SARUHAN, Gelengül GÜRBÜZ URVASIZOĞLU, Mert ATAOL, Mustafa TEMİZ	450
Ağır Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hipoksinin Oksidatif Stres, İnflamasyon ve DNA Üzerine Etkisi M. Yusuf TEPEBAŞI, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU, Okan SANCER, Önder ÖZTÜRK, Taner GONCA, H. İbrahim BÜYÜKBAYRAM	456
Olgu Sunumları	
On Bir Yaşındaki Çocukta Dev Seröz Kistadenoma Bağlı Over Torsiyonu: Bir Olgu Sunumu Levent CANKORKMAZ, Hatice ÖZER, Cengiz GÜNEY	462
Abdominal Dren Tüpü İnsizyonu İlişkili Nöropatik Ağrı; Tanı ve Tedavide Transvers Abdominis Plan (TAP) Blok Pakize KIRDEMİR, Birzat Emre GÖLBOYU, Filiz ALKAYA SOLMAZ	466
Çocuğa Yönelik Cinsel İstismar Olgusunda Adli Tıbbi Değerlendirmenin Önemi: Olgu Sunumu Cüneyt Destan CENGER, Birgül TÜZÜN, Şevki SÖZEN, Erbuğ KESKİN	469
Derlemeler	
Teknolojinin Getirdiği Yeni Hastalıklar: Nomofobi, Netlessfobi, FoMo Serdar YILDIRIM, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	473
Diş Hekimliğinde Güvenli Lazer Kullanımı Berk ÇELİKKOL, Necdet ERDİLEK	481
Probiyotik Kaynaklı, Muhtemel Prebiyotik Özelliğe Sahip Ekzopolisakkarit (EPS)'lerin Biyolojik ve Fonksiyonel Özellikleri Ümmügülüm TÜKENMEZ, Belma ASLIM	487
Kanserde MikroRNA'lar ve İlaç Yanıtı Çiğdem AYDIN ACAR, Şükriye YEŞİLOT	498
Editöre Mektup	
Trakeostomi Kanülü Aspirasyonu Rasih YAZKAN, Fatma Özlem YAZKAN, Hasan Ekrem ÇAMAŞ	508

Contents

Clinical Investigations

Evaluation of Stress Distribution with Finite Element Analysis on and Around Short Implants in Case of Inadequate Vertical Bone Quantity in Maxilla Posterior Region Adnan KILINÇ, Mert ATAOL, Nesrin SARUHAN, Mustafa GÜNDOĞDU	349
Necessity of Endocrine Screening in Men with Erectile Dysfunction Mehmet SARIER, Ahmet SOYLU, Y. Can BAYDINÇ	356
Evaluation of Drug Profiles in Elderly Living in Nursing Homes: Drug-Drug Interaction Analysis Mehtap SAVRAN, Halil AŞÇI	361
How The Prophylactic Usage of Curcumin Affects The Parp-1 Immunoreactivity and Spermatogenesis in Scrotal Radiotherapy? Meryem AKPOLAT, Bayram KAMAT, Kanat GÜLLE, Bekir Hakan BAKKAL	370
Detection of Anti-HLA Antibodies Produced After Transplantation in Renal Transplants and Evaluation of Its Association with the Other Parameters Aslı ÖZKIZILCIK KOÇYIĞIT, Ibrahim PIRIM, Tülay KILIÇASLAN AYNA, Mustafa SOYÖZ	385
Characteristics of Geriatric Patients Presenting to an Emergency Department of a University Hospital Cihan BEDEL, Önder TOMRUK	393
HDAC2, HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC8, HDAC9 Gene Expression Levels Associated with Prognosis in Childhood Acute Leukemia Dilara Fatma AKIN BALI, Ahmet Emin KÜREKÇİ, Mehmet Nejat AKAR	400
The Prevalence of Adrenal Incidentaloma in Geriatric Population Undergoing Computed Tomography Fatma KULALI, Aslıhan SEMİZ OYSU, Sema BASAT, Şafak Fırat KULALI, Yaşar BÜKTE	407
Effect of Dual Rinse® HEDP Root Canal Irrigation Solution On Coronal Dentin Adhesion Gülter Devrim KAKI, Duygu RECEN, Mukadder İnci BAŞER KOLCU, Pınar GÜVENÇ	412
Attitude and Anxiety of Medical Students Towards Statistics and Scientific Research Adnan KARAİBRAHİMOĞLU, Nazan KARAOĞLU	420
The Impact Of Sociodemographic And Obstetrical Features On Pregnancy Gökçe İŞCAN, Serhan Can İŞCAN, Esra Meltem KOÇ, Deniz KARÇAALTINCABA	429
An Investigation of Relationship between Job Satisfaction, Organizational Commitment and Levels of Occupational Burnout in Education and Research Hospitals by Structural Equation Model in City of Ordu, Turkey Soner ÇANKAYA, Osman GÜRDAL, Taner TUNÇ, Hikmet ORHAN	436
Evaluation of Knowledge Levels of Senior Dental Students and Dentists on Maxillofacial Trauma Assessment Nesrin SARUHAN, Gelengül GÜRBÜZ URVASIZOĞLU, Mert ATAOL, Mustafa TEMİZ	450
The Effects of Hypoxia on Oxidative Stress, Inflammation, and DNA in Patients With Severe Sleep Apnea Syndrome M. Yusuf TEPEBAŞI, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU, Okan SANCER, Önder ÖZTÜRK, Taner GONCA, H. İbrahim BÜYÜKBAYRAM	456
Case Reports	
Ovarian Torsion Due To Giant Ovarian Serous Cystadenoma In An Eleven-Year Old Girl: A Case Report Levent CANKORKMAZ, Hatice ÖZER, Cengiz GÜNEY	462
Neuropathic Pain Associated With Incision For Abdominal Tube Drainage: Tap Block For Diagnosis And Treatment Pakize KIRDEMİR, Birzât Emre GÖLBOYU, Filiz ALKAYA SOLMAZ	466
Importance of Forensic Medical Evaluation in Child Sexual Abuse Cases: A Case Report Cüneyt Destan CENGER, Birgül TÜZÜN, Şevki SÖZEN, Erbuğ KESKİN	469
Reviews	
New diseases due to technology: nomophobia, netlessphobia, FoMO Serdar YILDIRIM, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	473
Safe Laser Use in Dentistry: A Review Berk ÇELİKKOL, Necdet ERDİLEK	481
Biological and Functional Properties of Possible Prebiotic Properties of Exopolysaccharides (EPSs) from Probiotics Ümmügülsüm TÜKENMEZ, Belma ASLIM	487
MicroRNAs in Cancer and Drug Response Çiğdem AYDIN ACAR, Şükriye YEŞİLOT	498
Letter to the Editor	
Tracheostomy Cannula Aspiration Rasih YAZKAN, Fatma Özlem YAZKAN, Hasan Ekrem ÇAMAŞ	508

Maksilla Posterior Bölgede Vertikal Kemik Miktarının Yetersizliği Durumunda Uygulanan Kısa İmplantların Üzerindeki ve Etrafındaki Kuvvet Dağılımının Sonlu Elemanlar Analizi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Stress Distribution with Finite Element Analysis on and Around Short Implants in Case of Inadequate Vertical Bone Quantity in Maxilla Posterior Region

Öz

* Adnan KILINÇ
** Mert ATAOL
*** Nesrin SARUHAN
**** Mustafa GÜNDOĞDU

* Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, Erzurum

** Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, Mersin

*** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, Eskişehir

**** Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi AD, Erzurum

Amaç: Bu çalışmanın amacı; 3 boyutlu sonlu elemanlar analiz yöntemi ile posterior maksiller dişsiz bölgeye uygulanan kısa dental implantların üzerinde ve çevresinde oluşan kuvvet dağılımlarının incelenmesidir. **Yöntem:** Maksiller sinüs pnömatizasyonu bulunan dişsiz posterior alana sahip sağlıklı bir bireyin bilgisayarlı tomografi görüntüleri temel alınarak bir model oluşturuldu. Ardından 6,5 mm uzunluğunda ve 4 mm çapında vida tipi silindirik implant modeli oluşturuldu. Vertikal ve oblik kuvvetler simüle edilerek üç boyutlu sonlu elemanlar stres analizi yöntemi ile implant üzerinde ve çevre kemik üzerinde oluşan stresler değerlendirildi. **Bulgular:** Vertikal ve oblik yükleme esnasında implant üzerinde oluşan streslerin değerlendirilmesi için von Mises stresi sonuçları hem sayısal olarak hem de renklendirilmiş görüntüler olarak kaydedilmiştir. Kortikal kemik ve kansellöz kemik üzerinde belirlenen 4 bölge üzerinde oluşan von Mises stres, çekme stresi ve baskı stresi sonuçları hem sayısal olarak hem de renklendirilmiş görüntüler olarak değerlendirilmiştir. Buna göre; streslerin kansellöz kemiğe oranla kortikal kemikte yoğun olduğu görülmüştür. Ayrıca, en yüksek kuvvetlerin implant içerisinde olduğu ve dayanak-implant birleşimi yakınında, implantın kortikal kemik ile komşuluk yaptığı bölge sınırında yoğunlaştığı görülmüştür. **Sonuç:** Çalışılan tüm modellerde elde edilen stres değerlerinin yıkıcı sınırlara yaklaşmaması sebebiyle, maksiller posterior dişsiz bölgede kısa implantların kullanımının başarılı olabileceği öngörülmüştür. İmplantlara gelen oblik kuvvetlerin oluşturduğu stresin daha yüksek değerlerde olduğu düşünülerek, özellikle kısa implant yerleştirileceği zaman, implantların mümkün olduğunca okluzal kuvvetlere paralel şekilde yerleştirilmesi biyomekanik açıdan önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Eleman Analizi, Kısa İmplant, Posterior Maksilla, Vertikal Kemik Yetersizliği

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate the stress distribution on the short implant and surrounding bone that was applied to posterior maxillary edentulous region. **Methods:** The model was defined according to a computed tomography images of a healthy patient's posterior edentulous region with maxillary sinus pneumatization. Then, 6.5mm length and 4mm diameter cylindrical titanium implant was modeled. Vertical and oblique forces were simulated and evaluated with three-dimensionally finite element analysis

Yazışma Adresi:

Dr. Öğretim Üyesi Adnan Kılınç
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.,
Diş Hekimliği Fakültesi, Atatürk
Üniversitesi,
Yakutiye/ Erzurum, Türkiye.

E-posta: adnankilin@yahoo.com
Tel.: +90 442 231 17 34
Fax: +90 442 236 09 45

method. **Results:** For evaluating the stresses on the implant during vertical and oblique loading, von Mises stress results were recorded both numerically and as colored images. Von Mises stress, compressive stress and tensile stress on the four regions determined on cortical bone and cancellous bone were evaluated with numerical and colored images. According to results; stresses were found to be high in the cortical bone compared to the cancellous bone. Also, the highest stress was found on the implant body, and the stress were high at near the abutment-implant junction, region of the implant adjacent to the cortical bone. **Conclusion:** It is predicted that the use of short implants in maxillary posterior region could be appropriate because the obtained stress values in all models were not high as the destructive limits. Taking into account that the stress on the implants generated by the oblique forces is higher, for especially short implant placement, it is important biomechanically that the implants should be placed as possible as parallel to the occlusal forces.

Keywords: Finite Element Analysis, Short Implant, Posterior Maxilla, Vertical Bone Deficiency

Giriş

Maksiller sinüs, Maksilla'nın posterior bölgesindeki diş eksikliklerinin dental implantlarla tedavisinde mutlaka göz önüne alınması gereken anatomik bir yapıdır. Diş çekimini takip eden süreçte maksiller sinüste görülen pnömotizasyon artışı, bu bölgedeki vertikal (reziduel) alveoler kemik seviyesinde azalmaya sebebiyet verilmektedir. Vertikal kemik seviyesinde bu nedenle ortaya çıkabilecek bir yetersizlik, konvansiyonel yöntemlerle implant yerleştirilmesi işlemini güçleştirebilir. (1) Bu tür durumlarda implant yerleştirme işlemine ilaveten çeşitli cerrahi prosedürlerin kullanımı gerekmektedir.

Bu prosedürlerden sinüs tabanının açık cerrahi ile yükseltilerek kemik grefti uygulanması işlemi günümüzde klinisyenler tarafından oldukça sık olarak tercih edilmektedir. Ancak teknik zorluğu, yüksek komplikasyon oranı ve ekonomik dezavantajları sebebiyle ideal bir tedavi seçeneği olarak düşünülmemekle birlikte bu alanda yeniliklere ihtiyaç duyulmaktadır. (2,3) Bir diğer prosedür, krestal sinüs tabanı yükseltme tekniği olup vertikal kemik miktarının 7 mm'nin üzerinde olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Bu teknikte özel olarak tasarlanmış künt uçlu osteotomlar kullanılır.

maktadır. Ancak kemik miktarının daha az olduğu durumlarda kullanılamamaktadır ve komplikasyon oranı yüksektir.(4) Kullanılan diğer yöntemler arasında zigomatik implant uygulamaları,(5) balon aracılığıyla elevasyon tekniği (6) başta olmak üzere birçok modifiye teknik tarif edilmektedir. Bu yöntemlerle ilgili de teknik zorluk, maliyet, komplikasyon oranı gibi çeşitli açılardan dezavantajlar bildirilmektedir.

Diğer taraftan, ek bir cerrahi prosedür gerektirmeden konvansiyonel yöntemlerle uygulanabilen kısa dental implantlar uygun bir alternatif olarak kullanıma sunulmaktadır. Kısa dental implantlar için çeşitli kaynaklarda farklı sınıflandırmalar önerilmekteyse de, sıklıkla boyu 7 mm'den az olan implantlar olarak tanımlanmaktadır.(7-10) Anatomik koşullar yetersiz olduğunda uygulanabilecek, alternatiflerine kıyasla daha kolay, ucuz, hızlı ve konforlu bir alternatif olarak görülmektedir.(11) Böylece maksiller sinüs ile ilişkili ek cerrahilere gereksinim ortadan kalkabilir ve komplikasyonlar ve ek maliyetler oluşmaz. Ancak 7 mm ve daha kısa implantların, kron kök oranı açısından dezavantajlı olması sebebiyle üzerlerine gelen sentrik ve eksentrik okluzal kuvvetleri taşıması ve destek kemik yapılarına aktarması ile ilişkili kaygılar mevcuttur.(11,12) Maksilla posterior bölgede kısa implantların kullanımının uygun bir seçenek olup olmayacağı ile ilişkili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.(13)

Bu çalışmanın amacı; maksilla posterior dişsiz bölgede azalmış vertikal kemik seviyesi olgusunda kısa dental implantın kullanılması durumunda, simüle edilen okluzal kuvvetler karşısında implant üzerinde ve çevresinde oluşan kuvvet dağılımlarının 3 boyutlu sonlu elemanlar analiz yöntemi ile incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma, üç boyutlu sonlu elemanlar stres analizi yöntemi ile statik lineer analiz yapılarak gerçekleştirildi. Maksillanın geometrisi, maksiller sinüs pnömatizasyonu bulunan dişsiz posterior alana sahip sağlıklı bir bireyin bilgisayarlı tomografi görüntülerine ait kesitler üzerinde tanımlandı. Model çene kemiğinin posterior ve superior bölgelerinden, translasyon ve rotasyon yer değiştirmelerinde sıfır harekete sahip olacak şekilde sabitlendi. Bu modelde, maksiller sinüsün altında kalan rezidüel alveoler kemik yüksekliği 7 mm ve genişliği 6 mm'dir. Dış korteks 1 mm, kansellöz tabaka 5,5 mm ve iç korteks 0,5 mm olarak tasarlandı. Ardından, "BoneTrust Short Implant (Medical Instinct

GmbH, Bovenden, Almanya) referans alınarak, 4 mm genişliğinde 6,5 mm uzunluğunda konvansiyonel vida tipi silindirik titanyum implant modeli tasarlandı. İmplantta uygun olarak 00 açılı, 4 mm çapında ve 3 mm gingival yüksekliğe sahip dayanak (Direct Abutment, Medical Instinct GmbH, Bovenden, Almanya) ve üst birinci molar dişin anatomik özelliklerine uygun tam seramik restorasyon modeli tasarlandı.

Bu materyallerin Young modülleri ve Poisson oranları şu şekildedir; Titanyum implant ve dayanak için Young modülü; 110 GPa ve Poisson oranı 0,35; Kortikal kemik için Young modülü; 13,7 GPa ve Poisson oranı 0,30; Kansellöz kemik için Young modülü 1,37 GPa ve Poisson oranı 0,30; Tam seramik restorasyon için Young modülü; 95 GPa ve Poisson oranı 0,20.

Tasarlanan implant klinik durumu taklit edecek şekilde, horizontal düzleme göre 12 bukkal açı ile maksilla modeline yerleştirildi. İmplantın %100 osseointegre olduğu varsayıldı. Ağ yapısında model oluşturulması ve homojenizasyonu ve streslerin sonlu elemanlar metodu ile analizi işlemleri için; optik tarayıcı olarak Activity 880 (Smart Optics Sensortechnik GmbH, Sinterstrasse 8, Bochum, Almanya), 3 boyutlu modelleme yazılımı için Rhinoceros 4.0 (3670 Woodland Park Ave N, Seattle, WA 98103 ABD) kullanılmıştır. Modeller VRMesh Studio yazılımı (VirtualGrid Inc, Bellevue City, WA, ABD) ile geometrik olarak oluşturulmuş ve analizlerinin yapılması için Algor Fempro (ALGOR, Inc. 150 Beta Drive Pittsburgh, PA, ABD) analiz programına aktarılmıştır. Bu şekilde elde edilen modelde düğüm sayısı 56.806 ve eleman sayısı 292.133'dir. İmplantlar, okluzyonu taklit edecek şekilde, 300N vertikal ve 300N 30° açı ile oblik olarak mekanik yüklemeye tabii tutuldu. İmplant ile teması bulunan her kemik bölgesinde (kortikal kemik ve kansellöz kemik) mezial, distal, bukkal ve palatinal bölgelerde olmak üzere 4 tane referans noktası belirlendi. Bu simülasyonlar ile implant gövdesine etki eden uzamsal kuvvetler ölçüldü.

Sonlu elemanlar analizi sonucunda ulaşılan veriler, her bir model için tek örnek oluşturularak ve varyansı olmayan değerlendirmeler ve hesaplamalar yapılarak elde edildiği için istatistiksel açıdan değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Sonlu elemanlar analizinde elde edilen verilerin ve stres dağılımlarının incelenmesi ve dikkatli şekilde yorumlanması ile sonuçlar anlamlandırılmaktadır.

Bulgular

Von Mises stres, çekme stresi (maksimum asal stres), baskı stresi (minimum asal stres) verileri sayısal olarak ve renklendirilmiş görseller olarak kayıt edilmiştir. Renklendirilmiş görüntülerde her bir değer aralığı için bir renk tanımlanmıştır ve bir skala ile görsellerin yanında gösterilmektedir. Von Mises stres ve çekme stresi genellikle skalanın üst kısmında yer alan pozitif değerler ve baskı stresi değerleri ise genellikle skalanın alt kısmında yer alan negatif değerler olup hem renklendirilmiş olarak hem de sayısal olarak gösterilmektedir.

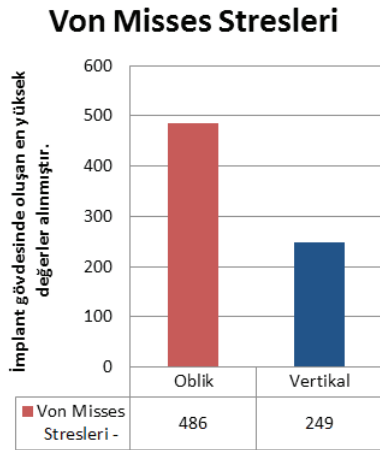
İçerisindeki stresler değerlendirilirken Von Mises stres değerleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 1'de ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Buna göre vertikal kuvvette implant gövdesi üzerinde oluşan en yüksek Von Mises stress değeri 249,154 MPa olarak ölçülmüştür. Aksiyal yüklemde stres değerlerinin implant üzerinde ve implantın boyun bölgesi etrafında yoğunlaştığı görülmüştür. Oblik yüklemde oluşan değerlere bakıldığında, en yüksek Von Mises stress değeri 485,682 MPa olarak ölçülmüş ve implant içerisinde en yüksek streslerin dayanak üzerinde ve implantın kortikal kemik ile komşuluk yaptığı bölgede yoğunlaştığı görülmektedir.

Çevre Kemik Üzerinde Oluşan Stres Değerleri

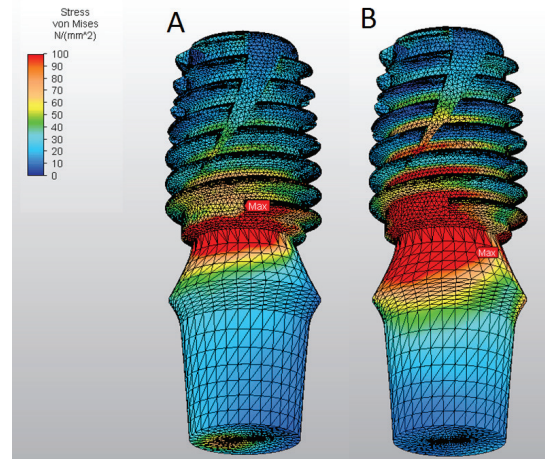
Elde edilen stres verileri incelendiğinde, oblik kuvvetlerin oluşturduğu streslerin vertikal yüklem sırasında oluşan streslerden daha büyük olduğu görülmüştür. Kortikal tabaka üzerinde oluşan stres değerlerinin, kansellöz kemik üzerinde oluşan değerlerden daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 1, Şekil 3, Şekil 4). Kansellöz kemik üzerinde oluşan streslerin en düşük değerler olduğu görülmüştür. Kortikal kemik üzerinde elde edilen en yüksek çekme stresi değeri 26,2721 MPa değerinde oblik yüklemde ve bukkal referans noktasında izlenmiştir. En yüksek baskı stresi değeri (-44,3605 MPa) ve Von Mises stres değeri (40,2899 MPa) oblik yüklemde palatinal referans noktasında izlenmiştir. Kansellöz kemik içerisinde oluşan en yüksek çekme stresi değeri (9,9555 MPa) oblik kuvvette ve palatinal referans noktasında ve en yüksek baskı stresi değeri (-2,7218 MPa) oblik yüklemde ve mezial referans noktasında izlenmiştir. En yüksek von Mises stres değeri 7,8063 MPa değerinde oblik yüklemde ve palatinal referans noktasında izlenmiştir.

Tablo 1 Kemik İçerisinde Belirlenen Referans Noktalarının Stres Değerleri (MPa)

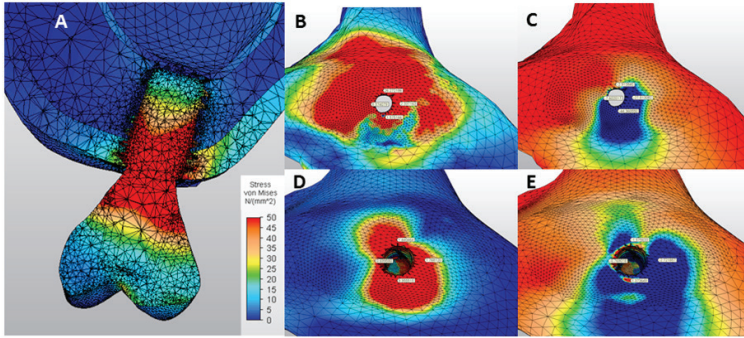
Oblik	Kortikal		Mezial	Distal	Bukkal	Palatal
			Von Mises	26.7485	14.1065	26.7697
		Çekme	2.3371	8.5740	26.2721	1.5751
		Baskı	-27.8130	-7.6020	-2.9138	-44.3605
	Kansellöz	Von Mises	3.9543	1.3111	2.6590	7.8063
		Çekme	1.7681	0.6995	1.4404	9.9555
		Baskı	-2.7218	-0.7690	-1.5756	1.3736
Vertikal	Kortikal	Von Mises	11.1364	21.0053	35.6889	5.0540
		Çekme	0.9051	0.2480	3.1952	0.3081
		Baskı	-11,8037	-23.8331	-37.0116	-5.2386
	Kansellöz	Von Mises	0.8506	1.8974	3.6535	2.0713
		Çekme	2.0676	3.1994	5.3699	1.6824
		Baskı	-1.4987	-1.7770	-2.5108	0.2478



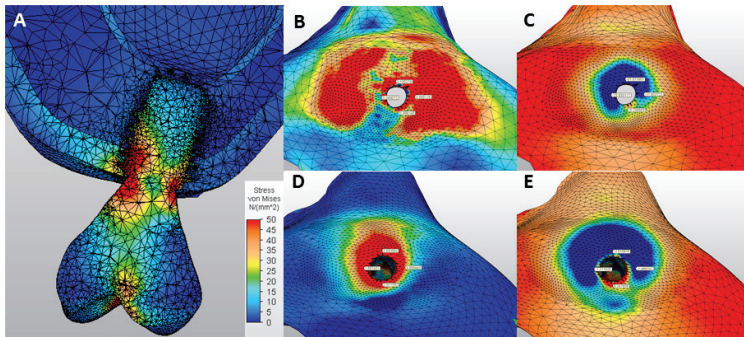
Şekil 1. İmplant Gövdesi Üzerinde Oluşan Stres Değerleri



Şekil 2. İmplant Gövdesi Üzerinde Oluşan Von Mises Streslerinin Dağılımı A-Vertikal Yükleme, B-Oblik Yükleme



Şekil 3. Vertikal Yükleme Sonucu oluşan Streslerin Dağılımı
A-Tüm Model Üzerinde,
B- Kortikal Kemikte Oluşan Çekme Stresi,
C- Kortikal Kemikte Oluşan Baskı Stresi,
D- Kansellöz Kemikte Oluşan Çekme Stresi,
E- Kansellöz Kemikte Oluşan Baskı Stresi



Şekil 4. Oblik Yükleme Sonucu oluşan Streslerin Dağılımı
A-Tüm Model Üzerinde,
B- Kortikal Kemikte Oluşan Çekme Stresi,
C- Kortikal Kemikte Oluşan Baskı Stresi,
D- Kansellöz Kemikte Oluşan Çekme Stresi,
E- Kansellöz Kemikte Oluşan Baskı Stresi

Tartışma

Başta implant dizaynı olmak üzere biyomekanik faktörler implant stabilitesini önemli şekilde etkilemektedir.(6) Biyomekanik faktörleri incelemek için çeşitli metodlar bulunmakla birlikte, çeneler, dişler ve dental implant ve restorasyonlar gibi karmaşık geometriye sahip yapıların üzerlerine gelen kuvvetlerin yarattığı streslerin değerlendirilmesi için sonlu elemanlar analizi uygun bir yöntemdir.(14) Bu değerlendirme metodunda karmaşık olan yapı daha basit ve küçük şekilde elemanlara ve çok sayıda düğümlere bölünmekte ve böylece tüm yapı değerlendirilebilmektedir.(15) Diş hekimliği çalışmalarında sık kullanılan bu yöntem,(14) klinik uygulama öncesinde yapılması planlanan işlemin biyomekanik özelliklerinin detaylı şekilde değerlendirilebilmesi için çalışmamızda da tercih edilmiştir.

Literatürde maksiller posterior bölgeye yerleştirilen implantlar üzerinde yapılan sonlu eleman analizi çalışmaları, en yüksek stres değerlerinin implant içerisinde olduğunu belirtmişlerdir. (16–18) Çalışmamızda da benzer şekilde en yüksek stres değerlerinin implant gövdesi üzerinde olduğu görülmüştür. Verti-

kal kuvvetler karşısında, en yüksek Von Mises stres değeri implant gövdesi üzerinde 249,154 MPa olarak görülmüş ve kuvvet analizi incelendiğinde implantın boyun bölgesi ve implant-dayanak birleşimi bölgesinde kuvvetlerin yoğunlaştığı görülmektedir. Oblik kuvvetler karşısında ise, en yüksek Von Mises stres değeri dayanak üzerinde 485,622 MPa gibi yüksek bir değerde görülmüş ve kuvvet analizi incelendiğinde implantın boyun bölgesi ve implant-dayanak birleşimi bölgesinde kuvvetlerin yoğunlaştığı görülmektedir. (Şekil2) Bu sonuçlar, kısa implantlarda implant-dayanak birleşiminin en önemli kuvvet aktarımı bölgesi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Kemik yapısal olarak kırılabilir madde olarak değerlendirilmekte ve üzerindeki stresleri değerlendirmek için asal gerilmeler [çekme (gerilme) ve basma (sıkışma) stresleri] kullanılmaktadır. İmplantlar ise yapısal olarak çekilebilir madde olarak değerlendirilmekte ve üzerindeki stresleri değerlendirmek için Von Mises stres değerleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda kemik ile implant arasında vertikal ve oblik kuvvetler altında ortaya çıkan maksimum asal gerilme [çekme (gerilme) stresi] ve minimum asal gerilmeler [baskı

(sıkışma) stresi] değerlendirildi. Pozitif değerler çekme (gerilme) streslerini, negatif değerler ise baskı (sıkışma) değerlerini göstermektedir.(19) İmplant ve implantı destekleyen kemik dokuda oluşan streslerin değerlendirilmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada krestal kortikal kemikte oluşan streslerin diğer yapılardan oldukça yüksek olduğu belirtilmiş ve bu duruma implant çevresindeki spongios ve kortikal kemik tabakalarının farklı elastisite modüllerine sahip olması ve rijit karakterdeki elastisite modülü yüksek kortikal kemiğin en dış tabakada bulunması, streslerin kortikal tabakada birikmesine neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.(20) Ayrıca, implant ile kemik arasındaki ankilozun, implantların dönme merkezini daha koronale yaklaştırdığı ve bu durumun streslerin kortikal kemikte birikmesine yol açtığı da düşünülmektedir.(21) Çalışma sonuçlarımız da benzer şekilde iletilen streslerin kortikal kemikte yoğunlaştığını göstermektedir.

Dental implantların üzerine gelen kuvvetler, osseointegre implant yüzeyi boyunca kemiğe iletilir ve oluşan stresler kemiğin fizyolojik eşiğini aşar ise implant-kemik teması boyunca aşırı yük oluşur ve potansiyel başarısızlık meydana gelir. Çok düşük kuvvetler sonucu kemik üzerinde atrofi tablosu görülürken, yüksek kuvvetler implant çevresindeki kemikte mikrofraktür, nekroz ve marjinal kemik kaybına, bu durum da potansiyel implant başarısızlığına neden olur. Kortikal kemiğin en yüksek gerilim stres değeri 43 MPa ve sıkışma stres değeri 121 MPa değerlerinde varsayımsal olarak belirlenmiştir.(22,23) Çalışmamızda elde edilen en yüksek gerilme stres değeri 40,2899 MPa olarak izlenmiştir ve bu değer kemiğin en yüksek gerilme dayanıklılığından düşük ancak oldukça yakındır. Elde edilen en yüksek sıkışma stres değerleri oblik yükleme koşulunda kortikal kemikte palatinal referans noktasında -44,3605 MPa olarak izlenmiştir. Bu değer de kemiğin en yüksek basma dayanıklılığından düşüktür. Bu sonuçlar, maksilla posterior dişsiz bölgeye yerleştirilen kısa implantların, kortikal kemiğin yük taşıma kapasitesine uygun olduğunu ancak yerleştirme ve yükleme konusunda dikkatli olunması gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

Holmgren ve ark.(24) yaptıkları çalışmada implantın etrafındaki kemikte oluşan stresin miktarının üzerine gelen kuvvetin yönü ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Cinel ve ark.(25) ve Batista ve ark.(26), implantların üzerine uygulanan vertikal ve oblik doğrultudaki kuvvetlerin yarattığı stres değerlerini inceledikleri çalışmalarında oblik yüklemenin kortikal

ve kansellöz kemikte görülen stres değerlerini artırdığını göstermişlerdir. Literatür ile uyumlu olarak çalışma sonuçlarımız göstermektedir ki; implant üzerine gelen vertikal kuvvetlere karşı hem implant gövdesinde hem de çevre kemik dokusunda, oblik kuvvetlere kıyasla, daha az stres oluşmaktadır. Bu durum göz önüne alındığında implantların mümkün olduğunca dik kuvvetlere maruz kalacak şekilde yerleştirilmesinin avantaj oluşturacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; çalışılan tüm modellerde elde edilen stres değerlerinin yıkıcı sınırlara yaklaşmaması sebebiyle, maksiller posterior dişsiz bölgede kısa implantların kullanımının başarılı olabileceği öngörülmüştür. İmplantlara gelen oblik kuvvetlerin oluşturduğu stresin daha yüksek değerlerde olduğu düşünülerek, özellikle kısa implant yerleştirileceği zaman, implantların mümkün olduğunca dik kuvvetlere maruz kalacak şekilde yerleştirilmesi biyomekanik açıdan önemlidir. Ancak, bu çalışmada elde edilen verilerin yorumsal olduğu düşünülmelidir ve daha gerçekçi sonuçlar için klinik takip çalışmalarına gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Levi I, Halperin-sternfeld DMDM, Horwitz J, Zigdon-giladi H, Machtei EE. Dimensional changes of the maxillary sinus following tooth extraction in the posterior maxilla with and without socket preservation. 2017;(April).
2. Martuscelli R, Toti P, Sbordone L, Guidetti F, Ramaglia L, Sbordone C. Five-year outcome of bone remodelling around implants in the maxillary sinus: assessment of differences between implants placed in autogenous inlay bone blocks and in ungrafted maxilla. Int J Oral Maxillofac Surg. Denmark; 2014 Sep;43(9):1117–26.
3. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. Ann Periodontol. 2003;8(1):328–43.
4. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation: Part I: Lateral approach. J Clin Periodontol. 2008;35 (SUPPL. 8):216–40.
5. Ömezli MM, Ertaş Ü. Zigoma İmplantları. j Dent Fac Atatürk Uni [Internet]. 2015;10(Supp.):190–5. Available from: <http://e-dergi.atauni.edu.tr/ataunidfd/article/download/5000119489/5000110296>
6. Raja S V. Management of the Posterior Maxilla

- With Sinus Lift: Review of Techniques. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2009;67 (8):1730–4. Available from: [http:// dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.042](http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.042)
7. Karthikeyan I, Desai SR, Singh R. Short implants: A systematic review. *J Indian Soc Periodontol. Medknow Publications*; 2012;16(3):302.
 8. Maló P, De Araújo Nobre M, Rangert B. Short Implants Placed One-Stage in Maxillae and Mandibles: A Retrospective Clinical Study with 1 to 9 Years of Follow-Up. *Clin Implant Dent Relat Res. Wiley Online Library*; 2007;9(1):15–21.
 9. Hagi D, Deporter DA, Pilliar RM, Arenovich T. A Targeted Review of Study Outcomes With Short (≤ 7 mm) Endosseous Dental Implants Placed in Partially Edentulous Patients. 2001;75(6):798–804.
 10. Pohl V, Id O, Thoma DS, Id O, Date R, Date R, et al. Short dental implants (6 mm) versus long dental implants (11-15 mm) in combination with sinus floor elevation procedures: 3-year results from a multi-center, randomized, controlled clinical trial. 2017;0–2.
 11. Felice P, Cannizzaro G, Checchi V, Marchetti C, Pellegrino G, Felice P, et al. Vertical bone augmentation versus 7-mm-long implants in posterior atrophic mandibles . Results of a randomised controlled clinical trial of up to 4 months after loading. 2009;2(1):7–20.
 12. Morand M, Irinakis T. The Challenge Of Implant Therapy in the Posterior Maxilla: Providing a Rationale for the Use of Short Implants. *J Oral Implantol*. 2007;33(5):257–66.
 13. Thoma DS, Zeltner M, Hüsler J, Hämmerle CHF, Jung RE. EAO Supplement Working Group 4 –EAO CC 2015 Short implants versus sinus lifting with longer implants to restore the posterior maxilla: a systematic review. *Clin Oral Implants Res. Wiley Online Library*; 2015;26(S11):154–69.
 14. Van Staden RC, Guan H, Loo Y-C. Application of the finite element method in dental implant research. *Comput Methods Biomech Biomed Engin. Taylor & Francis*; 2006;9(4):257–70.
 15. Jain V, Shyagali TR, Kambalyal P, Rajpara Y, Doshi J. Comparison and evaluation of stresses generated by rapid maxillary expansion and the implant-supported rapid maxillary expansion on the craniofacial structures using finite element method of stress analysis. *Prog Orthod. Springer Berlin Heidelberg*; 2017;18(1):3.
 16. Fanuscu MI, Vu H V, Poncelet B. Implant Biomechanics in Grafted Sinus: A Finite Element Analysis. *J Oral Implantol*. 2004;30(2):59–68.
 17. Koca ÖL, Eskitaşcıoğlu G, Üşümez A. Three-dimensional finite-element analysis of functional stresses in different bone locations produced by implants placed in the maxillary posterior region of the sinus floor. *J Prosthet Dent*. 2005;93(1):38–44.
 18. Tepper G, Haas R, Zechner W, Krach W, Watzek G. Three-dimensional finite element analysis of implant stability in the atrophic posterior maxilla. *Clin Oral Implants Res. Wiley Online Library*; 2002;13(6):657–65.
 19. Zhao L, Ph D, Herman JE, Patel PK. The Structural Implications of a Unilateral Facial Skeletal Cleft : A Three-Dimensional Finite Element Model Approach. 2004;
 20. Özcelik TB, Ersoy E, Yilmaz B. Biomechanical Evaluation of Tooth- and Implant-Supported Fixed Dental Prostheses with Various Nonrigid Connector Positions : A Finite Element Analysis. *J Prosthodont*. 2011;20:16–28.
 21. Weinberg LA, Kruger B. A comparison of implant/prosthesis loading with four clinical variables. *Int J Prosthodont*. 1995;8(5).
 22. Oh I, Nomura N, Masahashi N, Hanada S. Mechanical properties of porous titanium compacts prepared by powder sintering. *Scr Mater*. 2003;49 (1):1197–202.
 23. Nagaraja S, Couse TL, Guldberg RE. Trabecular bone microdamage and microstructural stresses under uniaxial compression. 2005;38:707– 16.
 24. Holmgren EP, Seckinger RJ, Kilgren LM, Mante F. Evaluating Parameters of Osseointegrated Dental Implants Using Finite element Analysis - A Two-Dimensional Comparative Study Examining the Effects of Implant Diameter, Implant Shape, and Load Direction. *J Oral Implantol*. 1998;24(2):80–8.
 25. Cinel S, Celik E, Sagirkaya E, Sahin O. Experimental evaluation of stress distribution with narrow diameter implants : A finite element analysis. *J Prosthet Dent* [Internet]. Editorial Council for the Journal of Prosthetic Dentistry; 2017;1–9. Available from: [http:// dx.doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.04.024](http://dx.doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.04.024)
 26. de Souza Batista VE, Verri FR, de Faria Almeida DA, Junior JFS, Lemos CAA, Pellizzer EP. Evaluation of the effect of an offset implant configuration in the posterior maxilla with external hexagon implant platform: A 3-dimensional finite element analysis. *J Prosthet Dent*.

Eretil Disfonksiyonun Değerlendirilmesinde Hormonal İncelemenin Gerekliliği

Necessity of Endocrine Screening in Men with Erectile Dysfunction

Öz

- * Mehmet SARIER
** Ahmet SOYLU
*** Y. Can BAYDİNÇ
- * Medicalpark Hastanesi
Üroloji Bölümü,
Antalya Türkiye
- ** Özel Gözde Hastanesi
Üroloji Bölümü,
Malatya Türkiye
- *** Serbest Hekim,
İzmir Türkiye

Amaç: Eretil Disfonksiyon nedeniyle başvuran hastada yapılacak ilk incelemede rutin hormonal değerlendirmenin yapılıp yapılmaması tartışmalıdır. Bu çalışmada kliniğimize başvuran ve hormonal inceleme yapılan hastalara bu incelemelerin katkısı araştırıldı. **Yöntem ve Gereçler:** Polikliniğimize eretil disfonksiyon nedeniyle başvuran ve hormonal değerlendirme düşünülen hastalarda FSH, LH, Prolaktin ve Testosteron seviyelerinden en az ikisine bakılarak incelemeler yapıldı. Hormonal bozukluk oranları tespit edilerek bu bozuklukların hasta yaşı ile korele olup olmadığına bakıldı. Ayrıca bu değerlendirmeler sonucunda tedavide farklı bir uygulamanın yapılıp yapılmadığı tespit edildi. **Bulgular:** Ortalama yaşı 46,1 olan 356 hastanın 227'sine (%63.8) hormonal inceleme yapıldı. FSH yüksekliği % 9.5 (20/221), LH yüksekliği %7.1 (16/224), prolaktin yüksekliği %4.7 (10/211) ve testosteron düşüklüğü % 3.7 (7/191) hastada tespit edildi. FSH ve LH ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon, prolaktin ile yaş arasında negatif korelasyon görülürken testosteron ile yaş arasında korelasyon tespit edilmedi. Prolaktin yüksekliği olan 10 hastanın 1 tanesi daha önceden hipofiz adenomu tanısı almış ve tedavi edilmekteydi. Diğer 9 hastada prolaktin değerleri normal sınırın 2 katını geçmediğinden endokrinoloji bilim dalı tarafından ek incelemeye gerek görülmedi. Testosteron düşüklüğü olan 7 hastadan libido azalması olan 2 tanesine testosteron replasmanı yapılırken diğer 5 tanesine gerek görülmedi ve tüm hastalara eretil disfonksiyona yönelik tedaviler uygulandı. **Sonuçlar:** Bu bulgular eretil disfonksiyon nedeniyle başvuran bir hastada yapılacak ilk incelemede hormonal incelemenin tedaviye ek katkısının çok olmayacağını göstermektedir. Hormonal incelemeler iyi bir anamnez ve fizik muayeneyi takiben sadece gerekli olgularda istenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Eretil Disfonksiyon, Hormon, Testosteron

Abstract

Objectives: It is an issue of debate whether or not to perform hormonal testing as a first-line investigation in patients with erectile dysfunction. This study aimed to assess the contribution of hormonal testing to the diagnostic investigations of patients who present with erectile dysfunction. **Methods:** Investigations were performed in patients who applied to our andrology clinic due to erectile dysfunction and in whom hormonal causes were suspected,

Yazışma Adresi:

Op. Dr. Mehmet Sarier
Medical Park Hastanesi Üroloji
Bölümü Muratpaşa, Antalya

Tel: +242 3143030
Fax: +242 3143434
E-posta: drsarier@gmail.com

by looking at least two of the FSH, LH, prolactin and testosterone levels. The rates of hormonal disturbances and their correlation with age were determined. Additionally, whether any modification was performed or not according to the results of these tests was noted. **Results:** Hormonal investigation was performed in 227 (63.8%) of 356 patients. The increased levels of FSH,LH,prolactin and decreased level of testosterone were seen in 9.5% (20/221), 7.1% (16/224), 4.7% (10/211) and 3.7% (7/191) of the patients. There was a positive correlation between FSH and LH and age, a negative correlation between prolactin and age, and no correlation between testosterone and age. One of the 10 patients with prolactin increase had been diagnosed and been receiving treatment for hypophysis adenoma. Since the level of prolactin was not twice the normal level no further examination was requested in the remaining 9 patients by the endocrinologists. Testosterone replacement was given in two of 7 patients with decreased libido. In the remaining 5 patients no replacement was needed. **Conclusions:** Our findings indicate that performing the hormonal investigation as a first line investigation in an erectile dysfunction patient does not contribute to the treatment additionally. Hormonal investigations should be performed after detailed history and physical examination and only in necessary cases.

Keywords: Erectile Dysfunction, Hormone, Testosterone

Giriş

Eretil disfonksiyon (ED) tatmin edici seksüel performansı izin veren yeterli ereksiyonu elde etmede ve sürdürmedeki yetersizlik olarak tanımlanmaktadır(1). Cinsel yaşam açısından eşlerin her ikisinin de ortak tatmini başarmada yetersizliğe neden olan ED, eşlerin mutluluğunu, erkeğin kendine saygısını, toplumsal ilişkilerini zedeleyen ve ciddi psikolojik sorunlar oluşturabilen bir patolojidir (2). ED etyolojisi temel olarak organik, psikojenik ve karma olarak sınıflandırılmıştır (3). Eretil disfonksiyon etyolojisinde %80 nin üzerinde organik faktörler rol oynamaktadır(4). Organik kökenli ED; nörojenik, hormonal, vasküler, anatomik, travma ve ilaca bağlı olmak üzere altı alt gruba ayrılmıştır(5). ED'nun organik sebeplerinden biride hormonal bozukluklardır. ED'un hormonal etyolojisinin araştırılması sırasında, Testesteron, Luteinizan Hormon (LH), Folikül Uyarıcı Hormon (FSH), Prolaktin ve Tiroid hormonlarına bakılmaktadır (6–8). ED etyoloji-

sinin araştırılmasında hormonal tetkiklerin rutin olarak bakılması bugün için tartışma konularından biridir. Bu çalışmada ED şikayetleri ile polikliniğimize başvuran hastalarda rutin olarak yapılan hormonal incelemelerin katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Üroloji polikliniğine son 5 yıllık dönem içinde doğrudan ED yakınması ile başvuran veya başka bir ürolojik yakınmayla başvurup erektile fonksiyon sorgulaması sırasında ED tespit edilen 356 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Eretil disfonksiyon cinsel ilişki için gerekli olan, penisin vaginaya girişini sağlayacak derecede ereksiyonun başlatılmasında, sağlanmasında ve sürdürülmesinde yetersizlik olarak tanımlandı ve bu şekilde yakınması olan hastalar ED hastası olarak kabul edildiler. Bütün hastaların ayrıntılı sorgulamayla, anamnezleri alındı. Eretil disfonksiyonun derecesi; hastanın cinsel fonksiyonları için yeterli bir ereksiyona erişme ve sürdürme yeteneğini, tatmin derecesini ve belirli bir tedavinin güvenilirliğini yeterli bir şekilde yansıtan Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formuna (IIEF-5) göre değerlendirildi. Hastalara detaylı anamnez, sistemik, nörolojik ve ürogenital muayene, biyokimyasal ve hormonal değerlendirme, penil renkli doppler ultrasonografi, kavernoğrafisi ve nörofizyolojik testlerden oluşan ayrıntılı değerlendirmeleri yapıldı.

Bu hastaların 227'sinde (%63.8) anamnez ve fizik muayeneyi takiben hormonal değerlendirme amacıyla, testosteron, prolaktin, LH ve FSH hormonlarından en az iki tanesine bakıldı. Kan örnekleri sabah 8:00-10:00 saatleri arasında alındı. Radioimmunoassay yöntemi ile serum hormon düzeyleri ölçüldü. Hormonal bozukluğun tespiti için normal değerler total testesteronda; (212 - 1511 ng/dl), prolaktinde; (2,5 - 17 ng/ml), LH'da; (1,4 - 7,7 mIU/ml), FSH'da ise; (1,5 - 14 ng/dl) olarak kabul edildi. Bu şekilde hormonal problemi olan hastalar tespit edildi ve serum hormon düzeyleri ile hasta yaşı arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme: İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 for Windows programı kullanıldı. Yaş ile hormon düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

ED tanısı konan 356 hastadan hormon değerlerine bakılan 227 hastanın ortalama yaşı 46,1 (23 - 71) idi. FSH yüksekliği %9.5 (20/221), LH yüksekliği %7.1 (16 / 224), prolaktin yüksekliği %4.7 (10 / 211) ve testosteron düşüklüğü %3.7 (7 / 191) hastada tespit edildi.(Tablo 1).

FSH ve LH ile yaş arasında anlamlı pozitif ilişki mevcut iken ($p<0.05$), Prolaktin ile yaş arasında ise negatif ilişki görüldü ($p<0.05$). Testosteron ile yaş arasında ise ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

Prolaktin yüksekliği olan 10 hastanın bir tanesi (%0.47) normal üst sınır değerinin 2 katından daha yüksek prolaktin değerine sahipti. Bu hasta daha önceden hipofiz adenomu tanısı almış ve hiperprolaktinemi nedeniyle medikal tedavi almaktaydı. Diğer 9 hastada (%4.2) prolaktin değerleri normal üst sınırın 2 katının altında idi. Endokrinoloji Bölümü tarafından konsülte edilen bu 9 hastada ek inceleme ve tedaviye gerek görülmedi. Testosteron düşüklüğü olan 7 hastadan anamnezde libido azalması olan 2 tanesine (%1.1) testosteron replasmanı yapılırken, anamnezinde libido kaybı tarif etmeyen diğer 5 hastaya (%2.6) replasmana gerek görülmedi ve tüm hastalara eretil disfonksiyona yönelik gerekli tedaviler uygulandı.

Tartışma

Eretil disfonksiyon etiyolojisinde hormonal patolojilerin görülme sıklığı %2-33 arasında değişmektedir(9). Kendi içinde de testosteron düşüklüğü %4.3-19.3, hiperprolaktinemi %1-5 ve tiroid hastalığı %1'den azdır(10).

Endokrinolojik değerlendirmede en başta LH, testosteron, FSH, ve prolaktin hormonlarına bakılmaktadır(11). Bu hormonlar içerisinde en önemli yeri testosteron hormonu oluşturmaktadır. Erkek cinsel

fonksiyonları için önemli yeri olan bu hormonun gerek ereksiyon gerekse de libido üzerine direkt etkili olduğu bulunmuştur(12).

Eretil disfonksiyonu olan hastalarda rutin endokrinolojik değerlendirmenin gerekliliği tartışmalı bir konudur. Bununla birlikte, hipogonadizm ve hiperprolaktinemi seyrek görülen cinsel fonksiyon bozuklukları nedenleri olmalarına karşın, uygun tedavi ile en iyi sonuç alınan grubu oluşturmaktadır. Johnson ve ark. 330 ED hastasının sadece 7'sinde (%2.1) endokrinopati tespit etmişlerdir(13). Bu 7 hastanın 5'inde testiküler atrofi, 6'sında ise azalmış libido bulunmuştur. Endokrinopatili bütün hastalarda ya azalmış libido yada testiküler atrofi gözlemlenmiştir. Buna dayanarak araştırmacılar sadece hipogonadizmin klinik bulgularının (azalmış libido ve/veya testiküler atrofi) olduğu ED'li hastalarda hormonal incelemenin yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Buvat ve ark. ise toplam 1022 ED'li hastada yapmış oldukları çalışmada %6,6 sında düşük serum testosteron düzeyi tespit edilmiştir(14). Bu çalışmada düşük testosteron düzeyinin prevelansının yaş ile arttığı bulunmuştur. Bunlara dayanarak serum testosteron ölçümünün 50 yaşın altındaki hastalar için düşük libido ve/veya anormal fizik muayene bulgusu mevcudiyetinde yapılması gerektiğini, ancak 50 yaşın üstündeki her hastada yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada eretil disfonksiyonlu 262 hasta ile 53 sağlıklı erkeğin serum testosteron ve prolaktin düzeyleri karşılaştırılmıştır(7). Hasta grubunda saptanan hipotestosteronizm ve hiperprolaktinemi oranları sırasıyla %11 ve %9.5 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oranlar her iki parametre için %3.7 olarak belirlenmiştir. İki grup arasında düşük testosteron ve yüksek prolaktin oranları açısından istatistiksel bir fark tespit edilememiştir. (hi-

Tablo 1 Hasta Grubundaki Hormonal Bozuklukların Tipi, Sayısı ve Yüzdeleri

Hormonal bozukluğun tipi	Hasta sayısı	Yüzdesi
FSH yüksekliği	20	9.5
LH yüksekliği	16	7.1
Prolaktin yüksekliği	10	4.7
Testesteron düşüklüğü	7	3.7

potestosteronizm için $p=0,104$, hiperprolaktinemi için $p=0,171$). Hasta ve kontrol grubunun tüm hastalarının ortalama serum FSH, LH, prolaktin ve testosteron düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Hormonal bozukluğu düşünödürecek risk faktörleri değerlendirildiğinde 2 grup arasında hasta yaşı, ED süresi, sigara içme öyküsü ve süresi, kronik hastalık mevcudiyeti ve ED tipi açısından anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Bütün bunlara dayanılarak araştırmacılar yukarıda sunulan 2 çalışmaya benzer biçimde erektil disfonksiyonlu hastaların ilk değerlendirilmesinde hormonal incelemenin gerekli olmadığını, ancak dikkatli bir anamnez ve fizik muayene bulgularına dayanarak yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Testosteron düşüklüğü hipergonodotropik, hipogonodotropik veya ögonodotropik olarak görülebilir. Testosteron düşüklüğünde hormonal tedavinin başlanması da tartışmalı konulardan birisidir. Buvat ve ark. 1022 hastadan oluşan ED çalışmasında testosteron düşüklüğünü %6.6 olarak buldukları halde androjen replasmanı yapılması gereken hasta oranını sadece %2.6 olarak bulmuşlardır(14). Benzer bir değer bizim çalışmamızda da ortaya çıkmıştır. Testosteron düşüklüğü oranı %3.7 iken, ED ve libido azalması tarif eden grup sadece %1.1 idi. Yaş ile ilişkisi dikkate alınmadan incelendiğinde androjen replasmanının ancak anlamlı anamnez ve pozitif fizik muayene bulguları durumunda uygun olacağı ortaya çıkmaktadır. Nitekim erektil disfonksiyonlu bazı erkeklerde düşük testosteron düzeyi erektil disfonksiyonun nedeni olmaktan ziyade sonucu da olabilir. Düşük testosteron seksüel aktivitenin azalmasından, stres veya depresyondan da kaynaklanabilir. Çünkü bu etkiler testosteron sekresyonunu inhibe edebilirler(15).

Testosteronun yaşla ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Serbest testosteron veya seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) ile bağlı olmayan testosteron (serbest testosteron) hedef hücrelerde aktif olan testosterondur. Serum serbest testosteron düzeyi maksimum seviyesine 20-30 yaşlarında ulaşırken, 35 yaşlarında düşüş göstererek 75 yaşında %50 oranında azalır(16). Yaşlanma ile gözlenen hipogonadizm prevelansı konusunda belirgin bir görüş yoktur. Eretil disfonksiyonu bulunan hastalarda 50 yaş üzerinde serbest testosteron oranının anlamlı şekilde azaldığı görülmektedir (17). Testosteron seviyesindeki azalmaya çeşitli risk faktörleri de eşlik eder. Bu risk faktörleri arasında genetik yapı, sosyoekonomik durum, obezite, sigara, kalp hastalığı, diyabet, renal, hepatik ve pulmoner yetmezlik sayılabilir. Yaşlılıkta androjen-

lere karşı doku duyarlılığı da farklıdır. Korpus kaverno- zom bölgesindeki androjen reseptör konsantrasyonu da daha az bulunmuştur(18). Bütün bunlar nedeniyle yaşlılardaki testosteron ihtiyacı halen tartışmalıdır. Hiperprolaktinemi, ED, galaktore, jinekomasti ve infertilite ye yol açabilir. Hiperprolaktinemi tüm ED içinde %1-5 arasında görülmektedir(13,19). Tüm bu seriler ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da hiperprolaktinemi oranı Tüm ED hasta grubu içinde %4.7 olarak bulunmuştur. Bodie ve ark. 2306 ED'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada prolaktin yüksekliğini %4.6 oranında tespit etmiş, prolaktin düzeyi 50 ng/dl üzerinde olan hasta oranını ise %0.43 olarak bulmuşlardır, bunun sonucunda Prolaktin anormalliğinin düşük prevelansı nedeniyle rutin inceleme önermemişlerdir(20). Benzer bir şekilde bizim çalışmamızda ise bu oran %0.47'dir.

Hiperprolaktinemi nedeni idiyopatik veya hipofiz adenomuna bağlı olabilir. Netto ve ark. 600 randomize hastanın katıldığı bir çalışmada ılımlı prolaktin yüksekliğini (17-35 ng/ml) % 3.8 olarak bulmuşlardır(21). Bu oran bizim çalışmamızda ise %4,7'dir. Yine aynı çalışmada araştırmacılar serum prolaktin düzeyi 35 ng/dl nin altında olan hastalarda bromokriptin tedavisi ile serum prolaktin düzeylerinde azalma izlemiş; fakat, sadece bir hastada tam ereksiyon elde etmişlerdir. Serum prolaktin düzeyi 40 ng/ml nin üzerinde olan 11 hastanın ise 9'unda tedavi sonrası normal prolaktin seviyelerine ulaşılmış ve tam ereksiyon %77.7 oranında gerçekleşmiştir. Bu bulgular, prolaktini hafif derecede yüksek olan hastalarda erektil disfonksiyonun altında psikojenik veya başka bir organik sebebin yatabileceğini düşündürmektedir.

LH düzeylerinin artması ED riskini artırmaktadır. Yalnız LH artması ile ED prevelansı arasında lineer bir eğilim yoktur(22). Aynı şekilde LH düzeyleri yaşla birlikte artış göstermekte olup özellikle 70'li yaşlardan sonra belirgin olarak artmaktadır(23). Bizim çalışmamızda da LH yüksekliği literatürle benzer olarak yaşla birlikte pozitif korelasyon göstermiştir.

Sonuç

Eretil disfonksiyon etyolojisinde rutin olarak olarak hormonal incelemelerin yapılması halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir ve standardizasyon sağlanamamıştır. ED'da Hormonal değerlendirme ancak libido kaybı ve anormal fizik muayene bulguları varlığında hesaba katılmalıdır. Testosteron dü-

şüklüğü saptanan hastalarda androjen replasmanı başka bir patoloji rastlanmadığı taktirde ancak libido kaybı mevcudiyetinde düşünölmelidir. İlimli prolaktin yüksekliğinin varlığında direkt hiperprolaktinemi tedavisine başlanmamalı, ED'ye yol açabilecek başka organik sebepler aranmalıdır. Hormonal değerlendirmelerin gerekliliği ile ilgili daha geniş serileri içine alan prospektif kontrollü ęalıřmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Celik O, Ipekci T, Akarken I, Ekin G, Koksall T. To evaluate the etiology of erectile dysfunction: What should we know currently? Arch Ital di Urol Androl organo Uff [di] Soc Ital di Ecogr Urol e Nefrol. 2014;86(3):197-201.
2. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: Physical Examination and Laboratory Testing for Men with Erectile Dysfunction. J Sex Med. 2013;10(1):108-110.
3. Tang Z, Li D, Zhang X, et al. Comparison of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) in patients of erectile dysfunction with different pathophysiologies. BMC Urol. 2014;14:52.
4. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, et al. Erectile dysfunction. Nat Rev Dis Prim. 2016;2:16003.
5. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. Eur Urol. 2010;57(5):804-814.
6. Maseroli E, Corona G, Rastrelli G, et al. Prevalence of Endocrine and Metabolic Disorders in Subjects with Erectile Dysfunction: A Comparative Study. J Sex Med. 2015;12(4):956-965.
7. Acar D, ęayan S, Bozlu M, Akbay E. IS routine hormonal measurement necessary in initial evaluation of men with erectile dysfunction? Arch Androl. 2004;50(4):247-253.
8. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet. 2007;369(9561):597-611.
9. Papagiannopoulos D, Khare N, Nehra A. Evaluation of young men with organic erectile dysfunction. Asian J Androl. 2015;17(1):11-16.
10. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ, American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. Endocr Pract. 8(6):440-456.
11. Kupelian V, Shabsigh R, Travison TG, Page ST, Araujo AB, McKinlay JB. Is There a Relationship Between Sex Hormones and Erectile Dysfunction? Results From the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 2006;176(6):2584-2588.
12. Rajfer J. Relationship between testosterone and erectile dysfunction. Rev Urol. 2000;2(2):122-128.
13. Johnson AR, Jarow JP. Is routine endocrine testing of impotent men necessary? J Urol. 1992;147(6):1542-3-4.
14. Buvat J, Lemaire A. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. J Urol. 1997;158(5):1764-1767.
15. Buvat J. [Hormones and male sexual behavior: physiological and physiopathological data]. Contracept Fertil Sex. 1996;24(10):767-778.
16. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(5):1821-1826.
17. Yavuz BB, Ozkayar N, Halil M, et al. Free testosterone levels and implications on clinical outcomes in elderly men. Aging Clin Exp Res. 2008;20(3):201-206.
18. Gonzalez-Cadavid NF, Swerdloff RS, Lemmi CAE, Rajfer J. Expression of the Androgen Receptor Gene in Rat Penile Tissue and Cells during Sexual Maturation*. Endocrinology. 1991;129(3):1671-1678.
19. Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, York J, Woldenberg LS. Routine prolactin measurement is not necessary in the initial evaluation of male impotence. J Gen Intern Med. 1994;9(6):336-338.
20. Bodie J, Lewis J, Schow D, Monga M. Laboratory Evaluations of Erectile Dysfunction: An Evidence Based Approach. J Urol. 2003;169 (6):2262-2264.
21. Netto Júnior NR, Claro J de A. The importance of hyperprolactinemia in impotence. Rev Paul Med. 1993;111(6):454-455.
22. ęalıřkan S, Koca O, Öztürk M, Akyüz M, Karaman İ. Hormonal evaluation in erectile dysfunction Eretil disfonksiyonda hormonal değerlendirme. Turkish J Urol. 2012;38(1).
23. Margolese HC. The Male Menopause and Mood: Testosterone Decline and Depression in the Aging Male—Is There a Link? J Geriatr Psychiatry Neurol. 2000;13(2):93-101

Huzurevinde Yaşayan Yaşlılardaki İlaç Profiline Değerlendirilmesi: İlaç-İlaç Etkileşimi Analizi

Evaluation of Drug Profiles in Elderly Living in Nursing Homes: Drug-Drug Interaction Analysis

Öz

Giriş: Günümüzde hastalıkların önlenmesi ve/veya erken dönemde teşhis/ tedavi edilmesi ile ortalama yaşam süresi artmıştır. Artan yaşam süresi kronik hastalıklar nedeniyle polifarmasiyi beraberinde getirmekte, bu nedenle yaşlı bakımında kalite azalmakta ve yaşlı hizmet maliyeti artmaktadır. **Amaç:** Bu çalışma Isparta Özel Huzurevi ve Yaşlı Bakım Merkezi'nde yaşayan yaşlılardaki polifarmasi varlığını, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin (pDDI) sıklığını ve bunların tiplerinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. **Materyal ve Metod:** Bu çalışma Isparta Özel Huzurevi ve Yaşlı Bakım Merkezi'nde kesitsel tanımlayıcı nitelikte planlandı. Çalışma için Ağustos 2017 tarihinde huzurevinde yaşayan yaşlıların hasta dosyaları tarandı. Veriler Lexi-Interact programı ile değerlendirildi. **Bulgular:** Huzurevinde yaşayan 61 yaşlının yaş ortalaması $79,16 \pm 7,57$ (65- 94) yıl iken, yaşlıların 24'ü (% 39,3) kadın, 37'si erkek (% 60,7) idi. Huzurevi sakinlerinin huzurevinde kalma süresi ortalama $6,65 \pm 8,53$ (1-35 yıl) yıl idi. Huzurevinde kalan yaşlılarda kronik hastalık olarak en sık hipertansiyon, gastroözefajial reflü, benign prostat hipertrofisi ve diabetes mellitus saptandı. Huzurevinde yaşayan 65 yaş üzeri yaşlıların kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde kişi başı ortalama ilaç sayısı $3,14 \pm 2,99$ (0-12 adet) olarak bulundu. Polifarmasi ve pDDI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p < 0.05$). **Tartışma:** Huzurevinde yaşayan yaşlıların önemli bir kısmında tesbit edilen polifarmasi, ortaya çıkabilecek pDDI'ların sayısını artırabilir. Bu nedenle yaşlı hastaların ilaçları reçetelenirken, bu nokta dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Huzurevi, Polifarmasi, İlaç-İlaç Etkileşimi, Yaşlı

Abstract

Introduction: Today, the average life span has increased with the prevention of diseases and / or early diagnosis / treatment. Increased life span brings polypharmacy due to chronic diseases, which leads to decrease of quality in elderly care and increase of elderly service cost. **Objective:** This study aims to evaluate the prevalence the polypharmacy, pDDIs and their types in elderly living in Isparta Private Nursing Home and Elderly Care Center. **Materials and Methods:** This study was planned as a cross-sectional descriptive feature in Isparta Private Nursing Home and Elderly Care Center. The patient files of the elderly living in the nursing home were screened on August 2017 for the study. The data was evaluated using the Lexi-Interact program. **Results:** The mean age of 61 elderly living in nursing homes was $79,16 \pm$

* Mehtap SAVRAN
* Halil AŞÇI
* Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji AD, Isparta,
Türkiye

Yazışma Adresi:

Mehtap Savran
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Farmakoloji AD,
Isparta, Türkiye
drmehtap@hotmail.com

7,57 (65-94) years whereas 24 (39,3%) of the elderly were female and 37 were male (60,7%). The average length of stay in nursing home residents was 6.65 ± 8.53 (1-35 years). Hypertension, gastroesophageal reflux, benign prostatic hypertrophy and diabetes mellitus were the most common chronic diseases. The average number of medicines per person was 3.14 ± 2.99 (0-12). A statistically significant relationship was found between polypharmacy and pDDI ($p=0,000$)

Discussion:The polypharmacy identified in a significant proportion of the elderly living in nursing homes may increase the number of pDDIs. Therefore, this point should be carefully assessed when medicines of elderly patients are being prescribed.

Keywords: elderly, nursing home, polypharmacy, drug-drug interaction

Giriş

Günümüzde hastalıkların önlenmesi ve/veya erken dönemde teşhis/tedavi edilmesi ile ortalama yaşam süresi artmıştır (1). Yaşlı nüfusun artışı ile birlikte kronik hastalık görülme sıklıkları ve buna bağlı olarak yaşlıların kullandıkları ilaç sayılarında artış olmuştur. (2). Çok sayıda ilaç kullanımı; ilaç-ilaç etkileşimlerinde, advers ilaç olaylarında ve ilaca uyumsuzlukta artma yanında fonksiyonel kapasitede azalmaya neden olan geriatrik sendromlarla ilişkilidir (3). Bu etkiler yaşlı bakımında kalitenin azalmasına ve yaşlı hizmet maliyetinin artmasına yol açmaktadır.

Polifarmasi çok sayıda ve farklı ilacın eş zamanlı kullanımınıdır. Polifarmaside ilaç sınırı, 2 ya da daha çok ilaç ile 5 ya da daha çok ilaç arasında değişiklik göstermekle birlikte konu ile ilgili çalışmaların çoğunluğunda 5 ya da daha fazla ilacın eş zamanlı kullanımını polifarmasi olarak değerlendirmektedir (4). Polifarmasi kavramı içinde klinik gereksinimden fazla ilaç kullanımı, aynı endikasyon için aynı ya da farklı ilaç gruplarından iki ya da daha fazlasının kullanımı, reçetesiz tüm ilaçlar (over-the-counter/OTC), tamamlayıcı ve alternatif ürünler ile besin takviyeleri de değerlendirilmektedir. (5,6)

İlaç-ilaç etkileşimi bir ilacın farmakolojik etkisinin başka bir ilacın varlığında doğrudan ya da dolaylı olarak etkilenmesi ve modifiye edilmesidir (7) Bu etkileşimler hastanın tedavi sırasındaki güvenliğini etkileyen advers ilaç reaksiyonları için risk faktörü olmasının yanında tedavi ile ilişkili problemlerin de bir nedenini

oluşturmaktadır (8).

Gerçek (actual) ilaç-ilaç etkileşimi etkileşen iki ilacın kombinasyonu sonucu hastada meydana gelen advers sonuçlardır. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi (pDDI) ise, hastada advers bir sonuç meydana gelip gelmediğine bakılmaksızın, etkileşen iki ilacın eş zamanlı reçetelenmesi/alınmasıdır. Gerçek ilaç-ilaç etkileşimleri, klinik uygulamalar için oldukça önemli olmasına karşın, bu etkileşimlerin prevalanslarının popülasyonlarda belirlenmesi kolay değildir, bu nedenle pDDI sıklığı belirlenir. Ayrıca bu değerler reçete edilen ilaçların güvenliliği açısından da bir kalite belirteci olarak kullanılabilir (9,10). pDDI için risk değerlendirmesi için geliştirilmiş çeşitli veri tabanları (Lexi-interact) ve indeksler mevcuttur (11).

Bu çalışma; bir ilimizdeki özel bir Huzurevi ve Yaşlı Bakım Merkezi'nde yaşayan yaşlılardaki polifarmasi varlığı, pDDI'ların sıklığı ve bunların tiplerinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma kesitsel tanımlayıcı nitelikte planlandı. Çalışma için Ağustos 2017 tarihinde huzurevinde yaşayan yaşlıların hasta dosyaları tarandı. Huzurevinde yaşayan 65 yaş ve üzeri 61 yaşının tıbbi dosyaları ve ilaç takip defterleri incelenerek yaşlıların kronik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar belirlendi (n:61). Kullanılan ilaçlar anatomik, terapötik ve kimyasal sınıflandırmaya (ATC) göre gruplandırıldı. Kullanılan ilaçlar belirlenirken, lokal uygulanan göz ve burun preparatları ile vitamin preparatları çalışmaya dahil edilmedi.

Polifarmasi, beş ve daha fazla ilaç kullanımı olarak tanımlandı (12). pDDI analizi için %87-100 sensitivite, %80-90 spesifitesi olan ve etkileşimleri A, B, C, D ve X şeklinde kategorize eden elektronik bir platform olan Lexi-Comp (Lexi-Comp, Inc, Hudson, Ohio) veritabanını kullanıldı (Tablo 1). Bu değerlendirme sonucunda ortaya çıkan pDDI'ların tipleri ve sıklıkları, en sık etkileşime giren ilaç çiftleri ile D ve X grubu pDDI'lar değerlendirildi.

Çalışmamız için yerel Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alındı (16.08.2017 tarih ve 137 no). Verilerin analizinde SPSS 22.00 veri paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde öncelikle demografik veriler değerlendirildi, tabloları oluşturuldu. Sayısal olmayan değerler için çapraz tablolarda ki-kare tes-

ti kullanılarak p ve d (Somer's) değerleri hesaplandı. Güncel kaynaklarda olduğu gibi ki-kare testi için $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Huzurevinde yaşayan 61 yaşlının yaş ortalaması $79,16 \pm 7,57$ (65-94) yıl iken, yaşlıların 24'ü (% 39,3)

kadın, 37'si erkek (% 60,7) idi. Huzurevi sakinlerinin huzurevinde kalma süresi ortalama $6,65 \pm 8,53$ (1-35) yıl idi.

Huzurevinde kalan yaşlılarda kronik hastalık olarak en sık hipertansiyon, gastroözefagial reflü, benign prostat hipertrofisi ve diabetes mellitus saptandı. (Tablo 2). Huzurevinde yaşayan yaşlılara reçete edilen ilaçlar

Tablo 1 Lexi-Interact programına göre pDDI risk değerlendirmesi tablosu

Risk Sınıflaması	Etkileşim	Tanımlama
A	Bilinen etkileşimi yok	Verilerde farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim ortaya koyamamaktadır.
B	Müdahaleye gerek yok	İlaçlar birbiri ile etkileşebilir ancak klinik öneme dair kanıt yoktur.
C	Tedavinin Monitorizasyonu	Bu iki ilacın birlikte kullanımının faydası zararından/riskten fazladır.
D	Tedavinin modifikasyonu	İlaçların birlikte kullanımının faydasının riskten fazla olup olmadığını değerlendirir.
X	Kombinasyondan kaçın	İlaçların birlikte kullanımı ile ilişkili risk faydadan fazladır.

Tablo 2 Huzurevinde kalan yaşlılardaki kronik hastalık profili

Kronik Hastalık	Görülme Sıklığı	Kronik Hastalık	Görülme Sıklığı
HT (Hipertansiyon)	% 36.1	Kalp yetmezliği	% 4.9
GÖR (Gastroözefagial reflü)	% 23.0	ASKH (Aterosklerotik kalp hastalığı)	% 3.3
BPH (Benign prostat hipertrofisi)	% 18.9	Epilepsi	% 3.3
DM (Diabetes mellitus)	% 16.4	Hiperlipidemi	% 3.3
Alzheimer	% 11.5	Hipertroidi	% 3.3
Anksiyete bozukluğu	% 9.8	KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)	% 3.3
Depresyon	% 8.2	SVO (Serebrovasküler olay)	% 3.3
Psikoz	% 8.2		
Parkinson	% 6.6		
Vertigo	% 6.6		

ATC kodlarına göre sınıflandırıldığında en sık reçete edilen ilaç gruplarının mide ilaçları, psikoanaleptikler, kan basıncı düzenleyiciler ve analjezikler olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Huzurevinde yaşayan 65 yaş üzeri yaşlıların kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde kişi başı ortalama ilaç sayısı $3,14 \pm 2,99$ (0-12) adet olarak bulundu. Bu yaşlıların ilaç kullarımlarında % 39,3 polifarmasi tespit edildi. En az 2 ilaç kullanan 37 yaşlıdan 31 tanesinde pDDI (% 83,78) belirlendi. Yaşlı başına düşen ortalama etkileşim sayısı $6,06 \pm 5,65$ (1-22 etkileşim) idi. Bu etkileşimler ağırlıklı olarak 1 (% 8,2), 2 (% 6,6) ve 3 (% 11,5) ilaç çifti arasında olmakla birlikte sadece bir yaşlıda 22 (% 1,6) pDDI tespit edildi. En az 2 ilaç kullanan 6 yaşlıda (% 5,4) ise pDDI tespit edilmedi.

Polifarmasi ve pDDI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0,000$)

Tespit edilen pDDI'lerden % 1,6'sını A grubu (n=1), %14,8'ini B (n=12) grubu etkileşimler oluştururken, en sık gözlenen etkileşim % 47,5 oranında C grubu (n=159) olarak belirlendi. D (n=15) ve X (n=1) grubu etkileşimler sırasıyla % 24,6 ve % 1,6 oranında saptandı.

İlaç-ilaç etkileşimine en çok giren etken madde asetil salisilik asit (ASA) olup bu etken maddenin toplam 11 yaşlıda furosemid (n=4), gliklazid (n=3), ginkgoBiloba (n=2) ve pirasetam (n=2) ile etkileşime girdiği belirlendi. ASA ile meydana gelen ve sayısal olarak çoğunluğu oluşturan pDDI yanında, sitalopram grubu antidepre-

Tablo 3 ATC Kodlarına göre ilaç grupları

ATC Kodu	Reçete Edilme Sıklığı	Reçete Edilen İlaç Sayısı	
A02	Mide ilaçları	%33.9	20
N06	Psikoanaleptikler	%29.5	18
C09	Kan basıncını düzenleyen ilaçlar	%26.2	16
N02	Agrı kesici/ateş düşürücüler (Analjezik)	%24.6	15
N05	Psikoleptikler (Psikolojik ilaçlar)	%24.6	15
C07	Beta bloke edici ajanlar	%18.0	11
A10	Diabet (Şeker Hastalığı) ilaçları	%16.4	10
C08	Kalsiyum kanal blokeri	%13.1	8
G04	Ürolojik ilaçlar	%11.5	7
N03	Antiepileptik ilaçlar	%9.8	6
M01	Antienflamatuvar ve antiromatikler	%8.2	5
N04	Parkinson ilaçları	%8.2	5
B01	Antitrombotikler	%4.9	3
C10	Lipit metabolizması ilaçları	%4.9	3
H03	Tiroid ilaçları	%4.9	3
A16	Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları	%3.3	2
C01	Kalp ilaçları	%3.3	2
R03	Solunum sisteminde tıkanma-astım ilaçları	%3.3	2

sanların famotidin, levasetiram, donepezil, risperidon, gliklazid, ASA, esomeprazol ve diltiazem grubu ilaçlarla etkileşime girdiği belirlendi. Diğer etkileşimler; Donepezil-Ketiapin (n=3), Atorvastatin-Lansoprazol (n=2), Benserazid+Ldopa-Pramipeksol (n=2), Karbidopa+L-dopa-Ropinirol (n=2), Entakapon-Ropinirol (n=2) arasında izlendi (Tablo 4).

Hastalarda gözlenen D grubu etkileşimler; ASA-ginkgoBiloba, ketiapin-donepezil, sitalopram-famotidin, sitalopram-risperidon, sitalopram-donepezil, risperi-

don-peroksetin gibi santral sinir sistemi ajanları arasında izlenirken hastaların bir tanesinde izlenen X grubu etkileşim, deksketoprofen ve ASA arasında tespit edildi.

Yaşlıların alzheimer, benign prostat hipertrofisi (BPH), diabetes mellitus (DM), gastroözefagial reflü (GÖR) ve hipertansiyon (HT) gibi kronik hastalıklar nedeniyle kullandığı çok sayıda ilaç (polifarmasi) ile ilaç-ilaç etkileşimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 5).

Tablo 4 En sık izlenen 10 ilaç-ilaç etkileşimi

Etkileşen İlaç Çifti	Hasta sayısı (%)	Risk Sınıflaması (A-X)	Olası etkiler *
ASA-Furosemid	4 (%6.4)	C	Salisilatlar Loop diüretiklerinin diüretik etkisini azaltabilir. Diüretikler salisilatların serum konsantrasyonunu artırabilir.
ASA-Gliklazid	3 (%4.8)	C	Salisilatlar kan şekerini düşüren ajanların hipoglisemik etkisini artırabilir.
Donepezil-Ketiapin	3 (%4.8)	D	QT aralığını uzatan ajanlar (belirsiz risk ve riskin modifiye edilmesi söz konusu olan ajanlar) QT aralığını yükselten en riskli ajanların bu etkisini artırabilir.
ASA-GinkgoBiloba	2 (%3.2)	D	Ginkgo Biloba salisilatların antikoagülan etkisini artırabilir.
ASA-Pirasetam	2 (%3.2)	C	Antiplatelet özellikleri olan ajanlar, bu özelliğe sahip diğer ajanların antiplatelet etkisini artırabilir. Antiplatelet özelliğe sahip ajanlar salisilatların advers/toksik etkisini artırabilir.
Atorvastatin-Lansoprazol	2 (%3.2)	C	Proton pompa inhibitörleri HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin serum konsantrasyonunu artırabilir.
Benserazid+L-dopa-Pramipeksol	2 (%3.2)	C	Kan basıncını düşüren ajanlar L-dopanin hipotansif etkisini artırabilir.
Karbidopa+L-dopa-Ropinirol	2 (%3.2)	C	Kan basıncını düşüren ajanlar L-dopanin hipotansif etkisini artırabilir.
Entakapon-Ropinirol	2 (%3.2)	C	Santral sinir sistemi depresanları ropinirolün sedatif etkisini artırabilir.
Flavoksat-Propiverin	2 (%3.2)	C	Antikolinergik ajanlar diğer antikolinergik ajanların advers/toksik etkilerini artırabilir.

*: Olası etkiler Lexi-Interact programı kullanılarak belirlenmiştir.

Tablo 5 Polifarmasi ve ilaç-ilaç etkileşimi durumlarına göre kronik hastalıkların dağılımı

Kronik Hastalık	Polifarmasi							İlaç-ilaç etkileşimi							
	Var		Yok		Toplam		P	Var		Yok		Toplam		P	
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*		Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%*		
Alzheimer	Var	6	25.0	1	2.7	7	11.5	0.012	6	19.4	1	3.3	7	11.5	0.104
	Yok	18	75.0	36	97.3	54	88.5		25	80.6	29	96.7	54	88.5	
Toplam		24	100.0	37	100.0	61	100.0		31	100.0	30	100.0	61	100.0	
BPH	Var	6	25.0	1	2.7	7	11.5	0.012	7	22.6	0	0.0	7	11.5	0.011
	Yok	18	75.0	36	97.3	54	88.5		24	77.4	30	100.0	54	88.5	
Toplam		24	100.0	37	100.0	61	100.0		31	100.0	30	100.0	61	100.0	
DM	Var	10	41.7	0	0.0	10	16.4	<0.001	10	32.3	0	0.0	10	16.4	0.001
	Yok	14	58.3	37	100.0	51	83.6		21	67.7	30	100.0	51	83.6	
Toplam		24	100.0	37	100.0	61	100.0		31	100.0	30	100.0	61	100.0	
GÖR	Var	11	45.8	3	8.1	14	23.0	0.001	12	38.7	2	6.7	14	23.0	0.003
	Yok	13	54.2	34	91.9	47	77.0		19	61.3	28	93.3	47	77.0	
Toplam		24	100.0	37	100.0	61	100.0		31	100.0	30	100.0	61	100.0	
HT	Var	15	62.5	7	18.9	22	36.1	0.001	18	58.1	4	13.3	22	36.1	<0.001
	Yok	9	37.5	30	81.1	39	63.9		13	41.9	26	86.7	39	63.9	
Toplam		24	100.0	37	100.0	61	100.0		31	100.0	30	100.0	61	100.0	

*Kolon (Sütun) yüzdesi
pDDI-polifarmasi varlığı anlamlı (p:<0.05)

Tartışma

Bu çalışmada özel bir merkezde yaşayan 65 yaş üzeri yaşlılarda polifarmasi varlığı, pDDI sıklığı ile bunların tiplerinin belirlenmesi ve bu tespitler aracılığı ile tedavilerine katkıda bulunacak öneriler oluşturulması amaçlandı.

Yaşlılarda hipertansiyon prevalansı, yapılan çalışmalarda % 25 ila % 60 arasında değişiklik göstermektedir (13). Çalışmamızda en sık (% 36,1) gözlenen kronik hastalık literatür ile uyumlu olarak hipertansiyondur. Ancak ilaçlar ATC kodlarına göre sıralandığında ilk sırada hipertansiyon ilaçlarının yer almadığı, birinci sırada mide ilaçlarının olduğu görüldü. Mide ilaçları herhangi bir gastrointestinal yakınma olmadan da reçete edilebildiği için en sık kullanılan ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine benzer nedenle söz konusu ilaçların reçetelenmesi sırasında geri ödeme kurumlarının yasal mevzuatları gereği GÖR en sık ikinci tanı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yaşlı poliklinik hastalarında günlük ortalama ilaç kullanımını 3 ila 6 arasında değiştiren (14), İstanbul ilindeki bir yaşlı bakım kurumunda 3,1 olarak belirlenmiştir (15). Bizim çalışmamızda da İstanbul örneğine ile uyumlu olarak yaşlı başına düşen ortalama ilaç sayısı 3,14 idi. Bulunan değerler bu açıdan Türkiye ortalamaları ile uyumludur.

Çeşitli çalışmalarda polifarmasi 2 ve üzeri ilaç kullanımını ile 5 ve üzeri ilaç kullanımını olarak farklı değerlerle ifade edilmektedir. Şişli Etfal Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğinde yapılan bir çalışmada 65 yaş üzeri hastalarda en az 3 ilaç kullanma oranı % 91 olarak belirlenmiştir (5). Fransa'da 60 yaş üzeri bireylerde 4 ve daha fazla ilaç kullanım oranı % 29,9 olarak belirtilirken (16), İspanya'da yapılan bir çalışmada polifarmasi oranı % 15,8 olarak bildirilmiş (17). Bizim çalışmamızda 5 ve üzeri ilaç kullanan yaşlı oranı % 39,3 idi. Değerlerimiz yurtdışı örneklerinden daha yüksek görünse de Türkiye'de yapılan çalışmalardan daha düşüktür. Ancak bu farklılıklar polifarmasi tanımından, çalışmaların yapıldığı popülasyonların özelliklerinden kaynaklanabilir.

Yaşla birlikte artan ko-morbid hastalıklar çoklu ilaç kullanımını da beraberinde getirir. Feng ve arkadaşlarının çalışmasında multi-morbiditenin polifarmasi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Çalışmamızda bu bulgular ile uyumlu olarak DM, HT ve BPH gibi tıbbi tedavileri

gerektiren durumlar ile polifarmasi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Polifarmasinin en önemli sonuçlarından birisi ilaç-ilaç etkileşimleridir. Bir çalışmada 2 ilaç kullanımı ile ortaya çıkan advers ilaç etkileşim riskinin (% 13), ilaç sayısının 7 ya da daha fazla olduğu hastalarda % 82'lere yükseldiği belirtilmiştir (19). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak polifarmasi varlığı ile pDDI ilişkisi anlamlı bulunmuştur (20). Çalışmamızda en az 2 ilaç kullanan yaşlıda belirlediğimiz pDDI oranı % 83,78, hasta başına düşen pDDI değeri 6,06'dir. Marusic ve arkadaşlarının iç hastalıkları servisinden en az 2 ilaç reçetelenerek taburcu edilen 65 yaş üzeri hastalarda yaptığı çalışmada pDDI oranı % 85,6 ve hasta başına düşen pDDI sayısı 5 olarak belirtilmiştir (21). Brezilya'da toplumda yaşayan 60 yaş ve üzeri yaşlılardaki pDDI oranı ise % 64,4 olarak belirtilmiştir (22). Son çalışmadaki rakamların bizim ve Marusic'in oranlarından düşük olmasının nedeni yine son çalışmanın toplumda yaşayan yaşlılar arasında yapılmış olması olabilir. Ayrıca bakım merkezleri ve sağlık hizmeti veren kuruluşlarda yapılan çalışmalarda yaşlılar tarafından alınan ilaçların kaydının daha detaylı ve tam olması buna karşın toplumdaki yaşlılarda yapılan çalışmaların hasta beyanı ile veri toplanması bu farklılıklara katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda pDDI'lar türlerine göre sınıflandırıldığında, en fazla C tipi etkileşim olduğu görülmektedir (% 47,5). Hastane şartlarında yapılan başka çalışmalarda da pDDI'ların içinde en fazla C tipi etkileşimler yer almaktadır (23,24). C tipi etkileşimlerde etkileşen iki ilacın birlikte kullanımından sağlanan fayda genellikle etkileşimden kaynaklanan riskten fazla olsa da tedavinin monitörizasyonu önerilir.

pDDI'lar arasında klinik bulgularla ilişkili olması açısından önemli kabul edilen D ve X tipi etkileşimlerin oranı, çalışmamızda sırasıyla % 24,6 ve % 1,6 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak % 21,4 oranında D tipi pDDI belirlenmiştir (25). Bu tür etkileşimlerde ilaçların eş zamanlı kullanımlarının meydana getirdiği risk ve faydalar değerlendirilerek tedaviyi modifiye etmek gerekebilir. Pek çok çalışmada en çok etkileşime giren ajanlar sıklıkla ACE inhibitörleri olarak belirlenmesine karşın (21,26) çalışmamızda en çok ilaç etkileşimine giren ajan ASA olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ASA aynı zamanda pek çok D grubu etkileşim çiftinin de içinde yer almaktadır. Tür-

kiye'de yaşlı hastalarda yapılan bir başka çalışmada (26) en çok etkileşime neden olduğu gösterilen ASA özellikle artmış kanama riski açısından önem taşır. Çalışmamızda ASA-furosemid ilaç çifti en sık etkileşim olarak belirlenmiştir. Acil servise başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada (19) en sık etkileşime giren ilaçlardan birisi olarak belirtilen furosemid, ASA ile birlikte kullanıldığında salisilat toksisitesine neden olabilir.

D grubu etkileşime neden olan önemli bir ilaç grubu da SSRI'lardır. Çalışmamızda sayıca fazla olan sitalopram ve daha az sayıda bulunan essitalopramın, özellikle diğer SSS ajanları ile D grubu etkileşime girdiği belirlenmiştir. Özellikle donepezil ve risperidon gibi QT uzamasına neden olan ajanlarla birlikte kullanımı, Torsades de Pointes ya da diğer ventriküler taşiaritmiler için risk oluşturmaktadır.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz tek X grubu etkileşim, en sık etkileşime giren ajan olan ASA ile deksketoprofen arasındadır. Günlük 3 gr ve üzeri ASA dozları ile birlikte alınan deksketoprofen, artmış gastrointestinal kanama ve ülserasyon riski taşımaktadır (28–30). Daha düşük salisilat dozlarında kanama açısından hasta monitorizasyonu önerilmektedir. Huzurevinde yaşayan yaşlıların ASA'yı söz konusu yüksek dozlarda almadığı göz önünde bulundurulsa bile düşük dozlarda da mevcut olan kanama riski akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak; yaşla birlikte artan ko-morbid hastalıklara bağlı polifarmasi ve yaşla birlikte ortaya çıkan farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler, yaşlıları advers ilaç reaksiyonlarına yatkın hale getirir. Bu çalışmada da ortaya konduğu şekilde yaşlı hastalardaki polifarmasi ve pDDI oranları bu yaş grubuna ilaç reçete edilirken, potansiyel etkileşimleri dikkatle değerlendirmeyi gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Bahar A, Parlar S. Yaşlılık ve evde bakım. Fırat Sağlık Hizmetleri Derg, 2007; 2(4): 33–9.
2. Kirchmayer U, Mayer F, Basso M, De Cristofaro R, Mores N, Cappai G, et al. Polypharmacy in the elderly: A population based cross-sectional study in Lazio, Italy. Eur Geriatr Med, 2016; 7(5): 484–7.
3. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert Opin Drug Saf, 2014;13(1): 57-65.
4. Kerry Z. Yaşlılarda doğru ilaç kullanımı Rational

drug use in elderly. 2015;62–73.

5. Taşkın Şayir Ç, Aslan Karaoğlu S, Evcik Toprak D. Evaluation of polypharmacy and complementary therapy use in patients ≥ 65 years, attending to Family Medicine Outpatient Clinic of Şişli Etfal Training and Research Hospital. Türkiye Aile Hekim Derg, 2014; 18(1): 35–41.
6. Hovstadius B, Petersson G. Factors Leading to Excessive Polypharmacy. Clin Geriatr Med, 2012; 28(2): 159–72.
7. Olumuyiwa JF, Akinwumi AA, Ademola OA, Oluwole BA, Ibiene E. Prevalence and Pattern of Potential Drug-Drug Interactions among Chronic Kidney Disease patients in South-Western Niger. Niger Postgrad Med J, 2017; 24(2): 88–92.
8. Borges TL, Vedana KGG, Castilho ECD, Miasso AI. Factors Associated with Potential Drug-Drug Interactions in Patients Attended in Primary Health Care: A Focus on Mental Health. Issues Ment Health Nurs, 2017; 0(0): 1–6.
9. Mallet L, Spinewine A, Huang A. Prescribing In Elderly People 2 The challenge of managing drug interactions in elderly people. Lancet, 2007; 370: 185–91.
10. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug–drug interactions among outpatients: A nationwide database study. Res Soc Adm Pharm, 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551741117300414>
11. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. Br J Cancer, 2013; 108(5): 1071–8.
12. Bjerrum, L Rosholm, JU Hallas, J Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of prescription database. Eur J Clin Pharmacol, 1997; 53(1): 7–11.
13. Özdemir L, Koçoğlu G, Sümer H, Nur N, Polat H, Aker A, et al. Sivas İl Merkezinde Yaşlı Nüfusta Bazı Kronik Hastalıkların Prevalansı ve Risk Faktörleri. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 2005; 27 (3): 89 – 94,
14. Dökmeci D. Yaşlıda Polifarmasi ve Toksikite. Türkiye Klin J Surg Med Sci, 2006; 2(46): 53-8
15. Arslan Ş, Atalay A, Kutsal GY. Yaşlılarda ilaç tüketimi. Turkish J Geriatr, 2000; 3(2): 56–60.
16. Husson N, Watfa G, Laurain M, Perret-Guillaume C, Niemier J, Miger P, et al. Characteristics of polymedicated (>4) elderly: a survey in a community-dwellin population aged 60 years and over. J Nutr Heal Aging, 2014;18(1): 87–91.
17. Niclós G, Olivar T, Rodilla V. A cross-sectional eva-

- uation of the prevalence and detection of predictors of polypharmacy amongst adult in Spain. *Int J Pharm Pract*, 2017;9–11.
18. Feng X, Tan X, Riley B, Zheng T, T B, U S. Polypharmacy and Multimorbidity Among Medicaid Enrollees: A Multistate Analysis. *Popul Heal Manag*, 2017; Epub ahead.
19. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high- risk population. *Am J Emerg Med*, 1996; 14(5): 447–50.
20. Dookeeram D, Bidaisee S, Paul JF, Nunes P, Robertson P, Maharaj VR, et al. Polypharmacy and potential drug–drug interactions in emergency department patients in the Caribbean. *Int J Clin Pharm*, 2017 Aug 9. doi: 10.1007/s11096-017-0520-9.
21. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljić V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: A prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013; 69(9): 1717–24.
22. Secoli S-R, Figueras A, Lebrao ML, Dias de Lima F, Santos LF. Risk of Potential Drug-Drug Interactions among brazilian elderly. *Drugs Aging*, 2010; 27(9): 759–70.
23. Asçı H, Sönmez Y, Cankara Fatma N, Yeşilot Ş, Yıldırım MK. Investigation of the presence of potential drug-drug interactions in the adult intensive care unit : a retrospective study. *Med J SDU*, 2016; 23(3): 87–96.
24. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*, 2007; 30(10): 911–8.
25. Gülçebi İM, Küçükibrahimoğlu E, Karaalp A, Sarıkaya Ö, Demirkapı M, Onat F, et al. Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. *Turk J Med Sci*, 2016; 46(3): 812–9.
26. Egger S, Drewe J, Schlienger R. Potential drug–drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003; 58: 773–8.
- 27 Luxembourg: Menarini International O.L.S.A. Keral (dexketoprofen) [summary of product characteristics]. [Internet]. 2012. Available from: <https://myhealthbox.eu/en/view/1552144/c0fcf0d101a3aeb3ad4ab135c-37392ce/leaflet>
- 28.Luxembourg: Menarini International O.L.S.A. Enantyum (dexketoprofen) [summary of product characteristics] [Internet]. 2012. Available from: <http://www.shijiebiaopin.net/upload/product/201462920485230.pdf>
29. Luxembourg: Menarini International Operation Luxembourg S.A. Ketesse (dexketoprofen) [summary of product characteristics] [Internet]. 2013. Available from: <http://www.meppo.com/pdf/drugs/966-KETESSE-1331886339.pdf>

Skrotal Radyoterapide Curcuminin Profilaktik Kullanımı Testis Dokusunda PARP-1 İmmünreaktivitesini ve Spermatogenezi Nasıl Etkiler ?

How the Profilactic Usage of Curcumin Affects the Parp-1 Immunoreactivity And Spermatogenesis in Scrotal Radiotherapy?

* Meryem AKPOLAT,
* Bayram KAMAT,
** Kanat GÜLLE,
*** Bekir Hakan BAKKAL

* Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Histoloji ve
Embriyoloji AD, Zonguldak,
Türkiye

** Süleyman Demirel
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD,
Isparta, Türkiye

*** Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Radyasyon
Onkolojisi AD, Zonguldak,
Türkiye

Öz

Fertilitede akut doz radyasyonun öldürücü etkileri iyi bilinmektedir. Kısa süreli radyasyona maruziyet germ hücrelerinin ölümü ve hasarlanması neticesinde infertilite ile sonuçlanır. Son yıllarda radyoterapi, kanserli hastaların uzun süreli iyileşmesine önemli ölçüde katkı vermiştir. Ancak radyasyonun uzun dönemde üreme sistemi üzerindeki hasarlayıcı etkisi ile meydana gelen fertilizasyon kayıplarını göz ardı etmemek gerekmektedir. Bu güne kadar curcuminin antioksidan ve radyoprotektif etkisi ile ilgili birçok makale yayınlanmıştır. Bu çalışma; curcuminin X ışınlamayı takiben sıçan testisinde ortaya çıkacak germ hücre kaybı ile ilişkili infertiliteyi iyileştirebileceği düşüncesi ile planlanmıştır. Bu deneysel çalışmada biri kontrol 3'ü deney grubu olmak üzere toplam 4 grup oluşturuldu. Radyasyon hasarı oluşturmak amacıyla kontrol ve curcumin grubu dışındaki deneklerin skrotal bölgelerine tek seferde 6 Gy X ışını uygulandı. Curcumin ve radyasyon+ curcumin gruplarına; ışınlamadan 1 hafta önce başlayarak, haftada 3 kez olmak üzere 7 hafta boyunca oral yoldan 100 mg/kg curcumin, kontrol ve radyasyon gruplarına da aynı şekilde çeşme suyu verildi. Işınlamadan 6 hafta sonra tüm denekler sakrifiye edildi ve alınan testis biyopsi materyalleri histopatolojik incelemeler için işlemlendirildi. Bu çalışmada iyonize radyasyonun tübüllerin çoğunda germ hücre kaybına bağlı olarak, tübüler atrofiye neden olduğu görüldü. Radyasyon alan deneklerin tümünde, spermatogenezin bozulması ile ilişkili olarak, Jhonsen skorunda kontrole göre anlamlı düzeyde azalma saptandı. PARP-1 immünreaktivite skorunda da hasarının şiddeti ile ilişkili olarak, kontrole göre anlamlı düzeyde artış belirlendi. Curcumin uygulamasının ise radyasyona bağlı ortaya çıkan hasarları önlemede beklenen düzeyde koruma ve iyileşme sağlamadığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: İyonize-radyasyon, Curcumin, PARP-1, Spermatogenez

Abstract

The lethal effects of acute doses of radiation on fertility are well known. Germ cells are killed or damaged within a short time of exposure to radiation. In recent years, radiotherapy of patients with cancer has led to an increased number of sustained remissions. However, among the long-term side effects of radiation, injury to the reproductive system is of particular concern. Many papers have been reported so far on the antioxidant effect of curcumin. The present study, we hypothesized that curcumin can minimize germ-cell deple-

Yazışma Adresi:
Doç. Dr. Meryem Akpolat
Bülent Ecevit Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Histoloji ve
Embriyoloji Anabilim Dalı,
Zonguldak, Türkiye
Tel: 0 535 432 51 63
e-mail:
meryemakpolat@yahoo.com

tion and morphological features of late cell damage in the rat testis following X-irradiation. The animals were divided into 4 groups: the first group was the control and the other three were the experimental groups. 6 Gy X ray in a single fraction was applied into the scrotal areas of the subjects except the control and curcumin groups in order to form radiation damage. The rats in the second and forth groups were given curcumin (a dose of 100 mg/kg body weight) orally three times a week during a seven-week period, beginning the week before radiation therapy. The rats in the first and third groups received tap water in the same way. Testis biopsy samples from the all groups were taken on the 7th week. All samples were processed and observed at the light microscopic levels.

In the present study, radiation exposure caused severe degenerative changes in testes. Spermatogenesis had arrested in seminiferous tubules and the majority of the tubules were found to be atrophic, absent of germ cells. It was identified that curcumin hadn't been effective in the prevention of all damages caused by radiation.

Keywords: Ionizing-radiation, Curcumin, PARP-1, Spermatogenesis.

Giriş

İnsanoğlu varoluşundan bu yana doğal radyasyonla sürekli etkileşim içinde olmuş, gelişen teknoloji ile de yapay radyasyon hayatın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Sağlık alanında radyasyondan faydalanılarak tanı ve tedavilerde kullanılmak üzere birçok cihaz üretilmiştir. Bu gelişmeler ile birlikte, tanısal inceleme ve tedavi sırasında alınan radyasyonun insan sağlığı üzerindeki etkileri önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Radyasyon, hücreyi oluşturan tüm temel elemanlarda hasara neden olur ve miktarı ne olursa olsun, deoksiribonükleik asit (DNA) yapısına zarar verebilir (1, 2). İyonize radyasyon hem direkt DNA da tek ve çift zincir kırıkları oluşturarak hem de reaktif oksijen radikalleri oluşturarak indirekt yoldan hücre hasarına ve ölümüne neden olur. (3).

Gençlerde yaygın olarak görülen testis kanseri tedavisinde radyoterapi sıklıkla tercih edilen bir tedavi

yöntemidir. Testis kanseri tedavisinde germ hücreleri radyoterapiden etkilenir ve bu tedavinin sonucunda ciddi bir problem olan kalıcı veya geçici infertilite ortaya çıkar. Kalıcı infertilite sadece spermatogonyumların yok olmasıyla değil, farklılaşma özelliğini (spermatogenez) kaybetmesiyle de oluşabilir (4, 5).

Spermatogenez; seminifer tübüllerin duvarında bulunan spermatogonyumların önce mitozla çoğalıp, ardından mayoz bölünme geçirerek kromozom sayısının yarıya indiği ve spermatozoonlara farklılığı kompleks bir süreçtir. Bu sürecin başında yer alan spermatogonyumlar radyasyona karşı çok duyarlıdır. Düşük doz (0,1 Gy) radyasyon uygulamalarında dahi hücrel hasarın başladığı bildirilmiştir.(6).

Testis kanseri tedavisinden önce, ergin hastalarda gereken durumlarda kullanılmak amacıyla sperm dondurulabilir. Ancak, ergenlik çağına gelmemiş hastalarda bu durum mümkün değildir (7). Bu yüzden testis kanseri tedavisi sırasında oldukça hassas olunmalı ve alternatif tedaviler geliştirilmeye çalışılmalıdır. Çünkü testis kanseri tedavisi alan puberteye girmemiş hastaların ileride çocuk sahibi olmak istemeleri muhtemeldir. Tedavi sırasında radyasyonun yol açtığı oksidatif strese, sağlıklı üreme hücrelerinin korunması gerekmektedir. Radyoterapi esnasında normal doku korunmasının, kanser hücrelerinin tahribatı kadar önemli olduğunun gösterilmesiyle, korunma araştırmaları üzerine odaklanmış çalışmalar yapılmıştır (8).

Antioksidan özellik gösteren profiltik maddelerden biride curcumindir. Curcumin; Çin ve Hindistan'da yaygın olarak yetiştirilen, Zingiberaceae familyasına ait, sarıçiçekli ve büyük yapraklı *Curcuma longa* bitkisinin rizomlarından (köklerinden) elde edilir. Aktive olmuş makrofajlardan salınan nitrik oksit, hidrojen peroksit, süperoksit radikallerini süpüren etkili bir antioksidandır. Serbest radikalleri tutma özelliğinden dolayı DNA'yı oksidatif hasardan korur. Curcuminin radyasyona karşı koruyucu etkisi büyük oranda serbest radikalleri süpürme özelliğinden kaynaklanır (8, 9). Curcuminin antioksidan ve radyoprotektif özelliklerinin vurgulandığı pek çok çalışma bulunmaktadır (10-13).

Radyasyon uygulanan dokuda ortaya çıkan DNA kırıklarının tamir mekanizması moleküler düzeyde

incelendiğinde, Poli ADP Riboz Polimeraz (PARP) ailesi proteinleri karşımıza çıkmaktadır. Poli ADP Riboz Polimeraz-1 (PARP-1) proteinlere poli ADP-riboz (PAR) grupları ekleyerek bu proteinlerin fonksiyonlarını düzenler, bu proteinler ise DNA ya bağlanır. PARP ailesinin birçok üyesi olsa da, hücrel poli ADP-ribozilasyonun %90'ı PARP-1 tarafından gerçekleştirilmektedir. PARP-1, nükleusta bol miktarda bulunan, DNA zincir kırıkları olduğu takdirde aktive olan ve fonksiyonel olarak DNA tamiriyle ilişkili olan bir enzimdir (14).

Spermatogenez sırasında PARP-1'in etkin bir rol üstlendiği tespit edilmiştir. Spermatogenezde, birinci mayoz bölünmenin profaz aşamasında DNA kırıkları meydana gelebilir. Ayrıca farklılaşan spermatidlerde kromatinin paketlenmesi sırasında da DNA kırıkları ortaya çıkabilmektedir. Oluşan bu kırıklar, genetik farklılıkların doğru bir şekilde aktarılabilmesi için, tamir edilmelidir. Bu açıdan, insan germ hücresi farklılaşmasında PARP-1 hayati bir rol oynamaktadır (15). Bu sonuçlarla PARP-1 in genomik bütünlükte çok önemli koruyucu bir görevi olduğunu ve spermatogenez sırasında aktif olarak rol oynadığını söylenebilir. Doğal süreçte spermatogenez sırasında zaten aktif olan PARP-1'in testiküler radyoterapi uygulaması ile açığa çıkacak DNA kırıklarının onarımı için de sahneye çıkacağı düşünüldüğünde, dokudaki ekspresyon seviyesinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Bu deneysel çalışmanın amacı skrotal X ışını uygulamasının neden olduğu hücrel hasarı önlemede curcuminin etkisini histopatolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal yöntemler ile saptamayı, ayrıca iyonize radyasyona bağlı spermatogenez sürecinde, PARP-1 immünreaktivitesindeki değişiklikleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanı

Çalışmamızda Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilen, 2,5-3 aylık, ağırlıkları 200-300 g arasında değişen 40 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Biri kontrol 3'ü deney grubu olmak üzere toplam 4 grup oluşturuldu. Tüm denekler, deney süresi boyunca optimum laboratuvar

koşulları (22±1 oC, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) altında, günlük içme suyu ve %21 ham protein içeren pelet yemlerle beslendi.

Radyasyon Uygulaması

Radyasyon hasarı oluşturmak amacıyla tüm denekler Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na götürüldü. Kontrol grubu ve Curcumin grubu hariç, Radyasyon ve Radyasyon+Curcumin gruplarındaki her bir denek, intraperitoneal (i.p.) yoldan 90 mg/kg ketamin (Ketalar-Eczacıbaşı/Türkiye), 10 mg/kg xylazine (Rompun-Bayer/Türkiye) ile uyutulduktan sonra, supin (sırt üstü) pozisyonunda sabitlendi. Linear akseleratör cihazı kullanılarak, iki testisi içeren skrotal bölge 5x5 cm ebadında simüle edildi. Doz hesaplamaları yapılarak skrotal bölgeye tek seferde 6 Gy X ışını uygulandı.

Deney Grupları

Kontrol Grubu (n=10): Haftada 3 kez olmak üzere, toplam 7 hafta boyunca oral yoldan çeşme suyu uygulandı.

Curcumin Grubu (n=10): Haftada 3 kez olmak üzere, toplam 7 hafta boyunca oral yoldan 100 mg/kg curcumin uygulandı.

Radyasyon Grubu (n=10): Skrotal bölgeye 6 Gy X ışını uygulaması yapıldı. Ayrıca ışınlamadan 1 hafta önce başlayarak haftada 3 kez olmak üzere toplam 7 hafta boyunca oral yoldan çeşme suyu uygulandı.

Radyasyon+Curcumin Grubu (n=10): Skrotal bölgeye 6 Gy X ışını uygulaması yapıldı. Ayrıca ışınlamadan 1 hafta önce başlayarak haftada 3 kez olmak üzere toplam 7 hafta boyunca oral yoldan 100 mg/kg curcumin uygulandı.

Işınlamadan 6 hafta sonra, ketamin-xylazin anestezisi altında tüm denekler sakrifiye edildi. Deney süresi boyunca ağırlık takibi yapılan deneklerin, deney sonunda testis ağırlıkları da ölçülerek, her bir grup için ortalama testis ağırlığı (g)/100 g vücut ağırlığı hesaplandı.

Histopatolojik ve Histomorfometrik Analizler

Işık mikroskopik incelemeler için, her deneyin testis dokusu BEÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Işık Mikroskopi Laboratuvar'ında formol

fiksatoründe fikse edilip, parafin inklüzyonu yapılarak bloklandı. Bu bloklardan alınan 5µm kalınlığındaki kesitlere, testisin histolojik yapı özelliklerini ortaya koyan Hematoksilin-Eozin (H-E), Periodik Asit-Schiff (PAS) ve Masson boyaları uygulandı. Işık mikroskopunda bulguların fotoğrafları çekildi.

Testislerde seminifer tübül çapı ve seminifer epitel yüksekliği ölçüldü. Ölçümler, her denek için 3 testis kesitinde ve her kesitten yuvarlak veya yuvarlağa yakın 10 tübülün enine kesiti üzerinde toplam 30 tübül değerlendirilerek yapıldı (16).

Johnsen Skoru ile Spermatogenezin Değerlendirilmesi

Testiste seminifer tübül duvarında spermatogenezin değerlendirilmesi Johnsen kriterlerine göre yapıldı (Tablo 1). Bu puanlama sistemine göre incelenecek olan seminifer tübül kesitlerine verilecek puanların toplamı, sayılan tübül sayısına bölünerek ortalama puan hesaplandı (17).

İmmünohistokimyasal Analiz

Radyasyona bağlı ortaya çıkan DNA hasarının gös-

tergesi olarak testis dokusunda DNA onarıcı bir enzim olan PARP-1 ekspresyonu immünohistokimyasal yöntem ile gösterildi.

İmmünohistokimyasal boyamalar için parafin bloklardan elde edilen 5 µm kalınlığındaki kesitler, polilizin kaplı lamlara alındı. Deparafinizasyon işlemi için etüve alınan kesitler sonra 15'er dakikalık iki ksilol banyosundan geçirildi. Hidratasyon için, 5'er dakika süre ile %100, 96%, 90%, 70%' lik alkol serilerinden geçirilen kesitler, distile suya alındı. Daha sonra 5'er dakikalık üç banyo şeklinde fosfat tamponu solüsyonunda (PBS; pH 7-7.2 yıkandı. Antijenik bağlanma bölgelerinin açığa çıkarılması amacı ile kesitler sitrat tampununa (pH: 6.0) alındı ve mikrodalga fırında 5 dakika kaynatıldıktan sonra soğumaya bırakıldı. Ardından kesitlerin çevresi pap pen ile çizildi önce distile su sonrada PBS ile yıkandı. Nemli kabine alınan kesitler endojen peroksidaz aktivitesinin giderilmesi amacıyla % 3'lük hidrojen peroksit ile 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Distile sudan geçirilen kesitler PBS ile yıkandı. Spesifik olmayan antikor bağlanmalarını bloklamak üzere kesitlere %1 preimmün rabbit serum (Ultra V Block, LabVision, TA-015-UB) uygulandı.

Tablo 1 Johnsen skoru kriterleri (17).

Johnsen Skoru	Johnsen Kriterleri
10	Germ epiteli çok tabakalı, açık santral lümen, çok miktarda spermatozoa.
09	Germ epiteli çok tabakalı ancak disorganize, lümendeki epitel hücreleri spermatozoalarla karışmış.
08	Germ epiteli çok tabakalı, lümeninde 10'dan daha az spermatozoa.
07	Çok miktarda spermatid, ancak hiç spermatozoa yok.
06	Hiç spermatozoon yok, spermatid sayısı 10'dan daha az.
05	Bir kaç tane spermatosit, spermatid veya spermatozoa yok.
04	Spermatozoa ve spermatid hiç yok, spermatosit sayısı 5'den az.
03	Sadece bir kaç spermatogonyum.
02	Bir kaç Sertoli hücresi, germ hücresi hiç yok.
01	Seminifer tübülde hiç hücre yok.

Daha sonra kesitler nemli kabin içinde 1/100 oranında dilüe edilmiş primer antikor (Rabbit polyclonal IgG PARP-1, Kat. No. Ab6079, Abcam, USA) ile 1 saat inkübe edildi. Ardından PBS de (3X5 dk) yıkandı. Nemli kabine yerleştirilen kesitler 30 dk sekonder antikor (Dako Biotinylated Link, K0609) ile muamele edildi. Bu işlemin hemen ardından PBS'le (3X5 dk) yıkayıp streptavidin (Streptavidin HRP, Dako, K0609) damlatılıp 10 dakika inkübe edildi. Bu uygulamadan sonra da PBS ile (3X5 dk) yıkama yapıldı. Nemli kabindeki kesitlere kromojen damlatıldı [3',3-diaminobenzidine (DAB), Vector, SK-4100]. Mikroskop başında boyama kontrolü sağlandıktan sonra (3 dk), kromojen reaksiyonunu kesmek için kesitler distile suya alındı. Yıkamanın ardından 30 sn Mayer'in Hematoksilen'i (Bio-optica, 0506002/L) ile zıt boyama yapıldı. Akarsuda 5 dk yıkanan kesitler balsam kullanılarak (Merk) lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskopunda semikantitatif olarak histolojik skorlama (H-skor) yapılarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan (Q1-Q3) olarak ifade edildi. Dört grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesinde ise Friedman testinden faydalanıldı. Alt grupların ikişerli karşılaştırılması Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol ve deney gruplarından alınan testis biyopsilerinde, parankim ve stromal yapılar, morfolojik, immünohistokimyasal, morfometrik ve histopatolojik skorlama yöntemleri kullanılarak ışık mikroskopik düzeyde kıyaslanarak incelendi.

Kontrol ve Curcumin Grubuna Ait Genel Morfolojik Bulgular

Kontrol ve Curcumin grubu deneklere ait, testis doku kesitlerinin ışık mikroskopik incelemesinde, seminifer

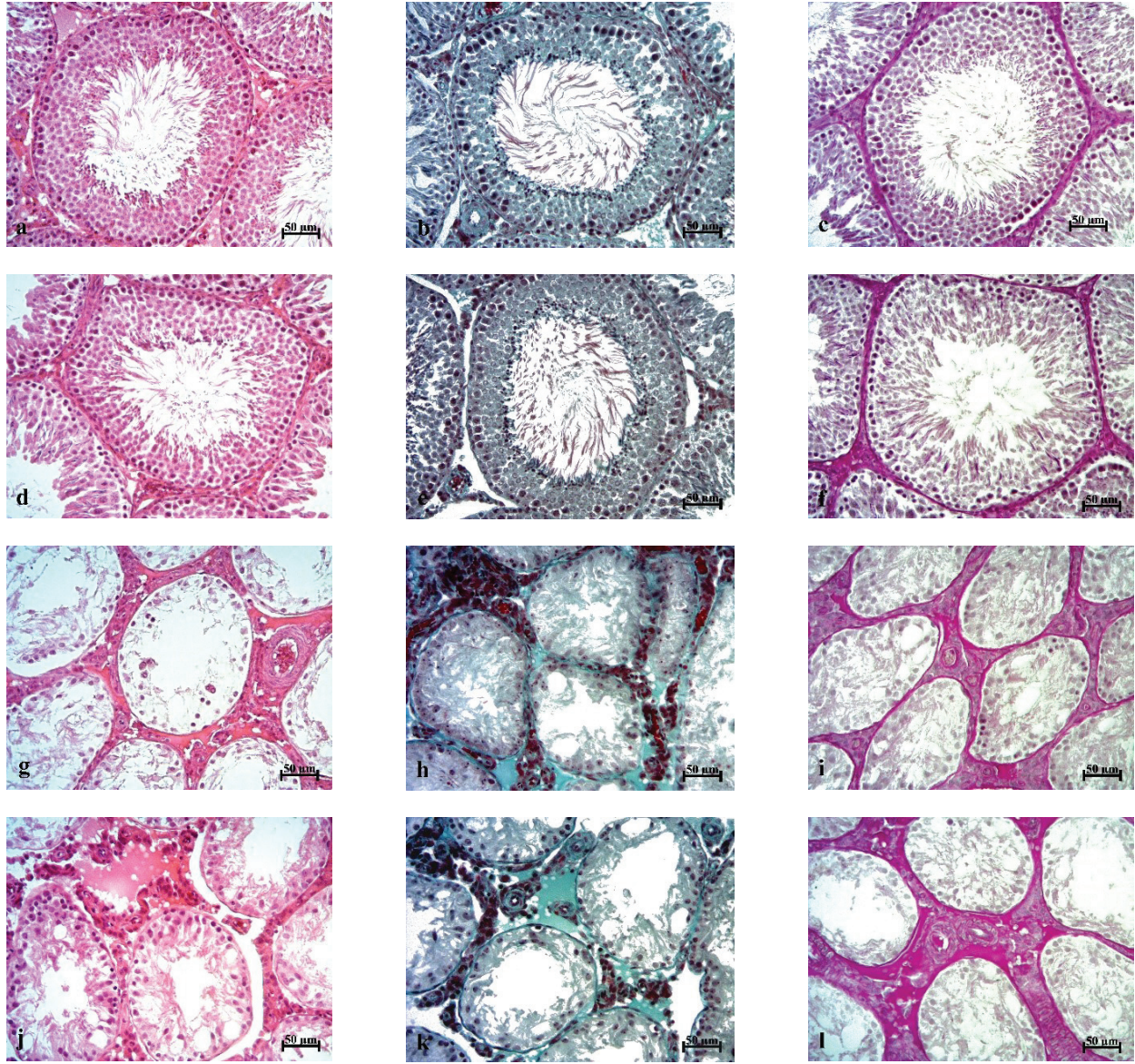
tübüllerin çok katlı kübik epitel ile döşeli olduğu, tübül duvarının spermatojenetik hücre serileri ile Sertoli hücrelerinden oluştuğu görüldü. Sertoli hücreleri soluk boyanan, karakteristik nükleus şekilleri (piramit, armut, üçgen veya oval) ile ayırd edildi. Bazal lamina üzerine oturan Sertoli hücrelerinin lateral katlantıları arasına yerleşik çok sayıda normal morfolojide, spermatojenetik seri hücreleri bulunmakta idi. Oval biçimli nükleusa sahip spermatojenyumlar bazal laminaya yakın olarak izlendi. Primer spermatozoidler, spermatojenyumların hemen üzerinde, 4n DNA'ya sahip olmaları nedeniyle daha büyük hacimli nükleusları ile ayırd edildiler. Gelişme evrelerine bağlı olarak sekonder spermatozoid ve spermatozoidlerin daha üst sıralarda yer aldığı görüldü. Nükleusun üzerine oturmuş kep şeklinde PAS pozitif akrozom yapısıyla erken spermatozoidler, lümenine uzanan iplik tarzında kuyrukları ve koyu uzun başlarıyla spermatozoalara dönüşecek olan geç spermatozoidler ayırd edildi. Pek çok seminifer tübül lümeninde spermatozoonlara rastlandı (Şekil 1: a-f).

Seminifer tübül epitelinin en dıştan tunika propriya ile sarıldığı görüldü. Miyoid hücreler, tunika propriyanın ortasında, bu dokuya paralel uzanan koyu boyanmış iğ şeklindeki uzun nükleusları ile ayırd edildi (Şekil 1: b, e).

Seminifer tübüller arasındaki interstisyel dokuda; kan damarları etrafında yerleşik, gevşek kromatinli nükleusa sahip, oval ya da yuvarlak şekilli, Leydig hücreleri ile lenf kapillerleri ve bağ doku hücreleri gözlemlendi (Şekil 1: b, e).

Radyasyon ve Radyasyon+Curcumin Grubuna Ait Genel Morfolojik Bulgular

Radyasyon grubundaki deneklerin testis dokularının ışık mikroskopik incelemelerinde; ışınlamaya bağlı olarak ortaya çıkan tübüler dejenerasyon, tübül çaplarındaki azalma ile dikkati çeken tübüler atrofi belirgin olarak gözlenmekte idi. Tübülerde çeşitli büyüklüklerde vakuolizasyonlara ve yer yer dikkat çeken çok nükleuslu dev hücrelere rastlandı. Tübüllerde spermatojenetik seri hücrelerinin çoğunun ortadan kalktığı, sadece bazalde birkaç spermatojenyum ile Sertoli hücrelerinin varlığını sürdürdüğü görüldü. Sertoli hücrelerinin nükleus şekillerinin düzensizleştiği ve zaman zaman bazal membrandan uzakta, tübül lümenine yakın yerleşim gösterdikleri dikkati çekmek-



Şekil 1. Testis seminifer tübüllerine ait H-E (a, d, g, j), Masson (b, e, h, k) ve PAS (c, f, i, l) boya ile boyanmış preparatlardan elde edilen mikrograflar. (a-c) Kontrol grubuna ait sıçan testisi; çok katlı kübik epitel görünümünde, lümeni spermatozoalar ile dolu normal morfolojide, seminifer tübül ve etrafındaki interstisyum izlenmekte. (d-f) Curcumin grubuna ait sıçan testisi; normal morfolojik yapı özellikleri segileyen seminifer tübül ve interstisyum görülmekte. (g-i) Radyasyon grubuna ait sıçan testisi (ışınlamadan sonraki 6. hafta); seminifer tübül çaplarında ve seminifer epitel yüksekliğinde ciddi azalma, germinal epitelde vakuolizasyon, çok belirgin hücre kaybı, tübüllerde sadece birkaç spermatogonyum ile çok sayıda Sertoli hücrelerinin varlığı, tübüllerin etrafındaki bazal laminada kalınlaşma, interstisyel sahada hücre yoğunluğunda ve vaskülarizasyonda artış ile peritübüler hyalinizasyon izlenmekte. (j-l) Radyasyon+Curcumin grubuna ait sıçan testisi (ışınlamadan sonraki 6. hafta); seminifer tübüllerde Sertoli hücreleriyle birlikte spermatogonyumlar görülmekle birlikte bazı tübüllerde rejeneratif değişiklikler dikkati çekmekte. Tübüler bazal lamina kalınlaşması, interstisyumda hücre yoğunluğunda ve vaskülarizasyonda artış ile peritübüler hyalinizasyon bu grupta da izlenmekte. Bar: 50 µm

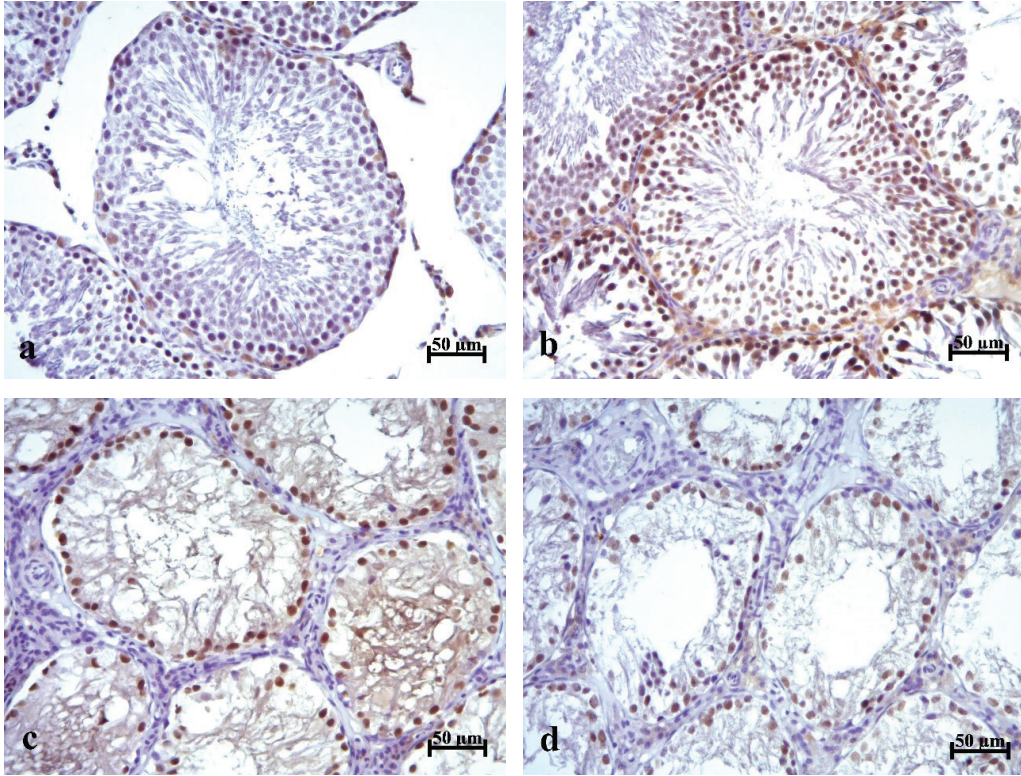
teydi (Şekil 1: g-i). Tübüllerin enine kesit görüntülerinde, bazal membran kalınlaşması (Şekil 1: i) ile birlikte tübüler atrofi nedeniyle interstisyel bağ dokusundan ayrılmalar saptandı. İnterstisyel bağ dokuda gözlenen hücre yoğunluğu ve vaskülarizasyondaki artış ile peritübüler hyalinizasyon dikkat çekiciydi (Şekil 1: h). Radyasyon+Curcumin grubundaki deneklerin testis dokularının ışık mikroskopik incelemelerinde; ilk göze çarpan seminifer tübüllerde spermatojenetik hücre serisinde bir miktar artış olduğu idi. Bazı tübüllerde spermatojenetik hücre serilerinin kısmen düzenli yerleşim gösterdiği saptandı. Radyasyon grubuna benzer şekilde seminifer tübüllerin bir kısmı Sertoli hücreleri ve az sayıda spermatojonyumları içermekteydi, ayrıca tübüler atrofinedeniyle interstisyumdan ayrılmalar izlendi. (Şekil 1: j-l) Dejeneratif ve rejeneratif tübüllerin kalınlaşmış bazal membran ile çevrili oldukları, kuvvetli PAS pozitif görünüşleri ile dikkat

çektii (Şekil 1: l). İnterstisyel sahada yoğunluk ve vaskülarizasyon artışı bu grupta da gözlemlendi (Şekil 1: k).

Kontrol ve Deneş Gruplarında PARP-1 İmmünreaktivitesinin Değerlendirilmesi

Tüm deneklerin testis dokusunda, immünohistokimyasal yöntem ile PARP-1 ifadesi değerlendirildiğinde; özellikle spermatojonyumlarda farklı boyanma oranlarında (zayıf-orta-kuvvetli) PARP-1'in ifade edildiği saptandı. İnterstisyumda ise PARP-1 ifadesine neredeyse hiç rastlanmadı (Şekil 2).

Testis doku kesitlerinde radyasyona karşı çok duyarlı hücreler olmaları nedeniyle, yalnızca spermatojonyumlar histolojik skorlama (H-skor) yöntemi ile semikantitatif olarak değerlendirildi. Histolojik skorlama, tübüllerde yer alan rast gele belirlenen 100 spermatojonyumun PARP-1 immünoreaktivite şiddeti değer-



Şekil 2. Testis seminifer tübüllerinde PARP-1'in immünohistokimyasal olarak ifadesi. (a) Kontrol grubu. (b) Curcumin grubu. (c) Radyasyon grubu. (d) Radyasyon+Curcumin grubu. Bar: 50 µm.

lendirilerek gerçekleştirildi (zayıf:1, orta:2, kuvvetli:3). İkili kıyaslamalarda, Kontrol ve Curcumin grubu arasında, Radyasyon ve Radyasyon+Curcumin grubu arasında H-skorun anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi. Radyasyon uygulanan gruplar ile diğer gruplar kıyaslandığında, radyasyona bağlı olarak H-skorun anlamlı ($p<0.001$) düzeyde arttığı saptandı. (Tablo 2).

Kontrol ve Deneysel Gruplarında Spermatogenezin Johnsen Skoru ile Değerlendirilmesi

Testiste radyasyona bağlı olarak, seminifer tübül duvarında spermatogenezde meydana gelen değişiklikleri ve curcuminin profilaktik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek muhtemel iyileşmeyi değerlendirmek için H-E ile boyanmış testis preparatları üzerinde, Johnsen kriterlerine göre semikantitatif olarak skorlama yapıldı. İstatistiksel analizler neticesinde, ikili kıyaslamalarda, Kontrol ve Curcumin grubu arasında, Radyasyon ve Radyasyon+Curcumin grubu arasında Johnsen skorunun anlamlı bir farklılık gös-

termediği tespit edildi. Radyasyon uygulanan gruplar ile diğer gruplar kıyaslandığında, radyasyona bağlı olarak Johnsen skorunun anlamlı düzeyde ($p<0.001$) azalmış olduğu görüldü (Tablo 3).

Seminifer Tübüllerin Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda seminifer tübül çapları ve seminifer epitel yükseklikleri ölçülerek, istatistiksel olarak analiz edildiğinde; radyasyona bağlı olarak seminifer tübül çaplarının belirgin bir şekilde azaldığı, yine epitelin de belirgin düzeyde incelendiği tespit edildi. İkili kıyaslamalarda hem epitel yüksekliği, hem de seminifer tübül çapı açısından, Kontrol ve Curcumin grubu arasında, Radyasyon ve Radyasyon+Curcumin grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. Radyasyon uygulanan gruplar ile diğer gruplar kıyaslandığında, radyasyona bağlı olarak seminifer epitel yüksekliğinde ve çapında anlamlı düzeyde ($p<0.001$) azalma olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 2 PARP-1 immünreaktivitesi için histolojik skor değerleri.

	Kontrol n=6	Curcumin n=6	Radyasyon n=6	Radyasyon+Curcumin n=6
PARP-1 için H-Skor	254.50 (243.75-262.75)	263.50 (259.25-268.50)	285.50 (276.75-292.00) ^a	279.00 (276.50-281.75) ^a

Veriler ortanca (25-75 persantil) olarak sunulmuştur.
 $p<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ^a $p<0.001$ Kontrol ve Curcumin grubu ile kıyaslandığında.

Tablo 3 Tüm gruplara ait Johnsen skor analizleri.

	Kontrol n=10	Curcumin n=9	Radyasyon n=9	Radyasyon+Curcumin n=9
Johnsen Skoru	9.8 (9.70-9.83)	9.8 (9.65-9.90)	4.9 (4.80-5.15) ^a	5.1(5.00-5.15) ^a

Veriler ortanca (25-75 persantil) olarak sunulmuştur.
 $p<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
^a $p<0.001$ Kontrol ve Curcumin grubu ile kıyaslandığında.

Deneklerin Vücut Ağırlığında ve Testis Ağırlığında Meydana Gelen Değişiklikler

Deneyin başlangıcında, radyasyon uygulamasından 24 saat sonra ve sakrifikasyondan hemen önce tartılan deneklerin ağırlıkları istatistiksel olarak analiz edildiğinde, tüm gruplarda kendi içinde 3 farklı zaman diliminde ölçülen ağırlıkların anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptandı ($p<0.001$). İkili kıyaslamalarda kontrol ve curcumin grubunun, radyasyon ile de

radyasyon+curcumin grubunun ağırlıklarının benzer olduğu tespit edildi. Skrotal uygulanan radyasyona bağlı olarak deneklerin vücut ağırlığında herhangi bir azalma olmadığı, buna keza, genç erişkin olan deneklerin 7 haftalık deney süresi boyunca ağırlıklarında meydana gelen doğal artıştan dolayı, grup içi ağırlık değişikliklerinde anlamlı artış olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 4 Seminifer tübül çapı ve seminifer epitel yüksekliğinin gruplara göre değişimi.

	Kontrol n=10	Curcumin n=9	Radyasyon n=9	Radyasyon+Curcumin n=9
Seminifer tübül çapı (μm)	314.05 (300.2-317.6)	317.60 (303.0-324.2)	192.40 (181.8-209.8) ^a	194.80 (180.1-215.6) ^a
Seminifer epitel yüksekliği (μm)	77.25 (70.7-82.6)	78.00 (72.9-83.3)	55.80 (49.7-59.6) ^b	55.20 (52.7-63.5) ^b

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.
 $p<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
^a $p<0.001$ Kontrol ve Curcumin grubu ile kıyaslandığında.
^b $p<0.001$ Kontrol ve Curcumin grubu ile kıyaslandığında

Tablo 5 Deney süresince vücut ağırlığında ve testis ağırlığında gözlenen değişiklikler.

	Kontrol n=10	Curcumin n=9	Radyasyon n=9	Radyasyon+Curcumin n=9
Başlangıç denek ağırlığı	271.50 (250-281)	273.00 (258-294)	290.00 (275-298)	296.00 (285-300)
Işınlama sonrası denek ağırlığı (1. Gün)	298.50 (265-310)	295.00 (285-322)	307.00 (300-330)	313.00 (296-322)
Sakrifikasyon denek ağırlığı	363.50 (349-385)	367.00 (348-384)	386.00 (336-411) ^a	377.00 (355-405) ^a
Testis ağırlığı (gr)/100gr vücut ağırlığı	0.366 (0.315-0.414)	0.394 (0.357-0.426)	0.135 (0.115-0.149) ^a	0.133 (0.101-0.143) ^a

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.
 $p<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
^a $p<0.001$ Kontrol ve Curcumin grubu ile kıyaslandığında.

Skrotal ışınlamaya bağlı olarak radyasyon ve radyasyon+curcumin gruplarında, testis ağırlıklarında kontrol ve curcumin gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde ($p<0.001$) bir azalma olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Tartışma

Çalışmamızda 6 Gy X ışını skrotal bölgeye tek seferde uygulanmış olup, ışınlamadan 6 hafta sonra, deneklerden elde edilen testis dokusu örneklerinde, öncelikle genel morfoloji değerlendirilmiş, ardından radyasyona bağlı seminifer tübüllerdeki hasar; hem histomorfometrik ölçümler ile hem de Johnsen skoru ile semikantitatif olarak analiz edilmiştir. Radyasyonun direkt etki ile oluşturduğu DNA hasarı ve indirekt serbest radikaller üzerinden meydana getirdiği hücre hasarında PARP-1 immünoaktivitesindeki değişiklikler immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiştir. Ayrıca bu süreçte ışınlamadan 1 hafta önce profilaktik olarak uygulanmaya başlayan curcuminin (100 mg/kg) etkinliği de araştırılmıştır.

Radyoterapi, testis kanseri tedavisinde, özellikle evre I seminomlarda, başarı oranı %100'lere varan bir tedavi yöntemi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada testis tümürlü hasta sayısının 1973 yılından günümüze kadar % 44 arttığı ve bunların içinde de en fazla artan hastalık grubunun % 64 ile seminomlar olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle testis tümürlü, hastalarda radyoterapi uygulamalarının daha da artacağı öngörülmüştür (18).

Radyasyonun insandaki spermatogenetik siklusa oluşturduğu negatif etkiler çeşitli deney modellerinde gösterilmiştir. Radyoterapi görece erşkin testis kanserli hastalarda infertilite oluşumuna karşı radyoterapi öncesi sperm dondurma gibi farklı işlemler uygulanmaktadır (7, 19). Fakat hasta populasyonunda sadece erşkinler değil puberteye ulaşmamış çocuklarda bulunmaktadır. Kanser tedavisinden sonra hastaların çocuk sahibi olması için radyasyonun üreme fonksiyonu üzerine olan zararına karşı koruyucu tekniklerin geliştirilmesi zaruri bir ihtiyaçtır.

Skrotal radyoterapi uygulanan erkek hastalarda spermatogenezin bozulduğu, kalıcı veya uygulanan doz

oranına göre kısa ya da uzun süreli infertilite olduğu belirtilmiştir (20). Bu bağlamda, infertilite çok büyük bir klinik problemdir. İstatistiklere göre Amerika'da ki çiftlerin %15 i infertilidir ve bunların da %15 inin nedeni oksidatif streştir. Bundan dolayı son yıllarda infertilite ve oksidatif stres ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (21).

Kanserin iyonizan radyasyon ile tedavisinde terapötik kazancı arttırmanın bir yolu, antitümöral etkinliği değiştirmeksizin normal dokuları radyasyon hasarından koruyan hücre koruyucu ajanların kullanılmasıdır (4). İyi bir antioksidan, antikanser, normal hücrelere selektif radyoprotektör bir ajan olan curcuminin ışınlamadan 1 hafta önce başlayarak, 7 hafta boyunca, gün aşırı oral olarak 100 mg/kg dozda profilaktik olarak uyguladığımız bu çalışmada; curcuminin radyasyona bağlı ortaya çıkan histopatolojik, histomorfometrik ve immünohistokimyasal düzeyde değerlendirdiğimiz parametreleri nasıl etkilediğini araştırdık.

Curcuma longa bitkisinin rizomlarından elde edilen curcumin hücre koruyucu ajanlar içerisinde major fenolik yapıda bir birleşiktir (22). Curcumin anti-inflamatuar, antioksidan, yara iyileştirici, antikanser, antimikrobiyal aktivite gibi geniş bir farmakolojik kapasiteye sahip olduğu bilinmektedir (23).

Yapılan literatür incelemelerinde, curcuminin skrotal uygulanan iyonize radyasyona karşı radyoprotektif etkisinde PARP-1 immünoaktivitesinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Skrotal bölgeye uygulanan 6 Gy'lik iyonize radyasyonun, sıçan testislerinde çeşitli morfolojik hasarlara neden olduğu görülmüştür. Işınlamadan 6 hafta sonra, bu hasarlar ışık mikroskopik düzeyde incelendiğinde; seminifer tübüllerde germinal hücre tüketimi, spermatogenezin durması, bazal lamina kalınlaşması, tübüllerde vakuolizasyon, tunika albugineada kalınlaşma, seminifer tübül epitelinde sadece Sertoli hücreleri ve tek tük rezerv spermatogonyumlara rastlanması ve pek çok atrofik tübül yapısının gelişmesi şeklinde sıralanabilir. Bizim bulgularımız direkt skrotal veya pelvik alan ışınlama yapılan çalışmalarda gözlenen histolojik hasarlar ile uygunluk göstermektedir.

Testis farklı tipte veya farklı evrelerdeki farklılaşan

hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin hepsi radyasyona karşı farklı hassasiyetler gösterir. Radyasyon sonrası seminifer tübüllerin bir kısmında atrofi gözlenir. Atrofik tübül sadece Sertoli hücrelerinden oluşabileceği gibi nadiren germ hücreleri ve Sertoli hücreleri veya çok az sayıda hücresele bağlantıları olmayan germ hücreleri ve Sertoli hücrelerinden de oluşabilir. Işınlama sonrası radyasyon spermatogonyumların farklılaşmasını bozar ve spermatogenezini baskılar. Bu yüzden sadece tübüllerde görülen tek germ hücrelerinin rezerv spermatogonyumlar olduğu bildirilmiştir (24).

Çalışmamızda radyasyon alan grupların her ikisinde de atrofik tübüller gözlenmiştir. Çalışmamız tek zamanlı bir çalışma olduğundan, farklı zaman dilimlerinde zamana bağlı değişimleri saptamamız mümkün olmamıştır, ancak farklı zaman dilimlerinde spermatogenezinin değerlendirildiği çalışmalarda da atrofik tübül morfolojisinin zamana ve radyasyonun dozuna göre değişiklik gösterdiği pek çok çalışmada ortaya konmuştur. Atrofinin aktif olarak bölünen germ hücrelerinin serbest radikallerin hasarlayıcı etkisine maruz kalması sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. Meistrich ve ark. (25), yaptıkları bir çalışmada sıçanlara 3,5 Gy skrotal radyoterapi uygulamışlardır. 10 hafta sonra sakrifiye edilen deneklerin testis doku örnekleri ışık mikroskopik düzeyde incelendiğinde, çoğu seminifer tübülde sadece Sertoli hücrelerinin kaldığı, kimi tübüllerde ise Sertoli ve tip A spermatogonyumların hayatta kaldığı görülmüştür. Testis ağırlıklarında ve tübül çaplarında düşüşler gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca testislere uygulanan 1-3 Gy gibi düşük dozlardaki radyasyonun bile farklılaşan spermatogonyumları tahrip ettiği, bunun sonucunda ise, spermatogenetik hücrelerde ileri düzeyde bir azalmanın ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kök spermatogonyumların ise çok daha fazla radyoresistans olduğu belirtilmiştir. İnsanlara uygulanan 2 Gy radyasyonun bile 50 haftaya kadar ya da daha fazla sürebilecek bir azospermiye neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bunun nedeninin ise germ hücrelerin haraplanması ve farklılaşma özelliklerini geçici süre kaybetmesi olarak bildirilmiştir (25). Çalışmamızda; Meistrich'in çalışmasına paralel olarak seminifer tübüllerde sadece Sertoli hücreleri ve çok az sayıda kök spermatogonyumlara rastlanmıştır. Spermatogenezini değerlendirdiğimiz Johnsen skorlaması sonuçlarının istatistiksel analizleri de radyas-

yona bağlı olarak germinal epitelde meydana gelen hücre kaybının çok ciddi boyutta olduğunu açık bir şekilde ortaya koymuştur. Kontrol ve Curcumin grubu deneklerimizde tespit edilen Johnsen skoru değerlerini, Radyasyon ve Radyasyon+curcumin grupları ile kıyasladığımızda, radyasyona bağlı olarak skorlarda anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır.

Andrieu ve ark. (26), yaptıkları bir çalışmada wistar albino erkek sıçanların testislerine 6 Gy lokal radyasyon uygulanmıştır. 3 hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve testisler incelenmek üzere çıkarılmıştır. Radyasyon grubunda testis ağırlığının belirgin şekilde düştüğü gözlenmiştir. Işık mikroskopik incelemelerde radyasyon alan deneklerin testis çapında ve seminifer tübül epitelinin yüksekliğinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca seminifer tübüllerde yapılan hücre sayımı neticesinde kontrol grubundaki spermatogonyum ve primer spermatosit sayılarının radyasyon grubunda anlamlı bir düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın verileri ile bizim verilerimiz büyük oranda paralellik göstermekle birlikte, seminifer tübüllerde tespit edilen hücre sayılarının yüksekliği sakrifikasyon zamanının çalışmamızın sakrifikasyon zamanından 3 hafta erken olmasından dolayı ve maturasyon-tüketim sürecinin zamana bağlı olarak gerçekleşmesindedir (26). Radyasyon uygulandıktan sonra germ hücrelerinden geriye kök hücreler, spermatositler ve spermatidler hayatta kalır. Spermatosit ve spermatidler de maturasyon ile tükenir. Normalde mitotik aktivitesi olmayan kök hücreler, hücre tüketimini takiben çoğalmaya ve seminifer epitelini tekrardan oluşturmaya başlar (25, 27).

Husein ve ark. (28), radyasyonun üreme sistemi üzerindeki ciddi hasarlayıcı etkisini wistar albino sıçanlara tüm vücut 8 Gy radyasyon uyguladıkları çalışmalarında ortaya koymuşlardır. Radyoterapiden 48 saat sonra denekleri sakrifiye ettiklerinde, spermatogenetik seri hücrelerinin hasarlandığını, özellikle spermatositler ve spermatidlerin azaldığını, spermatozoaların da tamamen tükendiğini gözlemlemişlerdir. Seminifer tübüllerin çoğunda spermatogenetik seri hücrelerin düzensiz nükleuslara sahip olduğu ve sitoplazmalarında asitofilik vakaollerin bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Sertoli ve Leydig hücrelerinin sayılarında ciddi azalma ile birlikte testis ağırlıkları ve

seminifer epitel yüksekliklerinde de anlamlı bir şekilde düşüş yaşandığını tespit etmişlerdir (28). Sharma ve ark. (29), yaptıkları bir çalışmada Swiss albino farelere 7,5 Gy gama radyasyonu uygulamışlar ve testisleri histopatolojik olarak incelemişlerdir. İlk olarak, radyasyon alan deneklerin seminifer tübül çaplarında anlamlı bir azalış olduğunu tespit etmişlerdir. Farelerin testislerinin ışık mikroskopisinde; tahrip olmuş tübüller, epitelde pul pul dökülmeler, tübüller arası ödem, nükleus parçalanmaları, piknotik çekirdekler, nekrotik hücreler ve degranuler sitoplazmalar gözlemlenmiştir. Yine bu çalışmalarında infertilitenin önemli bir tıbbi ve sosyal sorun olduğunu, fitokimyasal ajanların radyasyondan koruyucu etkilerini kullanarak testiküler germ hücrelerini radyasyondan korumanın mümkün olabileceğini ileri sürmüşlerdir (29). Çalışmamızda da literatürdeki verilere uyumlu olarak radyasyon alan gruplardaki deneklerin testis ağırlıklarında, seminifer tübül çaplarında ve germinal epitel yüksekliklerinde, Kontrol ve Curcumin gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

Curcuminin antioksidan ve radyoprotektör özelliklerinin araştırıldığı pek çok deneysel model kurgulanmış ve pek çok çalışma yapılmıştır (30, 31). Sharaf ve ark. (32), çalışmalarında albino sıçanların testislerine 3 gün ardı ardına yarım saat boyunca 900 joule lük ultraviyole C ışını uygulamışlardır ve curcuminin farklı dozlardaki koruyuculuğunu araştırmışlardır. 4 ayrı gruba 3 gün ardı ardına ultraviyole C ışını verdikten sonra tedaviye başlamışlardır. Gruptan ilk olanı kontrol olarak tutulmuştur. Diğer 3 gruba ise sırasıyla 5 mg/kg, 25 mg/kg ve 50 mg/kg curcumin 4 hafta boyunca uygulanmıştır. Deneyin sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiş ve yapılan histopatolojik incelemeler neticesinde 5mg/kg curcumin tedavili ultraviyole verilen grupta birçok seminifer tübül normal olarak saptanmıştır. Bununla birlikte bazı bölümlerindeki intersitisyel bağ doku alanlarında vakouller ve kimi Sertoli hücreleri arasında açıklıklar görülmüştür. Genel görüntüsü kontrol grubuna benzeyen seminifer tübüller bu grupta izlenmiştir. Buna karşın; 25 mg/kg ve 50 mg/kg curcumin tedavili sıçanlarda; spermatogenetik seri hücreleri arasındaki boşlukların daha fazla olduğu, spermatositlerin normal morfolojik görünümünden yoksun olduğu ve spermatogenetik hücrelerde tükenmeler olduğu gözlenmiştir. 50 mg/kg curcumin teda-

vili grupta bunlara ilave olarak, bazal laminada kalınlaşmalar ile spermatogenetik seri hücrelerde pul pul dökülmeler ve düzensiz yerleşimli seri hücreler gözlenmiştir. Bu çalışmada 5 mg/kg curcumin dozunun ultraviyole ışınlarına karşı iyi koruma sağladığı, buna karşın yüksek dozlarda uygulanan curcuminin düşük doz kadar iyi koruyucu etki göstermediği bildirilmiştir (32). Buradan curcumin gibi kullanılan koruyucu-iyileştirici ajanların dozu kadar, toksik ajanın dozunun da hasarın engellenmesinde ya da onarılmasında ne kadar önemli olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda uyguladığımız 100 mg/kg curcumin dozu çeşitli radyasyon çalışmalarından yararlanılarak seçilmiş olup, skrotal radyoterapide uyguladığımız dozda curcuminin istatistiksel olarak anlamlı bir koruma sağlamadığı tespit edilmiştir. Gerek morfometrik ölçümlerle birlikte testis ağırlıklarında, gerekse spermatogenezi değerlendirdiğimiz Johnsen skorlamasında radyasyon grubuna kıyasla kısmen olumlu veriler elde edilmiş olsa da, fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır.

Son yıllarda yoğun bir şekilde çalışılan, erkek fertilitésinin etiolojisinde önemli bir rol oynayan, DNA hasarına karşı oluşan PARP-1 immünoreaktivitesi de değerlendirilmiştir.

Son yıllarda PARP-1 enziminin erkek germ hücrelerinin farklılanmasında anahtar rol oynadığı belirtilmiştir (33). PARP oksidatif stres ile indüklenmiş erkek üreme rahatsızlıklarında yüksek aktivite gösterir. İnsan germ hücrelerindeki PARP-1 çalışmaları son yıllarda önem kazanmıştır. PARP üzerindeki çalışmalar çoğunlukla kemirgenler üzerinde yapılmıştır ve bu çalışmaların çoğunda PARP in spermatogonyum ve pakiten nükleuslu spermatositlerde lokalize olduğu bildirilmiştir (34). Bizde immünohistokimyasal yöntemle deney gruplarımızda PARP-1 ekspresyonunu H-skorlama ile değerlendirirken, spermatogonyumlardaki lokalizasyonu ve boyanma şiddetlerini göz önünde bulundurduk. İkili kıyaslamalarda, Kontrol ve Curcumin grubu arasında, Radyasyon ve Radyasyon+Curcumin grubu arasında H-skorun anlamlı bir farklılık göstermediğini saptadık. Radyasyon uygulanan gruplar ile diğer gruplar kıyaslandığında, radyasyona bağlı olarak H-skorun anlamlı ($p<0.001$) düzeyde artmış olduğunu gözlemledik. Bu bulguların radyasyona

bağlı meydana gelen direkt DNA ve indirekt serbest radikal aracılı hücrel hasarın şiddetini açıkça ortaya koyduğunu düşünmekteyiz. Spermatojonyumların PARP-1 enzim aktivitesinin yüksek olmasının DNA yapısının korunmasında oldukça önemli olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (35). Curcuminin profilaktik kullanımı da PARP-1 immünoreaktivitesi açısından tedavisiz gruba kıyasla anlamlı bir fark yaratmamıştır. Radyasyon+Curcumin grubunda yer alan deneklerimizin gerek genel morfolojik bulguları gerekse histomorfometrik ve histopatolojik bulguları, kullandığımız dozda beklenen koruma ve iyileşmenin ortaya çıkmadığını gözler önüne sermektedir.

Oksidan-antioksidan dengenin bozulmasına yol açan çeşitli deneysel modellemelerde de PARP-1 immünoreaktivitesinin ortaya çıkan serbest radikaller nedeniyle artış gösterdiği ispatlanmıştır. Tekcanve ark. (36), varikoselle indükledikleri testis hasarında PARP-1 immünoreaktivitesinin oksidatif stresle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bu deney modelinde PARP yolaklarını incelemişlerdir. İmmün boyamalarda varikoselli sıçanlarda seminifer tübüllerdeki PARP ve PARP-1 in spermatojonyum ve primer spermatozoidlerdeki lokasyonunda sham ve kontrol grubuna göre güçlü boyanma olduğunu göstermişlerdir. Western blotlama yöntemi kullanılarak varikoselli sıçanlarda yüksek PARP aktivitesi olduğu kanıtlanmış olup PARP bandı yanında apoptotik bantlara da rastlanmıştır (36).

Maymon ve ark. (37), çalışmalarında PARP ve PARP-1 aktivasyonunun ağırlıklı olarak germ hücrelerinde olduğunu ve testislerdeki somatik hücrelerde lokalize olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar farklı spermatojenez evrelerinde PARP'ın rolünü incelemişler ve PARP ekspresyonunun uzayan spermatozoidlerde belirgin olarak görülmesinin, PARP'ın kromatin modellenmesi ve spermatozoid nükleer yoğunluğu ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (37). Eğer radyoterapi sırasında germ hücrelerinde radyasyonun tahrip edici etkisini önleme yeteneğine sahip hücre koruyucu etkili bir ajan kullanılabilirse, radyasyonun azospermi ve infertilite gibi üreme sağlığı üzerindeki etkileri önlenabilir ve radyoterapi alan genç erkek hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etki sağlanabilir.

Bu bağlamda koruyucu olabileceğini düşündüğümüz,

ancak kullandığımız dozda etkin bir koruma ve iyileşme sağlayamayan, curcuminin yeni planlanacak doz kontrollü çalışmalar ile radyoprotektif etkin dozunun araştırılmasına ihtiyaç olduğunu, optimum terapötik dozun saptanması ile kliniğe katkı sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Teşekkür

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2012-42-00-03).

Kaynaklar

1. Coşkun Ö. İyonize radyasyonun biyolojik etkileri. SDU Technical Sciences Vocational School 2011; 1(2): 13-17.
2. Eker L, Acar AO, Demirkan N. Hastaların radyasyon üzerindeki bilgi düzeyleri. MYO-OS 2010- Ulusal Meslek Yüksekokulları Öğrenci Sempozyumu, Düzce. 2010; 21-22.
3. Take G, Erdogan D, Helvacioğlu F, Göktas G, Özbey G, Uluoğlu C, Yücel B, Güney Y, Hicsonmez A, Özkan S. Effect of melatonin and time of administration on irradiation induced damage to rat testes. Braz J Med Biol Res 2009; 42: 621-628.
4. Karakoyun Ö, Aras A, Tuğan D, Hekimgil M, Yalman D, Esassolak M, Haydaroğlu A. The relationship between radiation-induced apoptosis in rat germ cells and amifosine. T Klin J Med Sci 2004;24: 142-146.
5. Zhang Z, Shao S, Meistrich ML. The radiation induced block in spermatogonial differentiation is due to damage to the somatic environment, not the germ cells. J. Cell. Physiol 2007; 211(1): 149-158.
6. Oakberg EF. Sensitivity and time of degeneration of spermatogenic cells irradiated in various stages of maturation in the mouse. Rad Res 1955; 2: 369-391.
7. Aslam I, Fishel S, Moore H, Dowell K, Thornton S. Fertility preservation of boys undergoing anti-cancer therapy: a review of the existing situation and prospects for the future. Hum Reprod 2000; 15(10): 2154-2159.
8. Akpolat M, Topçu Tarladaçalışır Y, Uz YH, Sapmaz Metin M, Kızılay G. Kansere tedavisinde curcuminin yeri. Yeni Tıp Dergisi 2010; 27: 142-147.

9. Kanter M, Topçu Tarladaçalışır Y, Akpolat M, Mercantepe T. Gamma radyasyona bağlı oluşan jejunum mukoza hasarına karşı curcumin ve amifostinin koruyucu etkilerinin incelenmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2008; 6(3): 128-135.
10. Akpolat M, Kanter M, Uzal MC. Protective effects of curcumin against gamma radiation-induced ileal mucosal damage. *Arch Toxicol* 2009; 83(6): 609-617.
11. Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A review of therapeutic effects of curcumin. *Curr Pharm Des* 2013; 19(11): 2032-2046.
12. Çimen Özgen S, Dökmeci D, Akpolat M, Karadağ ÇH, Gündüz Ö, Erbaş H, Benian Ö, Uzal C, Turan FN. The Protective Effect of Curcumin on Ionizing Radiation-induced Cataractogenesis in Rats. *Balkan Med J* 2012; 29: 358-363.
13. Topçu-Tarladaçalışır Y, Akpolat M, Uz YH, Kızılay G, Sapmaz-Metin M, Cerkezkayabekir A, Kurt-Omurlu I. Effects of Curcumin on Apoptosis and Oxidoinflammatory Regulation in Rat Model of Acetic Acid-induced Colitis: Role of JNK and p38 MAPK. *Journal of Medicinal Food* 2013; 16(4): 296-305.
14. Schreiber V, Ame JC, Dolle P. Poly(ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is required for efficient base excision DNA repair in association with 78PARP-1 and XRCC1. *J Biol Chem* 2002; 277(25): 23028-23036.
15. Meyer-Ficca ML, Meyer RG, Jacobson EL, Jacobson MK. Poly(ADP-ribose) polymerases: managing genome stability. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(5): 920-926.
16. Rooij DG, Kant HJ, Dol R, Wagemaker G, van Buul PP, van Duijn-Goedhart A, de Jong FH, Broerse JJ. Long term effects of irradiation before adulthood on reproductive function in the male Rhesus monkey. *Biol Reprod* 2002; 66(2): 486-494.
17. Johnsen SG. Testicular biopsy score count- a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results of 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970; 1(1): 2-25.
18. Akbal C, Tanıdır Y, Turkeri L. Testis kanseri ve infertilite. *Üroonkoloji Bülteni* 2006; 4: 8-11.
19. Ojala M, Suomalainen L, Pentikäinen MO, Kovanen P, Tenhunen M, Erkkilä K, Toppari J, Dunkel L. Protection from radiation-induced male germ cell loss by Sphingosine-1-Phosphate. *Biol Reprod* 2003; 70(3): 759-767.
20. Schally AV, Paz-Bouza JI, Schlosser JV, Karashima T, Debeljuk L, Gandle B, Sampson M. Protective effects of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone against x-radiation-induced testicular damage in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1987; 84(3): 851-855.
21. Makker K, Agarwal A, Sharma R. Oxidative stress and male infertility. *Indian J Med Res* 2009; 129(4): 357-367.
22. Sebastiaa N, Montorob A, Montoroa A, Almonacidb M, Villaescusab JI, C. Jose, Suchc E, Sillac MA, Sorianoa JM, Assessment in vitro of radioprotective efficacy of curcumin and resveratrol. *Radiat Meas* 2011; 46(9): 962-966.
23. Noorafshan A, Karbalay Doust S, Valizadeh A, Aliabadi E, Mirkhani H. Ameliorative effects of curcumin on the seminiferous epithelium in metronidazole-treated mice: a stereological study. *Toxicol Pathol* 2010; 38(3): 366-371.
24. Shetty G, Wilson G, Hardy MP, Niu E, Huhtaniemi I, Meistrich ML. Inhibition of recovery of spermatogenesis in irradiated rats by different androgens. *Endocrinology* 2002; 143(9): 3385-3396.
25. Meistrich ML, Kangasniemi M. Hormone treatment after irradiation stimulates recovery of rat spermatogenesis from surviving spermatogonia. *J Androl* 1997; 18(1): 80-87.
26. Nalca Andrieu M, Kurtman MC, Hicsonmez A, Özbilgin K, Eser E, Erdemli E. In vivo study to evaluate the protective effects of amifostine on radiation-induced damage of testis tissue. *Oncology* 2005; 69(1): 44-51.
27. Peltola V, Parvinen M, Huhtaniemi I, Kulmala J, Ahotupa M. Comparison of effects of 0.5 and 3.0 Gy X-irradiation on lipid peroxidation and antioxidant enzyme function in rat testis and liver. *J Androl* 1993; 14(4): 267-274.
28. Hussein MR, Abu-Dief EE, Abou El-Ghait A, Adly MA, Abdelraheem MH. Morphological evaluation of the radioprotective effects of melatonin against x-ray-induced early and acute testis damage in Albino rats: animal model. *Int J Exp Pathol* 2006; 87(3): 237-250.
29. Sharma P, Singh R. Protective role of curcumin on lindane induced reproductive toxicity in male Wis-

- tar rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 2010; 84(4): 378-384.
30. Inano H, Onoda M, Inafuku N, Kubota M, Kamada Y, Osawa T, Kobayashi H, Wakabayashi K. Potent preventive action of curcumin on radiation-induced initiation of mammary tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis* 2000; 21(10):1835-1841.
31. Kanter M, Aktas C, Erboğa M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol. Nutr. Food Res* 2012; 56:1-8.
32. Sharaf HA, Morsy FA, Shaffie NM, El-Shennawy ATM. Histological and histochemical study on the protective effect of curcumin on ultraviolet irradiation induced testicular damage in albino rats. *J Cytol Histol* 2012; 3: 6.
33. Celik-Ozenci C, Tasatargil A, Tekcan M, Sati L, Gungor E, Isbir M, Demir R. Effects of abamectin exposure on male fertility in rats: potential role of oxidative stress-mediated poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 61(3):310-317.
34. Di Meglio S, Denegri M, Vallefuoco S, Tramontano F, Scovassi AI, Quesada P. Poly(ADPR) polymerase-1 and poly(ADPR) glycohydrolase level and distribution in differentiating rat germinal cells. *Mol Cell Biochem* 2003; 248(1-2):85-91.
35. Tramontano F, Di Meglio S, Quesada P. Co-localization of poly(ADPR)polymerase 1 (PARP-1) poly(ADPR) polymerase 2 (PARP-2) and related proteins in rat testis nuclear matrix defined by chemical cross-linking. *J Cell Biochem* 2005; 94(1):58-66.
36. Tekcan M, Koksall IT, Tasatargil A, Kutlu O, Gungor E, Celik-Ozenci C. Potential role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of experimental left varicocele. *J Androl* 2012; 33(1):122-132.
37. Maymon BB, Cohen-Armon M, Yavetz H, Yogeve L, Lifschitz-Mercer B, Kleiman SE, Botchan A, Hauser R, Paz G. Role of poly(ADP ribosyl)ation during human spermatogenesis. *Fertil Steril* 2006; 86(5):1402-1407.

Detection of Anti-HLA Antibodies Produced After Transplantation in Renal Transplants and Evaluation of Its Association with the Other Parameters

Böbrek Nakli Olan Hastalarda Nakil Sonrasında Oluşan Anti-HLA Antikorlarının Saptanması ve Çeşitli Parametrelerle İlişkinin Değerlendirilmesi

Öz

*,** Aslı Özkızılcık Koçyiğit
*,** İbrahim Pirim
*,** Tülay Kılıçaslan Ayna
*,** Mustafa Soyöz

* İzmir Katip Celebi
University Faculty of
Science Medical Biology
and Genetics Department,
İzmir-TURKEY

** İzmir Tepecik Education
and Research Hospital
Tissue Typing Laboratory,
İzmir

Amaç: Bu çalışmada İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kavra veya canlı donörden böbrek nakli olmuş hastaların nakil sonrasında periyodik olarak toplanan serum örneklerinde grefte karşı gelişen immünolojik cevabın ve ilgili faktörlerle arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** 31 hasta serumunun anti-HLA antikor tarama ve tanımlama testleri flow sitometrik yöntemle yapılmıştır. Bu serum örnekleri, hastanemizde nakilden sonra periyodik olarak (1. gün, 1. hafta, 2. hafta, 4. hafta, 12. hafta, 24. hafta ve 52. hafta) toplanmıştır. Bütün örneklerle tarama testi yapılırken, sadece PRA pozitif olan serum örneklerine anti-HLA antikor tipini belirlemek amacıyla tanımlama testi uygulanmıştır. Bütün prosedürler üretici firmanın talimatlarına göre yapılmıştır. Diğer parametreler Pearson korelasyon testiyle istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Nakilden sonra 52. haftadan sonra hastaların sırasıyla %12,9 ile %6,45'i anti-HLA sınıf I ve II antikorları bakımından pozitif bulunmuştur. Hastalarda 1. gün, 1., 2., ve 4. haftalarda mismatch antijenlere karşı antikor oluşumu gözlenmemiştir. Bir hastada antikorlar 12. haftadan itibaren oluşmuştur. Yapılan korelasyon analizlerinde hastaların nakil sonrası son kreatinin değerleriyle donör yaşları ve GFR değerleriyle hasta yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$). Nakil sonrasında de novo antikor üreten hastaların kreatinin değerleriyle antikor üretimi arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). **Sonuç:** Nakil öncesinde kan transfüzyonu olan bir hastada 12. haftada anti-HLA antikoru oluştuğu görülmüştür. 5 hastada 24. haftadan sonra antikor oluşmuştur. Dolayısıyla nakil sonrası 12. haftadan itibaren rutinde yapılacak anti-HLA antikoru tarama testleri tedavi protokolü için önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, doku uyumu, HLA

Abstract

Object: The purpose of the study was to evaluate the immunological response to graft and its association with related factors in the sera samples collected periodically from patients transplanted from deceased or alive donors in İzmir Tepecik Education and Research Hospital. **Material and Method:** Anti-HLA antibody screening and identification tests of 31 patient sera samples were tested by flow cytometric method. The sera samples were collected periodically (1st day, 1st week, 2nd week, 4th week, 12th week, 24th week and 52nd week) after transplantations in our hospital. After the screening

Yazışma Adresi:

Aslı Özkızılcık Koçyiğit
Gaziler Cad. No:468 İzmir Tepecik
Education and Research Hospital
Tissue Typing Laboratory, A bloc,
Yenisehir/Konak İzmir-TURKEY

e-mail: asli.ozkizilcik@gmail.com
Tel: 05557207586

of all samples, anti-HLA antibodies of PRA positive samples were identified. All of procedures were performed according to the manufacturer's instructions. The other parameters were statistically evaluated by Pearson correlation test. **Results:** Of the patients, 12.9% and 6.45% were only class I and only class II positive in the post-transplant 52nd week, respectively. The patients were not positive for class I and II antibodies at the same time. It was observed that the patients did not produce donor specific antibodies on the 1st day, 1st, 2nd, and 4th week after transplantation. The antibodies were produced after the 12th week in a patient. There were statistically significant correlations between last creatinine levels-donor ages and GFR values-patient ages ($p < 0.001$, $p < 0.01$, respectively), whereas there was no significant association between antibody production and creatinine levels. **Conclusion:** It was observed that anti-HLA antibodies were produced after 12th week in a patient with pre-transplant blood transfusion. The antibodies were produced in 24th week in five patients. Therefore, anti-HLA antibody screening tests to be performed on the 12th week after transplantation may be important for the treatment protocol.

Keywords: Kidney transplantation, histocompatibility, HLA

Introduction

The significance of anti-human leukocyte (anti-HLA) antibodies in renal transplantation has been known for more than four decades. These antibodies may be produced due to pregnancy, blood transfusions, and previous transplantations. However, recent studies have revealed that donor specific anti-HLA antibodies do not always prevent organ transplantation, and therefore, it is very important to understand the subtypes of anti-HLA antibodies and their activity. Anti-HLA immunoglobulin G (IgG) antibodies produced after transplantation may lead to hyperacute, acute, and chronic rejections via a number of mechanisms including complement cascade activation and immune cell migration to allograft (1,2). Humoral immune response is occurred in a pathway in which a number of antibodies including anti-HLA antibodies mediate. It has been known that HLA-specific alloantibodies produced after kidney transplantation lead to allograft dysfunction and failure (3). Evaluation of kidney transplants is very important to prevent graft failures.

Recently, solid phase based techniques such as flow cytometer and Luminex technologies have been used in order to identify the antibodies before and after transplantation (4,5). Bead based techniques are revealed as more sensitive and specific tests. Pre- and post-transplantation PRA screening and identification tests can be performed by using flow cytometric methods (6).

In this study, it was aimed to evaluate the periodically collected sera of the kidney patients who were transplanted from alive or deceased donor in Izmir Tepecik Education and Research Hospital in order to determine de novo produced anti-HLA antibodies and to assess mismatch HLA antigenicity inducing anti-HLA antibody production in early stage of post-transplantation. In addition, we looked for the factors that could be affected by post-transplant antibody production.

Material and Methods

In this study, patients with negative pre-transplant PRA and donor specific antibody (DSA) who were kidney transplanted and whose sera samples were collected regularly were included. The patients who did not give blood samples on the periodical times regularly were excluded. The patients were followed up to 12 months after kidney transplantation from alive or deceased donor in 2012-2014. After transplantation, sera of these patients were collected periodically (1st day, 1st week, 2nd week, 4th week, 12th week, 24th week and 52nd week). All of the samples were collected in our hospital. The samples were screened for PRA by flow cytometric method. Positive sera were also tested by flow cytometric PRA identification test in order to determine the specificity of anti-HLA antibodies.

FlowPRA Screening Kit (OneLambda, Hannover, Germany) and FlowPRA Class I and II Identification Kits (OneLambda, Hannover, Germany) were used for flow cytometric PRA screening and identification methods, respectively (3,16). Protocols were performed according to manufacturer's instructions. The screening and identification methods were performed similarly. Firstly, the sera samples, including negative and positive control sera, were incubated with screening/identification beads for 30 minutes at room temperature. Subsequently, two washing steps were performed using 1 ml 1X Wash Buffer. After washing step, the bead/serum mixture were incubated with secondary antibody (anti-human IgG-FITC, 100X), whi-

ch was present in the commercial kit, for 30 minutes in the dark at room temperature. After two washing steps, 300 µl wash buffer was added into the tubes. All of the tests were analyzed by FacsCalibur Flow Cytometer (BD Biosciences, CA,US) instrument.

Calculation of Glomerular Filtration Rate

Glomerular Filtration Rates (GFRs) of the patients were calculated according to aMDRD (abbreviated Modification of Diet in Renal Disease) with 4 variables [$aMDRD = 175 \times (\text{serum creatinine})^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times (0,742, \text{if female})$] (7).

Statistical analysis

All of the statistical analyses were performed by using Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 21.0 (SPSS 21.0 Inc, Chicago, USA) Software program for Windows 10. Correlations between post-transplant creatinine levels-donor ages, GFR values-patient ages, and post-transplant creatinine level-de novo antibody production were analyzed by Pearson correlation test. p values <0.05 were accepted as significant.

This study was conducted by Ethical Committee of Izmir Katip Celebi University Faculty of Medicine (No. 249, 10.12.2013). Informed consent forms were obtained from patients. This study was performed in accordance with Helsinki Declaration 2008 Principles (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

Results

In this study, totally 31 patients who were kidney transplanted from alive (54.8%, n:17) or deceased donor (45.2%, n:14) in Izmir Tepecik Education and Research Hospital were included. The mean age of patients and donors were 37.9 ± 14.7 and 45.8 ± 17.3 , respectively. Of the patients, 22.6% (n=7) were female and 77.4% (n=24) male. While 51.6% of the patients were preemptive, 45.2% and 3.2% of the patients received hemodialysis and peritoneal dialysis treatments, respectively (Table 1).

Of the patients, 45.2% (n=14) and 54.8% (n=17) were transplanted from deceased and alive donor, respectively (alive donors: 29.4% (n=5) siblings, 23.5% (n=4) mothers, 23.5% (n=4) fathers, 11.8% (n=2) spouses and 11.8% (n=2) other [son and cousin]). Of the patients, 41.9% (n=13) had blood transfusion,

9.7% (n=3) had pregnancy, 3.2% (n=1) had previous transplantation and blood transfusion, and 45.2% (n=14) had no alloimmunizations.

All of the patients were PRA negative before transplantation. Of the sera samples obtained in post-transplant 52nd week, 12.9% (n=4) were only PRA class I positive, 6.4% (n=2) were only class II positive, 87.1% (n=27) were PRA class I negative, and 93.5% (n=29) were PRA class II negative. There was no PRA class I and II positive serum. Of the patients, 80.6% (n=25) were PRA negative. There was no proinflammatory event in which immunosuppression protocol were changed (Table 2).

It was determined that 3 of 4 HLA class I positive patients became positive in 24th week after transplantation, while one patient became positive in 12th week after transplantation (Figure 1). One of HLA class II positive patients became positive in 24th week after transplantation (Figure 2). Thus, the antibodies were mostly produced 24 weeks after transplantation. However, the results could not be evaluated statistically because patient number was lower than five. Graft rejection episode was not observed in our patients.

The highest HLA compatibility was haploidentical (1A1B1DR) in transplantations from alive donors (41.8%; n=7), while 1B1DR, 1B2DR, and 1A1B1DR compatibilities were the most frequently observed compatibilities in transplantations from deceased donors (28.6%; n=4). There was a significant correlation between the last post-transplant creatinine levels of patients and donor ages ($r = .644, p < 0.001$).

The patients were divided into 4 groups according to their ages: 0-18 ages (n=3), 19-40 ages (n=19), 41-60 ages (n=7), and 61-80 ages (n=2). The highest GFR was observed in 0-18 ages, while the lowest GFR was observed in 41-60 ages. In this study, estimated GFR of patients were approximately 62.4 ± 27.5 (ml/min/1.73m²), and mean creatinine levels were 1.4 ± 0.5 (mg/dL). There was a statistically significant association between GFR and patient ages ($r = -.584, p < 0.01$). Creatinine levels were also analyzed in six patients with de novo antibodies. The relation was not significant ($r = .145, p > 0.05$) and this may be due to small number of patients. There was no significant association between PRA results and creatinine levels of the patients ($p > 0.05$).

Table 1 Demographic and clinic characteristics of patients and donors.

Patient ID	Birth of patient	Blood type of patient	Gender	Dialysis type	Alloimmunization	Donor	Birth of donor	Blood type of donor
TH-1	2007	O Rh (+)	M	PD	Blood transfusion	D-1	2008	O Rh (+)
TH-2	1976	B Rh (+)	M	Preemptive	NA	D-2	1952	B Rh (+)
TH-3	1976	A Rh (+)	M	Preemptive	Blood transfusion	D-3	1981	A Rh (-)
TH-4	1992	A Rh (+)	F	Preemptive	Blood Transfusion and previous transplantation	D-4	1973	O Rh (+)
TH-5	1953	A Rh (+)	M	Preemptive	NA	D-5	1954	A Rh (+)
TH-6	1955	O Rh (+)	M	Preemptive	NA	D-6	1937	O Rh (+)
TH-7	1981	O Rh (+)	M	Preemptive	Blood transfusion	D-7	1937	O Rh (+)
TH-8	1955	AB Rh (-)	M	HD	Blood transfusion	D-8	1969	AB Rh(+)
TH-9	1963	B Rh (+)	F	HD	Blood transfusion	D-9	1959	B Rh (+)
TH-10	1990	AB Rh (+)	M	Preemptive	Blood transfusion	D-10	1963	AB Rh (+)
TH-11	1994	A Rh(+)	M	Preemptive	NA	D-11	1967	O Rh (+)
TH-12	1986	O Rh (+)	M	Preemptive	NA	D-12	1958	O Rh (+)
TH-13	1985	A Rh(+)	F	Preemptive	NA	D-13	1957	O Rh (+)
TH-14	1977	B Rh (+)	F	Preemptive	Blood transfusion	D-14	1985	B Rh (+)
TH-15	1997	A Rh (+)	M	HD	NA	D-15	2000	A Rh (-)
TH-16	1969	B Rh (+)	M	HD	NA	D-16	1969	B Rh (+)
TH-17	1985	B Rh (+)	M	Preemptive	Blood transfusion	D-17	1989	O Rh (+)
TH-18	1990	A Rh (-)	M	HD	NA	D-18	1989	A Rh (+)
TH-19	1979	AB Rh(+)	M	Preemptive	Blood transfusion	D-19	1966	AB Rh(+)
TH-20	1952	O Rh (+)	F	HD	Pregnancy and curettage	D-20	1950	O Rh (+)
TH-21	1981	A Rh(+)	M	HD	Blood transfusion	D-21	1978	O Rh (+)
TH-22	1974	AB Rh(-)	M	Preemptive	Blood transfusion	D-22	1983	A Rh (+)
TH-23	1977	B Rh (+)	F	HD	Pregnancy	D-23	1972	O Rh (+)
TH-24	1989	O Rh (+)	M	Preemptive	NA	D-24	1992	O Rh (+)
TH-25	1994	A Rh (+)	M	HD	Blood transfusion	D-25	1965	A Rh(+)
TH-26	1959	O Rh (+)	F	Preemptive	Pregnancy	D-26	1984	O Rh (+)
TH-27	2000	O Rh (+)	M	HD	Blood transfusion	D-27	1972	O Rh (+)
TH-28	1987	A Rh (+)	M	HD	NA	D-28	1964	A Rh (+)
TH-29	1988	A Rh (+)	M	HD	NA	D-29	1955	A Rh (+)
TH-30	1961	A Rh (+)	M	HD	NA	D-30	1943	A Rh (+)
TH-31	1978	O Rh (+)	M	Preemptive	NA	D-31	1973	O Rh (+)

TH: A code for patient, M: Male, F: female, PD: Peritoneal dialysis, HD: Hemodialysis, NA: No Alloimmunization

Table 2 PRA test results, specificity of anti-HLA antibodies, and clinical features of patients after transplantation.

Patient ID	FC-PRA Screening ^a		FC-PRA Identification ^a		Immunosuppressive therapy	The last creatinine (mg/dl)	HLA type of patient	HLA type of donor	HLA mismatches	Donor type
	CI	CII	CI	CII						
TH-1	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	0.7	A*02, A*03, B*35, B*35, DRB1*01, DRB1*11	A*02, A*23, B*35, B*50, DRB1*03, DRB1*11	1A 1B 1DR	deceased
TH-2	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.5	A*23, A*31, B*38, B*49, DRB1*01, DRB1*04	A*31, A*32, B*38, B*55, DRB1*04, DRB1*14	1A 1B 1DR	father
TH-3	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Cyclosporine A	1.2	A*11, A*24, B*35, B*38, DRB1*04, DRB1*14	A*02, A*02, B*15, B*35, DRB1*04, DRB1*14	2A 1B	deceased
TH-4	POS	NEG	%6 A23	NEG	Mycophenolate natrium Prednisolone Tacrolimus	0.8	A*11, A*68, B*08, B*51, DRB1*03, DRB1*13	A*32, A*68, B*08, B*35, DRB1*03, DRB1*15	1A 1B 1DR	mother
TH-5	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.4	A*03, A*11, B*35, B*51, DRB1*01, DRB1*07	A*24, A*26, B*18, B*18, DRB1*04, DRB1*14	2A 2B 2DR	spouse
TH-6	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	3.3	A*02, A*26, B*39, B*52, DRB1*15, DRB1*16	A*24, A*30, B*27, B*39, DRB1*15, DRB1*16	2A 1B	deceased
TH-7	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	2.1	A*02, A*31, B*44, B*60, DRB1*15, DRB1*15	A*24, A*30, B*27, B*39, DRB1*15, DRB1*16	2A 2B 1DR	deceased
TH-8	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.2	A*01, A*23, B*07, B*35, DRB1*11, DRB1*15	A*02, A*02, B*35, B*35, DRB1*11, DRB1*11	2A 1B 1DR	deceased
TH-9	POS	NEG	%6 B46, B62	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Sirolimus	1.5	A*24, A*31, B*35, B*38, DRB1*11	A*03, A*24, B*18, B*35, DRB1*11, DRB1*11	1A 1B 1DR	deceased
TH-10	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate natrium Everolimus Prednisolone	1.9	A2, A24, B51, DRB1*11, DRB1*14	A2, A26, B35, B51, DR11, DR4	1A 1B 1DR	deceased
TH-11	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate natrium Prednisolone Tacrolimus	1.7	A*03, A*24, B*07, B*35, DRB1*11, DRB1*15	A*01, A*03, B*07, B*08, DRB1*03, DRB1*15	1A 1B 1DR	mother
TH-12	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Sirolimus	1.6	A*01, A*03, B*35, B*40, DRB1*04, DRB1*11	A*03, A*26, B*35, B*38, DRB1*04, DRB1*15	1A 1B 1DR	mother
TH-13	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate natrium Prednisolone Tacrolimus	1.1	A*03, A*68, B*08, B*44, DRB1*03, DRB1*04	A*03, A*26, B*08, B*08, DRB1*03, DRB1*03	1A 1B 1DR	father
TH-14	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Cyclosporine A	0.9	A*23, A*29, B*44, B*52, DRB1*11, DRB1*15	A*24, A*24, B*18, B*35, DRB1*11, DRB1*15	2A 2B	deceased
TH-15	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1	A1, A3, B35, DRB1*04, DRB1*04	A*03, A*26, B*35, B*50, DRB1*04, DRB1*15	1A 1B 1DR	deceased
TH-16	POS	NEG	%6 B8	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.3	A11, A28, B35, DRB1*01, DRB1*14	A*23, A*24, B*40, B*49, DRB1*11, DRB1*14	2A 2B 1DR	deceased
TH-17	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate natrium Prednisolone Tacrolimus	1.4	A*02, A*33, B*44, B*04, DRB1*13, DRB1*16	A*26, A*31, B*07, B*27, DRB1*01, DRB1*15	2A 2B 2DR	sibling
TH-18	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.1	A*02, A*24, B*41, B*51, DRB1*03, DRB1*08	A*29, A*30, B*07, B*51, DRB1*08, DRB1*13	2A 1B 1DR	deceased
TH-19	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate natrium Prednisolone Tacrolimus	2.1	A*11, A*11, B*51, B*55, DRB1*11, DRB1*13	A*02, A*30, B*18, B*51, DRB1*11, DRB1*13	2A 1B	deceased
TH-20	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.2	A*02, A*24, B*07, B*35, DRB1*11, DRB1*15	A*02, A*24, B*07, B*35, DRB1*11, DRB1*15	No Mismatch	sibling
TH-21	NEG	POS	NEG	%27 DQ2	Mycophenolate natrium Prednisolone Tacrolimus	1.2	A*29, A*68, B*35, B*42, DRB1*03, DRB1*14	A*03, A*03, B*07, B*35, DRB1*01, DRB1*15	2A 1B 2DR	sibling
TH-22	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.2	A*24, A*29, B*13, B*35, DRB1*04, DRB1*07	A*24, A*29, B*13, B*51, DRB1*04, DRB1*07	1B	cousin
TH-23	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	0.9	A*02, A*26, B*38, B*52, DRB1*14, DRB1*15	A*33, A*66, B*14, B*52, DRB1*01, DRB1*15	2A 1B 1DR	spouse
TH-24	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate natrium Everolimus Prednisolone	1.1	A*30, A*68, B*13, B*51, DRB1*07, DRB1*13	A*30, A*68, B*13, B*51, DRB1*07, DRB1*13, DQB1*02, DQB1*06	No Mismatch	sibling
TH-25	POS	NEG	%12 A23, A24	NEG	Mycophenolate natrium Prednisolone Cyclosporine A	1	A*03, A*26, B*08, B*38, DRB1*03, DRB1*07	A*01, A*03, B*08, B*37, DRB1*03, DRB1*15	1A 1B 1DR	father
TH-26	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Cyclosporine A	1	A*24, A*32, B*18, B*52, DRB1*03, DRB1*15	A*03, A*24, B*47, B*52, DRB1*07, DRB1*15	1A 1B 1DR	son
TH-27	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate natrium Prednisolone Tacrolimus	1.6	A*02, A*24, B*35, B*41, DRB1*14, DRB1*07	A*02, A*24, B*07, B*35, DRB1*14, DRB1*15	1B 1DR	mother

Evaluation of Anti-HLA Antibodies

Patient ID	FC-PRA Screening ^a		FC-PRA Identification ^a		Immunosuppressive therapy	The last creatinine (mg/dl)	HLA type of patient	HLA type of donor	HLA mismatches	Donor type
	CI	CII	CI	CII						
TH-28	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate natrium Prednisolone Tacrolimus	1.8	A*01, A*23, B*49, B*58, DRB1*03, DRB1*11	A*24, A*24, B*07, B*49, DRB1*03, DRB1*11	2A 1B	deceased
TH-29	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.2	A*02, A*03, B*35, B*50, DRB1*15, DRB1*07	A*02, A*03, B*35, B*51, DRB1*09, DRB1*15	1B 1DR	father
TH-30	NEG	NEG	NEG	NEG	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.9	A11, A30, B35, B53, DRB1*07, DRB1*07	A*01, A*31, B*35, B*51, DRB1*07, DRB1*16	1B 1DR	deceased
TH-31	NEG	POS	NEG	%27 DQ2	Mycophenolate mofetil Prednisolone Tacrolimus	1.8	A*01, A*24, B*08, B*08, DRB1*03, DRB1*03	A*03, A*32, B*35, B*51, DRB1*01, DRB1*04	2A 2B 2DR	sibling

TH: A code for patient, CI: Class I, CII: Class II, POS: Positive, NEG: Negative;

^aThe results were obtained in 52nd week after transplantation

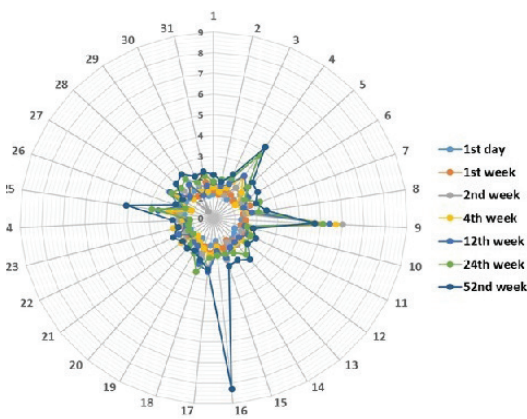


Figure 1. Comparison of the duration in which HLA class I positive sera samples became positive after transplantation. 1-31: patients, lines: sample median/negative median ratios found by flow cytometry.

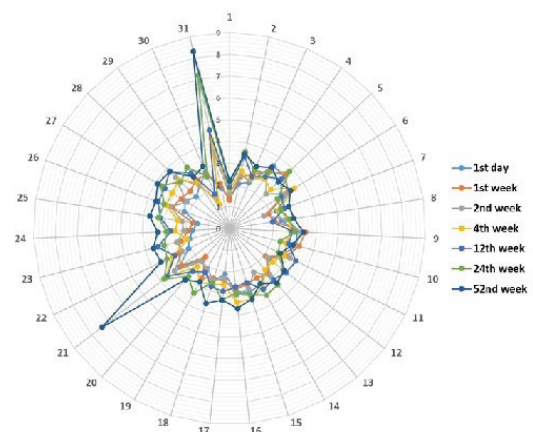


Figure 2. Comparison of the duration in which HLA class II positive sera samples became positive after transplantation. 1-31: patients, lines: sample median/negative median ratios found by flow cytometry.

Discussion

In this study, the production, the duration of production, and the antigenicity of de novo anti-HLA antibodies were investigated. In addition, the factors that could be affected by post-transplant antibody production were evaluated.

In a review, the alloimmunizations were hierarchized as previous transplants, blood transfusion, and pregnancy, respectively (8). The authors reported that the most effective alloimmunization was previous transplants respectively followed by blood transfusion and pregnancy, on de novo antibody production. There was no significant association between alloim-

munizations type and de novo antibodies in our study. In a recent study, it was observed that patients with anti-HLA antibodies had significantly higher creatinine levels (9). In our study, there was no significant relation between post-transplant creatinine levels and de novo antibody production. The difference may be due to the lower number of patients in our study.

In our study, six of 30 patients produced de novo antibody after transplantation. The antibodies were detected mostly in post-transplant 24th week. Only 1 patient developed the antibodies 12 weeks after transplantation. Zhang et al. reported that their patients developed anti-HLA antibodies 12 weeks after transplantation (10). The antibody production du-

rations of our patients were similar to their patients. However, our patient group with de novo antibodies was a very small group for statistical analysis.

It was reported that the effects of de novo antibodies produced after transplantation on graft failure changed due to being DSA or non-DSAs. It was revealed that the patients with DSAs lost the graft in one year (11). In our study, anti-HLA antibodies were non-DSA and the patients had no graft rejection.

It was observed that creatinine levels of patients increased in direct proportion to donor age. In a study, the effect of donor age on graft survival was examined by considering creatinine clearance and glomerular filtration rate (GFR) seven days after transplantation but they could not find significant association (12). Imamovic et al. reported that the association between GFR, age, creatinine, and creatinine clearance was also statistically significant. Mean creatinine levels of patients transplanted from alive and deceased donor were compared (13). Although the results were not significant due to our limited number of patients ($p>0.05$), creatinine levels of patients transplanted from deceased donor were higher than the others. The reason may be long cold ischemia duration. It was revealed that high creatinine levels were related to long ischemia duration (14).

In recent years, DQ mismatches have gained importance due to their relation to graft rejections. Lim et al. evaluated totally 788 patients and he concluded that DQ mismatches were associated with acute rejection (15). In our study, 6.45% ($n=2$) of the patients produced anti-HLA-DQ antibody and the association between DQ-specific antibodies and GFR, creatinine levels were not significant. This may be due to limited number of patients in our study.

Conclusion

A number of studies examining donor age, patient age, serum creatinine, and GFR levels of patients have been performed. Consistent with these studies, there were significant association between donor age-creatinine levels, mean GFR-patient age in our study. Anti-HLA antibody screening tests to be performed on the 12th week after transplantation may be important for the treatment protocol. However, further investigations including larger number of patients should be performed. A database may be generated

by incorporating more patient-donor couples including the other transplantation centers into the study. When we consider that minimum 5 years of graft survival is a success in organ transplantation, follow up after transplantation will contribute to achieving this success.

Acknowledgements

This study was supported by Izmir Katip Celebi University Scientific Research Foundation (Project No: 2014-TYL-TIPF-0036). No competing financial interests exist. We thank to Assist. Prof. Dr. Bülent ÖZKAN for his efforts for the statistical analyses.

Daha önceki tebliği: Poster sunumu (P42); 11-14 Mayıs 2016 – 30th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference.

References

1. Lowe D, Higgins R, Zehnder D, Briggs DC. Significant IgG subclass heterogeneity in HLA-specific antibodies: Implications for pathogenicity, prognosis, and the rejection response. *Hum Immunol* 2013;74(5): 666-672.
2. McMurtrey C, Lowe D, Buchli R, Daga S, Royer D, Humphrey A, et al. Profiling antibodies to class II HLA in transplant patient sera. *Hum Immunol* 2014; 75(3): 261-270.
3. Ishida H, Hirai T, Kohei N, Yamaguchi Y, Tanabe K. Significance of qualitative and quantitative evaluations of anti-HLA antibodies in kidney transplantation. *Transplant Int* 2011; 24(2): 150-7.
4. Ayna TK, Çalışkan Y, Çiftçi HŞ, Türkmen A, Gürtekin M. Long-term Effects of Antibodies Against Human Leukocyte Antigens Detected by Flow Cytometry in the First Year after Renal Transplantation. *Balkan Med J* 2013;30(1): 37-45.
5. Kurtulmuş Y, Ayna TK, Soyöz M, Özyılmaz B, Tanrısev M, Afacan G, et al. Comparison of Anti-HLA Antibodies of Kidney Transplant Candidates with Chronic Renal Failure by Two Different Methods: Flow-PRA and Luminex PRA. *Transplant Proceed* 2013;45(3): 875-877.
6. Pirim I, Soyöz M, Ayna TK, Kocyiğit AO, Gurbuz BC, Tugmen C, et al. De novo Produced Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies Relation to Alloimmunity in Patients with Chronic Renal Failure. *Genet Test Mol Biomarkers* 2015; 19(6): 335-8.
7. Açıkgöz HE, Tüysüz Ö, Sarandöl E, Dirican M.

[Comparison of MDRD Formula and Creatinine Clearance in Estimation of Glomerular Filtration Rate]. *Tr Biokim Derg* 2013;11(1): 21-29.

8. Coronel F, Sanchez-Fructuoso A, Conesa J, Prats D, Barrientos A. Pre-Transplant Treatment Modality and Renal Transplant Outcomes. *Dial Transplant* 2006;35(8): 1-4.

9. Jordan SC and Vo AA. Donor-specific antibodies in allograft recipients: etiology, impact and therapeutic approaches. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19(6): 591-597.

10. Zhang Q, Liang LW, Gjertson DW, Lassman C, Wilkinson AH, Kendrick E, et al. Development of Posttransplant Antidonator HLA Antibodies Is Associated with Acute Humoral Rejection and Early Graft Dysfunction. *Transplantation* 2005;79(5): 591–598.

11. Cardarelli F, Pascual M, Tolckoff-Rubin N, Deşmónico FL, Wong W, Schoenfeld DA et al. Prevalence and significance of anti-HLA and donor-specific antibodies long-term after renal transplantation. *Transpl Int* 2005;18(5): 532–540.

12. Takemoto S, Port FK, Claas FHJ, Duquesnoy RJ. HLA Matching for Kidney Transplantation. *Hum Immunol* 2004;65(12): 1489 –1505.

13. Imamovic S, Ljuca F, Imamovic G, Iljazagic Halilovic F, Krdzalic A, Hasukic S, et al. Influence of Donor Age on Renal Graft Function in the first Seven Post Transplant Days. *Bosnian J Basic Med* 2010;10(1): 73-77.

14. Baptista APM, Junior HTS, Pestana JOM. Influence of deceased donor hemodynamic factors in transplant recipient renal function. *J Bras Nephrol* 2013;35(4): 289-298.

15. Lim WH, Chapman JR, Coates PT, Lewis JR, Russ GR, Watson N, et al. HLA-DQ Mismatches and Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(5):875-883.

16. Hajeer AH. Panel Reactive Antibody test (PRA) in renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17(1):1-4.

Bir Üniversite Acil Servisine Başvuran Geriatrik Hastaların Özellikleri

Characteristics of Geriatric Patients Presenting to An Emergency Department Of A University Hospital

Öz

* Cihan BEDEL
** Önder TOMRUK

* Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp ABD

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp ABD

Amaç: Yaşlılık insan yaşamının geri dönüşümsüz bir süreci olarak kabul edilmektedir. Acil servise başvuran geriatrik hastalıkların özelliklerinin bilinmesi doğru tanı ve acil tedavi yaklaşımında yol gösterici olabilir. Çalışmamızın amacı genel olarak geriatrik hasta başvurularının verilerini analiz etmek, elde edilen sonuçlarla vermekte olduğumuz hizmetin ileriye yönelik yapılmasında neler yapılabileceğini planlamaktır. **Materyal ve Metod:** Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran 65 yaş ve üzeri 2101 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kayıtlardan hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şekli, başvuru saati, şikayetleri, şikayetlerinin dağılımı, ön tanıları, taburculuk ve yatış oranları, yatırıldığı bölümlere ait veriler incelenmiştir. **Bulgular:** Toplam hasta sayısı 14754, 65 yaş ve üzeri hasta sayısı 2101 (%14.2) olarak bulunmuştur (1111 erkek; (%52.9); 990 kadın; (%47.1)). Hastalarımızın yaş aralığı; 65-74 yaş %43.8, 75-84 yaş %45.4, 85 yaş üzeri ise %10.8 olarak saptanmıştır. Hastaların %52.4'ü özel araçla, %40.6'sı ambulansla, %7'si de acil servise ayakta başvurmuştur. Çalışılan hastaların %77.2'si taburcu olmuştur, %15.7'si hastaneye yatırılmış, %2.3'ü sevk olmuş, %1.2'si exitus olmuş, %3.4'ü de tedaviyi kabul etmeyerek hastaneden ayrılmışlardır. Hastaneye yatışı yapılan hastaların %28.7'si yoğun bakıma yatırılmıştır. En çok yatış yapılan bölümler 106 hasta ile dahiliye ve 88 hasta ile kardiyolojidedir. Hastaneye en sık başvuru nedenleri karın ağrısı (%15.7), nefes darlığı (%15.7), göğüs ağrısı (%11.2)'dir. En sık başvuru sebepleri kardiyovasküler hastalıklar (%20.2), onkolojik hastalıklar (%14.3), solunum sistemi hastalıkları (%11.1), gastroenterolojik hastalıklar (%10.1) olarak saptanmıştır. Hastaların en sık ön tanıları incelendiğinde %15.4 onkolojik hastalık ve acilleri, %8.9 kalp yetmezliği, % 6.9 KOAH ve astım olarak saptanmıştır. **Tartışma ve Sonuç:** Artan yaşlı nüfusla birlikte acil servislerin yaşlı hastalar tarafından kullanımı artmaktadır. Değişik çalışmalarda yaşlı hastaların farklı nedenlerle acil servise başvurduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarla hastanelerin kendi acil servislerine başvuran yaşlı hastaların oranının ve sık görülen hastalıkların belirlenmesi bu hastaların takip edileceği özel bölümlerin düzenlenmesine yardımcı olur. Bu sayede daha hızlı ve doğru tanı konularak tekrarlayan başvuruların azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Acil başvuru, geriatri, acil servis

Yazışma Adresi:

Cihan BEDEL
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp ABD, ANTALYA

Tel: 05075641254
cihanbedel@hotmail.com

Abstract

Object: Elderly is accepted as an irreversible process of human life. Knowing the characteristics of geriatric illnesses in emergency department may be a guide for correct diagnosis and urgent treatment approach. The aim of our study is to analyze the data of geriatric patient applicants, with the results obtained to plan what can be done in the future. **Materials and Methods:** In this study the records of 2101 patients aged 65 years and older who were referred between January 2012 and January 2013 were reviewed retrospectively. Registration of patients age, sex, type of application, time of application, complaints, distribution of complaints, preliminary diagnosis, discharge and admission rates were investigated. **Results:** The total number of patients was 14754, the number of patients we investigated was 2101 (1111 males; (52.9%), 990 females (47.1%)). Age range of our patients; Age 65-74 years 43.8%, age 75-84 years 45.4%, over 85 years old was determined as 10.8%. Our patients were admitted with private vehicles (52.4%) ,ambulance (40.6%), 7% of have applied with their own possibilities. 77.2% of the patients were discharged, 15.7% were hospitalized, 2.3% were discharged to other hospitals, 1.2% died, and 3.4% did not accept the treatment. 28.7% of the patients admitted to the hospital were hospitalized. The most hospitalized patients were 106 patients with internal medicine and 88 patients with cardiology. Abdominal pain (15.7%), dyspnea (15.7%) and chest pain (11.2%) were the most common causes of admission to the hospital. The most common diseases were cardiovascular diseases (20.2%), oncological diseases (14.3%), respiratory system diseases (11.1%) and gastroenterological diseases (10.1%). When the pre-diagnosis of the patients was examined, 15.4% was oncologic diseases, 8.9% was heart failure, 6.9% was COPD and asthma. **Discussion and Conclusion:** With the growing number of older population, the use of emergency services by elderly patients is increasing. It is seen that elderly patients are referred to emergency services for different reasons in different studies. The rate of elderly patients referred to the emergency departments of the hospitals and identifying common diseases help to organize special sections to be followed by these patients. We think that repeated applications can be reduced by making a faster and more accurate diagnosis on this number.

Keywords: Emergency admission, geriatric, Emergency Service

Giriş

Yaşlılık insan yaşamının geri dönüşümsüz bir süreci olarak kabul edilmektedir (1). Beklenen yaşam süresinin uzaması ve doğum oranının azalması nedeni ile dünya nüfusu yaşlanmaktadır (2-3). Türkiye en genç popülasyonlardan birine sahip olsa da bu bütünsel dönüşümün dışında kalamayacaktır (3). 2014 yılında Türkiye nüfusunun %8'i 65 yaş ve üstüdür, bu oranın 2023 yılında %10.2, 2050 yılında %20.8, 2075 yılında ise %27.7'ye ulaşacağı öngörülmektedir (4). Geriatrik hastaların acil servise başvuru özelliklerinin bilinmesi tedavi yaklaşımı ve tanıda rehber olabilir (5). Çalışmamızın amacı genel olarak geriatrik hasta başvurularının genel analizini yapmak, elde edilen sonuçlarla vermekte olduğumuz hizmetin ileriye yönelik düzenlenmesinde neler yapılabileceğini planlamaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada bir üniversite acil servisine Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran 65 yaş ve üzeri 2101 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Kayıtlardan hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şekli, başvuru saati, şikayetleri, şikayetlerinin dağılımı, ön tanıları, taburculuk ve yatış oranları, yatırıldığı bölümlere ait veriler incelenmiştir. Çoklu yakınması olan hastaların ilk ve esas yakınmaları dikkate alınmıştır. Onkoloji hastalarının kendi hastalıkları ile ilgili şikayetleri ve aldıkları tedavi sonrası yan etkileri onkolojik hastalık ve acilleri olarak alınmıştır.

Veriler SPSS 18.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde (%), ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda kesikli değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için t-testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

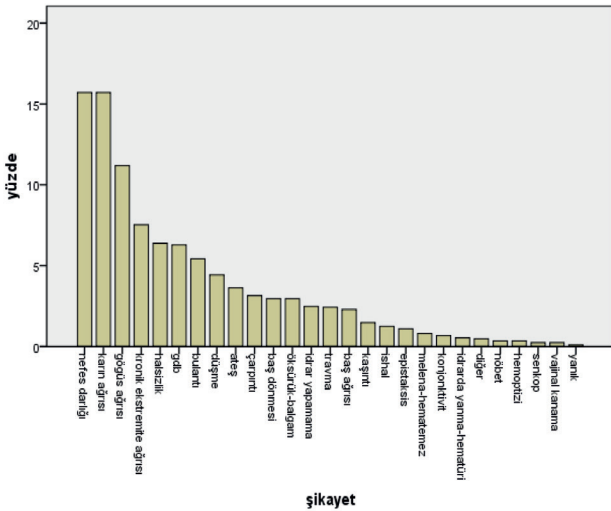
Bulgular

Araştırma süresince acil servise 14754 hasta başvurusu olmuştur. Başvuran hastaların 2101'i (% 14.2) 65 yaş üstündeydi. Çalışmaya alınan hastaların 1111'i (%52.9) erkek, 990'ı (%47.1) kadındı. Acil servise başvuran 921 hasta (%43.8) 65-74 yaş aralığında, 954 hasta (%45.4) 75-84 yaş aralığında, 226 hasta (%10.8) 85 yaş ve üzerindediydi. Cinsiyete göre yaş dağılımında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1 Cinsiyete göre yaş dağılımı

Cinsiyet (n/%)	Yaş			Toplam
	65-74	75-84	85 ve üstü	
Erkek	496 (44.6%)	502 (45.2%)	113 (10.2%)	1111 (100.0%)
Kadın	425 (42.9%)	452 (45.7%)	113 (11.4%)	990 (100.0%)
Toplam	921 (43.8%)	954 (45.4%)	226 (10.8%)	2101 (100.0%)

Şekil 1. Hastaların acil servise başvuru şikâyetleri



(gdb:genel durum bozukluğu)

Başvuruların 1128'si (%53.6) 16.00-08.00 saatleri arasındaydı. Hastaların cinsiyetine göre hastaneye geliş saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hastaların 852'si (%40.6) ambulansla, 1100'ü (%52.4) de özel aracıyla, %7'si de acil servise ayakta başvurmuştur. Hastaların en sık başvuru nedenleri karın ağrısı ($n=330, %15.7$), nefes darlığı ($n=330, %15.7$) ve göğüs ağrısıydı ($n=235, %11.2$) (Şekil 1). Erkek hastaların en sık nefes darlığı ($n=180, %16.2$), kadın hastaların

ise en sık karın ağrısı ($n=177, %17.9$) şikâyeti ile başvurduğu gözlenmiştir. Acil servise başvuru şikâyetleri ile cinsiyetler arasındaki dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 2)

Hastaların 1623'ü (%77.2) taburcu olurken, 331'ine (%15.7) yatış yapılmıştır. 49'u (%2.3) çeşitli nedenlerle sevk olmuş, 26'sı (%1.2) exitus olmuş, 72'si (%3.4) tedaviyi kabul etmeyerek hastaneden ayrılmışlardır. Yatışı yapılan hastaların 236'sının (%71.3) servise, 95'inin (%28.7) yoğun bakıma yattığı gözlenmiştir. 85 yaş ve üstü hastaların yatış oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 3).

En çok yatış yapılan bölümler 106 hasta (%32) ile dahiliye ve 88 hasta (%26.6) ile kardiyolojidedir (Tablo 4). Yatış yapılan servisler ile cinsiyetler arasındaki dağılım istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Yoğun bakıma yatışı yapılan 95 hastanın 39'u (%41.1) kardiyoloji, 28'i (%29.5) dahiliye, 12'si (%12.6) nöroloji, 10'u (%10.5) anesteziyoloji ve reanimasyon, 3'ü (%3.1) kalp ve damar cerrahisi, 2'si (%2.1) nöroşirurji, 1'i (%1.1) de göğüs cerrahisi bölümü yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır.

Acil servise başvuran 65 yaş üstü hastaların 424'ü (%20.2) kardiyovasküler hastalıklar, 300'ü (%14.3) onkolojik hastalıklar, 233'ü (%11.1) solunum sistemi hastalıkları, 212'si (%10.1) gastroenterolojik hastalıklar, 137'si (%6.5) travma, 123'ü (%5.9) nörolojik hastalıklar ve 123'ü de (%5.9) üriner sistem hastalıkları ile başvurmuştur. Nefrolojik hastalıklar erkeklerde, gastroenterolojik hastalıklar kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 2 Acil servise başvuru şikayetlerinin cinsiyete göre dağılımı

Şikayet	Erkek (sayı,yüzde) (n;%)	Kadın (sayı,yüzde) (n;%)	Toplam (sayı,yüzde) (n;%)
Nefes darlığı	180;16.2	150;15.2	330;15.7
Karın ağrısı	153;13.8	177;17.9	330;15.7
Göğüs ağrısı	126;11.3	109;11.0	235;11.2
Ekstremitte ağrısı	81;7.3	77;7.8	158;7.5
Halsizlik	80;7.2	54;5.5	134;6.4
Genel durum bozukluğu	73;6.6	59;6.0	132;6.3
Bulantı	54;4.9	60;6.1	114;5.4
Düşme	45;4.1	48;4.8	93;4.4
Ateş	44;4.0	32;3.2	76;3.6
Çarpıntı	34;3.1	32;3.2	66;3.1
Baş dönmesi	33;3.0	29;2.9	62;3.0
Öksürük	36;3.2	26;2.6	62;3.0
İdrar yapamama	45;4.1	7;0.7	52;2.5
Diğer	127;11.2	130;13.1	257;12.2
Toplam	1111;100	990;100	2101;100

Tablo 3 Hastaların acil servisten çıkış şekli ve sonrası durumlarının yaş gruplarına göre dağılımı.

		Yaş			Toplam
		65-74	75-84	85 ve üstü	
Taburcu	sayı	735	726	162	1623
	yüzde	79,8%	76,1%	71,7%	77,2%
Yatış	sayı	137	149	45	331
	yüzde	14,9%	15,6%	19,9%	15,7%
Sevk	sayı	19	23	7	49
	yüzde	2,1%	2,4%	3,1%	2,3%
Exitus	sayı	9	17	0	26
	yüzde	1,0%	1,8%	,0%	1,2%
Tedaviyi Kabul Etmeme	sayı	21	39	12	72
	yüzde	2,3%	4,1%	5,3%	3,4%
Toplam	sayı	921	954	226	2101
	yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 4 Yatış yapılan bölümlerin dağılımı

Bölüm	Sayı (n)	Yüzde (%)
Dahiliye	106	32
Kardiyoloji	88	26.6
Göğüs Hastalıkları	32	9.7
Nöroloji	28	8.5
Genel Cerrahi	24	7.3
Ortopedi ve Travmatoloji	16	4.8
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	11	3.3
Kalp ve Damar Cerrahisi	10	3
Nöroşirurji	5	1,5
Kadın Hast. ve Doğum	4	1.2
Göğüs Cerrahisi	2	0.6
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	2	0.6
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji	2	0.6
Dermatoloji	1	0.3
Toplam	331	100

Acil servise başvuran 85 yaş ve üstü hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıkları, 65-74 yaş arasındaki hastalarda onkolojik hastalıklar istatistiksel olarak fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

08.00-15.59 saatleri arasında travma ve kas-iskelet sistemi hastalıkları, 00.00-07.59 saatleri arasında kardiyovasküler sistem hastalıkları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmaya alınan hastalar ön tanılarına göre incelendiğinde hastaların 323'ü (%15.4) onkolojik hastalık ve aciller, 187'si (%8.9) kalp yetmezliği, 144'ü (%6.9) KOAH ve astım, 116'sı (%5.5) nonspesifik karın ağrısı, 99'u (%4.7) minör travma ve 95'i de (%4.5) böbrek yetmezliği ön tanısı almıştır (Tablo 6). Erkek hastalarda böbrek yetmezliği ön tanısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

Yoğun bakıma yatan 95 hastadan 21'i (%22.1) akut koroner sendrom, 12'si (%12.6) serebrovasküler olay, 10'u (%10.5) gastrointestinal kanama ve 10'u (%10.5) da miyokard infarktüsü ön tanılarını almıştır.

Hastanemiz acil servisinde exitus olan 26 hastadan 9'u (%34.8) akut miyokard infarktüsü ön tanısı almış, 3'ü akut batın (%11.6), 3 'ü (%11.6) onkolojik hastalık veya acilleri,3'ü (%11.6) intrakranial kanama, 2'si(%7.6) KOAH-Astım, 2'si (%7.6) kalp yetmezliği,2'si (%7.6)serebrovasküler olay,1'i %3.8) gastrointestinal kanama,1'i de (%3.8) böbrek yetmezliği ve elektrolit bozukluğu nedeniyle exitus olmuştur.

Tartışma ve Sonuç

Yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak yaşlı hastaların acil servise başvurularında da artış olmaktadır(6). Ülkemizde geriatrik hastaların acil servis başvurularının değerlendirildiği farklı çalışmalar mevcuttur. Ünsal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 60 yaş ve üzeri hastaların tüm acil başvurularının %13'ünü oluşturduğu belirtilmiştir (3). Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri hastaların acil servise başvuru oranı %14.2 olarak saptandı. Nur ve ark. çalışmalarında geriatrik hastalara ait acil servis başvurularında; 65-74 yaş arası %55.1, 75-84 yaş arası %36.6, 85 yaş ve üzeri %8.4 olduğu bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda 75-84 yaş

Tablo 5

Hastaların başvuru sebeplerine göre dağılımı.

	Sayı	Yüzde
Kardiyovasküler sistem ve hastalıkları	424	20,2
Onkolojik hastalıklar	300	14,3
Solunum sistemi hastalıkları	233	11,1
Gastroenterolojik hastalıklar	212	10,1
Travma	137	6,5
Nörolojik hastalıklar	123	5,9
Üriner sistem hastalıkları	123	5,9
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları	115	5,4
Nefrolojik hastalıkları	99	4,7
KBB hastalıkları	78	3,7
Enfeksiyon hastalıkları	63	3,0
Hematolojik hastalıklar	48	2,3
Endokrinolojik hastalıklar	38	1,8
Alerjik hastalıklar	28	1,3
Göz hastalıkları	15	0,7
Psikiyatrik hastalıklar	14	0,7
Jinekolojik hastalıklar	8	0,4
Zehirlenme	3	0,1
Diğer	40	1,9
Toplam	2101	100,0

arası %45.4, 85 yaş ve üzeri %10.8 olarak bulunmuştur. Bu veriler acil servise başvuran geriatrik hasta sayılarının giderek arttığına dair bir işaret olarak kabul edilebilir. Hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde, kadınların beklenen yaşam süreleri erkeklerden fazladır. Gülalp ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada acil başvurularının %56.3'ü kadın, % 43.7'si erkek olarak saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak acil servise başvuran hastaların %52.9'u erkek, %47.1'i kadın bulunmuştur. Çalışmamızdaki erkek hasta başvurusunun fazla olması-

nı bölgemizin nüfus özellikleri, hastanemizin konumu etkilemiş olabilir.

Yaşlı hastalarda kronik hastalık riski artmıştır. Bu nedenle ambulans yaşlı hastaların hastanelere nakli için çoğunlukla gerekmektedir. Kızak ve arkadaşları tarafından hastaneye ambulans ile başvuru sıklığı %14.2 olarak bildirilmiştir. 65 yaş ve üzeri yaşlılarda ambulans kullanımının (%51) ise diğer yaş gruplarından 3.7 kat daha fazla olduğu bulunmuş (9). Bizim çalışmamızda bu oran %40.6 olarak bulunmuştur. Yaşlı hastaya evde bakım hizmetlerinin daha da yaygınlaşmasıyla bu oranın azalacağını düşünmekteyiz.

Ünsal ve arkadaşları yaşlı hastaların acil servise başvurularını değerlendirdikleri çalışmalarında en sık başvuru nedenlerinin hipertansiyon, kardiyak ve pulmoner hastalıklar, idrar yolu ve üst solunum yolu enfeksiyonları olduğunu göstermişlerdir (3). Kekeç ve arkadaşları ise acil servise en sık başvuru nedenlerini kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar olarak bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda ise kardiyovasküler hastalıklar ve onkolojik hastalıklar ilk sırada yer almakta bunu solunum sistemi ve gastroenterolojik sistem hastalıkları takip etmektedir. Çalışmalar arasındaki bu farklılığın nedeni hastanelerin hizmet verdiği sosyokültürel yapı farklılıklarına, hastanenin özellikle bir bölümde yoğun çalışmasına, hastanenin şehir merkezinde olup olmadığına bağlı olabilir. Nitekim hastanemizin şehir merkezinde olmaması ve onkolojik hastalıkların takip ve tedavisini yapan ilimizdeki tek hastane olması bu sonuçları etkilemiş olabilir.

Gülalp ve arkadaşlarının, acil servise başvuran 2046 geriatrik hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında en sık başvuru şikâyetinin göğüs ağrısı, düşme, nefes darlığı, karın ağrısı, kronik ekstremitte ağrısı ve ateş yüksekliği olduğu bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık başvuru şikâyetleri nefes darlığı, karın ağrısı ve göğüs ağrısıydı. Hastaların şikâyetlerinin benzerliği hastanelerin donanımı ve acil servislerin bulunduğu benzer coğrafi konumla ilgili olabilir.

Yapılan çalışmalarda, yaşlı hastalarda genç nüfusa göre daha fazla yatırılarak tedavi gerektiği ve yatış süresinin daha uzun olduğu bildirilmektedir (8-11). Özşaker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil serviste yatış oranı %23.7 bulunmuştur (11). 2006 yılında acil serviste yapılan bir çalışmada bu oran %28.2 olarak

saptanmıştır (12). Aynı çalışmada hastaların en sık yattığı üç bölüm kardiyoloji (%31), dahiliye (%24.5) ve göğüs hastalıkları (%10) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda acil serviste değerlendirilen 65 yaş ve üzeri hastaların %15.8'i yatırılmıştır. Bu hastaların %28.7'si yoğun bakımda, %71.3'ü serviste izlenmiştir. En çok yatış yapılan bölümler literatürle benzer şekilde dahiliye, kardiyoloji, göğüs hastalıkları ve nörolojidir.

Artan yaşlı nüfusla birlikte acil servislerin yaşlı hastalar tarafından kullanımı artmaktadır. Değişik çalışmalarda geriatric hastaların farklı nedenlerle acil servise müracaat ettiği görülmektedir. Yapılan çalışmalarla hastanelerin kendi acil servislerine başvuran yaşlı hastaların oranı ve sık görülen hastalıklarını belirlemesi bu hastaların takip edileceği özel departmanların hazırlanmasına yardımcı olur. Bu sayede daha süratli ve doğru tanı konularak yineleyen başvuruları azaltacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Güler Ç. Toplum Sağlığı Sorunu Olarak Yaşlılık, In: Gökçe Kutsal Y, Güler Ç, Çakmakçı M, Ünal S. Geriatri Ankara, Medicographics Ajans ve Matbaası, 1997; 50-60.
2. Salvi F, Morichi V, Grilli A, Giorgi R, De Tommaso G, Dessi-Fulgheri P. The elderly in the emergency department: a critical review of problems and solutions. Intern Emerg Med. 2007 Dec;2(4):292-301.
3. Unsal A, Ayrancı U, Cevik AA, Metintas S, Arslantas D, Unluoglu I. Use of emergency departments by elderly patients in a city of Western Turkey. European Journal of Emergency Medicine. 2007;14(3):125-9.
4. TÜİK. <http://www.tuik.gov.tr>. 24.12.2014.
5. Ross MA, Compton S, Richardson D, Jones R, Nit-tis T, Wilson A. The use and effectiveness of an emergency department observation unit for elderly patients. Annals of emergency medicine. 2003;41(5):668-77.
6. Çilingiroğlu N, Demirel S. Yaşlılık ve yaşlı ayrımcılığı. Türk Geriatri Dergisi 2004;7 (4): 225-30.
7. Nur N, Demir ÖF, Cetinkaya S, Tirek N. Evaluation of the 112 emergency service use by older people. Turk J Geriatr. 2008;11(1):7-11.
8. Gülalp B, Aldinç H, Karagün Ö, Çetinel Y. The complaint and outcome of geriatric patient in emergency department. Turkish J Emergency Medicine. 2009; 9(2):73-77.
9. Kıdak L, Keskinöğlü P, Sofuoğlu T, Ölmezoğlu Z. İzmir ilinde 112 acil ambulans hizmetlerinin kullanımının değerlendirilmesi. Genel Tıp Derg. 2009;19(3):113-19.
10. Kekeç Z, Koç F, Büyük S. Acil serviste yaşlı hasta yatışlarının gözden geçirilmesi. JAEM. 2009;8:21-4.
11. Özşaker E, Korkmaz F, Dölek M. Acil Servise başvuran yaşlı hastaların bireysel özelliklerinin ve başvuru nedenlerinin incelenmesi. Turkish Journal of Geriatrics. 2011;14(2):128-34.
12. Ertan M. Geriatrik Hastaların Acil Servisi kullanımı. Turkish Journal of Geriatrics. 2006; 9(2): 70-74

HDAC2, HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC8, HDAC9 Gen İfade Seviyelerinin Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Prognoz İle İlişkisi

HDAC2, HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC8, HDAC9 Gene Expression Levels Associated with Prognosis in Childhood Acute Leukemia

* Dilara Fatma AKIN BALI
** Ahmet Emin KÜREKÇİ
*** Mehmet Nejat AKAR

* Niğde Ömer Halisdemir
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji, Niğde

** Lössante Çocuk ve Yetişkin
Hastanesi, Ankara

*** TOBB-ETU Hastanesi,
Ankara

Öz

Amaç: Histon deasetilazların değişmiş ifadesi hematolojik maligniteler için kanser tedavisinde hedef olabilecek niteliktedir. HDAC mutasyonları ve anormal ifade seviyeleri çeşitli kanser tiplerinde ve özellikle hematolojik malignitelerde sıklıkla görülmekte olduğu, çocukluk çağı lösemi örneklerinde HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC7 ve HDAC8 gen ifadelerinin sağlıklı çocuk kemik iliği örneklerine göre önemli derece yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, farklı çocukluk çağı lösemilerinde farklı HDAC genlerinin ifade seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 6 HDAC geninin gen ifade profili çocukluk çağı akut lösemisi tanısı almış 13 bireye ait kemik iliği örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında kantitatif Real Time PCR yöntemi kullanılması ve referans gen ile karşılaştırılması ile gerçekleştirilmiştir. **Bulgular:** Çalışmamız sonucunda çocukluk çağı lösemi örneklerinde HDAC genleri ifade seviyelerinin birbirine göre farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmamızda; tedavi öncesinde, kontrol örneklerinin ifadenme seviyelerine göre; HDAC2 ve HDAC9 ifadenme seviyelerinin düşük, HDAC 4 ve HDAC 8 eşit seviyede ve son olarak HDAC 5 ve HDAC7 yüksek olduğu belirlenmiştir. Tedavi sonrasında ise, kontrol örneklerinin ifadenme seviyelerine göre; HDAC2 ve HDAC9 ifadenme seviyelerinin düşük, HDAC 4 ve HDAC 8 yükseldiği ve HDAC 5 ve HDAC7'nin ise düştüğü tespit edilmiştir. **Sonuçlar:** Tümör gelişiminde rol oynayan genlerin ve/veya yolları kontrol eden HDAC gen seviyelerinin artması, tedavi sonrasında ise bu ifadenme seviyelerinin sağlıklı örneklerin seviyesine eşit olması, HDAC genlerinin kanser patogenezi ile direkt ilişkide olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Histondeasetilaz, lösemi, gen ifadesi, epigenetik mekanizma

Abstract

Objective: HDAC have been frequently observed in several types of cancers, including haematological malignancies. Altered expression of HDACs and mutations are common feature in several human malignancies and may represent an interesting target for cancer treatment, including haematological malignancies. HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC7 and HDAC8 gene expressions in childhood leukemia cases were reported to be significantly higher than in healthy pediatric bone marrow samples. This study aims evaluating the gene expressions of HDACs in different types of childhood leukemia. **Material and Methods:** In our study, identification and comparison with reference

Yazışma Adresi:

Dilara Fatma Akın
Niğde Ömer Halisdemir
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Niğde Türkiye
Telefon: +905363026816.
E-mail: dilarafatmaakin@gmail.com

gene of 6 HDAC genes were performed at before and after treatment in 13 patients with acute childhood leukemia samples using quantitative Real-Time PCR Results: As a result of our study, it was observed that expression levels of HDAC genes in childhood leukemia were different according to each other. In our study; according to the level of expression of patients samples to control samples before treatment; HDAC2 and HDAC9 expression levels are low, HDAC 4 and HDAC 8 are equal, and finally HDAC 5 and HDAC7 are high. After treatment, according to the expression levels of patients samples to control samples; It has been found that HDAC2 and HDAC9 rendering levels are low, HDAC 4 and HDAC 8 are rising, and HDAC 5 and HDAC 7 are falling. **Conclusions:** The elevation of HDAC gene levels controlling genes and / or pathways involved in tumor development and the equivalence of these expression levels to that of healthy specimens after treatment suggests that HDAC genes may be directly related to cancer pathogenesis.

Keywords: Histone deacetylases, leukemia, gene expression, epigenetic mechanism

Giriş

Kanser patogenezi genetik değişikliklere ek olarak, epigenetik mekanizmalar ile de ilişkilidir. DNA metilasyon ve histon modifikasyonu iki önemli epigenetik mekanizmadır. Histon modifikasyon mekanizmaları arasında bugüne kadar en iyi çalışılmış olan histon asetilasyonu, kromatin yapısının ve transkripsiyonel aktivitenin düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu mekanizma histon asetiltransferaz (HAT) ve Histondeasetilaz (HDAC) enzimleri ile katalize edilmektedir. Homolojilerine göre 4 farklı grupta bulunan HDAC enzimleri genelde büyük stabil multi-subüniteli kompleksler olarak bulunurlar ve diğer hücre içi moleküllerle etkileşirler. İnsanda deasetilaz aktivitesi olduğu bilinen 18 enzim mevcuttur ve 4 grup içerisinde sınıflanmışlardır. Sınıf I HDAC (HDAC 1,2,3 ve 8), Sınıf II (HDAC 4,5, 6, 7, 9 ve 10) ve Sınıf IV HDAC (HDAC11) çinko bağımlı enzimatik mekanizmaya sahiptirler. Sınıf III ise SIR olarak bilinirler (Sirt 1,2,3,4,5 ve7) NAD bağımlıdır ve bu 4 sınıf içerisinde homolojilerine göre yer almaktadırlar (1-3). Sınıf I HDAC enzimatik aktiviteleri çok yüksek ve hücre sağ kalımı ve çoğalmasında rol oynadığı bildirilmektedir. Ayrıca bu sınıftaki enzimlerin DNA'ya bağlanan proteinlerle kompleks yaparak promotörleri etkilemeleri nedeni ile gene özgül etki gösterebildikleri bildirilmiştir. Sınıf II

HDAC dağılımlarının dokuya özgül olması ve çeşitli hücrel sinyallere göre çekirdek ve sitoplazma arasında gidip gelmeleri, hücrel gelişim ve farklılaşmada değişik görevleri olduğunu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Sınıf III olarak bilinen SIR sınıfı üyelerinin primer substratlarının histonlar olmadığı rapor edilmiş ve sınıf IV grup içerisinde tek bir enzim yer almaktadır. HDAC11, beyin, kalp, böbrek, kas ve testislerde varlığı bilinmekle birlikte fonksiyonu tam olarak açıklanamamıştır (2-6).

Tümör gelişimi ile ilgili olan genlerin aktivasyonu ve/veya inaktivasyonundan sorumlu olan HDAC genlerinde, meydana gelen mutasyonlar ve değişmiş ifadenme seviyesi; hücre döngüsü, farklılaşma, apoptoz, adezyon, hücrel göç, anjiogenez yolak ve mekanizmalarının değişimine yol açmaktadır. HDAC mutasyonları ve anormal ifade seviyeleri çeşitli kanser tiplerinde ve hematolojik malignitelerde sıklıkla görülmekte olduğu, çocukluk çağı ALL kemik iliği örneklerinde HDAC2, HDAC 4, HDAC3, HDAC6, HDAC7 ve HDAC8 gen ifadelerinin sağlıklı çocuk kemik iliği örneklerine göre önemli derece yüksek olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (4-6).

Lösemi tipleri arasında bireysel lezyonların sıklığı ve yapısının önemli derece farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir. Akut Lösemilerde normal lenfoid/miyeloid olgunlaşma sürecinin 3 te 2'sinde genetik değişimler nedeniyle bozulduğu bilinmektedir. Fakat bu genetik anomaliler lösemilerin biyolojik temelini ve tedaviye verilen cevaptaki farklılıkların ya da herhangi bir genetik anomali taşımayan bireylerin neden lösemi olduğunun açıklanmasında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yapılan gen ifade profillemesi yaygın olarak transkriptom düzeyinde lösemik hücrenin anomalisini karakterize ederek, tanı ve teşhiste bunların bir araç olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır (7,8). Yapılan çalışmalar neticesinde, lösemilerin patogenezinin anlaşılmasını sağlayabilecek olan; tümör baskılayıcılarda, onkogenlerde, lenfosit seri gelişiminde ya da apoptoz kontrolünden sorumlu olan genlerde tanımlanmamış genetik değişimler ve önemli olan hücrel yolaklar belirlenmeye çalışılmaktadır (7-10). Aynı zamanda kişiye özel ilaç tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve en önemlisi de hastalığın prognoz seyrinin iyileştirilmesi sağlanabilecek prognostik faktörler belirlenmeye çalışılmıştır, ancak epigenetik değişimlerin lösemilerde prognostik bir biyobelirteç olabilirliği ile ilgili uluslararası literatürde az sayıda çalışma mevcut iken ve ulusal literatürde ise herhangi bir çalışma yoktur.

Çalışmamız çocukluk çağı lösemilerinde HDAC gen ifadenmesinin prognostik biyobelirteç olma özelliklerinin araştırılması amaçlandığı ön çalışmadır.

Bu çalışmadaki amacımız; HDAC genlerinden, literatürde daha önce farklı çocukluk çağı lösemi gruplarında etkisi olduğu rapor edilen Sınıf I ve II ailesinden HDAC 2,8,4,5,7,9' un gen ifadenme seviyelerinin, çocukluk çağı akut lösemisinde yeni tanı ve remisyon durumunda olan örneklerin karşılaştırılması ile kemoterapinin HDAC gen ifadesi üzerine olan etkisinin ortaya konabilmesini ve prognostik biyo-belirteç olma özelliklerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 11.06.2012 tarihli, 10–310–12 karar numarası ile kabul edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin yasal vâsilerinden çalışmaya katıldıklarına dair onam formları alındı. Çalışma grubumuzu tedavi gören akut lösemi tanısı almış 1–15 yaş arasında 13 hasta ve aynı yaş grubundan 3 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) oluşturdu. Hasta grubu sonuçları kendi içerisinde her hastanın tedavi öncesi ve sonrası örneklerinin HDAC gen ifade seviyelerinin referans gen ile karşılaştırılması ile elde edilmiştir. Sağlıklı çocuk kontrol grubu örnekleri sadece hasta grubu örneklerinin sonuçlarını normalize etmek amacı ile çalışmaya dâhil edilmiştir. Hasta grubunu oluşturan bireylerin demografik ve tanısal özellikleri Tablo-1 de verilmiştir. Çalışma grubunun klinik tanıyı doğrulamak amacı ile gerçekleştirilen genetik anomali testleri Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

HDAC 2,4,5,7,8 ve 9 gen ifade analizi için hasta ve kontrol grubundan Paxgene Blood toplama tüpüne tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında (remisyon) alınan kemik iliği örneklerinden RNA izolasyonu Paxgene Blood RNA izolasyon kiti (PreAnalytix, QIAGEN, Almanya) kiti kullanılarak yapıldı. Elde edilen RNA örneklerinin saflığının ve konsantrasyonlarının belirlenmesi için spektrofotometre (Nanodrop ND-1000) kullanılarak ölçüm yapılmıştır. A260/A280 oranının 1,8-2,2 aralığında olması RNA'nın saf olduğunu göstermektedir. İzole edilen RNA örneklerinden c-DNA sentezi için başlangıç miktarı 500 ng olarak belirlenmesi nedeni ile örnek konsantrasyonuna uygun miktarda RNA eklendikten sonra son hacim 10 µl'ye dH₂O ile tamamlanmıştır. c-DNA'lar Read Assay kiti (Roche, Almanya) ve uygun Taqman Prop -primer

çifti ve protokol kullanılarak Kantitatif eşzamanlı Real Time (qRT-PCR) tekniği Light Cyclers 480 II cihazı (Roche, Almanya) ve Basic Relative Quantifikasyonu yöntemi ile gen ifade seviyeleri analiz edilmiştir. Referans genler her dokuda eşit miktarda gen ifadesinin olduğu bilinen hücresel yaşam fonksiyonlarından sorumlu genler arasından seçilmektedir. Referans gen olarak kan dokusunda stabil ifade gösterdiği bildirilmiş olan GAPDH (Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase) geni kullanılmıştır. Tablo 2 de qRT-PCR için kullanılan primer çiftleri verilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda 6 farklı HDAC 2,4,5,7,8 ve 9 geninin ifade seviyelerine tanı (tedavi başı) ve tedavi sonrası aşamalarda bakılarak ifade profillerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmada çocukluk çağı lösemi örneklerinde HDAC gen ifade seviyelerinin birbirine göre farklılık gösterdiği gözlenmiştir.

AML tanısı almış 4 hastada 10,11,12 ve 13 numaralı HDAC4 tedavi öncesi ifade seviyesine göre tedavi sonrası yükseldiği belirlenmiştir. HDAC4 tedavi sonrasında yüksek olan 12 numaralı hasta, 9 yaşında erkek 2011 yılında Akut Miyeloid Lösemi (AML) tanısı aldı, idame tedavisi sırasında moleküler nüks gelişti, nüks tedavisi sırasında eksitus olduğu kaydedilmiştir (Şekil 1a). HDAC8 için ise AML tanısı almış hasta 11 de tedavi öncesi ifade seviyesi tespit edilirken, tedavi sonrası bu ifadenin oldukça azaldığı gözlenmiştir (Şekil 1b).

HDAC2 öncesinde yüksek olan 9 numaralı hasta, 6 yaşında kız Prekürsör B hücreli ALL 2010 da tanı aldı. MLL t(4;11) gen ifadesi %95 pozitif bulundu, şuanda idame tedavisi bittiği rapor edilmiştir. Yine HDAC7 ifadesi de Prekürsör B-ALL hastalarda, tedavi öncesi son derece yüksek iken tedavi ile düştüğü ama sağlıklı kontrol örneklerinin düzeyine inemediği grafikten görülmektedir. HDAC2 tedavi sonrası ve HDAC8 tedavi öncesinde yüksek olan 8 numaralı hasta 5 yaşında erkek 2011 yılında Pre-B hücreli ALL, sitogenetik bulguları normal ve idame tedavisinde olduğu kaydedilmiştir. HDAC8 tedavi öncesi yüksek olan diğer 7 numaralı hasta, 6 yaşında Erkek Prekürsör B hücreli ALL (My+) 2010'da tanı aldı, tanıya yapılan Kemik iliği örneğinde FISH ile t(12:21) % 100 pozitif ve idame tedavisi tamamlandığı kaydedilmiştir (Şekil 1b, Şekil 2a).

Tablo 1 Çalışma grubu demografik ve tanısal özellikleri

No	Cinsiyet	Tanı Yaşı	Tanı	Genetik Anomali
1	E	1y	ALL	tri 4,10,14,17,21 pozitif
2	K	3y	ALL	Normal Karyotip (46,XX)
3	E	3y	ALL	Normal Karyotip, (46,XY)
4	K	2y	CALLA+ALL	Normal Karyotip (46,XX), t(9;22) pozitif
5	E	13y	My+ Pre B hücreli ALL	t(9;22). 2HKHN- 2 kez KI +SSS nüksü
6	K	16y	Pre B-ALL	Relaps, Kimerizim, t(9;22) pozitif + SSS nüksü- 2 HKHN -2 KI
7	E	6y	my+Pre-B-ALL	Normal Karyotip, (46,XY), t(12:21) pozitif
8	E	5y	Pre B-ALL	Normal Karyotip (46,XY), t(9;22) pozitif
9	K	6y	Pre B-ALL	Normal Karyotip (46,XX), t(4:11) pozitif
10	K	8y	AML-M3	t(15:17) pozitif
11	E	6y	AML-M3-APL	t(15:17) pozitif
12	E	9y	AML	ex t(9;22), t(8:21) pozitif – moleküler nüks
13	E	7y	AML	Normal Karyotip (46,XY)
14	K1	4y	Sağlıklı Çocuk	-
15	K2	5y	Sağlıklı Çocuk	-
16	K3	7y	Sağlıklı Çocuk	-

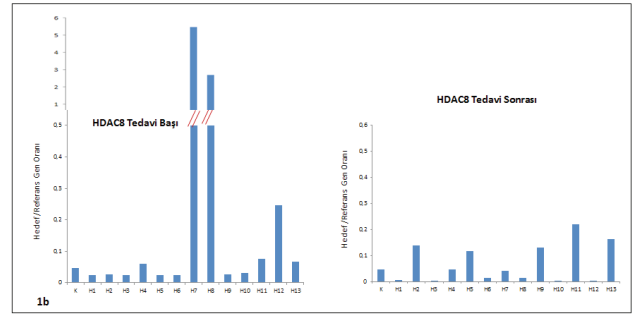
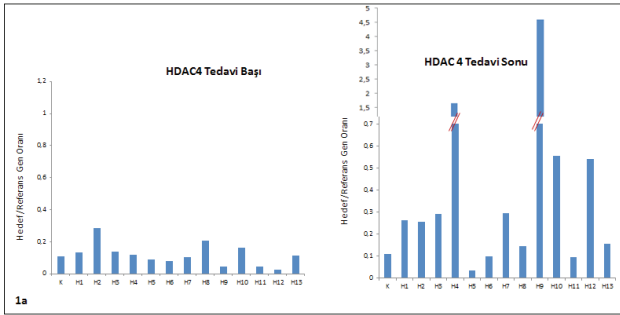
Tablo 2 qRT-PCR için kullanılan primer çiftleri

No	Gen	Primer Sense	Primer Antisense	Ürün Boyutu
1	HDAC2	ACGCCAAGATCAGCGACTTT	GGGTGCGTACCACTTGAGC	104 bç
2	HDAC4	GCTTTCGTATAAGCCCTCACAA	GCGGAATTGGTGATGATTTCGATG	118 bç
3	HDAC5	CATCAGCCCGATGTACCAGC	CCTCGTTGTTGCTCTCGGT	188 bç
4	HDAC7	ACTACACCGAGGAAATGGGCT	CCCACAATGCCAGTTAAGAAGA	133 bç
5	HDAC8	TCTGGGGAGTATGTTGCAGAA	AGACATGGTTGGGTGGATAACC	130 bç
6	HDAC9	AAAGCATCCAACGGAGTGGAA	GCCCTGTCTGTCTAGAGG	221 bç
7	GAPDH	CAGATTGGCTACCCAACCTGTT	GGAAGGTGTAATCCGTCTCCAC	97 bç

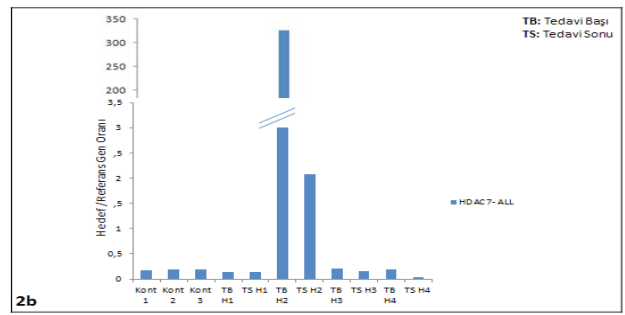
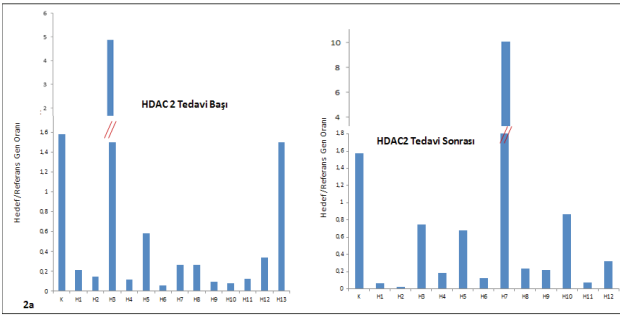
HDAC7, kontrol ve hasta örnekleri tedavi başı-sonunda birbiri ile benzer sonuçlarına göstermiştir. Sadece bir hastada tedavi başı ve sonu gen ifade seviyesi değeri yüksek bulunmuştur. 5 numaralı hasta My+Pre-kürsör B hücreli ALL tanılıdır ve bu hastanın tanındaki Kemik iliği örneğinde t(9;22) pozitifliği kaydedilmiştir. Bu hastada 2 Kez Hematopoetik Kök Hücre Nakli uygulanmış ve 2 kez Kemik iliği+Santral Sinir Sistemi nüksü gelişmiştir (Şekil 2b). HDAC 9 ifade seviyesinin

ise kontrol grubuna göre düşük olduğu ve sadece 2 numaralı hastada tedavi sonrasında yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 2c).

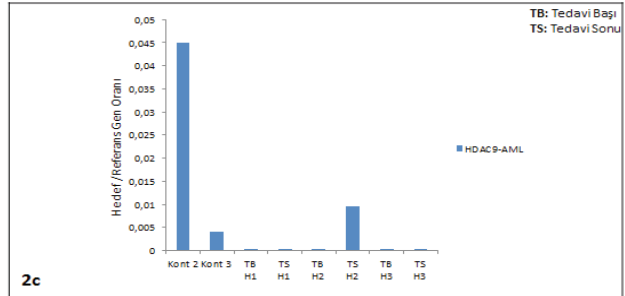
HDAC5 in tedavi başında tedavi sonuna göre B-ALL hastalarında yüksek olduğu, tedavi sonucunda ise bu miktarın kontrol seviyesine indiği Şekil 3a'da izlenmektedir.

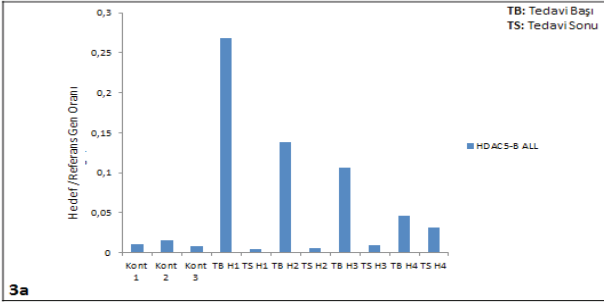


Şekil 1a-b. HDAC gen ifadelerinin çocukluk çağı akut lösemili hasta örneklerinde tedavi başı, tedavi sonu ve kontrol örnekleri ile karşılaştırmalı analizi



Şekil 2a-c. HDAC gen ifadelerinin çocukluk çağı akut lösemili hasta örneklerinde tedavi başı, tedavi sonu ve kontrol örnekleri ile karşılaştırmalı analizi





Şekil 3a: HDAC gen ifadelerinin çocukluk çağı akut lösemili hasta örneklerinde tedavi başı, tedavi sonu ve kontrol örnekleri ile karşılaştırmalı analizi

Tartışma

Kanser hücrelerinde histon asetilasyon seviyelerinin düşük olduğu, dolayısıyla HDAC ifadesinin, sağlıklı hücre ve dokulara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (3,11). Tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonlarının engellenmesi sonucu tümör başlaması ve gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Birçok kanser HAT ve HDAC aktiviteleri arasındaki dengenin bozulması ile meydana gelen moleküler değişimler görülmekte olduğu bildirilmiştir. HDAC enzimleri farklılaşma, apoptoz ve hücre döngüsünde etkili olan genleri koruyarak proonkogenik etki göstermekte olduğu rapor edilmiştir. Hematolojik maligniteler ile yapılan çalışmalarda özellikle lenfomalarda ve AML'de HDAC aktivitesinin kanser gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rolü olduğu belirlenmiştir fakat ALL'li hasta grupları ile yapılan çok az sayıda çalışma mevcuttur (3, 12, 13).

Bu çalışmada çocukluk çağı akut lösemilerinde ilk tanı, kemoterapi öncesi ve remisyon kemoterapi sonrası hasta kemik iliği örnekleri HDAC gen ifadeleri karşılaştırıldı. Her ne kadar çeşitli literatürde HDAC gen ifadesinin değiştiği ile ilgili önemli kanıtlar olsa da HDAC'nin kanser gelişiminde ve prognozunda çok az sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde çalışma grubunu çocukluk çağı lösemilerinin oluşturduğu, tedavi öncesi ve tedavi sonrası örneklerin karşılaştırıldığı çalışma mevcut değildir.

Moreno ve ark yaptıkları çalışmada, pediatrik B-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (B-ALL) de HDAC7 ve HDAC9'un gen ifade seviyesinin normal kemik iliği örneklerine göre karşılaştırıldığında yüksek olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (3). Yaptığımız çalışmada da tedavi başında HDAC5 ifadesinin yüksek olduğu, tedavi ile de bu miktarın azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca HDAC7 ifadesinin de Prekürsör B-ALL hastada, tedavi öncesi oldukça yüksek iken

tedavi ile düştüğü ama sağlıklı kontrol örneklerinin düzeyine inmediği grafikten görülmektedir. Özellikle aynı hastada 2 kez Kemik iliği transplantasyonuna rağmen nöks gözlenmiştir. Bu durum kemoterapi tedavisi ile HDAC7 ifadesinin düştüğünü ve HDAC7'nin kötü prognoz ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur.

HDAC9 ifadesine bakıldığında kontrollerde yüksek iken Akut Miyeloid Lösemili (AML) hastalarda tedavi başında çok düşük olduğu ve tedavi sonrasında da yükselmediği görülmüştür. HDAC 9 sınıf II HDAC'lar arasındadır ve doku spesifik paterne sahiptir, sağlıklı dokularda özellikle kemik iliğinde düşük seviyede ifadelendiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. HDAC 9 aşırı ifadesinin kanser gelişim mekanizması ile ilişkili olduğu özellikle hematopoez için önemli rolü olduğu rapor edilmiştir (1). Bu durum HDAC9'un AML için belirteç olabilmek için güvenilir bir aday olmadığını göstermektedir. iyi yanıt alınmadığı yolunda yorumlanabilir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak ayrıca B-ALL'li hastalarda HDAC5 ve Prekürsör B-ALL'li hastalarda HDAC7'nin prognoz tespitinde iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini de düşünebilir. Tedavi sonrası alınan iyi klinik yanıtın yanı sıra HDAC5 ifadesinde de azalma görülmüştür. Çalışmamızın sonucunu özetlediğimizde; tedavi öncesinde, kontrol örneklerinin ifadelendirme seviyelerine göre; HDAC2 ve HDAC9 ifadelendirme seviyelerinin düşük, HDAC 4 ve HDAC 8 eşit seviyede ve son olarak HDAC 5 ve HDAC7 yüksek olduğu belirlenmiştir. Tedavi sonrasında ise, kontrol örneklerinin ifadelendirme seviyelerine göre; HDAC2 ve HDAC9 ifadelendirme seviyelerinin düşük, HDAC4 ve HDAC8 yükseldiği ve HDAC 5 ve HDAC7 nin ise düştüğü tespit edilmiştir. Witt ve ark yapmış oldukları çalışmada, HDAC7 ve HDAC9 ifade düzeyi B-hücre serili lösemide yüksek bulunmuş ve kötü prognoz ve 5 yıllık sağ kalım süresinin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir (1, 3,11-13,16).

HDAC inhibisyonunun hematolojik malignitelerde özellikle lenfoma, kronik lenfoblastik lösemi ve AML'de önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. HDAC inhibitörlerin bu tür hastalıklarda kullanılan önemli terapötik hedefler olduğu yapılan in vitro çalışmalarda bildirilmiştir (14,15).

Literatürde çocukluk çağı lösemilerinde özellikle ALL'de HDAC aktivitesini ortaya koyan çok az sayıda mevcuttur. Bu çalışma ile literatürde lösemi üzerine etkisi olduğu belirtilen Sınıf I ve Sınıf II ailesi HDAC genlerinin ifade seviyeleri ortaya konulmuş ve özellikle tedavi süresince HDAC ifadesinin değişimi belirlenmiş ve gen ifadelerinin prognostik biyobelirteç olma özelliği ortaya konulmaya çalışılmıştır. Kemoterapinin kanser patogenezinde rol oynayan genlerin deasetile olmasını sağlayabileceğini düşündürmektedir. Tümör gelişiminde rol oynayan genlerin ve/veya yolları kontrol eden HDAC gen seviyelerinin artması, tedavi sonrasında ise bu ifadenin seviyelerinin kontrol örnekleri ile aynı veya düşük seviyede olması, HDAC genlerinin kanser patogenezi ile direkt ilişkide olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Verdin E, Dequiedt F, Kasler HG. Class II histone deacetylases: versatile regulators. *Trends in Genetics* 2003; 19: 286–293.
2. Melnick A, Licht JD. Histone deacetylases as therapeutic targets in hematologic malignancies. *Curr Opin Hematol* 2002;9(4):322-32.
3. Moreno DA, Scrideli CA, Cortez MA, de Paula Queiroz R, Valera ET, da Silva Silveira V, et al. Differential expression of HDAC3, HDAC7 and HDAC9 is associated with prognosis and survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2010;150(6):665-73.
4. Klimek VM, Firicanis S, Maslak P, Guernah I, Baum M, Wu N, Panageas K, et al. Tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics studies of depsipeptide (romidepsin) in patients with acute myelogenous leukemia or advanced myelodysplastic syndromes. *Clinical Cancer Research* 2008; 14; 826–832.
5. Altucci L, Minucci S. Epigenetic therapies in hematological malignancies: searching for true targets. *European Journal of Cancer* 2009;45;1137–1145.
6. Cress WD, Seto E. Histone deacetylases, transcriptional control, and cancer. *Journal of Cellular Physiology* 2000; 184; 1–16.
7. Mullighan CG, Downing JR. Genome-wide profiling

of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. *Leukemia* 2009;23(7):1209-18.

8. Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nature reviews Clinical oncology* 2015; 12(6):344-57.

9. Kuiper RP, Schoenmakers EF, van Reijmersdal SV, et al. High-resolution genomic profiling of childhood ALL reveals novel recurrent genetic lesions affecting pathways involved in lymphocyte differentiation and cell cycle progression. *Leukemia* 2007;21(6):1258-66.

10. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006;41:189-96.

11. Kim DH, Kim M, Kwon HJ. Histone deacetylase in carcinogenesis and its inhibitors as anti-cancer agents. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 2003; 36; 110–119.

12. Witt O, Deubzer HE, Milde T, Oehme I. HDAC family: what are the cancer relevant targets? *Cancer Letters* 2009; 277; 8–21.

13. Lam YM, Chan YF, Chan LC, Ng RK. Histone deacetylase inhibitors induce leukemia gene expression in cord blood hematopoietic stem cells expanded ex vivo. *Int J Hematol* 2017; 105(1):37-43.

14. Marks P, Rifkind RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nature Reviews Cancer* 2001; 1;194–202.

15. Bradbury CA, Khanim FL, Hayden R, Bunce CM, White DA, Drayson MT, Craddock C, Turner BM. Histone deacetylases in acute myeloid leukaemia show a distinctive pattern of expression that changes selectively in response to deacetylase inhibitors. *Leukemia* 2005; 19: 1751–1759.

16. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell* 2007; 128; 669–681.

Bilgisayarlı Tomografide Geriatrik Hastalarda Adrenal İnsidentaloma Prevalansı

The Prevalence of Adrenal Incidentaloma in Geriatric Population Undergoing Computed Tomography

- * Fatma KULALI
** Aslıhan SEMİZ OYSU
*** Sema BASAT
****Şafak Fırat KULALI
*****Yaşar BÜKTE
- * Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ümraniye Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Kliniği, İstanbul,
Türkiye.
- ** Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ümraniye Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Kliniği, İstanbul,
Türkiye.
- *** Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ümraniye Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İç
Hastalıkları Kliniği, İstanbul,
Türkiye.
- ****Üsküdar Devlet Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul,
Türkiye
- *****Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ümraniye Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Kliniği, İstanbul,
Türkiye

Yazışma Adresi:
Uz. Dr. Fatma Kulalı
Adem Yavuz Cad. No:1, Sağlık
Bilimleri Üniversitesi Ümraniye
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyoloji Kliniği, Ümraniye, 34764,
İstanbul, TÜRKİYE
Telefon: +90 507 7391916
ftkulali@gmail.com

Öz

Amaç: Amacımız, bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde, 65 yaş ve üstü hastalarda insidental saptanan adrenal lezyonların prevalansını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Hastanemizde, Ocak 2013 ve Nisan 2014 tarihleri arasında, üst batin BT tetkikleri yapılmış ardışık 903 hasta tekrar değerlendirildi. Bilinen kanser öyküsü olan, adrenal patolojilere yönelik tetkik yapılan ve 65 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubunu, 178 hasta oluşturdu. Çalışma grubunda yer alan hastaların, BT tetkikleri incelendi. Adrenal lezyon varlığı, varsa lezyon en uzun çapı ve görüntüleme özellikleri bir radyolog tarafından kaydedildi. Lezyonların radyolojik bulgularına göre ön tanıları yapıldı. Malignite özellikleri olanlar, çalışma dışı bırakıldı. BT’de, adrenal insidentaloma saptanma oranı hesaplandı. **Bulgular:** BT tetkikleri incelenen, 93’ü kadın, 85’i erkek olan, 65 yaş ve üzeri 178 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastaların, 86’sında adrenal lezyon saptanırken 92’sinde adrenal glandlar doğaldı. Olguların ikisinde malignite ile uyumlu görünüm saptandığı için insidentaloma grubundan çıkarıldı. İnsidental adrenal lezyon saptanan 84 olgunun, 20’sinde diffüz adrenal hiperplazi, 53’ünde adenom, 11’inde myelolipom ile uyumlu radyolojik özellikler izlendi. Adrenal insidentaloma prevalansı %47,2 olarak saptandı. **Sonuç:** Çalışmamızda, BT’de geriatrik hastalarda adrenal insidentaloma prevalansı %47,2 bulunmuş olup küçümsemeyecek derecedir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin daha çok kullanılması ile sık saptanan adrenal insidentalomaların malignite ekartasyonu yapıldıktan sonra fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Adrenal, bilgisayarlı tomografi, geriatrik, insidentaloma

Abstract

Object: The aim of our study was to estimate the prevalence of adrenal incidentaloma in geriatric patients who underwent abdominal computed tomography (CT). **Methods:** In a single institution, between January 2013 and April 2014, consecutive 903 patients undergoing abdominal computed tomography were reviewed. Among them, patients with previous malignancy, patients with suspicion of adrenal gland disease and < 65 years-old patients were excluded. The remaining 178 patients were enrolled in this study. Abdominal CTs of 178 patients were evaluated from PACS (Picture Archiving and Communications System). The existence of adrenal lesion, the longest diameter and imaging findings of lesion were noted by a radiologist. The prevalence of

adrenal incidentaloma was estimated. **Results:** The images of 178 (95 women, 85 men) patients were evaluated for adrenal gland lesions. All of them were ≥ 65 years-old. Of 178, 86 had adrenal lesions and 92 had normal adrenal glands. There were 2 patients with malignant adrenal lesions. They were also excluded from incidentaloma group. In incidentaloma group (n=84), 20 had diffuse adrenal hyperplasia, 53 had adrenal adenoma and 11 had myelolipoma according to CT findings. The prevalence of adrenal incidentaloma was found as 47.2%. **Conclusion:** Nowadays, imaging modalities are widely performed. So, diagnosis of adrenal incidentaloma is increasing. For adrenal incidentaloma, a high prevalence of 47.2% was observed among geriatric population who underwent CT in our study.

Keywords: Adrenal, computed tomography, geriatric, incidentaloma.

Giriş

Adrenal insidentalomalar, adrenal dışı sebeplerle yapılan görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen saptanan lezyonlardır. Günümüzde, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik tetkiklerinin kullanımının yaygınlaşması sonucu, adrenal insidentalomalarla daha sık karşılaşılmaktadır (1-3). BT, adrenal gland değerlendirmesinde etkili bir tetkiktir. Adrenal gland boyutlarının küçük olması, BT’de ince kesitlerin alınabilmesi, multiplanar görüntülemeye olanak tanınması ve maliyetinin MRG’ye göre düşük olması nedeniyle BT, adrenal gland lezyonlarının değerlendirilmesinde tercih edilen önemli bir tetkiktir (2-4).

Adrenal insidentalomalar, 65 yaş ve üzeri olgularda daha yüksek oranda saptanmaktadır (5-7). Bizim amacımız, BT’de geriatric hastalarda adrenal insidentaloma saptama prevalansını araştırmaktır.

Yöntem

Hastanemizde, Ocak 2013 ve Nisan 2014 tarihleri arasında, üst batın BT tetkiki yapılmış ardışık 903 hasta, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) kullanılarak incelendi. Çalışma öncesinde etik kurulunun yazılı onayı alındı ve Helsinki Deklarasyonu Kriterleri’ne uygun olarak hastaların kimlik ve sağlık bilgileri korundu. Altmış beş yaş altı olan hastalar (n= 594), çalışma

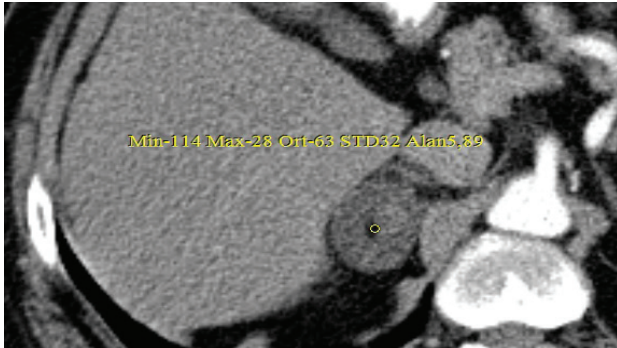
dışı bırakıldı. Kalan 65 yaş ve üzeri hastalardan adrenal gland patolojilerine yönelik BT tetkiki olan (n=21) ve bilinen kanser öyküsü olan hastalar (n=115) da çalışmaya alınmadı. Altmış beş yaş ve üzeri olan, 178 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubunda yer alan hastaların BT tetkikleri, görüntü arşivleme ve iletişim sistemleri (PACS - Picture Archiving Communication Systems) kullanılarak tekrar gözden geçirildi. Tüm BT tetkikleri, çok kesitli helikal BT (Somatom Sensation 40, Siemens Sağlık Sektörü, Erlangen, Almanya) ile yapılmıştı. Kontrastsız ve intravenöz (i.v.) kontrastlı BT için tarama parametreleri şu şekildedir: tüp voltajı 120 kVp; tüp akımı, 20 mAs, helikal kalınlık, 2,5 mm, interval, 2,5 mm, pitch, 1,5 ve rekonstrüksiyon kesit kalınlığı 1,25 mm.

Tüm hastaların kontrastsız BT tetkiki veya portal venöz fazda (i.v. kontrast madde sonrası 70-90 saniyede) yapılmış i.v. kontrastlı BT tetkiki mevcuttu. Adrenal lezyon varlığı, en uzun çapı ve görüntüleme özellikleri (sağ/sol/bilateral yerleşim, dansitesi, düzgün/düzensiz kontur, homojen/heterojen olması) bir radyolog tarafından kaydedildi. Lezyonun dansitesi, iş istasyonunda (Leonardo, Siemens Sağlık Sektörü) ilgilenilen bölge (ROI- region of interest) ölçümleri yapılarak Hounsfield ünitesi (HU) olarak hesaplandı. Her lezyon için, lezyonun boyutuna göre 8 – 20 mm² arasında değişen büyüklükte ayrı lokalizasyonlardan 3 ayrı ROI ölçümü yapıldı ve ortalamaları lezyonun dansitesi olarak kabul edildi. Lezyonların radyolojik bulgulara göre ön tanıları yapıldı. Kontrastsız BT tetkikinde, 3 cm’den küçük ve dansitesi <10 HU olan veya portal venöz fazda alınan kontrastlı BT’lerde dansitesi < 37 HU olan homojen ve düzgün konturlu lezyonlar radyolojik olarak adenom olarak kaydedildi (1, 6, 8). En az 6 aylık takiplerinde, radyolojik olarak anlamlı değişiklik göstermeyen yumuşak doku dansitesindeki, düzgün konturlu ve homojen nodüler lezyonlar da adenom olarak kabul edildi. Makroskopik yağ içeriği (≤ 10 HU) olan, büyük heterojen lezyonlar, radyolojik olarak myelolipom olarak raporlandı (Şekil 1). Adrenal gland korpusunun ve kruslarının kalınlığı simetrik diffüz olarak ≥ 10 mm ise radyolojik olarak adrenal hiperplazi olarak not edildi (1, 8). BT’de dansitesi yüksek, heterojen ve düzensiz konturlu lezyonlar, malignite açısından anlamlı kabul edildi. Malignite düşünülen hastaların, daha sonraki tetkikleri primer hastalık veya progresyon açısından incelendi. Primer hastalık tespit edilen veya progresyon gösteren hastalarda malignite tanısı doğrulandı. Malignite görünümü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubu,

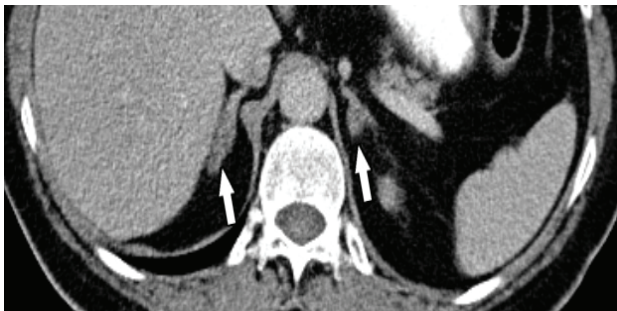
radyolojik olarak normal, adrenal hiperplazi, adenom ve myelolipom olarak 4 grupta incelendi. Lezyonların, takip BT tetkikleri ile karşılaştırılması yapılarak değişiklik olup olmadığı kaydedildi. En son çekilen takip BT ile çalışma için değerlendirilen BT arasında geçen zaman not alındı. Ortalama takip süreleri hesaplandı. Çalışma grubunda, adrenal lezyon saptanma oranı prevalans hesaplama formülü ile hesaplandı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmada, BT tetkikleri incelenen 65 yaş ve üzeri 178 hasta [93(%52,2) kadın, 85(%47,8) erkek] yer almıştır. Hastaların yaş ortalaması $74,61 \pm 7,27$ 'dir. Hastaların 86'sında adrenal lezyon saptanırken, 92'sinde adrenal glandlar doğaldı. Çalışma grubunda, adrenal lezyonu olanlar ve olmayanlar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).



Şekil 1: 76 yaşında kadın hastada intravenöz kontrastlı BT tetkikinde sağ adrenal glandda $3,5 \times 3$ cm boyutlarında myelolipom görünümü.



Hastaların ikisinde, metastaz ile uyumlu görünüm saptandığı için insidentaloma grubundan çıkarıldı. Metastazı olduğu düşünülen hastaların sonraki tetkiklerinde, bir hastada kolon kanseri ve diğer hastada akciğer kanseri tespit edildi. İnsidental adrenal lezyon saptanan 84 (%47) hastanın, 20'sinde adrenal hiperplazi, 11'inde myelolipom, 53'ünde adenom ile uyumlu radyolojik özellikler izlendi (Şekil 2). Çalışma grubunda adrenal insidentaloma prevalansı yaklaşık %47,2 [güven aralığı (GA) %95; 39,68-54,80] olarak hesaplandı. Adrenal lezyonlar, hastaların %61'inde sol tarafında, %29'unda sağ tarafında ve %10'unda bilateral yerleşimliydi (Şekil 3). Adrenal insidentalomaların çoğu sol taraf yerleşimliydi. Adenom, myelolipom ve adrenal hiperplazi grupları arasında sağ/sol taraf yerleşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Adrenal lezyon saptanan geriatric grupta, ortalama en uzun çap, BT' de ön tanısı adenom olanlar için, $14 \pm 5,37$ mm (10- 30mm) ve myelolipom olanlar için, $20 \pm 6,69$ mm (14 -35mm) olarak hesaplandı. Myelolipom grubunda ortalama dansite $-22,09 \pm 10,75$ HU (-10 ile -40 HU arasında) saptanırken adrenal adenom grubunda ortalama dansite $8,19 \pm 7,39$ HU (-11 ile 30 HU arasında) olarak bulundu (Şekil 4).



Şekil 2: 66 yaşında kadın hastada kontrastsız BT tetkikinde sol adrenal glandda ortalama 5 HU dansitesinde adenom ile uyumlu görünüm (beyaz ok).

Şekil 3: 65 yaşında kadın hastada intravenöz kontrastlı BT tetkikinde bilateral adrenal adenom görünümü (beyaz oklar).



Şekil 4: 71 yaşında erkek hastada kontrastlı BT tetkikinde sol adrenal glandda adenom görünümü.

İncelenen BT tetkiki ile en son çekilen takip BT tetkiki arasında geçen zaman ortalama $17,8 \pm 5,73$ aydı (7-28 ay). Takip BT' lerinde, adrenal insidentalomaların hiçbirinde anlamlı değişiklik izlenmedi.

Tartışma

Günümüzde, insidental saptanan adrenal kitle sıklığı artmıştır (1-3). Saptanan insidental adrenal lezyonların, öncelikle benign- malign ayrıcı tanısı yapılmalı ve fonksiyonel olup olmadıkları araştırılmalıdır. Adrenal insidentalomaların çoğu, nonfonksiyoneldir (7). Fonksiyonel unilateral insidentaloma varlığında, sıklıkla ilk tedavi seçeneği adrenalettir (6, 9-13). Nonfonksiyonel insidentalomalarda, benign-malign ayrımı için lezyonun boyutu, görüntüleme özellikleri ve büyüme hızı değerlendirilmelidir. BT veya MRG' nin adrenal lezyonların saptanmasında ve değerlendirilmesinde önemli bir rolü vardır (2-4). İnsidentalomaların çapı 4 cm' den küçük olanların %60'ından fazlası benign adenomdur, primer adrenal karsinom %2' den azdır. Ancak, 6 cm'den büyük lezyonlarda malignite riski %25'e yükselir (6). Bu sebeple, 6 cm'den büyük lezyonlara adrenalettir önerilir (6, 9-13). Görüntüleme bulguları benign özellikler gösteren 4 cm' den küçük lezyonlara takip önerilmektedir. Çapları 4 – 6 cm arasında yer alan lezyonlarda, görüntüleme özelliklerine ve hastanın kliniğine göre, takip veya adrenalettir kararı verilmelidir. Yapılan küçük serili çalışmalarda, 10 yıllık takiplerde insidentalomaların %30'dan azında boyut artışı ve %20'sinden azında biyokimyasal anormallikler tespit edilmiştir (6). Bu nedenle, klinisyenler, lezyonun görüntüleme bulgularına, hastanın bireysel özelliklerine ve kliniğine göre tedavi seçeneğinin belirlenmesini önermektedir (6, 9-13).

Adrenal insidentaloma prevalansı, çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Arnold ve arkadaşları,

batın BT taramalarında saptanan adrenal kitle insidansının yaklaşık %0,6 -%1,3 oranında olduğunu belirtmişlerdir (2). Şen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hem toraks ve batın BT, hem de batın MRG tetkikleri olan geniş bir popülasyonda, adrenal insidentaloma prevalansı %5,9 bulunmuştur. Ancak, geriatric hasta popülasyonu ayrıca değerlendirilmemiştir. Tabarin tarafından yapılan bir çalışmada, batın BT tetkiklerinde yaklaşık %2-3 oranında adrenal insidentaloma saptandığı ifade edilmiştir (14). Kapsamlı bir literatür taraması yapan Barzon ve arkadaşlarının çalışmasında, adrenal insidentaloma prevalansının otopside %2,3 ve BT' de %0,5-2 oranında olduğu bildirilmiştir (15). Davenport ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, adrenal insidentaloma prevalansı %0,81-0,98 arasında bulunmuştur (16).

Geriatric popülasyonda, insidentaloma sıklığının arttığı bilinmektedir (5-7). Grumbach ve arkadaşları, otopside saptanan adrenal insidentaloma prevalansının 30 yaş ve altı hastalarda %1'den az olduğunu ve 70 yaş ve üzeri hastalarda %7'ye yükseldiğini belirtmiştir (6). Literatürde, geriatric popülasyonda adrenal insidentaloma prevalansına yönelik veri oldukça azdır. Bu sebeple, çalışmamızda, ülkemizde geriatric bir hasta grubunda adrenal insidentaloma prevalansını araştırdık.

Çalışmamızın avantajları, tek merkezli olması, aynı BT cihazı ile çekilmiş belli bir zaman dilimindeki ardışık 65 yaş ve üzeri hasta grubunda yapılmış olmasıdır.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri, insidentaloma saptanan hastaların laboratuvar özellikleri incelenerek fonksiyonel/nonfonksiyonel adenom ayrımı için ayrı bir değerlendirme yapılmamış olmasıdır. Diğer bir limitasyonu ise, lezyonların histopatolojik tanıları

nın olmaması ve altın standart bir yöntemle doğrulanmamış olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda BT' de geriatrik hastalarda adrenal insidentaloma prevalansı %47,2 bulunmuş olup küçümsenmeyecek derecededir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin daha çok kullanılması ile sık saptanan adrenal insidentalomaların, malignite ekartasyonu yapıldıktan sonra fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi gereklidir.

Çıkar Çakışması: Yoktur.

Fonlama Kaynakları: Destekleyen fon veya kuruluş yoktur.

Kaynaklar

1. Bada M, Castellan P, Tamburro FR, Berardinelli F, Neri F, Cindolo L, et al. Work up of incidental adrenal mass: state of the art. *Urologia*. 2016;18;83(4):179-185.
2. Arnold DT, Reed JB, Burt K. Evaluation and management of the incidental adrenal mass. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2003;16(1):7-12.
3. Neslihan Başcıl Tütüncü. Adrenal insidentalomalar. *Turk J Endocrinol Metab* 2003;7.
4. Connolly MJ, McInnes MD, El-Khodary M, McGrath TA, Schieda N. Diagnostic accuracy of virtual non-contrast enhanced dual-energy CT for diagnosis of adrenal adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;13.
5. Li J, Ji Z, Huang Z. Clinical diagnosis and treatment of adrenocortical adenoma in patients aged 60 years or above. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2016;1;54(2):133-6.
6. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003;4;138(5):424-9.
7. Sen H, Asik M, Uysal F, Binnetoglu E, Gunes F, Erbag G, et al. The prevalence of incidental adrenal mass found using diagnostic imaging techniques. *Turk Jem*. 2013; 17: 108-10.
8. Wale DJ, Wong KK, Viglianti BL, Rubello D, Gross MD. Contemporary imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Biomed Pharmacother*. 2017; 87: 256-262.
9. Comlekci A, Yener S, Ertlav S, Secil M, Akinci B, Demir T, et al. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. *Endocrine*. 2010;37(1):40-6.
10. Muth A, Hammarstedt L, Hellström M, Sigurjónsdóttir HÁ, Almqvist E, Wängberg B. Adrenal study group of Western Sweden. cohort study of patients with adrenal lesions discovered incidentally. *Br J Surg*. 2011; 98(10):1383-91.
11. Bin X, Qing Y, Linhui W, Li G, Yinghao S. Adrenal incidentalomas: experience from a retrospective study in a Chinese population. *Urol Oncol*. 2011;29(3):270-4.
12. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J*. 2011;5(4):241-7.
13. Al-Thani H, El-Menyar A, Al-Sulaiti M, ElGohary H, Al-Malki A, Asim M, et al. Adrenal mass in patients who underwent abdominal computed tomography examination. *N Am J Med Sci*. 2015;7(5):212-9.
14. Tabarin A. Adrenal incidentalomas. *Presse Med*. 2014; 43: 393-400.
15. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(4):273-85.
16. Davenport C, Liew A, Doherty B, Win HH, Misran H, Hanna S, et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine*. 2011; 40(1):80-3.

Effect of Dual Rinse® HEDP Root Canal Irrigation Solution On Coronal Dentin Adhesion

Dual Rinse® HEDP Kök Kanalı Yıkama Solüsyonunun Koronal Dentin Adezyonuna Etkisi

- * Gülter Devrim KAKI
** Duygu REGEN
*** Mukadder İnci BAŞER KOLCU
** Pınar GÜVENÇ
* Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A.D.
** Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi A.D.
*** Isparta Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Dual Rinse® HEDP kök kanal yıkama solüsyonunun kompozitlerin koronal dentine adezyonuna etkisinin incelenmesidir. **Gereç ve Yöntem:** 40 adet çürüksüz 20 yaş diş seçilerek, okluzal seviyelerinden 3mm kaldırılarak dentin tabakaları ortaya çıkarıldı. Bu düz yüzey parlatıldı ve rastgele olarak, kullanılan son yıkama solüsyonlarına göre 4 gruba (n=10) ayrıldı. Gruplar şu şekilde oluşturuldu: G1: 5% NaOCl+ distile su, G2: 5 % NaOCl+17%EDTA, G3: 5% NaOCl+ Dual Rinse HEDP, G4: 5% NaOCl+ %20 CA. Hazırlanan tüm yüzeylere Clear SE Bond ile muamele edildikten sonra Clearfill Posterior Kompozit rezin bloklar (her bir blok 2 mm yükseklikte ve 0.9 mm çaptadı) dişin vestibülüne ve lingualine 3mm aralık olacak şekilde yerleştirildi ve ışıkla polimerize edildi. Universal test makinesi kullanılarak 1.0 mm/dak hızında bağlantı gücü testi uygulandı ve çıkan sonuçlar Mega Pascal birimine çevrildi. Sonuçlar tek yönlü ANOVA ve Duncan testi ile istatistiksel olarak analiz edildi. Kırılma modları yüzde olarak incelendi. **Bulgu:** Grup 1 (12.04 ± 0.81 MPa), grup 2 (11.49 ± 1.36 MPa) ve grup 3 (12.25 ± 1.42 MPa) arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (p > .05). Test edilen gruplar arasında en düşük bağlantı gücü, grup 4 (12.25 ± 1.42 MPa) de bulunmuştur ve diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktür (p<.05). **Sonuç:** Bu çalışmanın bulguları ışığında, Dual Rinse® HEDP kök kanal yıkama solüsyonunun koronal dentin adezyonu üzerinde herhangi olumsuz bir etkisi görülmemiştir ve günümüzde NaOCl ile birlikte en sık kullanılan şelasyon ajanı olan EDTA solüsyonuna bir alternatif olarak önerilebilir.

Anahtar Kelimeler : Endodonti, EDTA, HEDP, Sitrik Asit

Abstract

Objective: The aim of this study was to examine the effects of Dual Rinse HEDP solution on coronal dentin adhesion. **Material and Method:** 40 teeth were sectioned approximately 3 mm below the occlusal level, and flat bonding surfaces will be polished and then randomly divided into 4 groups (n = 10) according to the final irrigant used G1: 5% NaOCl+ distilled water, G2: 5 % NaOCl+17%EDTA, G3: 5% NaOCl+ Dual Rinse HEDP, G4: 5% NaOCl+ %20 CA. All prepared surfaces were treated with Clear SE Bond. Clearfill Posterior Composite Resin blocks was placed on the vestibul and on the palatinal of the bonded area then light cured. The bond strength was tested with an universal test machine at a crosshead speed of 1.0 mm/min and cal-

Yazışma Adresi:

Dr. Öğr. Üyesi
Gülter Devrim KAKI
Uşak Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Endodonti A.D.
5333989221
devrim.kaki@usak.edu.tr

culated in mega pascals. Data was analyzed using a one-way ANOVA and Duncan's tests. Failure modes were analyzed given as percentage. **Results:** There was no statistically significant difference between group 1 (12.04 ± 0.81 MPa), group 2 (11.49 ± 1.36 MPa), group 3 (12.25 ± 1.42 MPa). Among the tested groups, group 4 (7.40 ± 0.76) which has the lowest bond strength values showed significant differences only all other groups ($p < .05$). **Conclusion:** Based on the findings of this study, it can be concluded that Dual Rinse HEDP solution does not jeopardize coronal dentin adhesion and may be recommended as an alternative to the most commonly used EDTA solution in combine used with NaOCl.

Keywords: Endodontics, EDTA, HEDP, Citric Acid,

Introduction

The success of endodontic treatment depends on optimal chemomechanical root canal clearance, ideal irrigation, and the three-dimensional filling of the root canals. However, even when all of these conditions are met, failures in coronal restorations affect the success of the treatment in a negative way (1–3). Because of the importance of coronal restorations, they should be done both ideally and urgently (4–6).

Dentin adhesion depends on many factors, such as the status of peritubular and intertubular dentin, dehydration, and the presence of Ca^{++} ions on the surface. Unfortunately, the solutions used in root canal treatment can negatively affect the chemical and mineral structure of the coronal dentin. The most commonly used irrigation solution in root canal treatment is sodium hypochlorite (NaOCl), and the effects of NaOCl on the root and coronal dentin have been investigated by many researchers (7). NaOCl irrigation alone in root canal treatment is not enough to achieve the desired results. Chelation agents are needed to remove the smear layer, but these agents tend to have certain effects on the dentin (8,9). Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) is the most commonly used chelating agent in root canal treatment, and it removes the smear layer, which is one of the most important stages. Nowadays, instead of EDTA, different chelating agents and organic acids are being used to remove the smear layer. Citric acid (CA) is a mild etching material that serves as an effective irrigation solution for eliminating the smear layer, depending on the dissolution of the inorganic phase of the dental tis-

sues (10). CA can cause an enlargement of the dentine tubule openings and expose the collagen matrix (11). A newly suggested chelating agent, 1-hydroxyethylidene 1,1-bisphosphonate (HEDP), has been recommended as a chelating agent in root canal treatment because of its biocompatibility and combined availability with NaOCl (12). The mixed application of HEDP and NaOCl can effectively remove the smear layer, and it has a minimal effect on the root dentin wall (13); however, HEDP does not affect the proteolytic and antimicrobial properties of the NaOCl (12). A new material, Dual Rinse HEDP (Medcem GmbH, Weinfelden, Switzerland), has been suggested for the continuous irrigation of the root canals. However, there is a lack of knowledge about Dual Rinse HEDP in the literature.

It is important to choose the right technical procedure to protect the root canal system from contamination in order to achieve long term, successful endodontic treatment, in addition to the quality of the root canal treatment, the coronal microleakage is the most important factor that the influence the quality of the complete tooth treatment. The aim of this study was to examine the effects of the different chelating agents used during root canal treatment on the coronal dentin adhesion.

Material and Methods

This in vitro study was approved by the Pamukkale University Ethics Committee (16.05.2017- Process no: 7). For this research, 40 sound human third molars were stored for up to 4 months in a 0.2% thymol solution at 4°C prior to use. To obtain the each coronal dentin surface, approximately 3-mm occlusal thickness was cut with a low-speed diamond saw (Micracut; Metkon, Bursa, Turkey). Two-part autopolymerizing polymethyl methacrylate resin (Imicryl, Konya, Turkey) was mixed and poured into the plastic mold, surrounding each of the specimen completely and set to cure. Flat dentin surfaces were created by a polishing machine (Metkon Forcipol 300-1V, Bursa, Turkey) with 200 to 1,000 grit sandpaper under running water. and each sandpaper was used for 1 minute. All specimens were irrigated with 5% NaOCl for 10 minutes. Then, the specimens were randomly assigned into 4 groups (n=10) based on the final irrigant used (Table 1):

After the preparations completed, all specimens were

ultrasonically cleaned (EasyClean Ultrasonic Cleaner; RenfertGmbH & Co., Hilzingen, Germany) for 2 minutes and air dried. Then, Clearfil SE Bond (Kuraray, Osaka, Japan) was applied to all prepared surfaces according to the manufacturer's instructions (Table 2).

By the aid of a silicone tube, very tiny cylinders of resin composites (Clearfil Posterior Composite Resin, Kuraray, Osaka, Japan), approximately 0.9 mm in diameter and 2 mm in height, were bonded to the ves-

tibul and lingual of each dentin surface as it will be 3 mm interspace and polymerized for 20 seconds with a LED light curing device (Elipar S10 LED Curing Light, 1200 mW/cm²; 3M ESPE).

The specimens were stored in distilled water at 37°C for 1 week until the microshear bond test was completed. Another 4 representative specimens were prepared and additionally examined by scanning electron microscope (SEM) (Figure 1).

Table 1 Randomly distribution of the groups according to final irrigation solutions

Groups (n=10)	Irrigation Solution	Time	pH	Manufacturer
1	distilled water	5 min.	12.5	
2	17% EDTA	5 min.	6-8	Meta Biomed, London, UK
3	DualRinse® HEDP	5 min.	11.5	MEDCEM, Switzerland
4	CA	5 min.	1.7	Dentsply, Tulsa, USA

Table 2 Materials used for this study

Product	Classification		Content	Manufacturer
Clearfil Majesty Posterior Composite	Nano-superfilled composite resin	<i>Organic matrix</i>	Bis- GMA, TEGDMA, hydrophobic aromatic dimethacrylate	Kuraray, Osaka, Japan
		<i>Fillers</i>	Silanated glass ceramic filler, surface-treated alumina microfiller	
Clearfil SE Bond	Two step self etchadhesive system	<i>Primer</i>	MDP, HEMA, water, multifunctional methacrylate, photoinitiator	Kuraray, Osaka, Japan
		<i>Bond</i>	MDP, HEMA, multifunctional methacrylate, microfiller, photoinitiator	

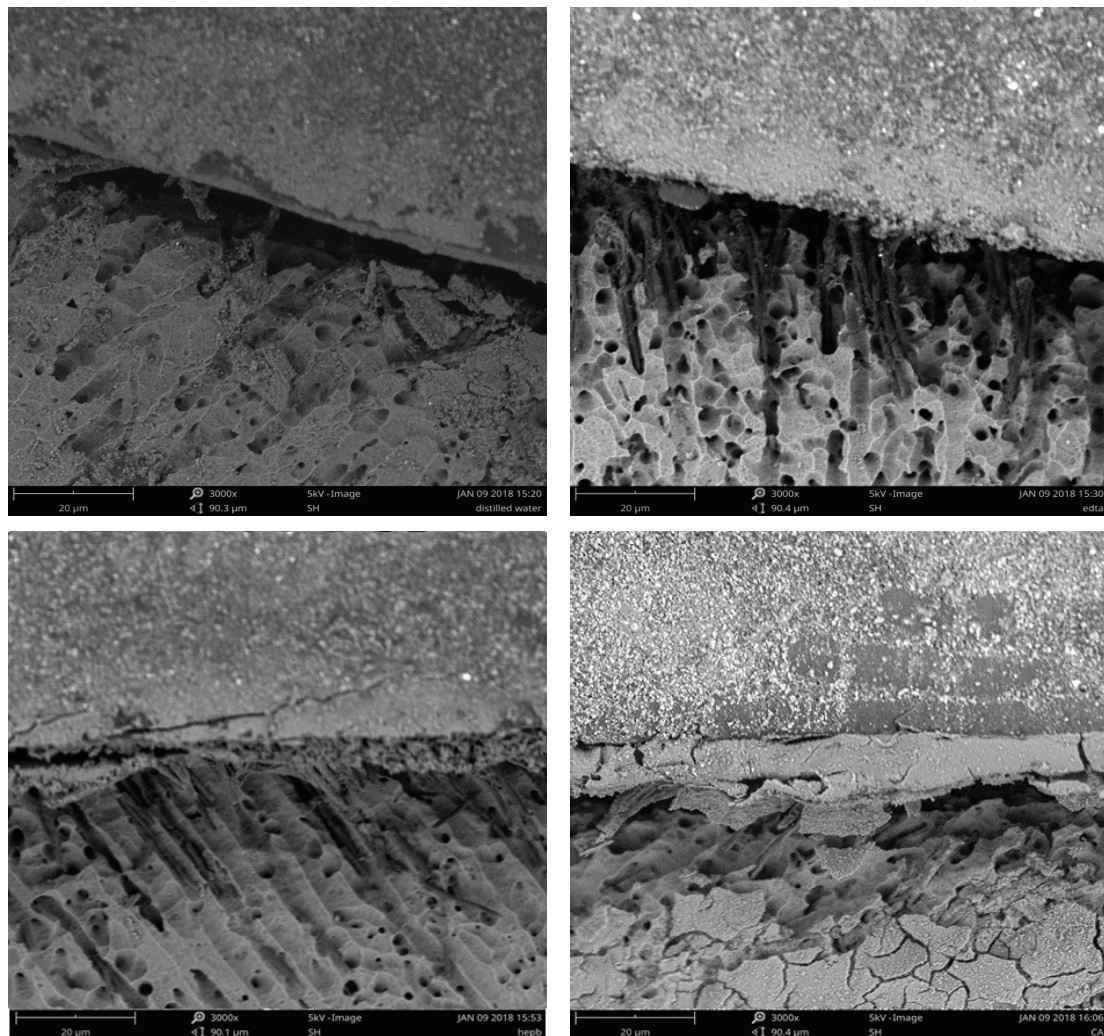


Figure 1. Representative SEM photos of hybrid layers.

A: Group 1 distilled water. B: Group 2 EDTA. C: Group 3 Dual Rinse HEDP. D: Group 4 Citric Acid

Microshear Bond Strength And Failure Analyses

The bond strength was tested with a universal testing machine (Devotrans Inc., Istanbul, Turkey) at a crosshead speed of 1.0 mm/min. The maximum loads at bond failure were recorded in Newtons (N), and the bond strengths were then calculated in megapascals (MPa) by dividing this value by the bonded area (mm²). The de-bonded area was examined with a stereomicroscope (SMZ 1500; Nikon, Tokyo, Japan) at 40x magnification for the failure mode analysis, which was classified as adhesive, cohesive, or mixed.

Statistical Analysis

A one way analysis of variance (ANOVA) was used to compare the group means with Duncan's post hoc test. To check the variance analysis assumption, the Shapiro-Wilk's test for normality and Levene's test for the homogeneity of variance were used. Descriptive statistics with confidence intervals for the mean were obtained to describe the basic features of the data. All the statistical analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina 27513, USA).

Results

The data were normally distributed according to the Shapiro-Wilk's test results, and the Levene's test indicated the homogeneity of the variances ($p>0.05$). The differences between the group means were found to be statistically significant using the one way ANOVA ($p<0.01$). Table 3 summarizes the means and standard errors of the microshear bond strength of all groups. Group 1 (12.04 ± 0.81 MPa), Group 2 (11.49 ± 1.36 MPa), and Group 3 (12.25 ± 1.42 MPa) were all at the same statistical significance level, whereas Group 4 was different from the others. Among all the groups, the highest values were found in Group 3 (12.25 ± 1.42 MPa) and the lowest bond strength values were found in Group 4 (7.40 ± 0.76 MPa). The difference was statistically significant ($p<0.05$).

The results of the failure modes are summarized in Table 4 as percentages. In all groups, adhesive failures occurred most often. The groups with the highest bond strength values exhibited more cohesive failures than the other groups.

Discussion

For this research, the null hypothesis was that the effects of using Dual Rinse® HEDP as a final irrigant would not differ from the other tested chelating agents regarding the coronal dentin bond strength. The null hypothesis of this study was partly rejected, because the CA group exhibited lower dentin bond strengths than the other groups. In adhesive dentistry, the dental material's bond strength can be tested using several methods (14). Due to the critical size of the bonding defects that can occur during the preparation of the samples, macro-bonding tests have developed into micro-bonding tests that are more powerful (15). In the present study, the micro-shear bond test was chosen to evaluate the bond strength of the coronal dentin altered by the chelation agent.

According to Perez-Heredia, the decalcifying capacities of the EDTA and CA are highest during the first 5 minutes (16). Because of this, in the present study, the chosen irrigation time for the chelation agents was 5 minutes on the coronal dentin.

Table 3 Descriptive statistics and one way anova results

Groups	n	Descriptive Statistics				Confidence Limits for Mean		One- Way ANOVA	
		Mean	Std Dev	Min.	Max.	Lower 95%	Upper 95%	F	p value
DSTL	20	12.05 ^A	3.64	7.39	20.13	10.35	13.75	4.07	0.0097
EDTA	20	11.49 ^A	6.10	4.25	23.98	8.64	14.35		
HEDP	20	12.26 ^A	6.35	5.50	30.75	9.28	15.23		
CA	20	7.41 ^w	3.43	3.30	15.57	5.80	9.01		
Total	80	10.80	5.35	3.30	30.75	9.61	11.99		

Table 4 Percentage of failure modes of specimens (%)

Experimental groups	n	Adhesive %	Cohesive %	Mix %
1 DSTL	20	60	40	-
2 EDTA	20	60	10	30
3 HEDP	20	50	40	10
4 CA	20	70	-	30

SE Bond was chosen as the bonding agent in this study because it contains weak acids. Weak acids alter the dentin less than the acids in total etch systems. In total etch systems, after administering the strong acids, air drying must be used carefully to prevent the dentin from collagen collapse. The shear bond strength can diminish because of this collapse (17).

The adhesion of adhesive systems on dentin is a challenge after root canal treatment because of the use of the different root canal treatment chemicals. For example, NaOCl is the most commonly used irrigant for the disinfection of root canals (14), and it can affect the coronal dentin. The remnant superoxide radicals from the NaOCl on the dentin surface can inhibit the polymerization of the resin monomers (18–21). In all the groups, NaOCl was used to mimic the final irrigation of the root canal treatment.

The use of EDTA is an important step in the removal of the smear layer from the root dentin, and clinically, EDTA is the chelation agent used most often for this purpose. While EDTA demineralizes the peritubular dentin, the intertubular dentin is less affected. This allows the resin monomers to undergo better infiltration, and the unaffected areas become more resistant to dehydration (22,23). This may explain why the results of the EDTA use in the microshear test were not different from the results of the distilled water, according to our results. Moreover, EDTA can remove more Ca⁺⁺ ions than HEDP (24). The presence of Ca⁺⁺ ions is important in the adhesion of the dental adhesive to the dentin (25). Because of this, we concluded that the EDTA bond strength was less than that in the HEDP and control groups, but it was not statistically significant. Unfortunately, there are no studies in the literature examining HEDP irrigation on coronal dentin. HEDP is a chelating agent that can be mixed with NaOCl. Although we used it without mixing to avoid exposing the samples to NaOCl in excess of the other agents, the ability to use the two agents together in the clinic will save time while disinfecting the root surfaces and removing the smear layer during the chemo-mechanical cleaning of the root canals. As seen in our study, there will be no difference in the coronal dentin adhesion.

According to Gonzalez-Lopez, there were no significant differences in the amount of Ca⁺⁺ extracted by the 10% or 20% citric acid or by the 17% EDTA in bovine teeth (26). However, the demineralization and

drying caused a shrinkage in the dentin structure (27). The demineralization agents preferentially attack the peritubular dentin more than the intertubular dentin (28), but the acidic conditioning can cause a collapse of the intertubular zone and demineralization of the peritubular zone more quickly (29). In addition, demineralized dentin is more sensitive to drying, and because of this, wet bonding systems have been developed (30,31). Nakabayashi and Takarada concluded that etching with 10% citric acid followed by drying induced the collapse of the collagen and resulted in poor quality bonded layers (32). In our study, we used 20% citric acid at a pH of 1.7, while the pH of the other agents was basic, and the lowest bond strength results were in the CA group.

According to Kahveci and Belli (33) higher bond strength values produce more cohesive failures than adhesive failures. In this study as well, the Dual Rinse HEDP group and the distilled water group had the highest bond strengths and produced more cohesive failures than the citric acid group.

Conclusion

In light of this study, it can be said that only the chelating agents used at an acidic pH reduced the coronal dentin bond strength, while the agents used at a basic pH did not affect this bonding. However, the adhesion effects of these agents on the coronal dentin should be investigated using different adhesive systems. Based on the findings of this study, it can be concluded that the Dual Rinse HEDP solution did not jeopardize the coronal dentin adhesion, and it can be recommended as an alternative to the commonly used EDTA solution in combination with NaOCl.

References

1. Ray HA, Trope M. Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root filling and the coronal restoration. *Int Endod J.* 1995;28(1):12–8.
2. Tronstad L, Asbjørnsen K, Døving L, Pedersen I, Eriksen HM. Influence of coronal restorations on the periapical health of endodontically treated teeth. *Dent Traumatol.* 2000;16(5):218–21.
3. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. Tooth survival following non-surgical root canal treatment: a systematic review of the literature. *Int Endod J.* 2010;43(3):171–89.

4. Belli S, Zhang Y, Pereira PNR, Pashley DH. Adhesive sealing of the pulp chamber. *J Endod.* 2001;27(8):521–6.
5. Belli S, Zhang Y, Pereira PNR, Ozer F, Pashley DH. Regional bond strengths of adhesive resins to pulp chamber dentin. *J Endod.* 2001;27(8):527–32.
6. Galvan RR, West LA, Liewehr FR, Pashley DH. Coronal microleakage of five materials used to create an intracoronal seal in endodontically treated teeth. *J Endod.* 2002;28(2):59–61.
7. Nikaido T, Takano Y, Sasafuchi Y, Burrow MF, Tagami J. Bond strengths to endodontically-treated teeth. *Am J Dent.* 1999;12(4):177–80.
8. Carvalho MPM, Morari VHC, Susin AH, Rocha RDO, Valandro LF, Soares FZM. Endodontic Irrigation Protocols: Effects on Bonding of Adhesive Systems to Coronal Enamel and Dentin. *J Esthet Restor Dent.* 2017;29(3):222–8.
9. Fawzi EM, Elkassas DW, Ghoneim AG. Bonding strategies to pulp chamber dentin treated with different endodontic irrigants: microshear bond strength testing and SEM analysis. *J Adhes Dent.* 2010;12(1):63–70.
10. Hennequin M, Pajot J, Avignant D. Effects of different pH values of citric acid solutions on the calcium and phosphorus contents of human root dentin. *J Endod.* 1994;20:551–4.
11. Ruggeri A, Prati C, Mazzoni A, Nucci C, Di Lenarda R, Mazzotti G, et al. Effects of citric acid and EDTA conditioning on exposed root dentin: An immunohistochemical analysis of collagen and proteoglycans. *Arch Oral Biol.* 2007;52(1):1–8.
12. Girard S, Paqué F, Badertscher M, Sener B, Zehnder M. Assessment of a gel-type chelating preparation containing 1-hydroxyethylidene-1, 1-bisphosphonate. *Int Endod J.* 2005;38:810–6.
13. Lottanti S, Gautschi H, Sener B, Zehnder M. Effects of ethylenediaminetetraacetic, etidronic and peracetic acid irrigation on human root dentine and the smear layer. *Int Endod J.* 2009;42:335–43.
14. Salz U, Bock T. Testing adhesion of direct restoratives to dental hard tissue - a review. *J Adhes Dent.* 2010;12(5):343–71.
15. Sirisha K, Rambabu T, Ravishankar Y, Ravikumar P. Validity of bond strength tests: A critical review-Part II. *J Conserv Dent.* 2014;17(5):420–6.
16. Pérez-Heredia M, Ferrer-Luque CM, González-Rodríguez MP, Martín-Peinado FJ, González-López S. Decalcifying effect of 15% EDTA, 15% citric acid, 5% phosphoric acid and 2.5% sodium hypochlorite on root canal dentine. *Int Endod J.* 2008;41(5):418–23.
17. Nascimento Santos J, de Oliveira Carrilho MR, Fernando De Goes M, Augusto Zaia A, de Almeida Gomes BPF, de Souza-Filho FJ, et al. Effect of Chemical Irrigants on the Bond Strength of a Self-Etching Adhesive to Pulp Chamber Dentin. *J Endod.* 2006;32(11):1088–90.
18. Ozturk B, Özer F. Effect of NaOCl on bond strengths of bonding agents to pulp chamber lateral walls. *J Endod.* 2004;30(5):362–5.
19. Ishizuka T, Kataoka H, Yoshioka T, Suda H, Iwasaki N, Takahashi H, et al. Effect of NaClO Treatment on Bonding to Root Canal Dentin Using a New Evaluation Method. *Dent Mater J.* 2001;20(1):24–33.
20. Erdemir A, Ari H, Güngüneş H, Belli S. Effect of medications for root canal treatment on bonding to root canal dentin. *J Endod.* 2004;30(2):113–6.
21. Arslan S, Yazici AR, Gorucu J, Ertan A, Pala K, Üstün Y, et al. Effects of different cavity disinfectants on shear bond strength of a silorane-based resin composite. *J Contemp Dent Pract.* 2011;12(4):279–86.
22. Habelitz S, Balooch M, Marshall SJ, Balooch G, Marshall GW. In situ atomic force microscopy of partially demineralized human dentin collagen fibrils. *J Struct Biol.* 2002;138(3):227–36.
23. Sano H, Takatsu T, Ciucchi B, Russell CM, Pashley DH. Tensile Properties of Resin-infiltrated Demineralized Human Dentin. *J Dent Res.* 1995;74(4):1093–102.
24. Silva P V., Guedes DFC, Nakadi F V., Pécora JD, Cruz-Filho AM. Chitosan: A new solution for removal of smear layer after root canal instrumentation. *Int Endod J.* 2013;46(4):332–8.
25. Yonar ME, Yonar SM, Çoban MZ, Eroğlu M. Antioxidant effect of propolis against exposure to chromium in *Cyprinus carpio*. *Environ Toxicol.* 2014;29(2):155–64.
26. González-López S, Camejo-Aguilar D, Sanchez-Sanchez P, Bolaños-Carmona V. Effect of CHX on the Decalcifying Effect of 10% Citric Acid, 20% Citric Acid, or 17% EDTA. *J Endod.* 2006;32(8):781–4.
27. Garberoglio R, Brannstrom M. Scanning electron microscopic investigation of human dentinal tubules. *Arch Oral Biol.* 1976;21:355–62.
28. Marshall GW, Balooch M, Tench RJ, Kinney JH, Marshall SJ. Atomic force microscopy of acid effects on dentin. *Dent Mater.* 1993;9(4):265–8.
29. Inokoshi S, Hosoda H., Harnirattisai C., Shimada Y. TT. A study on the resin impregnated layer of dentin. Part 1. A comparative study on the decalcified and undecalcified sections and the application of argon ion beam etching to disclose the resin impregnated layer of dentin. *Jpn J Conserv Dent.* 1990;33:427–42.

30. Gwinnett AJ. Moist versus dry dentin: its effect on shear bond strength. *Am J Dent.* 1992;5(3):127–9.
31. Kanca J. Improving Bond Strength Through Acid Etching of Dentin and Bonding to Wet Dentin Surfaces. *J Am Dent Assoc.* 1992;123(9):35–43.
32. Nakabayashi N, Takarada K. Effect of HEMA on bonding to dentin. *Dent Mater.* 1992;8(2):125–30.
33. Kahveci O, Belli S. Composite bond strength to intact enamel with current simplified adhesives. *J Adhes Dent.* 2011;13(1):31–7.

Tıp Öğrencilerinin İstatistik ve Bilimsel Araştırmaya Yönelik Kaygı ve Tutumları

Attitude and Anxiety of Medical Students Towards Statistics and Scientific Research

* Adnan
KARAIBRAHİMOĞLU
** Nazan KARAOĞLU
* Süleyman Demirel
Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Biyostatistik ve Tıbbi
Bilişim ABD
** Necmettin Erbakan
Üniversitesi, Meram Tıp
Fakültesi Aile Hekimliği
ABD

Öz

Amaç: Biyoistatistiğin önemi ve sağlık bilimlerindeki araştırma yöntemleri ile ilgili farkındalık bilinmekte, ancak genel olarak mezuniyet sonrası anlaşılmaktadır. Tıp fakültesi öğrencileri bu dersi eğitimlerinin ilk yıllarında almakta, bu nedenle gereksiz ve saçma bir ders olarak görülmektedir. Eğitimlerinin altıncı yılında kliniklerde stajyer öğrenci olana kadar istatistiği kullanmanın öneminin farkında değildirler. Bu araştırmanın amacı, tıp fakültesi öğrencilerinin istatistiksel ve bilimsel araştırmalara yönelik tutum ve kaygı düzeylerini ve bunlara neden olan faktörleri belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, kesitsel tipte bir anket uygulaması olarak tasarlanmıştır. Etik Onay alındıktan sonra Meram Tıp Fakültesi ilk beş dönem öğrencileri içerisinde gönüllülük esasına göre seçilen 448 öğrenciye anket uygulanmıştır. Anket formu üç bölümden oluşmaktadır: Birincisi sosyo-demografik değişkenler, ikinci bölüm ise İstatistik Tutum Ölçeği (SAS) ve üçüncüsü Bilimsel Araştırma Yöntemleri Tutumu Ölçeği (SRMAS). **Bulgular:** Katılımcıların çoğunluğu birinci dönem öğrencisi (n = 169, % 37,7) ve yarısından çoğu kadın (n = 259, % 58,3) idi. Dört öğrenciden üçü kendilerini ekonomik durum olarak orta derecede tanımladı (n = 318, % 72,6). Öğrencilerin yaklaşık % 88'i (n = 393) tıp eğitimini gönüllü olarak tercih etmişti. Her iki ölçekte cinsiyet, mezuniyet sonrası lise, tıp eğitimi tercihi, memleketi ve öğrencilerin ekonomik durum algısı açısından istatistiksel olarak bir farklılık yoktu. Bununla birlikte, Post Hoc testi, dönem-I öğrencilerinin (99,13 ± 18,17) istatistik kaygı düzeyinin dönem-II öğrencilerinden (89,67 ± 19,84) anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gösterdi. **Sonuç:** Tıp öğrencileri, kaygılarını azaltmak için bilimsel araştırma yöntemleri üzerine ders almalıdır. İstatistik dersi araştırma ve analiz becerilerine sahip olmak için yeterli olamamaktadır ve özellikle tıp eğitimi konsepti içerisinde klinik süreçte farklı dönemlerde de verilmelidir. Bu nedenle ders süresinin artırılması ve gerek istatistik dersi gerek bilimsel araştırma yöntemleri derslerinde tutumlarını olumlu hale getirmek adına bilgisayar laboratuvarı olanaklarının sağlanması ve pratik uygulamalar için süre ayrılması önerilmektedir.

Yazışma Adresi:

Dr. Öğr. Üyesi
Adnan KARAIBRAHİMOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi
Bilişim ABD Doğu Kampüsü,
Çünür/İSPARTA
Tel: +90.246.2113379
adnankarabrahim@gmail.com

Anahtar kelimeler: İstatistik, tıp eğitimi, bilimsel araştırma, kaygı, tıp öğrencisi

Abstract

Objective: The importance of biostatistics and the basic knowledge about research methods in the health sciences are known but generally, it was understood after graduation. The students of Medical Schools take biostatisti-

cs courses in first years of their education. Therefore it can be thought as an unnecessary and ridiculous course. They are not aware of the importance besides do not utilize statistics until they become intern student in clinics in their sixth year. The purpose of this study was to determine the attitudes and anxiety levels of medical students towards statistics and scientific research and the factors contributing them. **Materials and Methods:** This is a cross-sectional study. We applied a questionnaire to the randomly selected 448 students on voluntary basis after an ethics approval. The questionnaire form has three parts: first part is about socio demographic variables, second part, consists of Statistics Attitude Scale (SAS) and third part is Scientific Research Methods Attitude Scale (SRMAS). **Results:** The majority of participants were first grade students (n=169, 37.7%) and more than half of them were females (n=259, 58.3%). Three of four students defined themselves as in moderate economic status (n=318, 72.6%). Nearly 88% of the students (n=393) have preferred the medical education voluntarily. There were no statistical difference in both scales in respect to gender, graduated high school, medical education preference, hometown and economic status perception of students. However, Post Hoc test showed that SAS score of first grade students (99.13±18.17) is significantly higher than second grade (89.67±19.84) students' score. **Conclusion:** Medical students should take courses on scientific research methods to reduce their anxiety. Statistics courses are not enough to have research and analysis skills and it should be given in different grades, especially at the beginning of clinical years of medical education. Therefore, we suggest that the duration of biostatistics course should be increased including the knowledge of research methods and computer lab facilities to gain practice in analyses.

Keywords: Statistics, Medical Education, Scientific Research, Anxiety, Medical students

Giriş

Son yıllarda, teknoloji geliştikçe istatistiksel analiz yöntemlerinin de yaşamın her alanında kullanıldığı görülmektedir. Sağlık alanı da istatistik gerektiren en yaygın alanlardan birisidir. Bu nedenle tıp sektöründe istatistik eğitime özel bir önem verilir. Tıp, diş hekimliği, eczacılık, veterinerlik veya sağlık ile ilgili diğer bölümlerde öğrenim gören her öğrenci fakülte yıllarında biyoistatistik dersini alır. İstatistik ve olasılık

kavramlarının anlaşılması, klinik yönergelerin değerlendirilmesinde, test sonuçlarının yorumlanmasında, grup karşılaştırmaları veya daha iyi bir tedavi yönteminin etkisinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır (1). Bilimsel araştırmaların planlanması istatistik biliminin temel konularından birisidir. Araştırma çoğu zaman sadece olaylara bakma, bilgi ve veri toplama gibi değişik şekillerde tanımlanmaktadır. Genel anlamıyla araştırma, insanlığın yararına yönelik olma, bireyin ve toplumun karşılaştığı problemleri çözme gibi amaçlar için girişilen eylemlerdir. Bilimsel araştırma ise belli bir takım amaçlarla ve sistemli süreçler yolu ile veri toplama ve toplanan verilerin analizi olarak tanımlanabilmektedir. Bilimsel araştırma yapma yeterliliğini kazanabilmek, elbette ki belli bir eğitimden geçmeyi gerekli kılmaktadır. Araştırma eğitimi, araştırma yapabilmek ya da yapılan araştırmalardan etkin bir şekilde yararlanabilmek için gerekli olan bilgi ve beceri ile bilimsel tutum ve davranışların kazandırılmasını amaçlayan bir eğitim olarak tanımlanabilir (2).

Tutum ve Kaygı

Tutum, psikolojide bir kişiden veya bir olaydan hoşlanma veya hoşlanmama duygusu olarak tanımlanır. Tutum, davranıştan farklıdır ve bir şekilde duygular ve düşünceler ile bağlantılıdır. Tutum genel olarak üç bölümden oluşur: Etkisel (affective), davranışsal (behavioral) ve bilişsel (cognitive). Kaygı ise her insanın belli zamanlarda hissettiği normal bir duygudur. Çoğu insan herhangi bir sorunla karşılaştığında, bir sınavda veya önemli bir karar verirken kendisini kaygılı veya huzursuz hisseder (3-4). Eğitim bilimlerinde, herhangi bir öğrenme sürecinde az düzeyde kaygı motivasyonu tetiklemesi açısından yararlı kabul edilmektedir. Ancak kişi, istenilen düzeyin üzerinde bir kaygıya sahipse daha fazla oranda endişe ve korku içeren bu durum kaygı bozukluğu olarak adlandırılır (5-7). Kaygı bozukluğu, kişinin gündelik yaşam aktivitelerini bozan bir sıkıntıya sebep olur. Kaygı bozukluğunun görülme çeşidine göre bazı belirtileri vardır: korku veya panik durumu, el veya ayaklarda terleme, ağız kuruması, kalp çarpıntısı veya kesik nefes alma gibi. Bu tür belirtiler okul yıllarında birçok öğrencide görülmektedir. Çünkü kaygı öğrenme ile ilgilidir ve genellikle öğrenciler zor olduğunu düşündükleri bir konuyu öğrenirken kaygı hissederler (8). İstatistik de, matematik gibi, özellikle sosyal bölüm öğrencileri tarafından zor derslerden birisi olarak düşünülmektedir. Çünkü istatistik, sayısal beceri gerektirmekte ve birçok öğrenci niceliksel yöntemlere kendini yabancı görmekte veya onlarla baş et-

mekten korkmaktadırlar. Bununla birlikte toplumda ve sosyal bilimlerde sayısal beceriler daha da önemli hale gelirken diğer yandan istatistik kaygısı öğrencilerin ve riye karşı yapısal ve eleştirel bakış geliştirmelerine engel olan bir bariyer olmaktadır (7, 9-10).

Üniversite öğrencilerinin %60-80 arası oranda rahatsız edecek derecede istatistik kaygısı yaşadıkları görülmektedir (11). Kaygı nedeniyle öğrenciler sıklıkla istatistik dersini ertelemekte ve hatta eğitim sürecinin son dönemlerine bırakmaktadırlar. Son yıllarda alınan bir istatistik dersi ise istenilen faydayı sağlamayacaktır. Yapılan çalışmaların çoğu istatistiğin içeriğinden çok meslek yaşamlarında istatistiği kullanmayacakları yönünde gelişen düşünceden dolayı kaygı yaşadıklarını göstermektedir. Benzer bulgular bir diğer çalışmada da ortaya çıkmıştır (12). Kaygının öğrencilerin algılama, yoğunlaşma ve istatistiksel kavramları çözümlene yeterlilikleri üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle öğrenme ve performans ikilisi bir araya gelmemektedir. Hem düşük hem de çok yüksek kaygı düzeyinde performans daha zayıf olacaktır ve kaygı düzeyi bu aşırı noktalarından uzaklaştıkça performans ta yavaş yavaş artacaktır. Kısacası öğrenciler istatistik sınavları nedeniyle sorun yaşamakta hatta bazen mezuniyetlerini ertelemektedirler. Birçok üniversitede istatistik dersi eğitim sürecinin bir parçası olarak zorunlu veya seçmeli olarak sunulmaktadır. Maalesef bu eğitim belli seviyede matematik becerisi gerektirmektedir. Bunun sonucunda öğrencilerde, özellikle de sosyal bilimler öğrencilerinde, istatistik dersine karşı bir ön yargı gelişmektedir (13). Tıp fakültesi öğrencilerinde istatistik dersine karşı bir bariyer oluşturma düzeyinin çok yüksek olmadığı ortaya konulmuştur. İstatistik dersi veya bilimsel araştırma yöntemleri derslerine yönelik tutum açısından yüksek puanlar elde edilmemiştir (9). İstatistik kaygısı hem öğrenciler hem de eğiticiler için bir sorundur. Öğrenciler açısından istatistik kaygısı kendi dersinde ve araştırmaya yönelik derslerde performans ile negatif yönlü bir ilişki oluşturur. Eğiticiler yönünden bakıldığında da istatistik dersleri genel bir sorun olarak görülmektedir (13). İstatistik eğitmeninin karşısına dört temel sorun çıkar: meslek yaşamlarında gereksiz gördükleri bir ders için motive etmek, istatistik öğrenme sürecinde genellikle karşılaşılan kaygı ile baş etmek, iyi ve kötü öğrencilerin hepsine birden verimli bir ders yapmak ve öğrenilen konuları zihinlere yerleştirmektir. Yöntemlerden birisi de temel istatistiğe yönelik kısa hikayelerdir. Bir eğitmen ve bir arkadaşı (herhangi bir meslekten olabilir) arasında geçen ve gündelik yaşantıda kullanılmama-

sı gereken basit istatistiksel kavramları yerleştirmeye çalışan senaryolar ile öğrencilerde bilginin daha kalıcı olması sağlanmış ve kaygı düzeyi azalmıştır (14). Eğiticinin öğrenciye yaklaşımı ile istatistik kaygısı arasında çok sıkı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Öğrencilerin sorularını çekinmeden sorabilmeleri için gösterilen olumlu yaklaşımlar psikolojik olarak rahatlama sağlamaktadır. Ayrıca eğiticinin duyarlılığı, espri yapması veya etkili iletişim becerisinin yerinde kullanılması öğrencilerde istatistik kaygısını azaltmaktadır (15). Çağdaş toplumun temel özelliklerinden biri olarak görülen araştırma kültürü bilişsel, duyuşsal ve devinsel yeterlikleri ya da nitelikleri kapsamakta ve bireylere eğitimle kazandırılabilmesi kabul edilmektedir. Ancak, araştırma bilgi ve becerisinin kazandırılması, bireyin araştırma yapabilmesi için temel bir koşul olmakla birlikte yeterli bir koşul değildir. Bireyin bu alana yönelik ilgisinin, sahip olduğu değerlerin ve dahası bu süreci kendisi için bir tehdit unsuru olarak görüp görmemesinin de onun araştırma yapmasında etkili olduğu görülmektedir (3). Yaşar çalışmasında araştırmacı eğitimin önemini ve yükseköğretim kurumlarında son zamanlarda "bilimsel araştırma yöntemleri" derslerinin müfredatlara eklendiğini söylemektedir. Böylece öğrenciler gerçek hayatta karşılaşılabilecekleri sorunların üstesinden gelebileceklerdir. Ancak birçok araştırmacı bu konuda öğrencilerin, özellikle de sosyal bilimler öğrencilerinin araştırma yöntemleri dersine karşı olumsuz tutum gösterdiğini bulmuşlardır (16).

Kaygı, belli bir dereceye kadar kabul edilebilen normal bir durumdur. Ancak kişinin gündelik yaşantısını etkilemeye ve performansını olumsuz yönde etkilemeye başladığı andan itibaren bozukluk olarak kabul edilir. Eğitim içerisinde bu denli önemli yer tutan istatistik ile ilgili öğrenme kaygısının da tespit edilmesi ve buna göre önlemlerin alınması gerekmektedir. Gözlemlerimiz sonucunda fakültemiz öğrencilerinde biyoistatistik dersine karşı belirgin bir kaygı olduğu anlaşılmıştır. Bunun iki temel nedeni olabilir: istatistik dersinin verildiği dönem ve dersin içeriğinin veriliş biçimi.

Bu çalışma, bir tıp fakültesine ait öğrencilerin istatistik ve bilimsel araştırma yöntemlerine karşı tutumlarını ve kaygı düzeylerini ortaya koymak üzere hazırlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Veri Toplama Araçları

Çalışmada İstatistiğe yönelik tutum ölçeği (16) ve

Bilimsel araştırma yöntemlerine yönelik tutum ölçeği (17) kullanılmıştır. Birinci ölçek Statistics Attitude Scale (SAS) adıyla, ikinci ölçek ise Scientific Research Methods Attitude Scale (SRMAS) adıyla anılacaktır. SAS ölçeği 33 madde ve beş alt boyuttan oluşmuştur. Alt boyutlar faktör analizi sonucu elde edilen a-istatistiğin meslek yaşantısı ile ilişkisi, b-istatistik kaygısı-korkusu, c-istatistikten keyif alma, d-istatistiğin önemi ve e-algılanan istatistik şeklinde belirtilmiştir. Yaşar tarafından uygulanan anket çalışmasında ölçek puanı dokuzlu Likert tipi şeklinde 1-9 arası değer verilerek oluşturulmuştur. Ancak literatürde yaygın kullanımı olmaması nedeniyle bizim çalışmamızda beşli Likert şeklinde cevaplandırılmıştır (17). Ölçek puanının elde edilmesi amacıyla “kesinlikle katılmıyorum=1” den “kesinlikle katılıyorum=5”e kadar değer verilmiştir. Eksik bırakılan ifadelerin oranı düşük olduğundan (%3,7) ortalama değer ile tamamlanmıştır. Toplam 19 madde ters değerlendirilmesi gerektiğinden puanlaması çevrilmiştir. SAS ölçek geliştirme aşamasında toplamda 58 istatistik tutum maddesi belirlenmiş, ancak faktör analizi sonucunda madde sayısı 33’e indirilmiştir. Elde edilen beş faktörün toplam varyans yükünün %56,30’unu açıkladığı görülmüş ve güvenirlik analizi sonucunda Cronbach’s alpha değeri 0,927 olarak hesaplanmıştır. SRMAS ölçeği 20 madde ve dört alt boyuttan oluşmakta olup bunlar bilimsel araştırmanın önemi, bilişsel özgüven, ilgi ve meslek yaşantısı ile ilgisi olarak belirtilmiştir. Aynı şekilde ölçeğin orijinal uygulamasında 7’li Likert kullanılması karşın bizim çalışmamızda bütünlüğü bozmamak adına 5’li Likert düzeyinde “hiçbir zaman=1” den “her zaman=5”e kadar değerlendirilmiştir. Toplam beş madde olumsuz anlam içerdiğinden madde puanları ters çevrilerek veri girişi yapılmıştır. Ölçek geliştirme aşamasında ulaşılan bulgular ölçeğin geçerlik düzeyinin ve $\alpha=0,917$ olarak hesaplandığından iç tutarlılık düzeyinin yüksek olduğu anlaşılmıştır (16). Anket formu üç ana bölümden oluşmuştur. Birinci bölüm sosyo-demografik sorular: yaş, cinsiyet, memleket, mezun olunan lise tipi, yerleştirme puanı ve ekonomik durum. Bunlara ek olarak tıp fakültesini kendi isteğiyle tercih edip etmediği ve yeniden şansı olsa seçip seçmeme düşüncesi ile ilgili iki soru daha eklenmiştir. İkinci bölüm SAS ve üçüncü bölüm ise SRMAS ölçek ifadelerinden oluşmuştur.

Evren-Örneklem

Çalışmanın evrenini Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ilk beş dönem öğrencileri oluş-

turmaktadır. Yapılması planlanan anket uygulaması için etik onayının alınmasından sonra çalışma başlatılmıştır. Tıp Fakülteleri 6 yıllık bir eğitim uygulamaktadır ve genel olarak iki aşamalıdır. İlk üç yıl temel tıp eğitimleri ve mesleki beceri eğitimleri alan öğrenciler dördüncü yıldan itibaren klinik uygulamalar içerisinde rotasyona başlarlar. Dördüncü ve beşinci dönemlerde ağırlıklı olarak sınıf dersleri de olmasına karşın altıncı dönemlerinde (intörn) tamamen hastane içerisinde ve yoğun bir klinik çalışma ortamına girerler. Altıncı dönem öğrencileri uygulama dışında bırakıldığından beş döneme ait yaklaşık 650 öğrenci bulunmaktadır. Klinik rotasyonu nedeniyle ilk beş döneme ait toplam 448 öğrenci ile anket uygulaması yapılmış ve yaklaşık %69 gibi bir ulaşma oranına ulaşılmıştır.

Verilerin Çözümlemesi

Çalışmanın tüm analizleri SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı ölçüler için sayısal değişkenler (ortalama \pm ss) veya (medyan, min, maks) şeklinde, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde oranları şeklinde sunulmuştur. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığının anlaşılması için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Grup karşılaştırmaları için iki grup durumunda student t-testi, çoklu grup durumunda tek tönü varyans analizi kullanılmıştır. Post Hoc testi olarak Tukey HSD tercih edilmiştir. Ölçek bölümlerine ait güvenirlik analizi yapılarak Cronbach’s alpha değerleri hesaplanmıştır. Geçerlik analizleri için Varimax döndürme yöntemi kullanılan Temel Bileşenler Faktör analizi uygulanmıştır. KMO ve Bartlett Küresellik değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amacıyla ki-kare analiz yöntemi kullanılmıştır. Anlamlı sonuçlar tablo veya ilgili grafikler ile görselleştirilmiştir. Analizlerin tamamında I. tip hata değeri %5 kabul edilerek hipotez testlerinde karar vermek amacıyla $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Ankete katılan öğrencilerin %41,7’si erkek (n=185), büyük çoğunluğu (%82,0; n=355) sınavla girilen liselerden gelmiş ve %68,2’si (n=302) Konya dışından gelmişti. Anket uygulamasına 169 (%37,7) dönem-I, 162 (%36,2) dönem-II, 59 (%13,2) dönem-III, 43(%9,6) dönem-IV ve 15 (%3,3) dönem-V öğrencisi katıldı. Öğrencilerin büyük çoğunluğu (%72,6; n=318) orta düzeyde ekonomik duruma sahipken %25,1’i

(n=110) iyi düzeyde gelir seviyesine sahipti. Öğrencilerin %88,7'si (n=393) kendi isteği ile tıp fakültesini seçtiğini belirtirken %60,9'u (n=265) yeniden sınava girse tekrar tıp fakültesini tercih edeceğini ifade etmişlerdi. SAS ölçeği içerisinde öğrencilerin en fazla katıldığı maddeler sırasıyla "istatistik dersinde sıkılıyorum" (%60), "günlük yaşamımda istatistiğe ihtiyaç duymayacağımı düşünüyorum" (%52) ve "istatistiksel kararların hayatta fazla yeri olduğunu düşünmüyorum" (%50) olmuştu. Öğrencilerin en fazla katılmadığı maddeler ise "boş zamanlarımda istatistik ile ilgilenirim" (%81), "istatistiksel problemler çözmekten hoşlanırım" (%68) ve "İstatistik üniversitelerin bütün bölümlerinde zorunlu ders olarak konulmalıdır" (%65) olmuştu. SRMAS ölçeği içerisinde öğrencilerin daha sıklıkla uyguladıklarını düşündükleri maddeler %50 civarında "araştırma odaklı düşünmenin hayatımda önemli bir yere sahip olduğunu düşünüyorum", "araştırma yöntemleri dersinde kazandığım becerilerin meslek yaşamımda faydalı olacağını düşünmüyorum" ve "bilimsel araştırma yöntemleri dersinde başarılı olacağımı düşünüyorum" ifadeleri olmuştu. Dersin ilgi çekici olması, derste başarılı olacaklarını düşünmeleri türünden ifadeleri hiç düşünmedikleri; gereksiz bir ders olduğu ile ilgili düşünceye %48 civarında katıldıklarını belirtmişlerdi. Ölçek puanlarına ilişkin tanımlayıcı ölçüler Tablo.1'de sunuldu.

Her iki ölçek puan değerlerinin dağılımının normal dağılıma uyduğu görüldü (KS $z=1,132$; $p=0,154$ ve KS

$z=0,716$; $p=0,685$). Bu nedenle parametrik testler kullanıldı.

SAS ölçeği için erkeklerin kadınlardan daha fazla kaygı puanına sahip olduğu görüldü. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t=1,853$; $p=0,065$ ve $t=1,698$; $p=0,090$). Aynı şekilde, özel okuldan gelen öğrencilerin daha yüksek kaygıya sahip oldukları izlendi ($F(2,430)=0,371$; $p=0,690$ ve $F(2,430)=0,819$; $p=0,441$). Ailesinin yanında yaşayan öğrenciler ile şehir dışından gelen öğrencilerin kaygı düzeyleri arasında fark bulunmadı ($t=0,784$; $p=0,433$ ve $t=-0,726$; $p=0,461$).

SRMAS ölçeği için erkeklerin kadınlara göre, özel okuldan gelen öğrencilerin sınavla girilen liselerden gelen öğrencilere göre ve Konya dışından gelen öğrencilerin ailesi Konya'da bulunanlara göre daha fazla kaygı puanına sahip oldukları görüldü. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Birinci dönemden beşinci döneme kadar her iki ölçek puan ortalamaları Tablo.2'de sunuldu. En yüksek kaygı düzeyinin Dönem-I öğrencilerine ait olduğu, diğer dönemlere ait ortalama değerlerinin birbirine yakın olduğu görüldü ($F(4,443)=5,76$; $p<0,001$). Tukey HSD test sonuçlarına göre 1. ve 2. Dönem öğrencileri arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0,001$) anlaşıldı. Diğer dönemler arasındaki farklar anlamlı bulunmadı (Şekil.1).

Tablo 1 Sayısal değişkenlere ilişkin tanımlayıcı ölçüler

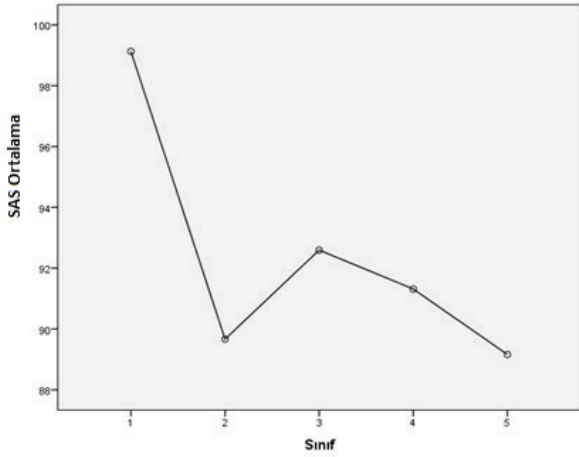
Değişken	Grup	SAS			SRMAS	
		n	Ort±SS	p	Ort±SS	p
Cinsiyet	Erkek	185	96,03±19,21	0,065	57,63±13,66	0,090
	Kadın	259	92,40±19,22		55,31±14,41	
Mezun olunan lise	Sınavla girilen	355	93,40±19,33	0,690	55,86±14,14	0,441
	Özel okul	61	95,73±20,15		58,26±14,42	
Yaşadığı yer	Konya	141	94,82±17,32	0,433	55,53±13,82	0,468
	Konya dışı	302	93,36±20,21		56,53±14,37	
Ekonomik durum	İyi	107	94,75±20,75	0,663	56,16±14,33	0,276
	Orta	315	93,06±19,15		55,86±14,29	
	Kötü	10	96,10±19,54		63,30±12,01	

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma

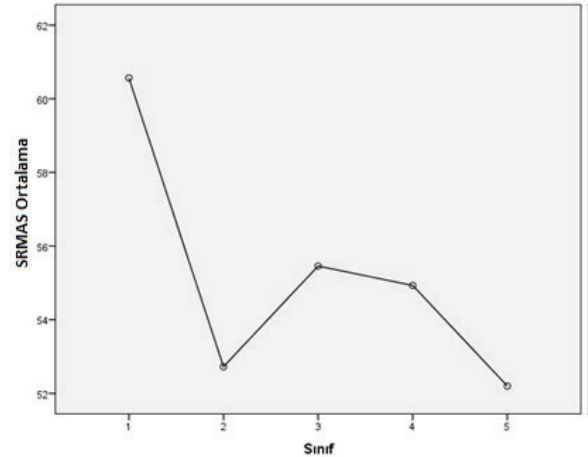
SRMAS ölçeği sonuçları SAS ile benzerlik gösterdi ($F=7,298$; $p<0,001$). 1. ve 2. Dönem öğrencilerine ait puanlar arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$). Bu durum Şekil.2'de gösterildi.

Ekonomik durum düzeylerine ait ölçek puanları farklı bulunmadı ($F(2,435)=0,388$; $p_{SAS}=0,663$ ve $F(2,435)=1,319$; $p_{SRMAS}=0,276$). Buna karşın, en düşük kaygı ortalamasının orta düzey ekonomik duruma sahip olanlara olduğu, gelir düzeyi iyi ve kötü olanlarda kaygı puanının daha yüksek olduğu anlaşıldı. Güvenirlilik analizleri sonuçlarına göre SAS için Cronbach's alpha=0,900 ve SRMAS için Cronbach's

alpha=0,905 olarak birbirine yakın bulundu. Maddeler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde en yüksek korelasyon katsayılarının istatistiğin meslek yaşantısındaki yeri ve önemini olumsuz düşüncesi ile ilgili 8., 13. ve 24. maddelerine ait olduğu ve aralarındaki korelasyon değerlerinin %60-%65 arasında olduğu görüldü. SAS için genel madde puan ortalamasının $2,48\pm0,20$, SRMAS ölçeği içinse madde puanı ortalamasının $2,81\pm0,19$ olduğu görüldü. Ölçek puanları ve sınav puanı değişkenleri arasındaki ilişki incelendiğinde her iki ölçek puanı ile anlamlı korelasyon katsayıları elde edilmedi ($r_{SAS}=-0,035$ ($p=0,491$) ve $r_{SRMAS}=-0,077$ ($p=0,131$)). Geçerlik değerlerini elde



Şekil 1 Dönemlere göre SAS ortalama değerleri



Şekil 2 Dönemlere göre SRMAS ortalama değerleri

Tablo 2 Dönemlerin ölçek puan ortalamaları

Ölçek	Dönem	n	Ort±SS	Medyan	Min	Maks	p
SAS	Dönem-1*	169	99,13±18,17	99	47	145	<0,001
	Dönem-2*	162	89,67±19,84	91,1	37	140	
	Dönem-3	59	92,59±18,36	94	41	132	
	Dönem-4	43	91,31±20,14	94,41	53	146	
	Dönem-5	15	89,16±14,43	92	55	117	
SRMAS	Dönem-1*	169	60,57±13,48	60	20	96	<0,001
	Dönem-2*	162	52,72±14,56	52,07	22	89	
	Dönem-3	59	55,46±12,01	55	29	83	
	Dönem-4	43	54,93±14,59	54	28	100	
	Dönem-5	15	52,20±11,15	52	36	74	

Ort= Ortalama, SS= Standart Sapma, Min=minimum, Maks= Maksimum,
*: Farklılığı anlamlı olan ikili karşılaştırma grupları

Tablo 3 KMO ve Bartlett's test sonuçları

		SAS	SRMAS
Kaiser-Meyer-Olkin örneklem yeterliliği testi	Ki-Kare	0,931	0,905
Bartlett's Küresellik testi		6283,575	4161,636
		p<0,001	p<0,001

etmek amacıyla temel bileşenler analizine dayalı faktör analizi yapıldığında her iki ölçek için Tablo.3'te gösterilen değerler elde edildi. Elde edilen değerler önemli düzeyde anlamlı olup ($p<0,001$) verilen cevaplar faktör analizine uygundur.

SAS ölçeği için altı faktör elde edilmiş ve bu alt yüklerin döndürülmüş kareler toplamı kümülatif varyansın %56,46'sını açıklamaktadır. SRMAS ölçeği içinse dört faktör elde edilmiş olup toplam varyansın %62,05'ini açıklamaktadır. Alt boyutlara ait sayıların ölçeklerin orijinal çalışmasında elde edilen boyut sayılarında birer fazla olduğu bulunsada açıklanan toplam varyans yüklerinin birbirine yakın olduğu anlaşılmıştır. SAS ölçeği için 5. ve 6. maddelerine ait, SRMAS ölçeği için 4. ve 5. maddelerine ait alt boyutların özdeğerlerinin birbirine yakın olması nedeniyle birleştirildiğinde ölçeklerin orijinaleri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Bilimsel araştırmaların genellenebilmesi ve elde edilen sonuçların bilimsel anlamda geçerli olabilmesi için istatistik ve önemli bir parçası olan bilimsel araştırma yöntemlerinin doğru olarak kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle, sağlık ile ilgili yüksek öğrenim düzeyinde tüm öğrencilere biyoistatistik dersi verilmektedir. Öğrencilerin bu ders ile ilgili düşüncelerini çeşitli platformlarda dile getirmeleri nedeniyle son yıllarda istatistiğin öğrenciler için bir bariyer olup olmadığı düşüncesi ile araştırmalar yapılmış ve ölçekler geliştirilmiştir (9). Yapılan her çalışma sonucunda istatistiğin gereksiz bir ders olarak algılandığı ve eğitim süreçlerini olumsuz yönde etkileyen bir bariyer olduğu düşüncesi ortaya çıkmıştır (11-13). Onwuegbuzie ve Wilson, tarafından yapılan çalışmada cinsiyet, yaş ve etnik köken gibi demografik özelliklerin istatistik kaygısı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yapısal eşitlik modellemesi analizine göre istatistik kaygısı

ile başarı, araştırma kaygısı, çalışma alışkanlığı, ders yükü ve alınan istatistik ders sayısı arasında anlamlı ilişkiler olduğu gösterilmiştir (11). Farklı bir çalışmada ise 25 yaş altı öğrencilerin daha yaşlı öğrencilere göre, lisans öğrencilerinin lisansüstü öğrencilere göre ve işletme derslerindeki kaygı düzeyinin diğer derslere göre daha yüksek olduğunu; cinsiyet ve ırk özelliklerinin kaygı düzeyinde anlamlı etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir (18). Bir eğitim fakültesinde 88 lisans öğrencisi ile yapılan çalışmada istatistik kaygısının ders performansını etkilemediği, ancak öğrencilerin öz yeterlilikleri ile istatistik kaygısı arasında orta düzeyde negatif yönlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (19). İstatistik kaygısının azalmasına etki eden diğer bir faktörün ise dersi veren eğiticinin yakınlığı olduğu gösterilmiştir (14). Cherney ve Cooney, geliştirdikleri ölçek ile orta ölçekli bir üniversitenin lisans öğrencileri ile istatistiğe karşı düşük tutum ve öz yeterlilik düzeyine sahip öğrencilerin dikkatlice izlenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir (20). İstatistik kaygı ölçeği (SAS) kullanılarak farklı iki ülkede yapılan çalışmada istatistik kaygısı ile matematiksel yetenek, öz yeterlilik ve istatistiğe karşı tutum arasında ters yönlü ilişki ortaya konulmuştur (12). Fen-Edebiyat Fakültesi mezunları ile yapılan Bilimsel Araştırma Yöntemleri kaygı düzeyi çalışmasında, kaygı düzeyinin demografik özellikler ile ilişkili olmadığı, ancak araştırma yöntemlerine dönük bir ders alma durumunun kaygı düzeyi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (2). Yapılan çalışmaların çoğunluğunun sosyal bilimler ve az bir kısmının da fen bilimleri öğrencileri olduğu izlenmektedir. Tıp öğrencileri üzerinde yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Oysa istatistiğin en yoğun kullanıldığı yerlerden birisi sağlık sektörüdür. Beurze ve diğ. tarafından tıp fakültesi öğrencileri ile yapılan çalışmada STARS ölçeği kullanılmış ve öğrencilerin orta düzeyde bir kaygıya sahip oldukları hesaplanmıştır. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek kaygı düzeyi tespit edilmesine karşın yaş, kaygı üzerinde etkili bulunmamıştır (21-22).

Diğer bir çalışmada ise tıp fakóltesi oğrencilerinin tıbbi istatistik derslerini zor olarak algıladıkları, ancak yüksek düzeyde stres, korku veya kaygıya sahip oldukları gósterilmiřtir (1).

Yaptığımız çalışmada literatürde belirtilen sonuçlara yakın bilgiler elde edilmiştir. Ođrencilerimizin orta düzey bir istatistik ve bilimsel araştırma yöntemlerine yönelik kaygıya sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Birinci sınıf oğrencilerinde diğer sınıflara göre daha yüksek kaygı olduğu görölmüştür. Çalışma yapılan fakólte oğrencileri biyoistatistik dersini birinci yıl içerisinde almaktadırlar. Anket uygulanan dönemde konular, müfredat programının ortalarında bulunmaktaydı. Bu nedenle yüksek kaygı düzeyine sahip oldukları düşünölmektedir. Daha önceki çalışmalarda demografik bazı özelliklerin kaygı üzerinde etkili olduğu ortaya çıksa da bizim çalışmamızda hiçbir demografik özelliğin belirgin bir etkisi görölmemiştir. Literatür ile uyumlu olarak erkeklerin kaygı düzeyi biraz daha yüksek çıkmıştır. Aynı şekilde, ailesi ile birlikte yaşamanın veya başka bir ilden olup oğrenci evi, yurt gibi ortamlarda kalanlar gibi çalışma ortamları farklı olanların sahip olduğu kaygı düzeyleri arasında fark yoktur. Ekonomik düzeyin etkisi veya tıp fakóltesini isteyerek seçme durumunun etkisi görölmemiştir. Her ne kadar yaş skalası çok geniş olmasa da ölçeklerden elde edilen kaygı puanları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görölmektedir. İstatistik kaygısının lise düzeyindeki matematik performansı ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır. Ođrenciler tıp fakólterine üniversite giriş sınavından alınan sayısal puan türü ile yerleşmektedirler. Üst düzey sayısal beceriye sahip oldukları düşünölen oğrenciler yine de istatistiğin temelini oluşturan ortalama, varyans veya dağılım kavramlarının anlaşılması noktasında sıkıntı yaşamaktadırlar. Bununla ilgili olan 25. madde ("Matematik alt yapıyı iyi olduğundan dolayı istatistik beni kaygılandırmıyor") için %62,7 oranında katılmadıklarını ifade etmeleri sayısal becerilerini yeterince kullanmak istemediklerinin bir göstergesidir. Oysa tıp fakóltesi müfredatı yalnızca biyolojik bilimlerden oluşmamakta, belli oranda sayısal beceriler gerektiren dersler de bulunmaktadır (biyofizik, biyokimya, epidemiyoloji, nükleer tıp gibi). Ođrencilerin sınav giriş puanları ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmaması da bu durumu özetlemektedir.

Biyoistatistik dersinin müfredatı, süresi ve dersin verildiği dönem açısından tıp fakólterinin farklı uygulamalara sahip olduğu görölmektedir. Genellikle ilk üç yıl içerisinde ve 25-30 saatlik bir süre içerisinde veril-

mektedir. Bilimsel araştırma yöntemlerine ait herhangi ayrı bir ders müfredatı olmayıp genellikle biyoistatistik dersi içerisinde konuya az da olsa değinilmektedir. Mezuniyet sonrası eğitim programları içerisinde bazı enstitülerde bilimsel araştırma yöntemleri dersi veya bu içeriğe yakın dersler konulabilmektedir. Ođrenciler dördüncü yıldan itibaren klinik derslere başlayıp hastane içine girdikten sonra artık istatistik dersi ile olan bağları tamamen kopmaktadır. Ancak mezuniyet sonrası uzmanlık eğitiminde tez hazırlama veya klinik hocalarının isteği üzerine akademik yayın çalışmaları nedeniyle istatistiği tekrar hatırlamakta, ancak unutulmuş bilgiler nedeniyle bilgileri tazelemekte çoğu zaman başarısız olmaktadır. Oysa bu süreç içerisinde gerek deneysel araştırma yapmaları gerekse ilgilendikleri alan ile ilgili veri toplamaları gerektiğinden kaygı düzeylerinin arttığı izlenmektedir. Bu nedenle biyoistatistik eğitiminin mümkün olduğunca yıllara yayılması ve süresinin artırılması gerekmektedir. Biyoistatistik dersinin müfredatı çalışmanın yapıldığı fakóltede değiştirilerek dersin daha rahat anlaşılmasını sağlayacak ve kaygıları azaltacak bir hale getirilmeye çalışılmıştır. İstatistiğin teorik yönüne bakan tarafına daha az değinilerek oğrencilerin ileride karşılaşmaları muhtemel örnek çalışmalar üzerinde daha fazla durulmuştur. Sayısal beceri gerektiren işlem yoğunluğu bilgisinden çok analiz yöntemleri üzerinde düşünme ve yorum yapabilme becerilerine önem verilmiştir. Bu nedenle ikinci dönem oğrencilerinin üst dönemlere ait ortalamalara göre daha düşük kaygıya sahip olmaları açıklığa kavuşmaktadır. Tıp fakólterinde git-tikçe artan oğrenci sayısı nedeniyle uygulamaya yönelik eğitimler verilememektedir. Oysa gerçek veriler üzerinde istatistiksel analiz programları ile uygulama yapmak oğrencilerin motivasyonunu artıracaktır. Meslek yaşamları içerisinde yapacakları araştırmalar için bilgisayarda tablolama programlarına aşına olmaları fayda sağlayacaktır. İstatistik bilimsellik adına bir gerekliliktir. Tıp fakóltesi mezuniyet yeterlilikleri içerisinde bilimsel düşünceye sahip hekimlerin olması sağlık alanında yapılacak gelişmeler adına faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Hannigan A, Hegarty AC, McGrath D. Attitudes Towards Statistics of Graduate Entry Medical Students: The Role of Prior learning Experiences, BMC Medical Education. 2014;14(70), 1-7
2. Yılmaz K, okluk Ö. Fen-Edebiyat Fakóltesi Mezunlarının Araştırma Kaygı Düzeyler, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Dergisi. 2010; 10(1): 1-9

3. Onwuegbuzie AJ, Daley CE. The relative contributions of examination-taking coping strategies and study coping strategies on test anxiety: a concurrent analysis, *Cognitive Therapy and research*. 1996; 20:287-303.
4. Onwuegbuzie AJ, Daley CE. Perfectionism and statistics anxiety, *Personality and Individual Differences*. 1999; 26:1089-1102.
5. Onwuegbuzie AJ, DaRos D, Ryan J. The components of statistics anxiety: a phenomenological study, *Focus on Learning Problems in Mathematics*. 1997; 19(4): 11-35.
6. Onwuegbuzie AJ, Seaman M. The effect of time and anxiety on statistics achievement, *Journal of Experimental Psychology*. 1995; 63:115-124.
7. Zeidner, M. (1991) Statistics and mathematics anxiety in social science students-some interesting parallels, *British Journal of Educational Psychology*. 61: 319-328.
8. Onwuegbuzie AJ. Academic procrastination and statistics anxiety, *Assessment&Evaluation in Higher Education*, 2004; 29(1): 3-19, DOI:10.1080/0260293042000160384
9. Sloomaeckers K, Kerremans B, Adriaensen J. Too Afraid to Learn: Attitudes towards Statistics as a Barrier to Learning Statistics and to Acquiring Quantitative Skills *Politics*. 2014; 34(2): 191-200.
10. Büyüköztürk Ş. Araştırmaya Yönelik Kaygı Ölçeğinin Geliştirilmesi, *Eğitim Yönetimi*. 1997; 3(4): 453-464.
11. Onwuegbuzie AJ, Wilson VA. Statistics Anxiety: Nature, etiology, antecedents, effects, and treatments-a comprehensive review of the literature, *Teaching in Higher Education*. 2003; 8(2): 195-209, DOI: 10.1080/1356251032000052447
12. Chiesi F, Primi C, Carmona J. Measuring Statistics Anxiety: Cross-Country Validity of the Statistical Anxiety Scale (SAS), *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2011; 29: 559-569
13. Shah Abd Hamid H, Sulaiman M. Statistics Anxiety and Achievement in a Statistics Course among Psychology Students, *International Journal of Behavioral Science*. 2014; 9(1):55-6.
14. D'Andrea L, Waters C. Teaching Statistics Using Short Stories: Reducing Anxiety And Changing Attitudes, *ICOTS6 Proceedings*, 2002; Cape Town, SA
15. Williams AS. Statistics Anxiety and Instructor Immediacy, *Journal of Statistics Education*. 2010; 18(2), 1-18
16. Yaşar M. Bilimsel Araştırma Yöntemleri Dersine Yönelik Tutum Ölçeği Geliştirme Çalışması: Geçerlik ve Güvenirlik, *Eğitim Bilimleri Araştırmaları Dergisi*. 2014; 4(2): 109-129.
17. Yaşar M. İstatistiğe Yönelik Tutum Ölçeği: Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması, *Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2014; 36(2): 59-75
18. Earp M. Development and Validation of the Statistics Anxiety Measure (Doctoral Dissertation), 2007. [Online] Retrieved from: <https://www.stat.auckland.ac.nz/~iase/publications/dissertations/07.Earp.Dissertation.pdf>
19. Schneider WR. The Relationship between Statistics Self-Efficacy, Statistics Anxiety, and Performance in an Introductory Graduate Statistics Course [Graduate Dissertations], University of South Florida, USA, 2011. Retrieved From: <http://scholarcommons.usf.edu/etd/3335>
20. Cherney ID, Cooney RR. Predicting Student Performance In A Statistics Course Using The Mathematics And Statistics Perception Scale (MPSP), *Transactions of the Nebraska Academy of Sciences and Affiliated Societies-Paper41*, 2005; 30: 1-8
21. Beurze SM, Donders AR, Zielhuis GA, de Vegt F, Verbeek ALM. Statistics Anxiety: A Barrier for Education in Research Methodology for Medical Students, *J of Int'l Medical Science Educators*. 2013; 23(3): 377- 384
22. Teman DE. Factorial invariance of the statistical anxiety rating scale across sex and students' classification, *Comprehensive Psychology*. 2013; 2(1): 1-11

Sosyodemografik ve Obstetrik Özelliklerin Gebelik Depresyonuna Etkisi

The Impact Of Sociodemographic And Obstetrical Features On Pregnancy

Öz

* Gökçe İŞCAN
** Serhan Can İŞCAN
*** Esra Meltem KOÇ
****Deniz KARÇAALTINCABA
* Zafer Aile Sağlığı Merkezi / Isparta
** Süleyman Demirel Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Anabilim Dalı
*** İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı
****Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma Adresi:

Uz.Dr Gökçe İŞCAN
Zafer Aile Sağlığı Merkezi
Zafer Mah. 4909.Sok Isparta
dr_gokcedilek@yahoo.com

Amaç: Bu çalışmada tüm dünya nüfusunun yaklaşık %4.4'ünü etkileyen ve sık görülen ruhsal bir rahatsızlık olan depresyonun, kadınların en hassas dönemlerinden birisi olan gebelik ile ilişkisini saptanması, buna neden olabilecek risk faktörlerinin sorgulanması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na gebelik takibi için başvuran, yapılan ultrasonografide fetal kalp atımı saptanan 17-40 yaş arasında 207 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelere, gebelik takip muayeneleri yapılmadan önce; yaşlarını, kaçınıcı gebelikleri olduğunu, gebeliğin istenip istenmediğini, ek rahatsızlıkları olup olmadığını (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi, anemi, ...vb.), ailesel ekonomi şartlarını, eşlerinden şiddet görüp görmediğini ve gebeliğinin nasıl geçtiğini, doğum için kaygılarının olup olmadığını sorgulayan ve Beck depresyon ölçeğini içeren form uygulandı. **Bulgular:** Çalışmaya katılan 207 gebenin ortalama yaşı $26,18 \pm 5,22$ yıl olarak bulundu. Beck Depresyon Ölçeği eşik değeri 17 olarak alındığında 41(%19,8) gebenin belirgin depresif semptomlara sahip olduğu görüldü. Gebelik depresyonu üzerinde genç yaş gebelik, eğitim durumu, doğumdan korkma gibi faktörlerin etkili olduğu, bunun yanı sıra fiziksel ya da sözel şiddet gören gebelerde Beck Depresyon Ölçeği skorlarının daha yüksek olduğu tespit edildi. Obstetrik özelliklerin gebelik depresyonu ile ilişkisi incelendiğinde trimesterler, çocuk cinsiyetleri, ilk doğum yaşları, gebelik sayısı, yaşayan çocuk sayısı, arasında fark saptanmazken gebeliğin istenilen gebelik olup olmaması depresif semptomlar üzerinde etkili bulundu. **Sonuç:** Depresyon yaklaşık olarak her 5 gebeliğin birini etkilemektedir. Gebelikte görülen depresyonun saptanamaması ve tedavi edilmemesi gebelik ve fetüsle ilgili olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Beck Depresyon Ölçeği ile gebelikte depresif semptomlar sorgulanabilir. Bununla birlikte gebelik yaşı küçük olan, düşük eğitim düzeyli, aile içi fiziksel şiddet gören, sözlü aşağılamaya maruz kalmış, doğum korkusu olan ve istenmeyen gebelik yaşayan gebeler depresyon için risk faktörü taşıdığı göz önünde bulundurularak depresyon varlığı açısından takip edilmeli ve detaylı olarak değerlendirilmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, gebelik, Beck depresyon ölçeği

Abstract

Objective: The study is aimed to determine the relationship between depression which is a common mental disorder, that affects %4.4 of the worldwide population, and pregnancy, that is one of the most sensitive women's periods,

and the risk factors, that affects pregnancy depression. **Material Methods:** 207 pregnant women, 17-40 ages, that were consulted to Department of Gazi University Obstetrics and Gynecology for pregnancy follow-up and who have fetal heartbeats, were included in this study. To these pregnant women some questions are asked like ages, the number of pregnancies, desired pregnancy or not, presence of another disease, economical status, fear childbirth and they filled-in Beck-Depression Inventory. **Results:** The pregnant women that were included in this study has an average age $26,18 \pm 5,22$. If the cut off value is taken 17, forty one (%19,8) of these pregnant women have depressive symptoms. Pregnancy depression is related to early pregnancy, educational status, and fear childbirth at this study. However; pregnant women who have family violence have higher scores from Beck Depression Inventory. There is no correlation between pregnancy depression with obstetrical features as trimesters, child sex, first delivery age, number of pregnancies, number of alive children, but there is a correlation with desired pregnancy or not. **Conclusion:** Depression affects one of every 5 pregnant women. If pregnancy depression cannot be noticed or treated, bad outcomes might have become about pregnancy and fetus. The depressive symptoms can be interrogated with the Beck Depression Inventory. Early pregnancies, family violence, fear childbirth, undesired pregnancy are risk factors and these pregnant women can be followed up about pregnancy depression.

Keywords: Depression, pregnancy, Beck's depression inventory

Giriş

Gebelik, kadınlar için beklenen, istenen, doğal bir süreç olmanın yanı sıra gerek bedenen gerekse ruhsal olarak yaşanan değişiklikler sebebiyle alışılması güç bir durumdur. Üreme siklusu ile ilişkili hormonal değişimler kadınların bir kısmında yaşam boyu duygusal bozuklukların riskini arttırmaktadır (1). Gebelik sırasında kadın, geçirdiği fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişimleri ve bunlara adapte olma sürecini deneyimler. Bu durum vücut için kaygı ve stres oluşumuna sebep olabilmektedir. Depresyon ise tüm dünyada sık görülen ve kişinin işlevselliğini, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen önemli bir ruh sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü depresyonu üzüntü, ilgi veya haz kaybı, suçluluk hissi, özsaygıda azalma,

uyku ve yemede bozulma, yorgunluk, dikkat eksikliği ve normal yaşam fonksiyonlarında azalma ile giden 'sık görülen bir akıl hastalığı' olarak tanımlar. 300 milyondan fazla insan; dünya nüfusunun yaklaşık %4.4'ü depresyondan etkilenmektedir (2).

Günümüzde depresyonun genelde genç yaşta başladığı, insanların fonksiyonlarını azalttığı ve sıklıkla tekrarladığı bildirilmektedir. Bu nedenle depresyon dünya çapında kaybedilen yıllar açısından engelliliğin önde gelen nedeni olduğu belirtilmiştir (3). Yapılan çalışmalarda gebelik döneminde depresif belirti görülme sıklığı, %17.9 ile %30 arasında değişmektedir(4, 5). Türkiye'de ise Beck Depresyon Ölçeğine göre (eşik değeri 17 ve üzeri) yapılan az sayıdaki prevalans çalışmalarında ise sonuç %27,3 ile %35 arasında değişmektedir.(6, 7)

Gebelikte her trimesterin kendine özgü psikolojik uyum süreci olduğu bilinmektedir. İlk trimester genellikle yeni duruma ve gebelik gerçeğine uyumla ilgilidir. Kadının aile durumu, iş durumu, eşle ilişkisi, gebelik durumunun yaratacağı yeni güçlükler ve gereksinimler bu gerçeğe geliştirilen tutumda etkilidir. İkinci trimesterde fetüsle olan biyolojik bağ daha derin ve yakın hissedilir. Üçüncü trimesterde ise doğum yaklaştıkça doğumun nasıl olacağına, çocuğun sağlıklı olup olmayacağına ilişkin endişeler ön plana çıkar (8). Dolayısıyla gebeliğin her dönemindeki değişimler ve bunlara ayak uydurma süreci birbirinden farklıdır.

Psikiyatrik hastalıklar, duygudurum bozuklukları birinci basamakta sık görülen aynı zamanda da sıklıkla gözden kaçan sorunlardır. Gebelikte, özellikle ilk trimesterde meydana gelen bulantı, kusma gibi gebeyi psikolojik ve fizyolojik açıdan zorlayan durumlardan kaynaklanan halsizlik ve yorgunluk; depresyon semptomlarını maskeleyebilir. Bu çalışmada anne ve çocuk hayatlarını ve onların ikili ilişkilerini etkileyen depresyonu hangi durumların ortaya çıkardığı ve gebenin psikolojik açıdan nasıl daha sağlıklı bir gebelik dönemi geçirebileceği sorularına yanıt aranmıştır.

Gereç ve Yöntem

Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na gebelik takibi için başvuran, yapılan ultrasonografide fetal kalp atımı saptanan ve aydınlatılmış onamı alınarak çalışmaya katılmayı kabul eden 17-40 yaş arasında gebeler çalışmaya dahil edildi. Gebelik takiplerinde fetal kalp atımı izlenmeyen, abortus geli-

şen ve intrauterin ex fetüs saptanan olgular çalışmadan çıkarıldı. Bununla birlikte gebelik öncesi psikiyatrik rahatsızlıkları olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların gebelik takip muayeneleri yapılmadan önce sosyodemografik özelliklerini sorgulayan ve Beck depresyon ölçeğini içeren formu doldurması istendi. Gebelere uygulanan anket; yaşlarını, kaçınıcı gebelikleri olduğunu, gebeliğin istenip istenmediğini, ek rahatsızlıkları olup olmadığını (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi, anemi, ...vb.), ailesel ekonomi şartlarını, eşlerinden şiddet görüp görmediğini ve gebeliğinin nasıl geçtiğini, doğum için kaygılarının olup olmadığını içeren 19 sorudan oluşuyordu.

Beck Depresyon Ölçeği formu; son 1 hafta içerisinde gebenin nasıl hissettiğini sorgulamaktadır. Her bir madde için 0-3 puan verilmekte, toplamda 21 maddeden oluşmaktadır (0-63 puan). Çalışmaya katılan her gebeden bu 21 madde için kendi durumlarını ifade etmeye en yakın olan seçeneği işaretlemeleri istenmiştir. Toplam skorları hesaplanan tüm gebeler; Türk toplumuna yönelik belirlenen 17 eşik değerine göre iki grup olarak analiz edilmiştir (9). Çalışma verileri SPSS 20.0 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilere Ki-Kare testi uygulanmıştır. P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan 207 gebenin sosyodemografik özelliklerini ve bu özelliklere göre depresif semptomların dağılımını içeren değerlendirme verileri tablo.1'de sunulmuştur. Çalışmaya katılan gebelerin ortalama yaşı $26,18 \pm 5,22$ yıl olarak bulundu. Beck Depresyon Ölçeği eşik değeri 17 olarak alındığında 41(%19,8) gebenin belirgin depresif semptomlara sahip olduğu görüldü. Yaş grupları arasında gebelikte depresif semptomları analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,026). Alt grup analizleri yapıldığında 20 yaş altı 25 gebenin 10'unun (%40), 21-29 yaş arası 130 gebenin 22'sinin (%16,9) ve 30 yaş üzeri 52 gebenin 9'unun (%17,3) Beck Depresyon skoru 17 ve üzeri olarak bulunmuştur (sırasıyla p:0,009; p:0,031). Eğitim seviyeleri sorgulanan gebelerde okur yazar olmayan 4 (%1,9), okur yazar 1 (%0,5), ilkokul mezunu 53 (%25,6), ortaokul mezunu 51 (%24,6), lise mezunu 65 (%31,4) ve yüksek öğrenim/üniversite mezunu 33 (%15,9) kişi mevcuttu. Gebelerde eğitim durumu analizi yapılırken; lise ve üniversite mezunu olanlar

(%47,3) bir grup, diğerleri (%52,7) bir grup olarak depresif semptomlar analiz edildi. Sonuçta eğitim düzeyi artıkça depresif semptomların istatistiksel olarak azaldığı tespit edildi (p: 0.025). Gebelerin çalışma, gelir durumlarının depresif semptomlar üzerinde istatistiksel olarak etkisi bulunmadı. Bununla birlikte evdeki kişi sayısının, evlilik süresinin, evlenme yaşının ve ek hastalığın bulunup bulunmamasının da depresif semptomları etkilemediği izlendi. Aile içi şiddet gören 12 gebenin ve sözle aşığılanan 31 gebenin depresif skorları yüksek olarak bulundu. Doğum korkusu olan 119 gebenin Beck depresyon ölçeği skorları, gebelikte doğum korkusu yaşamayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmada sosyodemografik özelliklerin yanısıra obstetrik özelliklerin de gebelik sürecinde depresif semptom oluşturma potansiyelleri irdelendi (tablo.2). Çalışmaya katılan gebelerin ortalama gebelik haftaları $22,01 \pm 11,31$ 'idi. Gebelik haftalarına göre trimester olarak ayrılan hastalar birinci trimesterde 67 gebe (%32,4), ikinci trimesterde 58 (%28) gebe ve üçüncü trimesterde 82 (%39,6) gebe olmak üzere üç grupta incelendi. Her üç trimester arasında depresif semptomlar için anlamlı fark bulunmadı. Buna ek olarak; gebelik sayısının, yaşayan çocuk sayısının ve mevcut gebelikteki çocuğun cinseytinin gebelikte depresif semptomlara etki etmediği görüldü. Önceki gebeliğinde problem yaşayan gebeler (n:27) tüm çalışma grubunun %13'ünü oluşturuyordu. Bu gebelerde de mevcut gebelikte depresyon skorlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Anket uygulanan gebelerde mevcut gebeliğin istenen (n:165) ya da istenmeyen (n:42) gebelik olması üzerine yapılan analizde; istenmeyen gebeliklerde depresyon semptomlarının belirgin olarak arttığı izlendi (p:0,014). Gebelerin ilk doğumlarını çoğunlukla 20-29 yaş arasında (n:146) yaptıkları, ilk doğum yaptıkları yaşları 20 yaş altı (n:46), 20-29 yaş arası, 30 yaş üzeri olarak grupladığımızda ilk gebelik yaşının gebelikte depresyon üzerine etkisi olmadığı görüldü. Son olarak ilk 4 ayda hiperemesis gravidarumdan etkilenen gebelerde de depresif semptomların bu şikayetleri yaşamayanlara oranla artmadığı tespit edildi.

Tartışma

Anksiyete ve depresyon ile ilgili yayınların çoğu postpartum döneme odaklanmış olsa da, gebelikte anksiyete ve depresyon gözardı edilmemelidir. Anksiyete bozuklukları, ortalama gebelik süresinde kısalmayla,

Tablo 1 Sosyodemografik özelliklere göre depresif semptomların dağılımı

Sosyodemografik özellikler	16 puan ve altı		17 puan ve üzeri		Toplam Sayı	Test ve p değeri
	Sayı	%	Sayı	%		
Yaş grupları						
20 yaş ve altı	15	60.0	10	40.0	25	X ² =7.303 p=0.026
21-29 yaş	108	83.1	22	16.9	130	
30 yaş ve üzeri	43	82.7	9	17.3	52	
Eğitim durumu*						
Okur yazar değil	2	50.0	2	50.0	4	X ² =5.014 p=0.025
Okur yazar	0	0.0	1	100	1	
İlkokul mezunu	41	77.4	12	22.6	53	
Ortaokul mezunu	38	74.5	13	25.5	51	
Lise mezunu	55	84.6	10	15.4	65	
Üniversite mezunu	30	90.9	3	9.1	33	
Çalışma durumu						
Ev hanımı	139	78.1	39	21.9	178	X ² =3.539 p=0.060
Çalışıyor	27	93.1	2	6.9	29	
Gelir durumu**						
600 TL den az	22	73.3	8	26.7	30	X ² =1.570 p=0.456
600-1500 TL arası	95	79.8	24	20.2	119	
1501-3000 TL arası	38	82.6	8	17.4	46	
3000 TLden fazla	11	91.7	1	8.3	12	
Evdeki kişi sayısı						
3 kişi ve altı	103	84.4	19	15.6	122	X ² =3.352 p=0.067
4 kişi ve üzeri	63	74.1	22	25.9	85	
Evlilik süresi						
1 yıl ve altı	48	77.4	14	22.6	62	X ² =0.987 p=0.805
2-5 yıl	59	80.8	14	19.2	73	
6-9 yıl	34	85	6	15.0	40	
10 yıl ve üzeri	35	78.1	7	21.9	32	
Evlenme yaşı						
20 yaş altı	64	77.1	19	22.9	83	X ² =1.520 p=0.468
20-29 yaş	94	83.2	19	16.8	113	
30 yaş ve üzeri	8	72.7	3	27.3	11	
Ek hastalık varlığı						
Var	50	79.4	13	20.6	63	X ² =0.039 p=0.843
Yok	116	80.6	28	19.4	144	
Aile içi şiddet						
Evet	4	33.3	8	66.7	12	X ² =17.610 p<0.001
Hayır	162	83.1	33	16.9	195	
Sözle aşılanma						
Evet	18	58.1	13	41.9	31	X ² =11.240 p=0.001
Hayır	148	84.1	28	15.9	176	
Doğumdan korkma						
Evet	88	73.9	31	26.1	119	X ² =6.870 p=0.009
Hayır	78	88.6	10	11.4	88	

*Analiz lise altı ve lise ve üzeri eğitim durumuna göre yapılmıştır.

**3.ve 4.satır birleştirilerek analiz yapılmıştır.

Tablo 2 Obstetrik özelliklere göre depresif semptomların dağılımı

Obstetrik özellikler	16 puan ve altı		17 puan ve üzeri		Toplam Sayı	Test ve p değeri
	Sayı	%	Sayı	%		
Gebelik trimester						
1.trimester	52	77.6	15	22.4	67	X ² =3.729 p=0.155
2.trimester	43	74.1	15	25.9	58	
3.trimester	71	86.6	11	13.4	82	
Gebelik sayısı						
1.gebelik	61	82.4	13	17.6	74	X ² =4.779 p=0.092
2.gebelik	64	85.3	11	14.7	75	
3.ve üzeri gebelik	41	70.7	17	29.3	58	
Yaşayan çocuk sayısı						
Hiç çocuğu olmayan	66	80.5	16	19.5	82	X ² =3.365 p=0.186
1 çocuk	64	85.3	11	14.7	75	
2 ve üzeri çocuk	36	72.0	14	28.0	50	
İstenen gebelik						
Evet	138	83.6	27	16.4	165	X ² =6.070 p=0.014
Hayır	28	66.7	14	33.3	42	
Önceki gebelikte problem						
Evet	21	77.8	6	22.2	27	X ² =0.114 P=0.736
Hayır	145	80.6	35	19.4	180	
Çocuk cinsiyet						
Belli değil	66	80.5	16	19.5	82	X ² =3.158 p=0.368
Kız	51	82.3	11	17.7	62	
Erkek	31	72.1	12	27.9	43	
Kız-erkek	18	90.0	2	10.0	20	
İlk doğum yaşı						
20 yaş altı	33	71.7	13	28.3	46	X ² =2.732 p=0.255
20-29 yaş	121	82.9	25	17.1	146	
30 yaş ve üzeri	12	80.0	3	20.0	15	
İlk 4 ay bulantı kusma						
Evet	80	79.2	21	20.8	101	X ² =0.121 p=0.728
Hayır	86	81.1	20	18.9	106	

fetal nörolojik gelişim ve çocukluk dönemindeki gelişim problemleriyle ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (10). Depresyon gebelikte rastlanan en sık psikiyatrik bozukluktur ve bir çok çalışmada prevalans aralığı %4 ile %25 arasında olup (11) erken ve orta dönem gebelikte ortalama %15.5, üçüncü trimesterde %11.1 ve postpartum dönemde de %8.7 olarak bulunmuştur [3]. Ayrıca Bennet ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede gebelik esnasında gelişen depresyon prevalansı birinci, ikinci ve üçüncü trimesterada sırasıyla

%7.4, %12.8 ve %12 olarak belirlenmiştir (12). Oysa gebenin depresyon tanısı almaması ve depresyonun tedavi edilmemesi hem gebelik esnasında fetüsün hem de gebelikten sonra bebeğin ve annenin birbirleriyle olan ilişki ve hayat kalitesini etkilemekte, postpartum depresyona zemin hazırlamaktadır(13). Bir çok cohort çalışması gebelik esnasında gelişen depresyon ve anksiyetenin postpartum depresyon için en güçlü risk faktörü olduğunu, postpartum depresyon vakalarının %43.7'sinin erken/orta veya geç gebelik

döneminde yüksek depresif semptomlar sergilediğini göstermiştir (14).

Literatür verileri ile benzer olarak çalışmaya dahil edilen 207 gebenin %19,8'inde depresyon bulguları mevcuttu. Fakat literatürden farklı olarak trimesterler arasında depresyon bulgularına yönelik istatistiksel fark bulunmadı. 2013 yılında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre yaşa göre doğurganlık hızı en yüksek 25-29 yaşları arasındadır. 2008 ve öncesinde yaşa göre doğurganlık hızı 20-24 yaşlarında en yüksek iken günümüzde doğumların ileri yaşlara ertelendiği görülmektedir (15). 3.basamak bir merkez olan Gazi Üniversitesi'nde gebelik takibini sürdüren hastalarında Türkiye istatistikleri ile korele olarak %62,8'nin (n:130) 21-29 yaş gebeliğine sahip olduğu görüldü. Kamalak ve ark.'nın 2016 da yaptığı çalışmada adolesan gebeliklerde depresyonun daha fazla görüldüğü belirtilmiş, depresyon riskinin 18,2 kat arttığı bildirilmiştir (16). Çalışma popülasyonuna baktığında 20 yaş altındaki 25 gebenin 10'ununda yani 20 yaş altı gebeliklerin %40'ında depresif semptom skorları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Türkiye de 15-49 yaş arası kadınların % 31,1'i lise ve üzeri eğitime sahip iken çalışmaya dahil olan gebelerde oran %47,3 olarak izlenmektedir. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği perinatal depresyon taramasında düşük eğitim durumunu risk faktörü olarak belirlemiştir (17). Bu veri ile uyumlu olarak hastalar lise ve üniversite mezunları ve diğerleri olarak iki grupta karşılaştırıldıklarında eğitim seviyesi düşük olanlarda depresif semptomlar istatistiksel olarak daha fazla izlenmiştir. Aile içi fiziksel veya şiddet uygulanan gebelerle ilgili yapılan çalışmalarda postpartum depresyon sıklığının arttığı bildirilmiştir (18). Çalışmada 12 gebenin fiziksel şiddete, 31 gebenin sözlü aşağılanmaya uğradığı ve bu gebelerde Beck depresyon ölçeği skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Gebelik sürecinde anksiyete ve depresyon bulguları olan gebelerde doğum korkusunun daha fazla görüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir (19). Bu çalışmada da doğum korkusu yaşayan 119 gebede gebelik depresyon skorları yüksek olarak bulunmuştur.

Obstetrik özelliklerden; gebenin gebelik sayısının, ilk doğum yaşının, yaşayan çocuk sayısının gebeliğin depresyonu üzerinde bir etkisi olmadığı sonucu çıkmıştır. Önceki gebeliklerinde problem ve mevcut gebeliklerinde bulantı kusma şikayetleri yaşayan gebelerde anksiyete ve depresyon görülme sıklığı yıllar arasında değişkenlik göstermektedir (20, 21).

Bu çalışmada gebelik sürecinde yaşanan problemlerin ya da hiperemesis gravidarumun gebelik boyunca depresyon için risk faktörü oluşturmadığı gözlenmiştir. Gebeliğin planlanan ve istenilen gebelik olması gebenin depresif semptom skorunun daha düşük olmasını sağlarken literatür ile uyumlu olarak istenilmeyen gebeliklerde depresyon daha sık gözlenmektedir (22).

Sonuçlar

Depresyon yaklaşık olarak her 5 gebeliğin birini etkilemektedir. Gebelikte görülen depresyonun saptanamaması ve tedavi edilmemesi gebelik ve fetüsle ilgili olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Gebelerin 5-10 dakika arası zaman ayırması sağlanarak uygulanacak Beck Depresyon Ölçeği ile gebelikte depresif semptomlar sorgulanabilir ve depresif semptom skorları yüksek bulunan gebelere önlemler alınabilir ve tedavileri gecikmeden uygulanabilir. Bununla birlikte gebelik yaşı küçük olan, düşük eğitim düzeyli, aile içi fiziksel şiddet gören, sözlü aşağılanmaya maruz kalmış, doğum korkusu olan ve istenilmeyen gebelik yaşayan gebeler depresyon için risk faktörü taşıdığı göz önünde bulundurularak depresyon varlığı açısından takip edilmeli ve detaylı olarak değerlendirilmelidirler.

Kaynaklar

1. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(S1):S102.
2. Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017.
3. Marcus M, Yasamy MT, Van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression: A global public health concern 2012. 6-8 p.
4. Bödecs T, Horváth B, Kovács L, Diffellné Németh M, Sándor J. Prevalence of depression and anxiety in early pregnancy on a population based Hungarian sample. *Orvosi hetilap*. 2009;150(41):1888-93.
5. Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(4):487-90.
6. Arslan B, Arslan A, Kara S, Öngel K, Mungan MT. Gebelik anksiyete ve depresyonunda risk faktörleri: 452 olguda değerlendirme. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi*. 2011;21(2):79-84.
7. Karaçam Z, Ançel G. Depression, anxiety and influencing factors in pregnancy: a study in a Turkish

- population. *Midwifery*. 2009;25(4):344-56.
8. Kuşu N, Akyüz G. Gebelikte ruhsal durum. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001;23(1):61-4.
9. Zaman FK, Özkan N, Toprak D. GEBELİKTE DEPRESYON VE ANKSİYETE ARTAR MI? *Konuralp Tıp Dergisi*.10(1):20-5.
10. Schetter CD, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current opinion in psychiatry*. 2012;25(2):141.
11. Ajinkya S, Jadhav PR, Srivastava NN. Depression during pregnancy: Prevalence and obstetric risk factors among pregnant women attending a tertiary care hospital in Navi Mumbai. *Industrial psychiatry journal*. 2013;22(1):37.
12. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(4):698-709.
13. Bunevicius R, Kusminskas L, Bunevicius A, Nadi-sauskiene RJ, Jureniene K, Pop VJ. Psychosocial risk factors for depression during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2009;88(5):599-605.
14. Heron J, O'Connor TG, Evans J, Golding J, Glover V, Team AS. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *Journal of affective disorders*. 2004;80(1):65-73.
15. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014) TNvSA, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü TCKBvT, Ankara,, Türkiye.
16. Kamalak Z, Kosus N, Kosus A, Hizli D, Akcal B, Kafali H, et al. Adolescent pregnancy and depression: is there an association? *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2016;43(3):427-30.
17. Practice CoO. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 630. Screening for perinatal depression. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(5):1268.
18. Miura A, Fujiwara T. Intimate Partner Violence during Pregnancy and Postpartum Depression in Japan: A Cross-sectional Study. *Frontiers in Public Health*. 2017;5:81.
19. Storksén HT, Eberhard-Gran M, GARTHUS-NIEGEL S, Eskild A. Fear of childbirth; the relation to anxiety and depression. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(2):237-42.
20. Duman NB. Socio-demographic and obstetric factors associated with depression during pregnancy in Turkey. *American International Journal of Contemporary Research*. 2012;2(11):17-26.
21. Köken G, Yilmazer M, Cosar En, Sahi'n FgK, Cevri'oglu S, Geci'ci Ö. Nausea and vomiting in early pregnancy: relationship with anxiety and depression. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2008;29(2):91-5.
22. Barton K, Redshaw M, Quigley MA, Carson C. Unplanned pregnancy and subsequent psychological distress in partnered women: a cross-sectional study of the role of relationship quality and wider social support. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):44.

Eğitim-Araştırma Hastanelerinde Çalışanların İş Doyumu, Örgütsel Bağlılık ve Tükenmişlik Düzeyleri Arasındaki İlişkilerin Yapısal Eşitlik Modeli İle İncelenmesi: Ordu İli Örneği

An Investigation of Relationship between Job Satisfaction, Organizational Commitment and Levels of Occupational Burnout in Education and Research Hospitals by Structural Equation Model in City of Ordu, Turkey

- * Soner ÇANKAYA
** Osman GÜRDAL
*** Taner TUNÇ
** Hikmet ORHAN
- * Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi / Spor Yöneticiliği Anabilim Dalı, Samsun.
- ** Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Isparta.
- *** Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Samsun.

Öz

Amaç: Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı-Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapan sağlık çalışanlarının iş doyumu, örgütsel bağlılık ve tükenmişlik düzeyleri arasındaki ilişkilerin Yapısal Eşitlik Modellemesi (YEM) tekniğiyle açıklanması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada toplam 486 personele (hekim, hemşire, sağlık teknisyeni ve diğer) Maslach Tükenmişlik Ölçeği, Minnesota İş Doyum Ölçeği ve Allen-Meyer Örgütsel Bağlılık Ölçeği uygulanmıştır. **Bulgular:** YEM sonuçlarına göre, araştırma bulguları sağlık çalışanlarının tükenmişlik ile örgütsel bağlılıkları arasında negatif, iş doyumu ile örgütsel bağlılıkları arasında ise pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğunu göstermiştir. Çalışmada, ayrıca, çalışanların tükenmişlik ile iş doyumları arasında negatif anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. **Sonuç:** Hastane yöneticileri veya karar vericiler, personelin tükenmişliklerini azaltmak ve iş doyumu ile örgütsel bağlılıklarını arttırmak için çalışanlarının iş yükünü yeniden revize etmeli, adil bir yönetim anlayışı sergilemeli, çalışanlarına işle ilgili söz hakkı tanıma ve uygun çalışma ortamı sağlamalıdır. Bu sayede, sağlık çalışanlarının işe gelme istekleri ve motivasyonları artırılarak kuruma karşı bağlılıkları yükseltilebilir.

Anahtar kelimeler: İş Tatmini, Örgütsel Bağlılık, Tükenmişlik, Sağlık Çalışanı, Yapısal Eşitlik Modellemesi

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to show the relationships between job satisfactions, organizational commitment and burnout levels of health personnel, who was working at the Ministry of Health Hospital - Training and Research Hospital of Ordu University, by Structural Equation Modeling (SEM) technique. **Methods:** In this cross-sectional study the Maslach Burnout, Minnesota Job Satisfaction and Allen-Meyer Organizational Commitment Scales were used on 486 health personnel, namely; physicians, nurses, health technicians and others. **Results:** The SEM analysis revealed that there is a significant negative relationship between burnout and organizational commitment and a positive relationship between job satisfaction and organizational liability on the health workers. It also exhibited a negative relationship between burnout and job satisfaction of the working personnel. **Conclusion:** Hospital managers or decision-makers ought to re-examine the workload of their employees. They should be able to recognize how to make inspiring decisions that constitute a positive collaborative mind-set, which affects their

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Hikmet Orhan
Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri
Bölümü, Biyoistatistik ve Tıbbi
Bilişim Anabilim Dalı, Isparta.
E-mail: hikmetorhan@gmail.com
hikmetorhan@sdu.edu.tr

employees inarguably. This can be accomplished with a good balance due to understanding fair management policy, which covers giving their employees right amount of workload, and provide a suitable working environment. This fair play leads to reduce their burnout and increase their job satisfaction and organizational responsibility. Hence, health workers would be happier and energized at work and be loyal to their respective institutions, which enhance their productivity.

Keywords: Job Satisfaction, Organizational Commitment, Burnout, Health Workers, Structural Equation Model

Giriş

Son dönemlerde ülkemizde görülen hastane koşullarının iyileşmesine bağlı olarak tanı koyma ve tedavide kullanılan teknolojilerin hızlı gelişimi, hastane personellerinin davranış ve başarılarını önemli düzeyde etkilemektedir. Kamu hastanelerinin değişen teknolojileri takip etmesi ve yenilikçi olması hasta ve hasta yakınları üzerinde olumlu sonuçlar oluştursa da özel hastanelere karşı daha fazla rekabet gücü kazanabilmesi için sunulan hizmetlerin kalitesinde, verimliliğinde ve etkinliğinde büyük bir öneme sahip hekim, hemşire ve temizlik şirket elemanları gibi çalışanlarına önem vermesi gerekmektedir.

Araştırmalar, tükenmişliğin özellikle duygusallığın ön plana çıktığı ve isteklerin yoğun olduğu insan odaklı meslek türlerinde uzun süre çalışan idealist personelde ortaya çıktığını göstermektedir (1-3). Tükenmişlik zamanla çalışan bireylerde yorgunluğun da etkisiyle tam olarak tarif edilemeyen mesleki birçok olumsuz düşüncelerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Çalışanlara ait tanımlanamayan bu tür problemler, karar vericiler tarafından göz ardı edilebilmektedir. Bunun bedeli ise artarak devam eden bir işten soğuma, işe gitmede isteksizlik, aşırı iş yükü altında bunalma, mesai arkadaşlarından soğuma, onlara karşı hoşgörüsüzlük vb türden olumsuz davranışlar sergileme olarak örgüte yansımaktadır (4-10).

Bunun yanı sıra, iş doyumunu ve tükenmişlik arası ilişkilerin incelendiği araştırmalar, düşük iş doyumunun yüksek tükenmişlikle bağlantısının bulunduğunu göstermektedir (11-14). İş doyumunu örgütsel bağlılığın öncüllerindendir (15). Örgütsel bağlılık, örgütsel başarının ardındaki en önemli sürükleyici güçtür (16). Kamu

kurum ve kuruluşlarına bağlı çalışanların örgütün bir parçası olduğu bilinci ile davranışları, onların çalıştıkları iş yerlerine sağladıkları katkının hem nitel hem de nicel olarak düzeyini artırmaktadır. Bu da bağlılığın örgüt tarafından neden bu kadar önemli görüldüğünün temel nedenidir (17).

Dolayısıyla, kamu hastaneleri stratejik planlarında belirledikleri hedeflere ulaşabilmek için sağlık personellerinin etkin ve verimli bir şekilde çalışmalarını sağlamak durumundadır. Bu nedenle yöneticiler ya da karar vericiler, hastane çalışanlarının iş doyumunu ve örgütsel bağlılığını arttırmaya ve tükenmişliğini azaltmaya yönelik stratejiler geliştirmelidir.

Araştırmacılar, kamu ve özel sektörde çalışanların tükenmişlik düzeyleri, örgütsel bağlılık ve iş doyum düzeyleri arasındaki ilişkileri Pearson veya Kendall's Tau sıra korelasyon katsayıları ile, ilişkinin denklemleri ise regresyon analiz teknikleri ile açıklamaya çalışmaktadır. Bu analiz teknikleri her özellik için ayrı yorumlama yapmasına olanak tanıdığından çok boyutlu veri yapılarındaki bilgi kaybını önleyememektedir. Yorumlamadaki bu bilgi kaybını önlemek için araştırmacılar tarafından çok değişkenli istatistik yöntemler (çoklu regresyon, kanonik korelasyon, yapısal eşitlik vb) geliştirilmiştir. Bununla beraber, geliştirilen istatistik programlar yardımı ile iş doyumunu, örgütsel bağlılık, tükenmişlik gibi değişkenler arasındaki nedensel ilişkilerin modellenmesinde ve değerlendirmesinde çok değişkenli istatistik tekniklerinden biri olan YEM kullanımını hızla yaygınlaştırmaktadır (18-20).

Bu araştırmada Sağlık Bakanlığı- Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapan sağlık çalışanlarının (hekim, hemşire, diğer sağlık çalışanı ve şirket personeli) iş doyumunu, örgütsel bağlılık ve tükenmişlik düzeyleri arasındaki ilişkilerin YEM tekniğiyle açıklanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Evren ve Örneklem

Bu araştırmanın evrenini Sağlık Bakanlığı- Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışan toplam 917 sağlık çalışanı (134 Hekim, 413 Yardımcı sağlık personeli, 113 idari hizmetler sınıfı personeli ve 257 şirket elemanı) oluşturmaktadır. Araştırmada örneklem seçilmemiş, araştırma kapsamında yer alan tüm hastane çalışanları tam sayım tekniği ile araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmanın yürütüldüğü

dönemde hastanede aktif görev yapan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olup veri toplama araçlarını tam cevaplayan 486 sağlık çalışanı araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

Araştırmanın Kapsamı ve Sınırlılıkları

Araştırma, Sağlık Bakanlığı- Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapan sağlık çalışanları üzerinde yapılmıştır. Araştırmanın kapsamını Ordu'da Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapan sağlık çalışanı oluşturmuştur. Araştırmanın sonuçları veri toplama aracıyla ve söz konusu hastanede çalışan sağlık personelleri içerisinde araştırmaya katılmayı kabul eden ve ulaşılabilenlerle sınırlıdır.

Veri Toplama Araçları

Araştırmada Ordu Üniversitesi Eğitim-Araştırma Hastanesinde çalışan personelin sahip olduğu tükenmişlik düzeylerini, iş doyumlarını ve örgütsel bağlılık düzeylerini belirlemek ve bunlar arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla kullanılan anketlerde 5'li likert tipi "Maslach Tükenmişlik Ölçeği (MBI)", "Örgütsel Bağlılık Ölçeği" ve "Minnesota İş Doyum Ölçeği (MSQ)" bir arada kullanılmıştır.

Tükenmişlik Ölçeği

MBI Maslach ve Jackson tarafından 1981 yılında geliştirilmiş (4) ve Ergin tarafından 1992 yılında Türkçe'ye uyarlanmıştır (21). Ölçek, toplam 22 ifadeden oluşmakta olup tükenmişliği üç farklı alt boyut üzerinden ölçmektedir. Bunlardan ilki 9 ifadeden (1, 2, 3, 6, 8, 13, 14, 16, 20) oluşan duygusal tükenme (DT), ikincisi 5 ifadeden (5, 10, 11, 15, 22) oluşan duyarsızlaşma (D) ve sonuncusu 8 ifadeden (4, 7, 9, 12, 17, 18, 19, 21) oluşan kişisel başarı düşüklüğü (KBD) alt boyuttur. DT ve D boyutları olumsuz, KBD boyutu olumlu ifadelerden oluşmaktadır. Buna göre, KBD alt boyutundan alınan düşük puanlar yüksek tükenmişlik göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ergin (21) tarafından doktor ve hemşireler üzerinde yapılan geçerlilik güvenilirlik çalışmasında Cronbach Alpha katsayıları DT, D ve KBD alt boyutları için sırasıyla 0,83, 0,65 ve 0,72 bulunmuştur. Tükenmişlik ölçeği DT, D ve KBD alt boyutlarına verilen cevapların yorumlanması aşamasında; ölçekteki maddelerin puanlaması 1 ile 5 arasında olup, değişim genişliği 4 (5-1) puan alınmıştır. Sınıf sayısının 5 (çok yüksek, yüksek, orta, düşük, çok düşük) olması nedeni ile DT ve D alt boyutları için değişim genişliği 5'e bölünerek 0,80 alınmıştır. Sınıf aralıklarını belirleyen düzeyler "4.20-5.00" çok yüksek, "3.40-4.19" yüksek, "2.60-3.39" orta, "1.80-2.59"

düşük ve "1.00-1.79" çok düşük şeklinde belirlenmiştir. KBD alt boyutu için ise puan aralığı "4.20-5.00" çok düşük, "3.40-4.19" düşük, "2.60-3.39" orta, "1.80-2.59" yüksek ve "1.00-1.79" çok yüksek olarak değerlendirilme yapılabilir.

Örgütsel Bağlılık Ölçeği

Örgütsel bağlılık, çalışanın örgüt ile kurduğu kuvvet birliğinin ve kendisini örgütün bir parçası olarak hissetmesinin derecesidir (22). Örgütsel Bağlılık Ölçeği toplam 17 ifadeden oluşmakta olup bağlılığı üç farklı alt boyut üzerinden ölçmektedir. Bunlardan birincisi 6 ifadeden (1, 2, 3, 4, 5, 6) oluşan duygusal bağlılık (DB), ikincisi 6 ifadeden (7, 8, 9, 10, 11, 12) oluşan devam bağlılığı (D) ve sonuncusu 5 ifadeden (13, 14, 15, 16, 17) oluşan normatif bağlılık (NB) alt boyuttur. Örgütsel bağlılık ölçeği alt boyutlarına verilen cevapların yorumlanması aşamasında; alt boyutlar için madde ortalama puan aralıkları "4.20-5.00" çok yüksek, "3.40-4.19" yüksek, "2.60-3.39" orta, "1.80-2.59" düşük ve "1.00-1.79" çok düşük olarak değerlendirilmiştir (23).

İş Doyum Ölçeği

MSQ 20-100 arasında puan alan ve puan arttıkça iş doyumunun arttığını gösteren bir ölçektir. Baycan tarafından (1985) (24) Türkçe'ye çevrilip, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılan ölçeğin Cronbach Alpha değeri 0,77'dir. Bu ölçek içsel ve dışsal iş doyumunu olmak üzere toplam 20 maddelik 2 alt boyuttan oluşmaktadır (25, 26). İçsel doyum, başarı, tanınma veya takdir edilme, işin kendisi, işin sorumluluğu, yükselme ve terfiye bağlı görev değişikliği gibi işin içsel niteliğine ilişkin tatminkârlıkla ilgili öğelerden oluşmaktadır. Dışsal doyum, işletme politikası ve yönetimi, denetim şekli, yönetici, çalışma ve astlarla ilişkiler, çalışma koşulları, ücret gibi işin çevresine ait öğelerden oluşmaktadır. MSQ' da yer alan tutum ifadelerinden 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16 ve 20 no'lu ifadeler içsel doyumunu ölçerken; 5, 6, 12, 13, 14, 17, 18 ve 19 no'lu ifadeler dışsal doyumunu ölçmektedir. MSQ için madde başına tarafsız ortalama iş doyum puanı 3'tür. Ölçekten alınan madde başına ortalama puan 3'ten küçük ise iş doyumunu düşük, 3'ten büyük ise iş doyumunu yüksek olarak değerlendirilmektedir (24).

Etik Hususlar

Bu çalışma; mevcut durumun değerlendirmesine yönelik Sağlık Bakanlığı- Ordu Üniversitesi- Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülmüş kesitsel nitlikte tanımlayıcı bir araştırmadır. Süleyman Demirel Üni-

vertesi Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Etik Kurul Başkanlığı'ndan 02.08.2016 tarih ve 11/1 sayılı kararı ile etik kurul izni alınmıştır.

İstatistiksel Analiz Güvenirlilik Analizi

Bilimsel araştırmalarda kullanılan ölçeğin standart bir ölçme aracı olarak değerlendirilebilmesi için ölçeğin taşınması gereken özelliklerden birisi güvenirliliktir. Güvenirlilik, bir ölçme aracıyla aynı koşullarda aynı şeyin bağımsız ölçümleri arasındaki kararlılığının bir göstergesidir. Bir ölçeğin iç tutarlılık güvenirliliğini incelemek için en yaygın olarak kullanılan katsayı Cronbach Alfa güvenirlilik katsayısıdır (27). Araştırmada kullanılan ölçek maddelerine katılımcıların vermiş olduğu yanıtların iç tutarlılığını belirlemek için uygulanan güvenirlilik analizi sonucunda, tükenmişlik, iş doyumunu ve örgütsel bağlılıkla ilgili ölçeklere ait tüm maddeler için Cronbach alfa katsayıları sırasıyla 0,711, 0,917 ve 0,873 olarak bulunmuştur. Cronbach alfa katsayısının 0,70 değerinin üzerinde bulunması, araştırmanın güvenirliliğini sağlamada yeterli olduğu bildirilmektedir (28).

Faktör Analizi

Faktör analizi, çok sayıdaki değişken içerisinde aynı yapıyı ölçen ve aralarında ilişki bulunan değişkenleri bir araya getirerek, grup içi değişkenler arası ilişkinin maksimum, gruplar arası ilişkinin minimum olduğu ve tanımlanabilir nitelikte daha az sayıda anlamlı değişkenler elde etmeyi amaçlayan çok değişkenli analiz yöntemidir. Faktör analizi, genel olarak Açıklayıcı ve Doğrulayıcı Faktör Analizi olmak üzere iki başlık altında uygulanmaktadır (29). Ölçeğin yapı geçerliliğini test etmek amacıyla açıklayıcı, araştırmacı tarafın-

dan daha önceden belirlenmiş bir ilişkinin veya faktöriyel yapının doğruluğunu test etmek amacıyla ise doğrulayıcı faktör analizi kullanılmaktadır. Elde edilen açıklanabilen varyans oranı %60'ın altında olması durumunda, literatürde açıklayıcı faktör örüntüsü tahmin edilirken 0,30 ile 0,40 arasında değişen faktör yüklerinin alt kesme noktası olarak alınabileceği ve ölçeğin faktör yapısı yeniden değerlendirilebileceği belirtilmektedir (30). Bu çalışmada alt kesme noktası 0.35 alınmıştır.

Doğrulayıcı faktör analizi ayrıca, ölçek geliştirme çalışmalarında oldukça sık kullanılmaktadır. Ölçek maddeleri tarafından yapılandırıldığı düşünülen birden fazla örtük (latent) değişkenin, bir başka örtük değişken tarafından açıklandığı varsayılır ve bu varsayımın veriye uygunluğu test edilir (31, 32). Araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilen uyum indeksleri, bunlara ait iyi uyum ve kabul edilebilir uyum sınır değerleri (33) Tablo 1'de verilmiştir.

Bazı durumlarda, χ^2 'nin serbestlik derecesine oranı için 0-3 arası iyi uyum, $3 < \chi^2/sd \leq 5$ 'e arası ise yeterli uyum olarak yorumlanmaktadır (34).

Yapısal Eşitlik Modellemesi

YEM gözlenebilen-gözlenebilen, gözlenebilen-gözlenemeyen (gizil-latent), gözlenemeyen-gözlenemeyen değişkenler arasındaki nedensel ilişkilerin modellenmesinde kullanılan sistematik ve kapsamlı istatistiksel tekniklerdir. Bir başka ifadeyle YEM, modelde yer alan parametreleri tahmin etmek amacıyla faktör analizi ve çok değişkenli regresyon analizinin birleşmesiyle meydana gelmiş bir istatistiksel yöntemdir. Buna ila-

Tablo 1 Önerilen Modelin Uyum Değerleri ve Standart Uyum Ölçütleri

Uyum Ölçüleri	İyi Uyum Değerleri	Kabul Edilebilir Uyum Değerleri
χ^2	$0 \leq \chi^2 \leq 2sd$	$2sd \leq \chi^2 \leq 3sd$
P değeri	$0,05 \leq p \leq 1,00$	$0,01 \leq p \leq 0,05$
χ^2 /sd	$0 \leq \chi^2 /sd \leq 2$	$2 \leq \chi^2 /sd \leq 3$
RMSEA	$0,0 < RMSEA \leq 0,05$	$0,05 < RMSEA \leq 0,08$
GFI	$0,95 < GFI < 1,00$	$0,90 < GFI < 0,95$
AGFI	$0,90 < AGFI < 1,00$	$0,85 < AGFI < 0,90$
NFI	$0,95 < NFI < 1,00$	$0,90 < NFI < 0,95$
NNFI	$0,95 < NFI < 1,00$	$0,90 < NFI < 0,95$
CFI	$0,95 < CFI < 1,00$	$0,90 < CFI < 0,95$

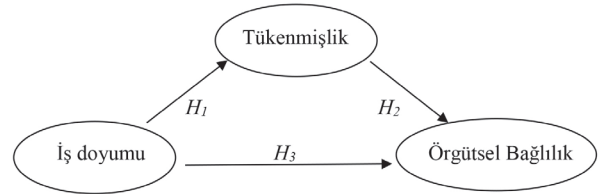
veten, YEM gözlenemeyen değişkenler arasında bir nedensellik yapısının var olduğunu ve gözlenemeyen değişkenlerin gözlenen değişkenler aracılığıyla ölçülebildiğini varsayar (35). Dolayısıyla, YEM modelleri, hem gözlenebilen değişkenlerle gizil değişkenler arasında ilişki kuran ölçme modellerini hem de gizil değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiyi analiz eden yapısal modelleri birlikte ele alma avantajına sahip modellerdir (36). Bir diğer avantajı ise, bu yapısal ilişkilerin path diyagramları ile modellenilebilir olmasına imkân vererek teorinin daha açık anlatımını sağlayabilmektedir (37).

Yapısal eşitlik modellemesi yapılabilmesi için; gözlenebilen ve/veya gözlenemeyen değişkenlerin çok değişkenli normal dağılım göstermesi, değişkenler arasında çoklu doğrusal bağlantı olmaması, veri seti içerisinde aykırı değerler (outliers) olmaması gerekir (38).

Yapısal eşitlik modeli, gözlenemeyen değişkenler arasındaki ilişkileri gösteren yapısal model ve tüm gözlenemeyen değişkenleri açıklayan gözlenen değişkenler ile ilişkilerinin gösterildiği ölçüm modelinden oluşmaktadır (39).

Bu çalışma kapsamında Sağlık Bakanlığı-Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışan sağlık

personellerinin iş doymu, örgütsel bağlılık ve tükenmişlik düzeyleri arasındaki ilişkileri açıklayabilmek için önerilen araştırma modeli aşağıda verilmektedir.



Çalışma kapsamında araştırma modeline bağlı olarak oluşturulan hipotezler:

H1: Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışanların iş doymaları arttıkça tükenmişlikleri azalmaktadır.

H2: Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışanların iş doymaları arttıkça örgütsel bağlılıkları artmaktadır.

H3: Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışanların iş doymaları arttıkça örgütsel bağlılıkları azalmaktadır.

Bulgular

Katılımcıların Demografik Özellikleri

Ankette yer alan demografik sonuçlar Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2 Sorulara Yanıt Verenlerin Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler	Düzeyleri	n	%
Cinsiyet	Kadın	302	62,1
	Erkek	184	37,9
Mesleği	Doktor	43	8,8
	Hemşire	128	26,3
	Sağlık Teknisyeni	134	27,5
	Diğer	181	37,4
Yaş	18–29 yıl	63	17,8
	30–41 yıl	156	44,2
	42≤ yıl	134	38,0
Meslekte Çalışma Süresi	0–5 yıl	81	16,7
	6–10 yıl	123	25,3
	11–15 yıl	79	16,3
	16–20 yıl	91	18,7
	21≤ yıl	112	23,0
Toplam		486	100,0

Tükenmişlik Ölçeğine Ait Açıklayıcı Faktör Analiz Sonuçları

Çalışmada, MBI'ya verilen cevaplar için verinin faktörlenebilir bir yapıda olup olmadığını belirlemek amacıyla hesaplanan KMO değeri 0,916 olduğu için örneklemin faktörlenebilirlik yeterliliğinin "iyi" düzeyde, Bartlett küresel test sonucuna göre $p < 0,001$ olduğu için değişkenler arasında yüksek korelasyonlar (çok-

lu bağlantı olmamak koşulu ile) mevcuttur ve veriler çoklu normal dağılımdan gelmiştir şeklinde yorumlanmakta (Karagöz, 2016) ve açıklayıcı faktör analizine geçilebileceği görülmektedir.

Araştırma sonrasında elde edilen verilere uygulanan faktör analizi neticesinde ilk 3 faktör (alt boyut) ile tükenmişlik düzeylerinin %43,18 (24,55+10,92+7,71)

Tablo 3 Tükenmişlik ile İlgili Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları

	Ortalama	SS	Yükler	Özdeğer	Varyans	Cronbach's Alpha
Duygusal Tükenme				5,40	24,55	0,860
Genel (Toplam puan)	24,30	7,16				
Genel (Ortalama madde puanı)	2,70	0,80				
T1	2,69	1,12	0,805			
T8	2,81	1,24	0,801			
T3	2,38	1,19	0,791			
T2	3,07	1,13	0,773			
T13	2,43	1,18	0,686			
T6	2,72	1,11	0,602			
T20	2,13	1,14	0,592			
T16	2,57	1,11	0,502			
T14	3,51	1,21	0,454			
Kişisel Başarı Düşüklüğü				2,40	10,92	0,669
Genel (Toplam puan)	29,64	4,39				
Genel (Ortalama madde puanı)	3,70	0,55				
T17	3,60	1,03	0,691			
T7	3,85	0,94	0,609			
T9	4,13	1,01	0,596			
T18	3,45	1,08	0,578			
T19	3,79	0,93	0,549			
T21	3,63	1,03	0,453			
T4	3,66	0,87	0,411			
T12	3,53	1,08	0,359			
Duyarsızlaşma				1,70	7,71	0,643
Genel (Toplam puan)	9,80	3,47				
Genel (Ortalama madde puanı)	1,96	0,69				
T10	2,00	1,09	0,715			
T11	2,02	1,11	0,692			
T15	1,78	1,10	0,620			
T5	1,43	0,85	0,602			
T22	2,56	1,22	0,395			

nin açıklanabildiği görülmektedir. Açıklanan bu varyans oranının ankete dayalı çalışmalarda yeterli (%40-60 arası) olduğu görülmektedir (38). Çalışmada uygulanan AFA ile yeterli faktör yüküne sahip olmayan değişken olmadığı için analiz aşamasında ölçekten çıkarılan herhangi bir madde bulunmamıştır (Tablo 3).

Çalışmada, Sağlık Bakanlığı- Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapan ve araştırmaya katılan sağlık personelinin hissettiği duygusal tükenmişlik (2,70) orta düzeyde (2,60-3,39 arası), kişisel başarı düşüklüğü (3,70) düşük düzeyde (3,40-4,19 arası) ve duyarsızlaşma ise (1,96) düşük seviyede (1,80-2,59 arası) olduğu belirlenmiştir (Tablo 3). Sağlık personelinin duygusal tükenmişliğini arttıran sorunun T14 "İşimde gücümün üzerinde çalıştığımı hissediyorum" olduğu, kişisel başarı düşüklüğü ve

duyarsızlaşma düzeyini mevcut düzeylerinden farklı seviyeye getiren herhangi bir madde olmadığı belirlenmiştir. Dolayısıyla karar vericiler ya da yöneticiler tarafından çalışanların kurumdaki iş yükünü hafifletmeleri ya da personeli yaptıkları işin kendilerine aşırı yük getirmediklerini düşünmelerini sağlayacak eğitim programları yapılması önem arz etmektedir.

Örgütsel Bağlılık Ölçeğine Ait Açıklayıcı Faktör Analiz Sonuçları

Meyer ve Allen'in Örgütsel Bağlılık Ölçeği'ne verilen cevaplar için verinin faktörlenebilir bir yapıda olup olmadığını belirlemek amacıyla hesaplanan KMO değeri 0,93 olduğu için örneklemin faktörlenebilirlik yeterliliğinin "çok iyi" düzeyde, Bartlett küresel test sonucu $p < 0,001$ olduğu için faktör analizine geçilebileceği görülmektedir.

Tablo 4 Örgütsel Bağlılık ile İlgili Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları

	Ortalama	SS	Yükler	Özdeğer	Varyans	Cronbach's Alpha
Duygusal Bağlılık				5,94	39,61	0,890
Genel (Toplam puan)	16,04	5,16				
Genel (Ortalama madde puanı)	3,21	1,03				
S3	3,14	1,28	0,832			
S5	3,17	1,18	0,827			
S4	3,11	1,24	0,819			
S2	3,48	1,20	0,750			
S1	3,14	1,28	0,718			
Normatif Bağlılık				2,02	13,44	0,841
Genel (Toplam puan)	15,67	4,90				
Genel (Ortalama madde puanı)	3,13	0,98				
S17	2,75	1,26	0,783			
S16	3,14	1,27	0,713			
S14	3,23	1,25	0,709			
S15	3,15	1,25	0,658			
S13	3,41	1,24	0,556			
Devam Bağlılığı				0,99	6,59	0,667
Genel (Toplam puan)	16,75	3,91				
Genel (Ortalama madde puanı)	3,35	0,78				
S9	3,47	1,21	0,736			
S12	3,15	1,16	0,645			
S11	3,23	1,24	0,638			
S8	3,60	1,19	0,593			
S10	3,29	1,17	0,503			

Araştırma sonrası elde edilen verilere uygulanan faktör analizi neticesinde ilk 3 faktör (alt boyut) ile tükenmişlik düzeylerinin %59,64 (39,61+13,44+6,59)'nün açıklanabildiği görülmektedir. Ayrıca, iki farklı faktörde birbirine çok yakın faktör yüklerine sahip olan S6 (bir başka ifade ile iki faktörün içinde yer alıyor) ve farklı bir faktör içerisine düşen S7 (7. sorunun devam bağlılığı boyutundan normatif bağlılığı boyutuna geçtiği belirlenmiştir) maddeleri açıklayıcı faktör analizinde analizden çıkarılmıştır. Bu durumun beyan esaslı sorularda (ölçek çalışmalarında) olması normaldir. Çünkü ölçeğin geliştirildiği örneklem ile bu çalışmanın örneklemini aynı değildir. Dolayısı ile sorulara verilen cevaplarda aynı olması beklenemez. Değişkenlerin faktörlere dağılımı literatürde ifade edildiği gibi gerçekleşmiş ve birinci faktör duygusal bağlılık, ikinci faktör normatif bağlılık ve üçüncü faktör devam bağlılığı boyutunu oluşturmaktadır (Tablo 4).

Yorulmaz ve Çelik (23) 'e göre, Sağlık Bakanlığı- Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapan sağlık çalışanlarına yönelik uygulanan araştırmada Örgütsel Bağlılık Ölçeği alt boyutların çözümlenmesine dönük olarak elde edilen bulgular incelendiğinde, araştırmaya katılan sağlık personelinin hem duygusal bağlılığı (3,21) hem normatif bağlılığı (3,13) hem de devam bağlılığının (3,35) orta düzeyde (2,60-3,39 arası) olduğu söylenebilir. Ayrıca, sağlık personeline uygulanan örgütsel bağlılık ölçeğinin tüm maddelerine verilen cevapların ortalamaları incelendiğinde en düşük madde puan ortalamasının 2,75 olduğu bu nedenle çalışanların örgütsel bağlılık düzeyini düşüren herhangi bir madde olmadığı görülmektedir (Tablo 4).

İş Doymu Ölçeğine Ait Açıklayıcı Faktör Analiz Sonuçları

MSQ'ya verilen cevaplar için verinin faktörlenebilir bir yapıda olup olmadığını belirlemek amacıyla hesaplanan KMO değeri 0,919 olduğu için örneklemin faktörlenebilirlik yeterliliğinin "çok iyi" düzeyde, Bartlett küresel test sonucuna göre $p < 0,001$ olduğu için faktör analizine geçilebileceği görülmektedir. Araştırma sonrasında elde edilen verilere uygulanan faktör analizi neticesinde ilk 2 faktör (alt boyut) ile iş doymu düzeylerinin %52,82 (43,55+9,27)'nin açıklanabildiği görülmektedir (Tablo 5). AFA sonuçlarına göre, P1, P12, P18 maddeleri kendi faktörlerine düşmediğinden dolayı modelden atılmıştır.

Baycan (24) kriterleri dikkate alındığında, Sağlık Bakanlığı- Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Has-

tanesinde görev yapan sağlık çalışanlarına yönelik uygulanan MSQ'dan alınan alt boyutlar için madde başına ortalama puanları incelendiğinde, araştırmaya katılan sağlık personelinin içsel iş doyumunun düşük ($2,92 < 3$), dışsal iş doyumunun yüksek ($3,60 > 3$) olduğu söylenebilir (Tablo 5). Çalışanların iş tatmininin düşük olması sonucunda, verimlilik olumsuz etkilenmekte ve işe bağlılık azalmaktadır.

Çalışmada, sağlık personelinin çalıştığı kurumda içsel iş doymu hissini düşüren soruların "bana sabit bir iş sağlaması", "başkaları için bir şeyler yapabilme olanağı bana vermesi", "kişilere ne yapacaklarını söyleme şansına sahip olma", "kendi yeteneklerimi kullanarak bir şeyler yapabilme şansı olması" ve "kendi kararlarımı uygulama serbestliğini bana vermesi" olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla çalışanların başkaları için birşeyler yapabilme adına, kendini fikirlerini ifade edebilme ve uygulayabilme fırsatının verilebilmesini önemsedikleri ortaya konulmuştur.

Yapısal Eşitlik Modeli Çözümleme Sonuçları

Araştırma konusunu oluşturan Sağlık Bakanlığı- Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapan sağlık çalışanlarının (hekim, hemşire, diğer sağlık çalışanı ve şirket personeli) iş doymu, örgütsel bağlılık ve tükenmişlik düzeyleri arasındaki ilişkilerin YEM tekniğiyle açıklanması sırası ile aşağıda verilmiştir.

Yapısal modelin oluşturulabilmesi için; tükenmişlik, iş tatmini ve örgütsel bağlılık gizil değişkenlerine ait gözlenen değişkenlere gereksinim duyulmaktadır. Çalışmada, söz konusu gizil değişkenlerden her birinin alt boyutlarını açıklayan gözlenen değişkenler bulunmaktadır. Bu nedenle yapısal modelin oluşturulması sırasında; tükenmişlik, iş tatmini ve örgütsel bağlılık gizil değişkenlerine ait gözlenen değişkenlerin farklı şekillerde oluşturulduğu araştırma modeli test edilmiştir.

Yapısal modelin analizinde, araştırma modeli olarak tükenmişlik, iş tatmini ve örgütsel bağlılık gizil değişkenlerini en iyi açıklayan alt boyutların gizil değişkenler olarak kullanıldığı model test edilmiştir. Tükenmişlik, en yüksek açıklama oranına sahip alt boyutu olan duygusal tükenme ile iş doymu, en yüksek açıklama oranına sahip alt boyutu olan içsel doymu ile ve örgütsel bağlılık en yüksek açıklama oranına sahip alt boyutu olan normatif bağlılık ile temsil edilmektedir (Tablo 6).

Tablo 5 İş Doymu ile İlgili Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları

	Ortalama	SS	Yükler	Özdeğer	Varyans	Cronbach's Alpha
İçsel Doym				7,40	43,55	0,899
Toplam puan	29,15	8,61				
Ortalama madde puanı	2,92	0,86				
P9	2,51	1,15	0,78			
P10	2,82	1,27	0,75			
P11	2,23	1,23	0,71			
P15	2,85	1,15	0,71			
P8	2,92	1,26	0,68			
P7	3,13	1,27	0,67			
P20	3,16	1,22	0,66			
P4	3,46	1,15	0,59			
P3	3,05	1,08	0,59			
P2	3,04	1,11	0,58			
Dışsal Doym				1,58	9,27	0,833
Toplam puan	25,19	4,50				
Ortalama madde puanı	3,60	0,71				
P14	3,77	0,91	0,86			
P13	3,57	0,97	0,77			
P19	3,45	0,99	0,75			
P17	3,73	0,92	0,70			
P5	3,44	1,04	0,58			
P6	3,67	1,08	0,54			
P18	3,57	1,13	0,43			

Linear Structural Relations (LISREL) programında yapılan doğrulayıcı faktör analizi sonucu elde edilen standartlaştırılmış tahmin değerleri, t-değerleri ve belirlilik katsayıları Tablo 6'da verilmektedir. Analiz sonuçları, tez çalışmasında kullanılan tüm ölçeklere (tükenmişlik, örgütsel bağlılık ve iş doymu) ait tüm alt boyutlarına tüm ilişki katsayılarının t değerleri 0,05 düzeyinde anlamlı olduğunu göstermektedir ($|t| > 1,96$). t-değerlerinin anlamlı çıkması, literatürde kabul görmüş olan tükenmişlik, örgütsel bağlılık ve iş doymu ölçeklerini ve alt boyutlarını oluşturan maddelerin bu çalışma da ilgili faktörlere doğru yüklendiğini göstermektedir (Tablo 6).

İş doymu faktörünün değişkenliği içsel iş doymu tarafından %98, dışsal iş doymu tarafından %56 oranında açıklanmaktadır. Örgütsel bağlılık faktörü-

nün değişkenliği duygusal bağlılık tarafından %76, devam bağlılığı tarafından %24 ve normatif bağlılık tarafından %78 oranında açıklanmaktadır. Tükenmişlik faktörünün değişkenliği ise, duygusal tükenmişlik tarafından %90, duyarsızlaşma tarafından %31 ve düşük kişisel başarı tarafından %8 oranında açıklanmaktadır. İş tatmini ile içsel iş doymunun, örgütsel bağlılık ile duygusal bağlılığın ve tükenmişlik ile duygusal tükenmenin en yüksek ilişkili değişkenler olduğu anlaşılmaktadır.

Yapısal eşitlik modeline ilişkin ilişkiler incelendiğinde, örgütsel bağlılık ile iş doymu arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki; iş tatminindeki bir birimlik artışın örgütsel bağlılıkta 0,56 birimlik bir artışa neden olacağını ifade etmektedir. Örgütsel bağlılık ile tükenmişlik arasında

Tablo 6 Doğrulayıcı Faktör Analizi Sonucu

Faktörler/Maddeler		Standart Yükler	t-değeri	Yapı güvenilirliği	R ²
İçsel Doyum (ID)	P2	0,64	14,71**	% 89,9	0,41
	P3	0,65	14,98**		0,43
	P4	0,73	13,77**		0,53
	P7	0,71	13,62**		0,51
	P8	0,78	14,66**		0,61
	P9	0,72	13,66**		0,51
	P10	0,78	14,68**		0,61
	P11	0,76	14,26**		0,58
	P15	0,76	14,31**		0,57
	P20	0,65	12,68**		0,43
Dışsal Doyum (DD)	P5	0,56	14,83**	% 83,3	0,32
	P6	0,63	10,90**		0,40
	P13	0,84	12,93**		0,71
	P14	0,80	12,58**		0,64
	P17	0,69	11,51**		0,48
	P18	0,47	8,83**		0,23
	P19	0,85	12,99**		0,72
Duygusal Bağlılık (DB)	S1	0,79	13,43**	%89,0	0,62
	S2	0,71	16,70**		0,51
	S3	0,90	22,27**		0,81
	S4	0,85	20,79**		0,73
	S5	0,83	20,04**		0,69
Devam Bağımlılığı (DEVB)	S8	0,17	15,60**	%84,0	0,03
	S9	0,41	4,36**		0,17
	S10	0,85	3,82**		0,73
	S11	0,60	3,97**		0,36
	S12	0,84	3,82**		0,70
Normatif Bağlılık (NB)	S13	0,70	13,00**	%67,0	0,50
	S14	0,70	14,05**		0,49
	S15	0,70	13,87**		0,49
	S16	0,86	14,89**		0,75
	S17	0,83	16,23**		0,70
Duygusal Tükenme (DT)	T1	0,86	11,14**	%86,0	0,74
	T2	0,76	19,19**		0,58
	T3	0,85	23,99**		0,73
	T6	0,58	13,82**		0,34
	T8	0,87	21,08**		0,76
	T13	0,71	18,03**		0,50
	T14	0,29	6,38**		0,08
	T16	0,47	10,92**		0,22
	T20	0,64	15,65**		0,41
Kişisel Başarı Düşüklüğü (KBD)	T4	0,31	15,45**	%69,6	0,10
	T7	0,55	6,58**		0,30
	T9	0,83	5,86**		0,69
	T12	0,16	2,89**		0,03
	T17	0,80	5,83**		0,65
	T19	0,43	6,06**		0,19
Duyarsızlaşma (D)	T5	0,59	11,06**	%74,4	0,34
	T11	0,77	7,64**		0,59
	T22	0,24	4,19**		0,06

ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki; tükenmişlikteki bir birimlik artışın örgütsel bağlılıkta 0,27 birimlik bir azalışa neden olacağı şeklinde yorumlanmaktadır.

Yapısal Eşitlik Modelleri

$$ORGB = -0,27 \cdot TUK + 0,56 \cdot ISD, \quad R^2 = 0,57$$

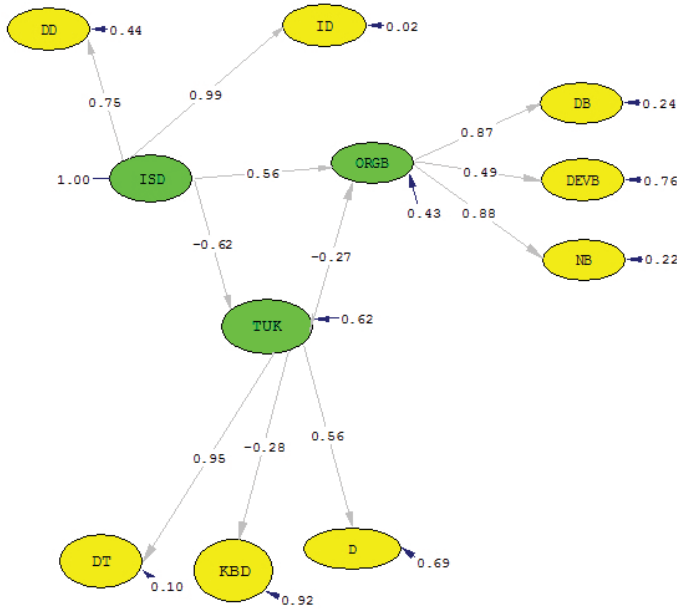
$$TUK = -0,62 \cdot ISD, \quad R^2 = 0,38$$

Çalışmada verilen ilk yapısal eşitlik modeli incelendiğinde Örgütsel bağlılık gizil değişeninde görülen varyasyonun tükenmişlik ve iş doymu ile %57'sinin açıklanabildiği görülmektedir. Çalışmada, iş doymu ile tükenmişlik arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki iş tatminin-

deki bir birimlik artışın tükenmişlikte 0,62 birimlik bir azalışa neden olacağını göstermektedir. Ayrıca son yapısal eşitlik modeli incelendiğinde, tükenmişlikteki değişkenliğin %38'inin iş doymu tarafından açıklanabildiği görülmektedir. Bu sonuçlara bağlı olarak H1, H2, H3 araştırma hipotezleri kabul edilmekte ve doğrulanmaktadır.

Yapılan analiz sonucu modele ilişkin elde edilen uyum indeksler Tablo 7'de verilmiştir.

Yapısal Eşitlik Modeline ilişkin uyum indeksleri incelendiğinde; modelin genel anlamda kabul edilebilir uyum değerlerine sahip model olduğu anlaşılmaktadır. Analiz sonunda elde edilen yapısal eşitlik modeli Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1.
Yapısal Eşitlik Modeli

Tablo 7 Yapısal Eşitlik Modeline İlişkin Uyum İndeksleri

Uyum Ölçüsü	Değeri	Uyum
$\chi^2=3184,57/sd = 1198$	2,66	Kabul Edilebilir Uyum
RMSEA	0,058	Kabul Edilebilir Uyum
NFI	0,930	Kabul Edilebilir Uyum
NNFI	0,950	Mükemmel Uyum
CFI	0,960	Mükemmel Uyum
GFI	0,930	Kabul Edilebilir Uyum
AGFI	0,910	Mükemmel Uyum

Sonuç

Çok değişkenli istatistik analiz yöntemlerinden birisi olan YEM tekniği, iki veya daha fazla değişken kümesi arasındaki nedensellik ilişki yapısını modellemeye çalışmaktadır. Bu tez çalışmasında Sağlık Bakanlığı- Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yapan sağlık çalışanlarının tükenmişlik, iş tatmini ve örgütsel bağlılıkları arasındaki ilişkilerinin Yapısal Eşitlik Modellemesi (YEM) tekniğiyle açıklanması amaçlanmıştır.

Farklı kamu kurumlarında ve özel sektörde görev yapanlar üzerine çalışanların tükenmişlik ile örgütsel bağlılık ilişkisi çok incelenen bir konu olmakla birlikte, örgüt içindeki tükenmişliği azaltıp bağlılığı arttırmak amacıyla etkili insan kaynakları çalışmaları için bu konunun belirli aralıklarla düzenli olarak çalışılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu konuları sürekli olarak takip eden yöneticiler veya karar vericiler, tükenmişlik ve örgütsel bağlılık konularında çalışanlarına hitap edebilirse, çalışanların iş memnuniyeti ve genel performansında bir yükselişi sağlayabileceklerdir. Bu amaçla çalışmada kullanılan 3 farklı ölçek (tükenmişlik, örgütsel bağlılık ve iş doyumunu) için ölçüm modelleri oluşturularak açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri ile her bir kavramı anlamlı olarak açıklayan alt boyutlar ve bu boyutlarda yer alan ifadeler belirlenmiştir. Çalışmada, tükenmişlik üç farklı alt boyutta (duygusal tükenmişlik, duyarsızlaşma ve kişisel başarı düşüklüğü), örgütsel bağlılık da üç farklı alt boyutta (duygusal bağlılık, devam bağlılığı ve normatif bağlılık), iş doyumunu ise içsel ve dışsal iş doyumunu olmak üzere iki alt boyutta açıklanmıştır. Daha sonra yapısal model oluşturularak, araştırma hipotezleri doğrultusunda oluşturulan yapısal model analiz edilerek kabul edilebilir sonuçlar üreten bir modele ulaşılmıştır. YEM sonucunda tahmin edilen eşitlikler incelendiğinde Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan sağlık çalışanlarının tükenmişlik ile örgütsel bağlılık arasında negatif, iş doyumunu ile örgütsel bağlılıkları arasında ise pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, çalışanların tükenmişlik ile iş doyumları arasında negatif anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Dolayısıyla, çalışmada ortaya atılan hipotezler (H1, H2, H3) kabul edilmiş ve doğrulanmıştır.

YEM sonuçlarına göre, hastane yöneticilerinin veya karar vericilerinin sağlık çalışanlarının iş yükünü yeniden gözden geçirerek ederek, adil bir yönetim anlayı-

şının olduğunu onlara hissettirmek veya işle ilgili söz hakkı tanımak personelin tükenmişliklerini azaltmak ve iş doyumunu arttırmak açısından dikkat edilmesi gereken konulardır. Yöneticiler tarafından bu ölçütler dikkate alarak oluşturulacak uygun çalışma ortamları, çalışanların işe gelme isteklerini arttırarak kuruma karşı bağlılıklarını yükseltecek ve motivasyonlarını arttıracaktır.

Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde iş doyumunu, örgütsel bağlılık ve tükenmişlik ile ilgili birçok araştırma yapıldığı görülmektedir. Ancak, sağlık çalışanlarının hem örgütsel bağlılığı hem iş doyumunu hem de tükenmişlik düzeyini bir arada inceleyen, personelin iş doyumunu, örgütsel bağlılık ile tükenmişlik düzeyi arasındaki ilişkiyi yapısal eşitlik modeli ile saptamaya çalışan bir araştırmaya rastlanmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmanın, Eğitim-Araştırma Hastaneleri'nde görev yapmakta olan sağlık personellerinin iş doyumunu, örgütsel bağlılık ve tükenmişlik düzeylerinin tespiti ve bunlar arasındaki ilişki yapısının ortaya konulmasını sağlayarak, karar vericilerin konu ile ilgili gerekli önlemleri almasına yardımcı olabilecek politikalar geliştirmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Rice PL. Stres and Health. Pacific Grove, California: Brooks/Cole Publishing, 1992.
2. Weisberg J, Sagie A. Teachers Physical, Mental, and Emotional Burnout: Impact on Intention to Quit. *The Journal of Psychology*. 1999;133(3):333-9.
3. Bakker A.B, Schaufeli W.B, Demerouti E, Janssen P.M.P, Van Der Hulst R, Brouwer J. Using equity theory to examine the difference between burnout and depression. *Anxiety, Stress and Coping* 2002; 13: 247-268.
4. Maslach C, Jackson S.E. The measurement of experienced burnout. *Journal of organizational behavior* 1981; 2(2): 99-113.
5. Pines A.M. Burnout. *Handbook of Stress*. In: Theoretical and Clinical Aspects. L. Goldberger L, Breznitz S, Eds. The Free Press, New York, 1993. p. 386-402.
6. Maslach C, Leiter M.P. *The Truth About Burnout: How Organizations Cause Personal Stress and What To Do About It*, San Francisco, California: Jossey-Bass, 1997.
7. Rose J. Stress and residential staff who work with people who have an intellectual disability: A factor analytic study. *Journal of Intellectual Disability Research*

- arch 1999; 43: 268-278.
8. Wright T.A. Cropanzano R. Psychological Well-being and Job Satisfaction as Predictors of Job Performance. *Journal of Occupational Health Psychology* 2000; 5: 84-94.
9. Mitchell G, Hastings R.P. Coping burnout and emotion in staff working in community services for people with challenging behaviors. *American Journal on Mental Retardation* 2001; 106: 448-459.
10. Şeşen H. Adalet Algısının tükenmişliğe etkisi: İş tatmininin aracı değişken rolünün yapısal eşitlik modeli ile testi. *Savunma Bilimleri Dergisi* 2010; 9(2): 67-90.
11. Belicki K, Woolcott R. Employee and patient designed study of burnout and job satisfaction in a chronic care hospital. *Employee Assistance Quarterly* 1996; 12(1): 37-45.
12. Brewer E.W, Clippard L.F. Burnout and job satisfaction among student support services personnel. *Human Resource Development Quarterly* 2002; 13(2): 169-186.
13. Haj-Yahia MM, Bargal D, Guterman N.B. Perception of job satisfaction, service effectiveness and burnout among Arab social workers in Israel. *International Journal of Social Welfare* 2000; 9: 201-210.
14. Oncel S, Ozer Z.C, Efe E. Work-related stress, burnout and job satisfaction in Turkish midwives. *Social Behavior and Personality* 2007; 35(3): 317-328.
15. Gülerüz G, Güney S, Aydın E.M, As Ö. The mediating effect of job satisfaction between emotional intelligence and organisational commitment of nurses: A questionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies* 2008; 45: 1625-1635.
16. İşcan Ö.F, Atılhan N. Çalışanların örgütsel bağdaşlarının belirleyicileri olarak örgütsel bağlılık ve örgütsel adalet algıları. *Ankara Üniversitesi Siyasal Bilimler Fakültesi Dergisi* 2004; 59 (1): 181-201.
17. Ersoy S, Bayraktaroğlu S. Örgütsel Bağlılık. Örgütsel Davranışta Güncel Konular Ergun Özler D, Edi. İstanbul: Ekin Yayın Evi, 2010, s. 1-18.
18. Top M. Hekim ve hemşirelerde örgütsel bağlılık, örgütsel güven ve iş doymu profili. *İstanbul Üniversitesi İşletme Fakültesi Dergisi* 2012; 41(2): 258-277.
19. Ağapınar S, Şahin H.G. Ağrı ilinde çalışan ebelein tükenmişlik düzeylerinin iş doymaları ve empatik eğilimleri üzerine etkisi. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2014; 13(2): 141-150.
20. Okray Z, Abatay B. Birinci basamak temel sağlık ve yataklı tedavi kurumlarında çalışan hemşirelerin tükenmişlik sendromu ve iş doymalarının karşılaştırılması. *Turkish International Journal of Special Education and Guidance & Counseling* 2015; 4 (2): 49-56.
21. Ergin C. Doktor ve hemşirelerde tükenmişlik ve Maslach tükenmişlik ölçeğinin uyarlanması. VII. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları El Kitabı, 1992; 143-154.
22. Schermerhorn, J.R., J.G. Hunt and R.N. Osborn *Managing Organizational Behavior* (5th edition), Wiley, New York. 1994.
23. Yorulmaz A, Çelik S. İlkokul öğretmenlerinin örgütsel bağlılık, örgütsel sinizm ve örgütsel vatandaşlık davranışları arasındaki ilişki. *Kalem Eğitim ve İnsan Bilimleri Dergisi* 2016; 6 (1): 161-193.
24. Baycan FA. Farklı gruplarda çalışan kişilerde iş doymununun bazı yönlerinin analizi. *Boğaziçi Üniversitesi, Yayınlanmamış Bilim Uzmanlığı Tezi, İstanbul, 1985.*
25. Weiss D.J, Dawis R.W, England G.W, Lofquist L.H. *Manual for the Minnesota Satisfaction Questionnaire*. 1967.
26. Karadağ E, Başaran A, Korkmaz T. İlköğretim okulu öğretmenlerinin algıladıkları liderlik biçimleri ile iş doymaları arasındaki ilişki. *Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2009; 12 (21): 32-45.
27. Ercan İ, Kan İ. Ölçeklerde güvenilirlik ve geçerlik. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30(3): 211-216.
28. Altunışık R, Coşkun R, Yıldırım E, Bayraktaroğlu S. *Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri*. Geliştirilmiş 5. Baskı. Sakarya Kitabevi. Adapazarı; 2007.
29. Gorsuch, R.L. *Factor Analysis, Handbook of Psychology*, I.B. Weiner, New York, 2003. 143-164.
30. Büyüköztürk Ş. Faktör analizi: Temel kavramlar ve ölçek geliştirmede kullanımı. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi* 2002; 32(32): 470-483.
31. Şimşek Ö.F. *Bilimsel Araştırma ve Yapısal Eşitlik Modeli*, (Erişim Tarihi: 28.06.2006), www.science.ankara.edu.tr/~ozbek/omer.htm, 2006.
32. Erdoğan Y, Bayram S, Deniz L. Web tabanlı öğretim tutum ölçeği: Açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizi çalışması. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2007; 4(2): 1-14.
33. Schermelleh Engel K, Moosbrugger H, Müller H. Evaluating the fit of structural equation models: Tests of significance and descriptive goodness-of-fit measures. *Methods of Psychological Research Online* 2003; 8(2): 23-74.
34. Sümer, N. *Yapısal Eşitlik Modelleri: Temel Kavramlar ve Örnek Uygulamalar*. *Türk Psikoloji yazıları* 2000; 3(6): 49-74.
35. Yılmaz V. Lisrel ile yapısal eşitlik modelleri: Tüketici Şikayetlerine Uygulanması. *Sosyal Bilimler Dergisi* 2004; 1: 77-90.

36. Geyik, S.K. Gökçen A. "Türkiye'de İnternet Servis Sağlayıcıları Sektöründe Müşteri Sadakati ve Bileşenlerinin Yapısal Eşitlik Modellemesi İle Belirlenmesi", Marmara Üniversitesi İ.İ.B. Dergisi 2014, 36(2):159-184.
37. Çerezci E.T. Yapısal eşitlik modelleri ve kullanılan uyum indekslerinin karşılaştırılması. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, (Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Alptekin ESİN), 2010.
38. Karagöz, Y. SPSS 23 ve AMOS 23 Uygulamalı İstatistiksel Analizler, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti, 1. Basım, Ankara, 2016.
39. Şehribanoğlu S. Yapısal Eşitlik Modellerinde Parametre Tahmininde Gibbs Örnekleme: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Van, 2012.

Diş Hekimliği Fakültesi Son Sınıf Öğrencileri ve Diş Hekimlerinin Maksillofasiyal Travma Muayenesi Konusunda Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Knowledge Levels of Senior Dental Students and Dentists on Maxillofacial Trauma Assessment

Öz

* Nesrin SARUHAN,
** Gelengül GÜRBÜZ
URVASIZOĞLU,
*** Mert ATAOL,
****Mustafa TEMİZ

* Eskişehir Osmangazi
Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi, Ağız Diş ve Çene
Cerrahisi AD, Eskişehir

** Atatürk Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi, Ağız
Diş ve Çene Cerrahisi AD,
Erzurum

*** Mersin Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi, Ağız
Diş ve Çene Cerrahisi AD,
Mersin

****Medipol Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi, Ağız
Diş ve Çene Cerrahisi AD,
İstanbul

Amaç: Bu çalışmanın amacı diş hekimliği fakültesi son sınıf öğrencileri ve mezun diş hekimleri için maksillofasiyal travmalara yaklaşım ile ilgili bilgi düzeylerini değerlendirmektir. **Yöntem:** Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde son sınıfta okuyan öğrenciler ve Erzurum ilinde çalışmakta olan diş hekimlerine, maksillofasiyal travma bilgi düzeylerini ve yaklaşımlarını değerlendirmek amacıyla hazırlanan 20 soruluk bir anket formu uygulandı. Çalışmada 91 son sınıf öğrencisi ve 51 mezun diş hekimi yer almıştır. **Bulgular:** Bilgi düzeyini değerlendiren 13 sorunun 11'inde, doğru cevabın, sadece 2 soruda ise yanlış cevap seçeneğinin daha çok tercih edildiği görülmüştür. Katılımcılara yöneltilen ve klinik yaklaşımı değerlendiren 7 adet subjektif değerlendirme sorularının tamamı için, her iki grup tarafından da negatif sonuçlar elde edilmiştir. **Sonuç:** Hem son sınıf öğrencisi hem de mezun diş hekimlerinin maksillofasiyal travmalar konusundaki bilgi düzeylerinin kabul edilebilir olmasına rağmen katılımcıların bu konuda yeterli özgüvene sahip olmadıkları görülmüştür. Bu konudaki teorik bilgilerin, klinik olarak güçlendirilmesi gerektiği ve gereken eğitim stratejisinin oluşturulması gerekliliği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Maksillofasiyal Travma, Diş Hekimliği Öğrencisi, Diş Hekimi, Bilgi Düzeyi

Abstract

Purpose: The aim of this study is to evaluate the level of knowledge about the maxillofacial trauma approach for senior dental school students and dentists. **Methods:** A 20-question survey was prepared to evaluate the knowledge levels and approaches of maxillofacial trauma and conducted to the last year students of Ataturk University Faculty of Dentistry and dentists working in the province of Erzurum. The study included 91 senior dental students and 51 dentists. **Results:** For 11 answers of the 13 questions that assessed the level of knowledge, it's showed that the correct answer was preferred, only for two answers, the false choice was preferred. For all of the 7 subjective assessment questions directed to the participants and assessing the clinical approach, negative results were obtained by both groups. **Conclusion:** Despite the level of knowledge about maxillofacial trauma for both senior students and dentists were acceptable, it's showed that participants were not self-confident enough in this issue. This is concluded that theoretical knowledge on this

Yazışma Adresi:

Dr. Öğretim Üyesi. Mert Ataol
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.,
Diş Hekimliği Fakültesi, Mersin
Üniversitesi, 33343, Yenişehir/
Mersin, Türkiye.

Tel.: +90 324 361 0001
Fax: +90 324 361 0073
E posta: ataolmert@gmail.com

issue should be strengthened clinically and a suitable education strategy should be established

Keywords: Maxillofacial Trauma, Dental Students, Dentists, Level of Knowledge

Giriş

Maksillofasiyal travmalı hastalarda yapılan ilk değerlendirme yaralanma bölgesinden ziyade yaşamsal fonksiyonların değerlendirilmesini içermektedir. Bu birincil değerlendirme sonucunda solunum ve dolaşımdaki sıkıntıların tespiti ve giderilmesine yönelik işlemler yapılır. Birincil değerlendirme genellikle sağlık merkezlerinin acil servisleri ve acil müdahale ekipleri tarafından gerçekleştirilir (1).

Maksillofasiyal bölgenin, hem çiğneme ve konuşma fonksiyonu hem de estetik gereksinimleri karşıladığı düşünüldüğünde travma hastasına ilk muayenede yaklaşım ve doğru teşhis oldukça büyük öneme sahip olduğu ortaya çıkmaktadır. Diş hekimleri, hastanın yaşamsal fonksiyonları stabil hale geldikten sonra, yaralanma alanının özellikle muayene ve teşhis aşamasına katılabilmektedirler(2). Diş hekimlerinin bu konudaki bilgi ve farkındalık düzeyleri; doğru tanıya gidilmesi, hastaların uygun tedaviye en kısa sürede ulaşabilmeleri açısından önemlilik arz etmektedir.

Klinisyenlerin belirli bir konuda bilgi düzeyinin ölçülmesi ve sonuçlara göre gerekli ise eğitim desteğinin sağlanması ve lisans eğitiminde uygun düzenlemelerin yapılması amacıyla anket veya geri bildirim formları değerli kaynaklardır(3,4). Bu tür kaynaklarla elde edilen veriler doğru şekilde değerlendirildiğinde; klinisyenlerin bilgi düzeylerinin yükseltilmesi, bu durumlarla ilgili hem hekimlerin mesleki sorumluluğu hem de eğitim veren kurumların yaklaşımlarının geliştirilmesi ve ayrıca hastalara sunulan hizmetin iyileştirilmesi sağlanabilir.

Bu çalışmanın amacı stajyer diş hekimleri ve mezun diş hekimleri için maksillofasiyal travmalara yaklaşım ile ilgili bilgi düzeylerini değerlendirmektir.

Yöntem

Diş hekimliği 5. sınıf öğrencileri ve mezun diş hekimleri için maksillofasiyal travma bilgi düzeylerini ve yaklaşımlarını değerlendirme amacıyla 20 soruluk bir anket formu tasarlandı. Anket oluşturulurken, maksillofasiyal travma vakalarının değerlendirilmesi,

acil müdahale ve takip açısından önem taşıyan temel konuların belirlenmesi ve bu konulardaki bilgi seviyesinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla, kaynak olarak "Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8th Edition (Tintinalli Acil Tıp: Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu, 8. Baskı), McGraw-Hill, New York, 2004"(5) alındı. Ankette katılımcı adı istenmemiş olup, sadece cinsiyet, yaş ve eğitim durumu (Öğrenci/Mezun) bilgileri istendi. Hazırlanan anket formu örneklem dışında kalan 20 akademisyen tarafından, soruların kapsamı, anlaşılabilirliği ve diğer özellikleri açısından ön teste tabii tutuldu ve tespit edilen düzeltmeler yapıldı.

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'nun (15.09.2015 tarih 46 sayılı) onayı alındı. 2016-2017 yılı akademik eğitim-öğretim döneminin sonunda, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi son sınıfta okuyan öğrenciler ve Erzurum ilinde çalışmakta olan, mezun diş hekimlerine, gözlem altında anket yöntemi ile çalışmanın amacı ve yöntemi açıklandıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul eden bireylere anket çalışması uygulandı.

Anket formlarından elde edilen veriler SPSS veri programına (Statistical Package for Social Science-SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) aktarılarak tanımlayıcı yöntemlerle istatistiksel analizleri gerçekleştirildi. Çalışmadaki değişkenler nitel değişkenler olduğu için ki kare testi yapıldı ve p değeri 0,05'ten küçük olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 5. sınıf öğrencilere (n=91) ve mezun diş hekimlerine (n=51) ait grupların yaş ve cinsiyetlerine ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.Çalışma grupları ve değişkenleri

		Öğrenci Ort./n.	Mezun Ort./n.	Toplam Ort./n.
Yaş		22,8	27,7	24,6
Cinsiyet	Kadın	57	28	85
	Erkek	29	23	52
	Belirtilmemiş	5	-	5
Toplam		91	51	142

Diş Hekimliği Fakültesi Son Sınıf Öğrencileri ve Diş Hekimlerinin Maksillofasiyal Travma Muayenesi Konusunda Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylere 13 adet bilgi düzeyi değerlendirme sorusu sorulmuştur. Bu sorular, sorulara ait doğru cevaplar ve bireylerin verdikleri cevaplar Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu sorular arasında en çok doğru cevap verilen sorular; %92,3 ile "Hastanın yüzündeki asimetri (uyumsuzluk) değerlendirilmelidir"; % 87,4 ile "Hastanın yüzünde uyuşukluk varlığı sorgulanmalıdır." ; %87,3 ile "Hastanın okluzyonun-

daki değişim sorulmalıdır."; %85,9 ile "Hasta değerlendirilirken hastanın karşısından bakmak yeterlidir." ve yine %85,9 ile "Eklem bölgesine gelen travmalar sonrası acil şikayet olmasa bile uzun dönem takip yapılmalıdır." soruları olarak görülmüştür. Doğru cevap oranının en düşük olduğu sorular ise; %20,4 ile "Le Fort kırığı şüphesinde maksilladaki hareketlilik değerlendirilmelidir. Ancak muayenede Le Fort kırığının tipi

Tablo 2. Bilgi Düzeyi Değerlendirme Soruları, Sorulara Ait Doğru Cevaplar ve Bireylerin Verdikleri Cevaplar

Maksillofasiyal travma ile gelen bilinci açık hastada acil muayene için hangisi ya da hangileri uygundur?										
Doğru cevap	Toplam			Öğrenciler-1			Mezunlar-2			P
	EVET	HAYIR	BİLGİM YOK	EVET	HAYIR	BİLGİM YOK	EVET	HAYIR	BİLGİM YOK	
Hastanın havayolu değerlendirilmelidir										
EVET	83,8	9,2	7,0	79,1	12,1	8,8	94,1	2,0	3,9	0,051
Hastanın görme gücü sorulmalıdır.										
EVET	72,5	11,3	16,2	68,1	14,3	17,6	80,4	5,9	13,7	0,22
Hastanın yüzünde uyuşukluk varlığı sorgulanmalıdır.										
EVET	87,4	5,6	7,0	84,6	8,8	6,6	92,2	0,0	7,8	0,092
Hastanın en son ne zaman yemek yediği sorulmalıdır.										
EVET	49,3	29,6	21,1	38,5	45,1	16,5	56,9	33,3	9,8	0,101
Hastanın öncesinde diş ağrısı olup olmadığı sorulmalıdır.										
HAYIR	45,1	40,8	14,1	42,9	35,2	22,0	58,8	21,6	19,6	0,150
Hastanın okluzyonundaki değişim sorulmalıdır.										
EVET	87,3	7,8	4,9	83,5	11,0	5,5	94,1	2,0	3,9	0,134
Hastanın muayenesi öncesi radyografik değerlendirme yapılmalıdır.										
HAYIR	66,2	26,8	7,0	59,3	33,0	7,7	78,4	15,7	5,9	0,061
Hastanın yüzündeki asimetri (uyumsuzluk) değerlendirilmelidir.										
EVET	92,3	2,1	5,6	90,1	3,3	6,6	96,1	0,0	3,9	0,329
Hasta değerlendirilirken hastanın karşısından bakmak yeterlidir.										
HAYIR	4,2	85,9	9,9	5,5	84,6	9,9	2,0	88,2	9,8	0,602
Yüzdeki yaranama bölgesinde olan ve olmayan tüm kemiklerin el ile muayenesi (palpasyon) yapılmalıdır.										
EVET	54,2	28,9	16,9	45,1	35,2	19,8	70,6	17,6	11,8	0,013*
Yabancı cisimler ve kırık diş parçaları çıkarılmalıdır.										
EVET	69,0	11,3	19,7	63,7	13,2	23,1	78,4	7,8	13,7	0,192
Le'fort kırığı şüphesinde maksilladaki hareketlilik değerlendirilmelidir. Ancak muayenede Le'fort kırığının tipi ile ilgili bilgi edinilemez.										
HAYIR	54,9	20,4	24,7	56,0	14,3	29,7	52,9	29,4	17,6	0,057
Eklem bölgesine gelen travmalar sonrası acil şikayet olmasa bile uzun dönem takip yapılmalıdır.										
EVET	85,9	3,5	10,6	84,6	3,3	12,1	88,2	3,9	7,8	0,725

*p<0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

ile ilgili bilgi edinilemez.”; % 26,8 ile “Hastanın muayenesi öncesi radyografik değerlendirme yapılmalıdır.” ve %49,3 ile “Hastanın en son ne zaman yemek yediği sorulmalıdır.” soruları olarak görülmüştür.

Ayrıca; cevaplandırılması istenen “Hastanın öncesinde diş ağrısı olup olmadığı sorulmalıdır.” sorusu için, bireylerin %40,8'i doğru cevap olan “HAYIR” şıkkını işaretlemişlerdir. Çalışma grupları açısından; 5. Sınıf öğrencilerinin %35,2'si ve mezunların %21,6'sı bu soruyu doğru cevaplamışlardır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Cevaplandırılması istenen “Hastanın muayenesi öncesi radyografik değerlendirme yapılmalıdır.” sorusu için, bireylerin sadece %26,8'i doğru cevap olan “HAYIR” şıkkını işaretlemişlerdir. Çalışma grupları açısından; 5. Sınıf öğrencilerinin %33'ü ve mezunların %15,7'si bu soruyu doğru cevaplamışlardır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Çalışmaya katılan bireylere “Yüzdeki yaralanma bölgesinde olan ve olmayan tüm kemiklerin el ile muayenesi (palpasyon) yapılmalıdır.” sorusu sorulmuş ve 5. Sınıf öğrencilerinin %45,1'i, mezunların %70,6'sı olmak üzere toplamda %54,2 oranda “EVET” cevabı alınmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Çalışmaya katılan bireylere 7 adet subjektif değerlendirme sorusu sorulmuştur. Bu sorulara bireylerin verdikleri cevaplar Tablo 3'de gösterilmiştir. Cevaplandırılması istenen subjektif değerlendirme sorularından “Maksillofasiyal travma ile karşılaştınız mı?” sorusuna 5. sınıf öğrencilerinin % 23,1'i “EVET” cevabını verirken, mezunların %54,9'u “EVET” cevabını vermişlerdir. Bu sonuçlara göre, mezun katılımcıların öğrencilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok ($p=0,000$) maksillofasiyal travma ile karşı-

Tablo3. Subjektif Değerlendirme Soruları ve Bireylerin Verdikleri Cevaplar

Toplam		Öğrenciler-1		Mezunlar-2		P
EVET	HAYIR	EVET	HAYIR	EVET	HAYIR	
Maksillofasiyal travma ile karşılaştınız mı?						
29,6	70,4	17,6	82,4	47,1	51,0	0,000*
Klinik muayenede kondil kırığını teşhis edebileceğinizi düşünüyor musunuz?						
42,3	57,7	38,5	61,5	49,0	51,0	0,222
İntermaksiller fiksasyon konusunda yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?						
4,2	95,8	2,2	97,8	7,8	92,2	0,109
Barton bandajı hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?						
1,5	98,5	0,0	100	3,9	96,1	0,057
Dental travma ile karşılaştığınızda yeterli müdahaleyi yapabileceğinizi düşünüyor musunuz?						
23,9	76,1	14,3	85,7	41,2	58,8	0,000*
Dental ve maksillofasiyal travma sonrası başvuran hastalar için doğru teşhisi koyabileceğinizi düşünüyor musunuz?						
14,1	85,9	7,7	92,3	25,5	74,5	0,011*
Maksillofasiyal travma ile karşılaştığınızda yeterli müdahaleyi yapabileceğinizi düşünüyor musunuz?						
1,5	98,5	0	100	3,9	96,1	0,057

* $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

laştıkları görülmüştür. Katılımcıların cevaplaması istenen subjektif soruların tümünde toplamda "HAYIR" cevaplarının büyük çoğunluk teşkil ettiği görülmüştür.

Tartışma

Maksillofasiyal travma, çene ve yüz bölgesini ilgilendiren, bir bölgedeki küçük bir laserasyondan çoklu ve parçalı kemik kırıklarına, hatta büyük doku kayıplarına kadar çok geniş bir yelpazede görülebilirler.(6) Maksillofasiyal travmaların üçte ikisi motorlu araç kazaları ve kavga sonucu oluşmaktadır. Maksillofasiyal travmaların ciddi bir kısmına acil tıp birimleri tarafından müdahale yapılması gerekmektedir. %50-60'ı kadarında maksillofasiyal bölge dışında başka bir organ sisteminde de hasar vardır. Bu travmalara %51 kafa, %12 göğüs, %5 karın ve %33 oranında da iskelet sisteminde görülen yaralanmalar eşlik etmektedir.(7)

Diş hekimliğinde temel maksillofasiyal travma eğitimi ile amaçlanan hekimlerin maksillofasiyal travma konusunda ön tanıyı ve doğru yönlendirmeyi yapabilecek bilgi ve tecrübe seviyesine ulaşmalarıdır.(8) Çalışmamızın sonuçlarına göre, subjektif değerlendirme sorularına verilen cevaplar incelendiğinde, hekimlerin hem teşhis hem de tedavi için yeterli olmadıklarını belirttikleri görülmüştür. Bu sonuçlar, diş hekimliği fakültelerinde verilen teorik eğitimin niteliği yeterli olsa dahi hekimlerin maksillofasiyal travma ile karşılaşma oranının (%29,6) düşük olması sebebiyle teşhis koyma konusundaki tereddütlerinin yüksek düzeyde olmasını düşündürmektedir. Ayrıca, mezun diş hekimlerinin bilgi düzeylerinin her soruda daha yüksek olduğu görülmüştür. Mezun diş hekimlerin maksillofasiyal travma ile karşılaşma oranının (%47,1), stajyer diş hekimlerine kıyasla (%17,6) ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) olmasının bu duruma sebep olduğu düşünülmüştür.

Doğru cevap oranının en düşük olduğu soru %20,4 ile "Le Fort kırığı şüphesinde maksilladaki hareketlilik değerlendirilmelidir. Ancak muayenede Le Fort kırığının tipi ile ilgili bilgi edinilemez." sorusu olmuştur. Bu soruya verilen cevabın düşük oranda kalmasının nedeni olarak yine bu durumla karşılaşma oranının düşük olması olduğunu düşünmekteyiz. Doğru cevap oranının en düşük olduğu diğer bir soru; % 26,8 ile "Hastanın muayenesi öncesi radyografik değerlendir-

me yapılmalıdır." sorusu olmuştur. Tintinalli Acil Tıp: Kapsamlı Bir Çalışma Kılavuzu'nda(5) belirtildiği üzere, önce muayene sonra radyografik değerlendirme yapılmalıdır. Maksillofasiyal aciller için hızlı ve doğru bir klinik muayene temel teşkil etmektedir. Doğru cevap oranının en düşük olduğu başka bir soru ise; %49,3 ile "Hastanın en son ne zaman yemek yediği sorulmalıdır." sorusu olarak görülmüştür. Yine aynı kaynakta belirtildiği üzere bu bilgi, genel anestezi ve sedasyon ihtiyacı anında hızlı karar alabilmek için, ilk muayene aşamasında öğrenilmesi ve kaydedilmesi gereken bir veridir.

Literatür tarandığında, dental ve medikal aciller konusunda çalışılmış çeşitli çalışmalar olmakla birlikte, maksillofasiyal travmalar ve aciller hakkında yapılmış benzer bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Diş hekimliği fakültesinde öğrenim görmekte olan son sınıf öğrencilerinin medikal aciller konusunda bilgi düzeylerini değerlendiren bir anket çalışmasında, katılımcıların bilgi düzeylerinin yüzeysel olduğu gösterilmiş olup, bilgi düzeylerinin artırılması için uygulamalı pratik eğitim gerekliliğini önermişlerdir.(4) Diş hekimlerinin medikal aciller konusunda bilgi düzeylerini değerlendiren bir anket çalışmasında, katılımcıların medikal aciller ve temel yaşam desteği konularında bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu belirtilmiştir.(3) Diş hekimlerinin dental travmalar konusundaki bilgi düzeyini değerlendiren bir anket çalışmasında, katılımcıların bilgi düzeyi "orta seviye" olarak belirlenmiştir.(9) Benzer bir çalışmada, diş hekimliği öğrencilerinin dental travmalar konusundaki bilgi düzeyleri değerlendirilmiş olup, katılımcıların bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu belirtilmiştir.(10) Tıp fakültesinde öğrenim görmekte olan öğrencilerin dental travmalar konusunda bilgi düzeylerini değerlendiren bir anket çalışmasında, katılımcıların yetersiz bilgi düzeyine sahip olduğu görülmüştür.(11) Tüm bu çalışmaların ortak çıkarımı olarak, vakaya göre değişkenlik gösteren dental ve medikal aciller gibi alanlarda mutlaka klinik gözlem ve pratik uygulamalar ile desteklenmiş teorik eğitim planlanmasının önemi görülmüştür.

Sonuç

Çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde; hem stajyer hem de mezun diş hekimlerinin maksillofasiyal travmalar konusundaki bilgi düzeylerinin kabul edi-

lebilir olmasına rağmen katılımcıların bu konudaki tedirginliklerinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Lisans eğitimi ve mesleki uygulama süresince edinilen teorik bilgilerin, klinik olarak vaka ile karşılaşma oranının artırılması ile güçlendirilmesi gerektiği ve bu konuda gereken eğitim stratejisinin oluşturulması gerekliliği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Ferraro JW, Hakola S. Fundamentals of maxillofacial surgery. Springer Science & Business Media; 2012.
2. Miloro M, Ghali GE, Larsen P, Waite P. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. Vol. 1. PMPH-USA; 2004.
3. Stafuzza TC, Carrara CCF, Oliveira FV, Santos CF, Oliveira TM. Evaluation of the dentists knowledge on medical urgency and emergency. 2014;28(1):1-5.
4. Jodalli PS, Ankola A V. Evaluation of knowledge , experience and perceptions about medical emergencies amongst dental graduates (Interns) of Belgaum City , India. 2012;4(1):14-8.
5. Hung OL, Nelson L. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. McGraw-Hill, New York; 2004.
6. Andersson L, Kahnberg K-E, Pogrel MA. Oral and maxillofacial surgery. John Wiley & Sons; 2012.
7. Demetriades D, Asensio J a. Trauma Management. Landes Bioscience, USA; 2000.
8. Dış Hekimliği Eğitim Programları Değerlendirme Ve Akreditasyon Derneği. Mezuniyet Öncesi Ulusal Dış Hekimliği Çekirdek Eğitim Programı. 2014;
9. Akhlaghi N, Nourbakhsh N, Khademi A, Karimi L. General Dental Practitioners' Knowledge about the Emergency Management of Dental Trauma. 2014;9(4):251-6.
10. Fujita Y, Shiono Y, Maki K. Knowledge of emergency management of avulsed tooth among Japanese dental students. BMC Oral Health [Internet]. 2014;14(1):1-6. Available from: BMC Oral Health
11. Eden E, Kiliç G, Ellidokuz H. İzmir İlindeki İki Tıp Fakültesine Devam Eden Son Sınıf Öğrencilerinin Dental Travmaya Yaklaşımları. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2011;25(1):31-7.

The Effects of Hypoxia on Oxidative Stress, Inflammation, and DNA in Patients With Severe Sleep Apnea Syndrome

Ağır Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hipoksinin Oksidatif Stres, İnflamasyon ve DNA Üzerine Etkisi

- * Muhammet Yusuf TEPEBAŞI
* Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU
** Önder ÖZTÜRK
* Okan SANCER
*** Taner GONCA
**** Halil İbrahim BÜYÜKBAYRAM
* Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey.
** Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey.
*** Department of Chest Diseases Isparta City Hospital, Isparta, Turkey
**** Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey.

Yazışma Adresi:

Muhammet Yusuf TEPEBAŞI,
Department of Medical Biology,
Faculty of Medicine, Süleyman
Demirel University, Isparta, Turkey.

E-mail: gultepe74@hotmail.com
Tel: 0 246 2119404

Öz

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında tekrarlayan apne-hipopne ile ilişkili bir hastalıktır. Apne-hipopne atakları oksijen satürasyon seviyelerini düşürerek hipoksiye neden olur. Hipoksinin neden olduğu oksidatif stres, inflamasyona ve DNA hasarına yol açabilir. Bu çalışmanın amacı şiddetli OSAS hastalarında aralıklı hipoksinin oksidatif stres, inflamasyon ve DNA'ya olan etkilerini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Gece boyunca toplam 67 birey polisomnografi ile ölçüldü. Periferik ven kanı toplandı. Kan serumunda kolesterol, trigliserit, HDL, hs-CRP, TAS ve TOS değerleri kalorimetrik yöntemle ölçüldü. DNA hasarını araştırmak için Comet assay analizi yöntemi kullanıldı. **Bulgular:** Ağır OSAS hastalarında oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptadık ($p < 0.05$). Bunun yanında, şiddetli OSAS hastalığının DNA hasarı üzerindeki etkisini tespit edemedik. ($p > 0.05$). **Sonuç:** Ağır OSAS hastalarında oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerin belirgin olarak arttığını gösterdi. Bununla birlikte, artan oksidatif strese rağmen DNA hasarının olmayışı oluşan hipoksinin DNA'ya hasar verecek kadar uzun süreli olmadığı ve tek başına DNA hasarı oluşturmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, oksidatif stres, DNA hasarı

Abstract

Object: Obstructive sleep apnea syndrome is a disease associated with recurrent apnea-hypopneas during sleep. Apnea-hypopnea attacks cause hypoxia by lowering oxygen saturation levels. Oxidative stress induced by hypoxia can lead to inflammation and DNA damage. The aim of this study was to investigate the effects of intermittent hypoxia on oxidative stress, inflammation, and DNA in severe OSAS patients. **Methods:** A total of 67 individuals were measured by polysomnography during the night. Peripheral ven blood was collected. Cholesterol, triglyceride, HDL, hs-CRP, TAS and TOS values of all subjects were measured in blood serum by calorimetric method. The comet assay method was used to investigate DNA damage. **Results:** We found a statistically significant increase in oxidative stress and inflammation parameters in severe OSAS patients ($p < 0.05$). Furthermore, we could not detect the effect of severe OSAS disease on DNA damage. ($p > 0,05$). **Conclusions:** Our results showed that oxidative stress and inflammatory markers changed markedly in severe OSAS patients. However, the absence of DNA damage

despite increased oxidative stress has been interpreted as hypoxia, which is not long enough to damage DNA and does not cause DNA damage alone.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Oxidative stress, DNA damage

Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disease characterized by upper respiratory tract obstruction resulting in recurrent hypoxia and reoxygenation during sleep. (1). The diagnosis and severity of OSAS is made by evaluating apnea-hypopnea index (AHI) obtained after polysomnography (PSG). As a result of polysomnography, AHI <5 simple snoring AHI > 30 is considered as severe OSAS (2). AHI measures the frequency of airflow reduction associated with airway constriction. The patient cannot breathe properly or exhale from the nose or the mouth. This interrupts normal sleep and affects the saturation of blood oxygen-hemoglobin (3).

The hypoxia that occurs in OSAS patients stimulates the sympathetic system leading to the formation of oxidative stress. Damage occurs primarily in endothelial function with the activation of cellular mediators (such as NF- κ B, vascular endothelial growth factor, cytokines, C-reactive protein, and monocyte) (4-7). Oxidative stress is characterized by the imbalance between the production and destruction of reactive oxygen species. Reactive oxygen metabolites increase in the blood of OSAS patients and may cause damage at the cellular level (8). In addition, reactive oxygen metabolites may cause DNA damage related to chromosome aberrations (9).

C reactive protein (CRP) is encoded by the gene on the first chromosome and is synthesized from liver cells in response to tissue damage, infection, and inflammation. CRP mediates the uptake of LDL by macrophages, leading to the expression of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) from endothelial cells. As a result, it causes endothelial dysfunction and atherosclerosis prepare the ground (10, 11).

In our study, we aimed to investigate the effect of oxidative stress level and inflammation on DNA damage in patients with severe OSAS in the light of this information.

Materials and Methods

Study Design

This study was a hospital-based patient-control study. All patients and controls were collected from Süleyman Demirel University Medical Faculty Hospital and Isparta City Hospital, Isparta, Turkey. Obstructive sleep apnea syndrome was suspected and individuals who applied to the chest diseases clinic were polysomnography during the night in the sleep laboratory.

Definitions

According to obtained apnea-hypopnea index (AHI); AHI <5 controls, AHI > 30 severe OSAS were accepted (2). Obesity and overweight are evaluated in body mass index (BMI). BMI is calculated as a function = Weight (kg) / [Height (m)]². According to World Health Organization (WHO), BMI <18.5 is normally mild, BMI 18.5-24.9 normal, BMI 25-29.9 overweight and BMI > 30 obese (12). Oxidative stress index was calculated (OSI)= TOS, μ mol H₂O₂ equivalent/L/ TAS, μ mol Trolox equivalent/Lx100 (13).

Ethical considerations

This study was approved by the Ethical Committee of the Süleyman Demirel University, Medical Faculty (Resolution no. 190; dated October 26, 2017).

Sample Collection

After polysomnography, 10 ml of venous blood was taken with ethylene-diamine-tetraacetic-acid (EDTA) for use in comet assay method. For biochemical analysis, 4 ml of venous blood was taken with vacuum gelled tubes. The blood taken in the gelled biochemistry tube was centrifuged and serum was obtained.

Biochemical Analysis

Total antioxidant capacity (TAS), Total oxidant capacity (TOS), highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP), cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) were studied in serum with the Beckman Coulter AU5800 autoanalyzer on the same day.

TAS and TOS spectrophotometric methods were studied using Reel Assay Diagnostic Kits.

TAS principle: Antioxidant substances present in the samples were measured for colorless form reduction of the dark blue-green ABST radical solution, one of the reagents in the kit, and the absorbance change of the reaction mixture at 660 nm. Absorbance change is

directly proportional to the TAS level in the samples. The method was calibrated with a stable antioxidant standard solution (E vitamin analogue) Trolox Equivalent.

TOS principle: The oxidizing substances present in the samples oxidize the ferrous ion chelator complex to the ferric ion. The ferric ion form forms a colored complex with the chromium in the acidic medium. The color formation (as measured by the number of oxidant molecules present in the samples) was measured spectrophotometrically and the TOS value was obtained. The method was calibrated with hydrogen peroxide.

hs-CRP principle: Immune complexes formed in solution scatter light in proportion to their size, shape, and concentration. Turbidimeters measure the reduction of incidence light due to reflection, absorption, or scatter. In this procedure, the measurement of the rate of decrease in light intensity transmitted (increase in absorbance) through particles suspended in solution is the result of complexes formed during the immunological reaction between the CRP of the patient serum and rabbit anti-CRP-antibodies coated on latex particles.

Cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL) were studied spectrophotometrically. Low-density lipoprotein (LDL) and very low-density lipoprotein (VLDL) were calculated according to the Friedwald formula (14). $LDL = Total\ cholesterol - (TG / 5 + HDL)$, $VLDL = TG/5$

Detection of DNA damage by Comet assay method

The comet assay is based on the migration of DNA molecules/particles that have different electrical charges in alkaline pH. The level of migration indicates the level of damage to the DNA (15, 16).

Comet assay principle: In this method, blood samples were first slowly added to the histopaque in a ratio of 1: 1. Centrifugation was carried out at 2000 rpm for 20 minutes. After centrifugation, the turbid fraction formed in the supernatant of the leukocytes was removed, mixed with PBS at a ratio of 1: 1, and centrifuged at 2500 rpm for 10 minutes. The supernatant was then removed from the medium and the remaining cells were diluted with 25-30 µl PBS. Prepared at a temperature close to body temperature Cells mixed with LMA were spread over NMA jelly lamella, which

had been precoated previously. After the cells were immersed in agarose gel on the slide, they were then allowed to stand for one hour in a lysis solution containing high concentrations of salt and detergent. During lysis, 10% dimethyl sulfoxide was added to the lysis solution to prevent free radical-mediated DNA damage due to iron, which was cleaved by the breakdown of erythrocytes present in blood and tissue specimens. The slides were washed several times with a suitable buffer to remove cellular debris, residual detergent, and salts. The preparations were incubated in dark and cold medium for 15-20 minutes in the electrophoresis buffer of high alkaline pH (pH> 13) to elucidate double-stranded DNA structure prior to electrophoresis. Electrophoresis was performed at 25 V and 300 mA for 25 minutes. The slides were stained using ethidium bromide. It was examined under a fluorescent microscope (Zeiss Imager A1). With the Comet method; tail length, tail moment and percentage of tail DNA were measured 400X magnification (Figure 1 A, B).

Statistical analysis

Normal distribution of all parameters was evaluated with One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test. Statistical analysis was performed with independent sample t-test and Mann-Whitney U according to normality distribution. Pearson and Spearman's analyzes were used for correlation analysis. Statistical analysis was carried out with a commercial statistical package (IBM SPSS Statistics 24 software). P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results

According to polysomnography results, 34 controls (AHI <5) and 33 severe OSAS patients (AHI≥30) were obtained. All subjects belonged to the Turkish population from Isparta. The characteristics of all the groups are summarized in Table 1.

Parameters of AHI, BMI, age, and oxygen-desaturation-index (ODI) were increased in the patient group and oxygen saturation (SaO₂) was decreased. When evaluated in terms of lipid profile, there was an increase in TG and VLDL patient group, no difference in cholesterol, HDL and LDL values (Table 1).

The oxidative stress (TOS and OSI) and inflammation (hs-CRP) parameters were increased in the patient group and TAS was increased in the control group.

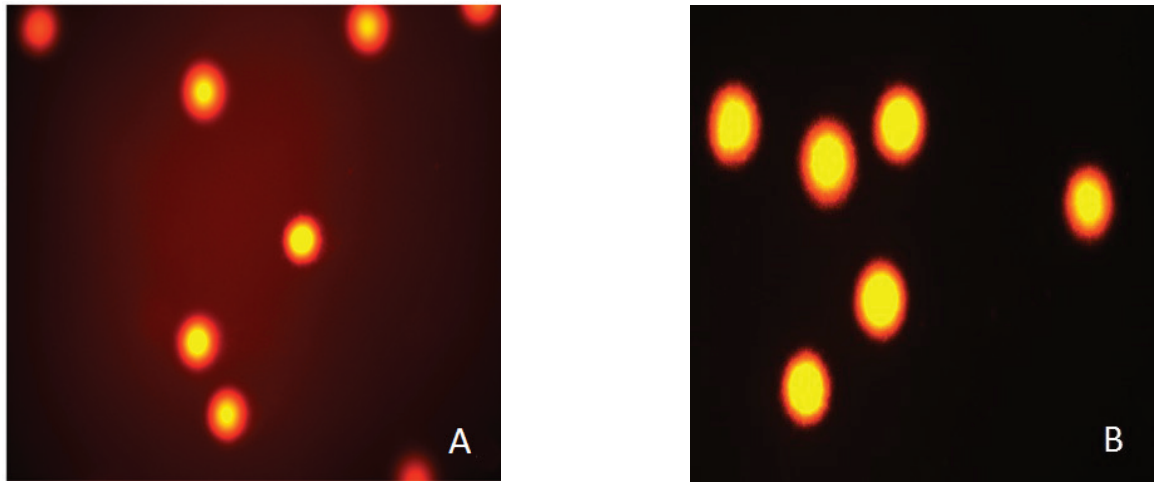


Figure 1 A) Control, B) Severe OSAS. Magnification: 400X.

Table 1 Demographic characteristics and of severe OSAS patients and control group (Mean \pm SD)

Parameters	Control (n=34)	Patient (n=33)	P-value
Age	27,3 \pm 9,3	54,2 \pm 11,3	p<0,001
BMI	22,2 \pm 3,0	33,48 \pm 5,2	p<0,001
AHI	2,55 \pm 1,2	53,5 \pm 20,4	p<0,001
ODi	2,62 \pm 1,2	51,5 \pm 3,5	p<0,001
SaO2	89,2 \pm 2,4	87,0 \pm 0,9	p=0,042
Cholesterol	185,8 \pm 6,4	202,8 \pm 9,8	0,154
TG	142,9 \pm 10,8	184,9 \pm 14,2	0,021
HDL	45,6 \pm 11,2	41,5 \pm 9,5	0,117
LDL	111,6 \pm 32,2	122,7 \pm 46,8	0,401
VLDL	28,5 \pm 12,7	36,9 \pm 16,3	0,022

Table 2 Statistical analysis of oxidative stress and DNA damage parameters (Mean \pm SD)

Parameters	Control (n=34)	Patient (n=33)	P-value
TAS	2,06 \pm 0,9	1,17 \pm 0,2	0,02
TOS	15,1 \pm 5,1	46,8 \pm 24,7	p<0,001
OSi	0,84 \pm 0,3	4,34 \pm 3,01	p<0,001
hs-CRP	1,8 \pm 1,4	7,1 \pm 1,7	p<0,001
Tail DNA	11,3 \pm 7,6	14,6 \pm 8,2	0,093
Tail DNA percent	4,4 \pm 4,0	4,5 \pm 2,3	0,070
Tail moment	1,6 \pm 0,2	2,82 \pm 2,80	0,144

Furthermore, when DNA damage was assessed, no differences were found in tail DNA, tail DNA percentage, and tail moment parameters (Table 2).

Discussion

In obstructive sleep apnea syndrome, apnea and hypopneas that develop during sleep are caused by hypoxia, which results in a decrease in oxygen saturation. The reduction in oxygen saturation results in the formation of reactive oxygen species (17). The resulting reactive oxygen species leads to cell damage with a damage similar to ischemia/reperfusion injury (18). The resulting intermittent hypoxia and oxidative stress cause damage to the DNA strand by breaking it (9). Several studies have been published on the effects of OSAS on oxidative stress, inflammation, and DNA damage. In 2003, Christou et al. have been found that antioxidant capacity decreased in patients with severe OSAS. Jordan et al. in their study in 2005, it was reported that oxidative stress in OSAS patients caused endothelial dysfunction leading to cardiovascular and cerebrovascular diseases (19). In 2007, Kontogianni et al., they found that basal DNA damage was increased and DNA repair capacity was reduced in OSAS patients (20). In 2014, Xie et al. DNA damage were investigated by micronucleus method in OSAS patients and it was found that DNA damage was significant (21). Unlike this study, Kang et al. In their study, they investigated oxidative stress with serum MDA levels in OSAS patients, DNA damage with the comet assay method, but could not achieve a meaningful result (22). The study on hs-CRP in OSAS patients in 2012 was not statistically significant (23). In 2014, Kim et al. showed a significant increase in hs-CRP levels in OSAS patients (24). In this literature, oxidative stress, inflammation and DNA damage in OSAS disease are not clear.

In our study, we found that hs-CRP, TAS, TOS and OSI values were statistically significantly higher when compared with severe OSAS patients and control group. We also found low TAS levels in patients with severe OSAS. We could not detect DNA damage in severe OSAS patients.

In conclusion, our study supports that OSAS disease contributes to the formation of oxidative stress and inflammation, but it does not support its effect on DNA damage. The absence of DNA damage despite the

increased oxidative stress in severe OSAS patients suggests that oxidative stress resulting from intermittent hypoxia in OSAS does not start to cause DNA damage alone, but may lead to DNA damage due to other factors (smoking, drug use, etc.).

References

1. Gaudette E, Kimoff R. 3 Pathophysiology of OSA. *European Respiratory Monograph*. 2010(50):31.
2. International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). *AASM Resource Library*. 2014.
3. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Annals of internal medicine*. 2005;142(3):187-97.
4. Sharma H, Sharma S. Overview and implications of obstructive sleep apnoea. *Indian journal of chest diseases and allied sciences*. 2008;50(1):137.
5. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-10.
6. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
7. Büchner NJ, Quack I, Woznowski M, Stähle C, Wenzel U, Rump LC. Microvascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea is caused by oxidative stress and improved by continuous positive airway pressure therapy. *Respiration*. 2011;82(5):409-17.
8. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulialis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep and Breathing*. 2003;7(03):105-10.
9. Møller P, Loft S, Lundby C, Olsen NV. Acute hypoxia and hypoxic exercise induce DNA strand breaks and oxidative DNA damage in humans. *The FASEB Journal*. 2001;15(7):1181-6.
10. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JM. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clinical science*. 2000;98(5):531-5.
11. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(9):1000-6.
12. Organization WH. *Global database on Body Mass*

- Index: BMI Classification. 2006. World Health Organization Retrieved. 2016;16.
13. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
 14. Tremblay AJ, Morrissette H, Gagne J-M, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with β -quantification in a large population. *Clinical biochemistry*. 2004;37(9):785-90.
 15. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair. *Molecular biotechnology*. 2004;26(3):249.
 16. Collins AR, Ai-Guo M, Duthie SJ. The kinetics of repair of oxidative DNA damage (strand breaks and oxidised pyrimidines) in human cells. *Mutation Research/DNA Repair*. 1995;336(1):69-77.
 17. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsilioni I, Kostikas K, Gourgoulisanis K, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing*. 2013;17(2):549-55.
 18. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82(1):47-95.
 19. Jordan W, Reinbacher A, Cohrs S, Grunewald RW, Mayer G, R  ther E, et al. Obstructive sleep apnea: plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure. *Peptides*. 2005;26(9):1654-60.
 20. Kontogianni K, Messini-Nikolaki N, Christou K, Gourgoulisanis K, Tsilimigaki S, Piperakis SM. DNA damage and repair capacity in lymphocytes from obstructive sleep apnea patients. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2007;48(9):722-7.
 21. Xie J, Jiang J, Shi K, Zhang T, Zhu T, Chen H, et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes from patients with OSAHS. *Sleep and Breathing*. 2014;18(4):775-80.
 22. Kang IG, Jung JH, Kim ST. The effect of obstructive sleep apnea on DNA damage and oxidative stress. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2013;6(2):68.
 23.  nder B, A P,  ztura İ, İtil O, G lc  A, Altekin E, G ktay AY, Sarı İ, Bayraktar F, Yeşil S. C-Reactive protein levels in obstructive sleep apnea patients. *DE  Tıp Fak ltesi Dergisi* 2012; 26(3): 165 - 72.
 24. Kim J, Lee SJ, Choi KM, Lee SK, Yoon DW, Lee SG, et al. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Elevated High Sensitivity C-Reactive Protein Levels Independent of Obesity: Korean Genome and Epidemiology Study. *PLoS one*. 2016;11(9):e0163017.

On Bir Yaşındaki Çocukta Dev Seröz Kistadenoma Bağlı Over Torsiyonu: Bir Olgu Sunumu

Ovarian Torsion Due To Giant Ovarian Serous Cystadenoma In An Eleven-Year Old Girl: A Case Report

* Levent CANKORKMAZ
** Hatice ÖZER
* Cengiz GÜNEY

* Cumhuriyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk
Cerrahisi Anabilim Dalı,
Sivas

** Cumhuriyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi Patoloji
Anabilim Dalı, Sivas

Öz

Adölesanlarda over torsiyonu sıklıkla overdeki benign ya da malign tümörlerin bir komplikasyonudur. Bu yazıda, akut karın ağrısı yakınmasıyla başvuran seröz kist adenoma bağlı sağ over torsiyonu tanısı konulan on bir yaşında kız olgu sunulmuştur. Adölesanlarda overin seröz kist adenomu ender olsa da over kitleleri ve torsiyonlarında epitelyal tümörlerin ayırıcı tanıda akılda tutulması, ameliyat sonrasında nüksler nedeniyle yakın takip yapılması açısından önemlidir. Çocukluk çağı over torsiyonlarında ameliyat sırasındaki makroskopik tanı ameliyatta bırakılacak over dokusunun planlaması ve izlemde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Adölesan, Over torsiyonu, Seröz kist adenom

Abstract

Ovarian torsion is frequently a complication of an underlying benign or malignant neoplasm in adolescent age group. In this paper, we present a case of eleven-year old girl with right ovarian torsion due to ovarian serous cystadenoma presented with acute abdominal pain. Although ovarian serous cystadenomas are rare in adolescent girls, it should be kept in mind in the differential diagnosis of ovarian torsion and a close follow-up is important after the surgery by reason of recurrences. Intraoperative macroscopic evaluation has great importance to protect the residual ovarian tissue and follow-up in childhood ovarian torsion.

Keywords: Adolescent, Ovarian torsion, Serous cystadenoma

Giriş

Over torsiyonları çocuklarda son derece enderdir, tüm over torsiyonlarının yaklaşık %15'i infant ve çocuklarda görülür (1). Çocukluk yaş grubunda torsiyonlar sıklıkla overdeki bir patolojinin zemininde gelişmektedir. Büyük pediatrik serilerde, over torsiyonuna herhangi bir over patolojisinin eşlik etme oranı %51-84 arasındadır (1).

Over neoplazmları hücre tipine göre, epitelyal, stromal ve germ hücreli olmak üzere üç gruba ayrılır (2). Çocuklarda, yüzey epitelden kaynaklanan over tümörleri (seröz ve müsinöz kistadenomlar vs.) enderdir.

Yazışma Adresi:

Dr. Levent Cankorkmaz
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD.
58140 / SIVAS
Tel: 0542 2506981
e-posta: lcanorkmaz@gmail.com
Faks: 0346 2580032

Yazımızda, çocuklarda ender olan seröz kistadenoma bağlı over torsiyonu gelişen bir kız çocuğu sunulmuştur.

Olgu

On bir yaşında kız çocuğu 24 saattir devam eden yaygın karın ağrısı ve kusma yakınmasıyla acil servise başvurdu. Öyküsünde, yaklaşık altı aydır aralıklı karın ağrısı ve karın şişliği yakınması olduğu öğrenildi. Fizik bakışında, batın her iki alt kadranda hassasiyet ve suprapubik bölgede mobil bir kitle saptandı. Defans ve rebound yoktu. Hastanın ultrasonografisi; boyutları 44x25 mm olan sol overde çok sayıda anekoik kist, Douglas boşluğunda minimal sıvı, sağ adneksiyel bölgeden başlayıp Douglas'a uzanan, içerisinde çok sayıda kistik ve solid alanlar içeren, 85x40 mm boyutlarında kitle ve doppler ultrasonografide kitle içerisinde kan akımı izlenmedi, şeklinde raporlandı.

Hasta bu bulgularla over kitlesi ve torsiyonu ön tanılarıyla acil olarak ameliyata alındı. Yapılan eksplorasyonda, sağ torsiyone overde kitle ve iskemik renk değişiklikleri saptandı. Sol over ise, benign izlenimi veren multipl kistler dışında normal olarak değerlendirildi. Acil koşullarda frozen biyopsi yapılamadığından, kitlenin büyüklüğü, solid ve kistik yapılar içermesi malignensi potansiyelinin yüksek olduğunu düşündürdüğünden salpingooferektomi kararı verildi.

Kitlenin makroskopik incelemesinde; 1550 gr ağırlığında, 22x13x9 cm ölçülerinde koyu şarabi renkli kistik yapı ve üzerinde 8 cm uzunluğunda, 1 cm çapında tuba uterinadan oluşan, sağ salpingo-ooferektomi materyali. Kitleye kesit yapıldığında, içerisinde seröz

kıvamlı gri-kahverengi sıvı boşaltıldı. İç yüzü düzgün kanamalı görünümde ve duvar kalınlığı 0,3-0,4 cm idi. Ayrıca kistik yapının bitişiğinde 8x4x4 cm'lik kanamalı, ödemli görünümde over dokusu saptandı (Resim 1 ve 2).

Histopatolojik incelemesinde; geniş kanama alanları, konjesyone damarlar ve belirgin ödem ile çok sayıda primordial follikül içeren over stroması komşuluğunda yüksek kolumnar, silyalı seröz epitel ile döşeli kistik yapı izlendi (Resim 3-5).

Bu histopatolojik bulgularla hastaya seröz kistadenom tanısı konuldu. Hasta ameliyattan sonra izleme alındı. İki yıllık izleminde bir patoloji saptanmadı.

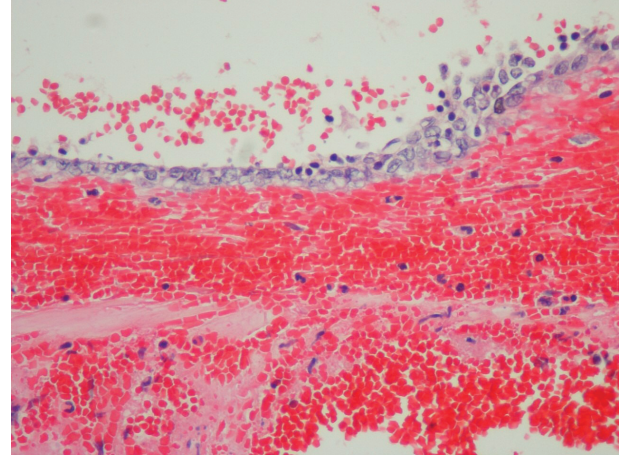
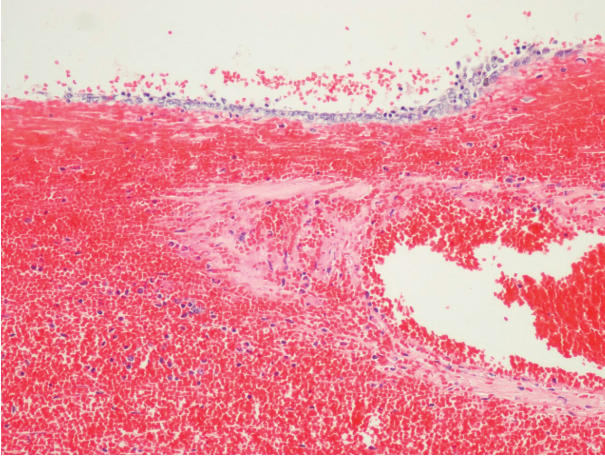
Tartışma ve Sonuç

Puberte öncesi over torsiyonlarına genellikle overin nonneoplastik lezyonları, benign ve malign tümörleri eşlik eder (3). Yaşamın birinci dekadında over tümörleri enderdir. Çocuklardaki over tümörlerinin %50'den fazlası germ hücre kaynaklı olup, çoğu benign teratomdur. Epitelyal tümörler tüm yaş gruplarında primer over neoplazmalarının %70-85'ini oluştursa da çocuklarda bu oran %14 civarındadır. Özellikle prepubertal yaş grubunda enderdir. Yüzey epitel hücresi orijinli tümörler daha azdır ve en sık olanı seröz kistadenomdur (4).

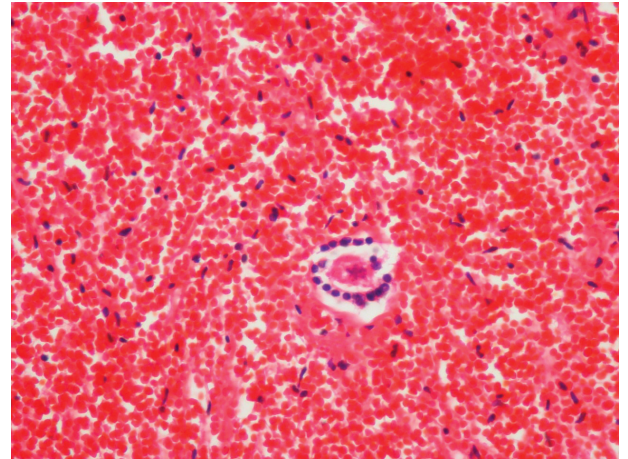
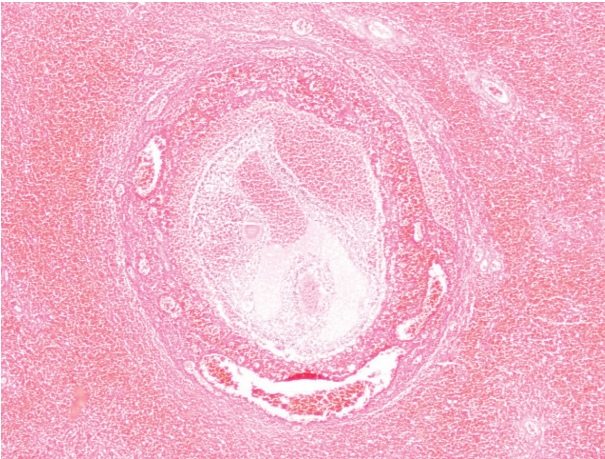
Çocuklarda fertilizasyon kapasitesinin korunması ve normal gelişim için overlerin nonneoplastik lezyonları, benign tümörleri ve torsiyonlarının erken tanısı ve cerrahi yöntemin seçimi yetişkin hastalara göre daha önemlidir (5).



Resim 1-2: Torsiyone over dokusu ve eşlik eden Kist.



Resim 3-4: Kisti döşeyen tek sıralı seröz epitel ve epitel altında kanamalı stroma (H-E; X100, X200)



Resim 5-6: Kist dışı over stromasında izlenen tersiyer ve primordial folikül yapıları ile torsiyona bağlı değişiklikler (H-E; X100, X200)

Olgumuzun ultrasonografi bulguları ve fizik bakıda ele gelen kitlenin büyüklüğü nedeniyle, açık cerrahiye karar verildi. Torsiyone overlerin ameliyattaki infarktla uyumlu olan görünüşleriyle, overdeki mikroskopik nekroz oranı arasında bir bağıntı olmaması, torsiyone overlerde nekrotik olmayan dokuların bulunabilmesi nedeniyle çocuklarda over torsiyonunda salpingooferektomi yerine, morbidite riski minimal olan laparoskopik detorsiyon tercih edilmektedir (1,4). Tüm bu yaklaşımlara rağmen, over tümörlerinde laparoskopik yaklaşım hem tedavide hem de overin ve fertilizasyonun korunmasında etkin bir yöntem olsa da, karın içi büyük kitleler laparoskopinin risk oluşturan dezavan-

tajı olarak görülmektedir (6). Seröz ve müsinöz kistadenomlarda, laparoskopik yaklaşımla kitleyi karın dışına almak için aspire edilmemesi gerekliliği ve kitlenin karın içinde açılması durumunda evre I tümörün evre III olabileceği de belirtildiğinden, yaklaşımımızın uygun olduğunu düşünmekteyiz (6). Bunun yanında laparoskopik cerrahi, malignitenin preoperatif olarak dışlanabildiği adneksiyal kitlelerin yönetiminde altın standart olarak kabul edilmiştir (7,8).

Konservatif cerrahi kararı verilen olgularda rezidüel over dokusunda, radyolojik olarak ve ameliyatta saptanamayan mikroskopik boyuttaki malign neoplazmlar gözden kaçabilmektedir. Tam rezeksiyon yapılmadı-

ğında risk ortadan kalkmayacağından, hastanın cerrahi sonrası yakın izlemi gerekir (4).

Çocuklarda seröz kistadenomların malignleşme potansiyeline rağmen tedavide, normal olan over dokusunu koruyarak, lezyon ve kistik over dokusunun rezeksiyonu, kist aspirasyonu gibi konservatif cerrahi, total over rezeksiyonunun ise malignite şüphesi güçlü olgularda tercih edildiği belirtilmektedir (4,9). Olgumuzun öyküsünde uzun süreli bir karın ağrısı yakınmasını izleyen torsiyon olgusu olması, torsiyona eşlik eden kitlenin boyutu ve kitlenin solid ve kistik komponentlere sahip olması nedeniyle malignensi potansiyeline sahip olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, çocuk yaş grubundaki over torsiyonlarında ameliyat sırasında makroskopik tanı ve tedavinin seçimi yetişkin hastalara göre daha güçtür. Makroskopik ön tanı, yapılacak cerrahi işlem ve bırakılacak over dokusunun planlanmasında yol göstericidir. Çocuklardaki over torsiyonuna neden olan kitlenin ayırıcı tanısında ender de olsa overin epitelyal tümörlerinin akılda tutulması, bu olguların ameliyatın planlanması ve ameliyat sonrası izleminde önemlidir.

Kaynaklar

1. Cass DL. Ovarian torsion. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14(2):86-92.
2. Sujatha VV, Babu SC. Giant ovarian serous cystadenoma in a postmenopausal woman:a case report. *Cases J.* 2009; 2: 7875.
3. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, 9th ed., Springer, New York, 2004, pp.1639, 1659-1661.
4. Şahin D, Çetiner H, Gence A, Celayir A. Yedi yaşındaki çocukta sağ ovaryumda torsiyon, sol ovaryumda seröz kistadenom: Olgu sunumu. *Türk Patoloji Dergisi* 2008; 24(2): 125-129.
5. Tseng D, Curran TJ, Silen ML. Minimally invasive management of the prenatally torted ovarian cyst. *J Pediatr Surg.* 2002; 37(10): 1467-1469.
6. Günaydın M. Over kitlelerine laparoskopik yaklaşım. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2016; 30 (Ek sayı 3): 263-272.
7. Mayer JP, Bettolli M, Kolberg-Schwerdt A, Lempe M, Schlesinger F, Hayek I, et al. Laparoscopic approach to ovarian mass in children and adolescents: already a standard in therapy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009; 19 (Suppl. 1): S111-115.

8. Seckin B, Ozdener T, Tapisiz OL, Batioğlu S. Laparoscopic treatment of ovarian cysts in adolescents and young adults. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 300-303.

9. Darrell L. Cass, Edith Hawkins, Mary L. Brandt, Murali Chintagumpala, Robert S. Bloss, Alan L. Milewicz, et al. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *Pediatr Surg.* 2001; 36: 693-699.

Abdominal Dren Tüpü İnsizyonu İlişkili Nöropatik Ağrı; Tanı ve Tedavide Transvers Abdominis Plan (TAP) Blok

Neuropathic Pain Associated With Incision For Abdominal Tube Drainage: Tap Block For Diagnosis And Treatment

- * Pakize KIRDEMİR
- * Birzat Emre GÖLBOYU
- * Filiz ALKAYA SOLMAZ
- * Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.

Öz

Transversus abdominis plan (TAP) bloğu son yıllarda kullanımı yaygınlaşmış rejyonel anestezi tekniğidir. Bu blok tekniğinin cerrahi sonrası akut ağrıda kullanımı ile ilgili bir çok çalışma olmasına rağmen kronik ağrı yönetiminde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Nöropatik karakterde ve uzamış batın ön duvarı ağrısı olan bu olguda TAP bloğun tanı ve tedavideki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Nöropatik ağrı, Transvers abdominis plan blok

Abstract

Transversus abdominis plane (TAP) block is a novel regional anesthesia technique that has become more commonly used in the last decade. Although there are many studies on the use of this block technique in postoperative acute pain, data on its use in chronic pain management are limited. In this case, we aimed to evaluate the efficacy of TAP block in diagnosis and treatment in the presence of neuropathic and prolonged abdominal wall pain.

Keywords: Neuropathic pain, Transversus abdominis plane block

Giriş

Kronik abdominal ağrı sebepleri arasında hastaları en çok rahatsız eden ve yaygın nedenlerden biri olarak kronik abdominal duvar ağrısı (KADA) gösterilebilir. KADA batın duvarından kaynaklanan ve sıklıkla yanlış tanı konulabilen bir durumdur. Yapılan gereksiz incelemeler ve tatmin edici olmayan tedavilerden dolayı azımsanmayacak derecede maliyet yükünü de beraberinde getirir. İnsidansının %10-20 civarında olduğu belirtilmektedir (1).

Transversus abdominis plan (TAP) bloğu son on yılda kullanımı yaygınlaşmış yeni bir rejyonel anestezi tekniğidir. Blokla hedeflenen yapılar; T7-T12 spinal sinirlerin ve ilioinguinal sinirin anatomik seyirinde yer aldığı internal oblik kas ve transvers abdominis kas arasındaki transvers abdominis alanıdır. Anatomik olarak bu sinirler batın ön duvarı ve inguinal kanalın üstünde kalan alandaki cilt ve kas yapılarının innervasyonunu sağlamaktadır (2).

Bu blok tekniğinin cerrahi sonrası akut ağrıda kullanımı ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen kronik ağrı yönetiminde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır.

Yazışma Adresi:

Filiz ALKAYA SOLMAZ,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon ABD
S.D.Ü. Araştırma ve Uygulama
Hastanesi, 32260 Çünür/ISPARTA
Gsm:0 532 717 93 57
e-mail:filizalkaya@hotmail.com

Nöropatik karakterde ve uzamış batın ön duvarı ağrısı olan olguda TAP bloğun tanı ve tedavideki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Olgu Sunumu

49 yaşında kadın hasta 3 ay önce karaciğer kist hidatiği sebebiyle parsiyel kistektomi operasyonu sonrası uzamış karın ağrısı sebebiyle kliniğimize yönlendirildi. Hasta ağrısını karın sağ üst kadranda, noktasal, yanıcı/batıcı karakterde ve çok şiddetli olarak (8/10 sayısal değerlendirme skalası) tariflemekteydi. Ağrı, hareketle artmakta ve uyku düzenini bozmaktaydı. T8-9 dermatomuna uyan bölgede midklavikular hatta en yoğun olarak hissedilmekte, allodini ve hiperlajez e eşlik etmekteydi. Tariflenen ağrı bölgesinde yaklaşık 1 cm uzunluğunda geçirilmiş cerrahiye ait tüp drenaj insizyonuna ait skar dokusu bulunuyordu. Cerrah tarafından değerlendirilen hasta uygun görüntüleme yöntemleriyle batın içi patolojiler açısından değerlendirilmiş ve hastada herhangi bir patoloji tespit edilme mişti.

Muayenesinde DN4 nöropatik ağrı anketi skoru 5/10 olarak bulunan hastada batın ön duvarı kaynaklı nöropatik ağrı düşünüldü. Tramadol/parasetamol 37,5/ 325 mg sekiz saatte bir ve pregabalin 300 mg/gün tedavisi başlandı. Mevcut tedaviye rağmen ağrı skoru 7/10 olan hastaya tanısız TAP blok yapılması planlandı.

Blok Prosedürü: Hastadan yazılı onamı alınarak; uygun asepsi şartları sağlandıktan sonra ultrasonografi (USG) (Esaote®, MyLab5, Italy) rehberliğinde 18 MHz lineer prob orta aksiller hatta sağ subkostal sınır ile iliak krest arasına transvers olarak yerleştirildi. Transvers abdominis kası ile internal oblik kas arasındaki plan görüntülendi. 100 mm 20 G periferik blok iğnesi gerçek zamanlı olarak in plane teknikle medialden laterale ilerletilerek hedef plana ulaşıldı. 1 mL %0.09 NaCl test dozunun ardından uygun planda bulunduğu teyit edilip toplamda 20 mL %1 lidokain enjekte edilip lokal anestezi solüsyonunun dağılımı izlendi.

İşlemden 20 dakika sonra hasta ağrısının tam olarak geçtiğini şiddetinin de 0/10 olduğunu belirtti. Pinprick testiyle yapılan duyu muayenesinde T7-T12 dermatomları arasında duysal blok gerçekleştiği gözlemlendi. İşlemden 24 saat sonra yapılan değerlendirmede hasta hala ağrısız olduğunu belirtti. Uyku kalitesinde

artış olduğunu ve hareketle ağrının olmadığı belirtti. Medikal tedavisi kademeli olarak azaltılıp kesildi. Blok sonrası yapılan birinci hafta, birinci ve üçüncü ay kontrollerinde hala ağrısız olduğunu belirlendi.

Tartışma

Cerrahi travmanın indüklediği doku hasarı, sinir sisteminde inflamatuvar cevabı da içeren aşırı uyarılabilen bir kaskadı başlatır. Sitokinler ve kemokinler gibi inflamatuvar araçlar iyileşme ve doku rejenerasyonu sürecine aracılık etmek için salgılanmaktadır. Bununla birlikte, bu ajanlar travma alanını çevreleyen primer duyu nöronlarının özelliklerini değiştirmekte ve periferik sensitizasyona yol açmaktadır. Bunu, nöronların merkezi sinir sistemi içindeki uyarılabilirliğindeki artış takip eder; gerçek hasar alanına yakın alanın hipersensitivitesinden ise santral sensitizasyon sorumludur (3).

Akut ağrı çalışmalarında USG rehberliğinde uygulanan TAP bloğun 24-48 saat boyunca ağrı skorlarını düşürdüğü ve opioid ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Analjezik periyodun kısalığı, bu tekniğin kronik ağrıda kullanımını kısıtlayabilmektedir. (4,5).

Kronik ağrı hastalarında daha uzun analjezik etki gerektiğinden bloğun etki süresinin uzatılması amaçlanmaktadır. Literatürde TAP bloğun kronik ağrıda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. TAP blok uygulamasında tek sefer uygulamalar, nöroliz amaçlı çeşitli ajan uygulamaları, seri bloklar ve kateter yerleştirme yöntemleri bildirilmiştir. Sakamoto ve ark. metastatik kolon kanseri hastasına nöroliz amaçlı %33 etanol ile TAP blok uygulamışlar ancak bloğun olası uzun etkisini hastalığın terminal döneminde olmasından dolayı net değerlendiremediklerini bildirmişlerdir (6).

Anterior kutanöz sinir tuzaklanması olgusunda tek sefer uygulanan TAP blok ile yaklaşık 12 aylık takipte etkili ağrı yönetimi sağlandı; diğer olguda ise ilk bloktan 20 gün sonra tekrarlanan ikinci blok ile 6 aylık takipte etkili ağrı palyasyonu sağlandı bildirilmiştir (7). Bizim olgumuzda da lokal anestezi ajan kullanılarak yaptığımız blok sonrası üç aylık takipte hayat kalitesinde artış ve etkin ağrı sağaltımı gözlemledik.

Restrepo-Garces ve ark. tarafından kansere bağlı karın duvarı ağrısında Subkostal Transversus Abdominis Plana fenol uygulaması yapılmış, iki aylık takipte ağrı skorlarında %70, opioid tüketiminde %50 azalma olduğunu gözlemlenmiştir (8).

Guirguis ve ark. geçirilmiş kolesistektomi cerrahisi ilişkili kronik karın duvarı ağrısı için 14 gün boyunca TAP blok kateteri ile sürekli infüzyon uyguladıkları olgunun 9 aylık takibin sonunda ağrı skorlarında anlamlı düşme ve yaşam kalitesinde artış olduğunu belirtmişlerdir (9).

İmmüno histokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalarda memeli türlerinde dorsal boynuzda somatik ve visseral afferentlerin "overlap"i gösterilmiştir. Bu seviyelerde spinal nöronlar arası "cross talk" ve ilgili potensiyalizasyon ya da depresyon sonucunda nosiseptif paternlerin karşılıklı etkileşim halinde olabileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı nosiseptif (visseral ve somatik) ağrı yollarındaki ayrımlar daha önce düşünüldüğü kadar net olmayabilir (10). Kronik pankreatit akut alevlenme tablosundaki olguya tek doz bilateral TAP blok uygulamasıyla etkin analjezi sağlandığını belirten araştırmacılar bu blokla ağrının visseral komponentinde de etkili olabileceğini savunmuşlardır (11).

Sonuç

Kronik abdominal ağrıda TAP blok kullanımı ile ilgili yayınlar olgu sunumu ve olgu serileriyle sınırlıdır. TAP blok ile ilgili literatür oldukça kısıtlı olmasından dolayı tam bir fikir birliği ya da algoritma oluşmamıştır. Hastanın klinik durumuna özgü olarak klinisyen tarafından karar verilerek ağrı yönetiminde uygulanabilir.

Karın ön duvarı kronik ağrısında medikal tedavi iyi tolere edilemediğinde ya da etkin olmadığı durumlarda TAP blok tanısız ve tedaviye yönelik bir girişim olarak iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Balkan States Anesthesia Days- IV Sarajevo, Bosnia and Herzegovina 17-20 Mayıs 2017 Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Srinivasan R, Greenbaum DS. Chronic abdominal wall pain: a frequently overlooked problem. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(4):824-30.
2. Barrington M, Ivanusic J, Rozen W, Hebbard P. Spread of injectate after ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block: a cadaveric study. *Anaesthesia*. 2009;64(7):745-50.
3. Gudin JA. Expanding our understanding of central sensitization. *Medscape Neurol Neurosurg*. 2004;6(1).
4. McDonnell JG, O'donnell B, Curley G, Heffernan

- A, Power C, Laffey JG. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(1):193-7.
5. Carney J, McDonnell JG, Ochana A, Bhinder R, Laffey JG. The transversus abdominis plane block provides effective postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(6):2056-60.
6. Sakamoto B, Kuber S, Gwartz K, Elshahy A, Stennis M. Neurolytic transversus abdominis plane block in the palliative treatment of intractable abdominal wall pain. *Journal of clinical anesthesia*. 2012;24(1):58-61.
7. Sahoo, Rajendra Kumar, Abhijit S. Nair. Ultrasound guided transversus abdominis plane block for anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. *The Korean journal of pain*. 2015;28(4):284-86.
8. Restrepo-Garces CE, Asenjo JF, Gomez CM, Jaramillo S, Acosta N, Ramirez LJ, et al. Subcostal transversus abdominis plane phenol injection for abdominal wall cancer pain. *Pain Practice*. 2014;14(3):278-82.
9. Guirguis MN, Abd-ElSayed AA, Girgis G, Soliman LM. Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Catheter for Chronic Abdominal Pain. *Pain Practice*. 2013;13(3):235-8.
10. Cordero-Erausquin M, Inquimbert P, Schlichter R, Hugel S. Neuronal networks and nociceptive processing in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuroscience*. 2016;338:230-47.
11. Smith DI, Hoang K, Gelbard W. Treatment of acute flares of chronic pancreatitis pain with ultrasound guided transversus abdominis plane block: a novel application of a pain management technique in the acute care setting. *Case reports in emergency medicine*. 2014;2014.

Çocuğa Yönelik Cinsel İstismar Olgusunda Adli Tıbbi Değerlendirmenin Önemi: Olgu Sunumu

Importance of Forensic Medical Evaluation in Child Sexual Abuse Cases: A Case Report

- * Cüneyt Destan CENGER
- * Birgül TÜZÜN
- * Şevki SÖZEN
- ** Erbuğ KESKİN
- * Nevzat ALKAN

- * İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi, Adli
Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

- ** İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi
Anabilim Dalı, İstanbul

Öz

Çocuğa yönelik cinsel istismar olgularının değerlendirilmesinde; aile ve çocuğun travmatize edilmeden bir defada çok yönlü değerlendirilmesi, adli olgu bildirimini yapılması, koruma, sağlık, eğitim vb. tedbirler alınarak müdahale edilmesi gerekmektedir. Olguda sekiz yaşında erkek çocuğunun cinsel istismara maruz kaldığı iddiası ile son olay tarihinden yaklaşık 10 gün sonra küçüğün değerlendirilmesi çocukta tespit edilen olay sonrasında ortaya çıkan ruhsal travma bulguları ile birlikte anal yoldan cinsel istismara maruz kaldığına dair kesin tıbbi delil niteliğinde olduğu kanaatine varılmıştır. Üniversite gibi kompleks yapılanma arz eden birimlerde; çocukluk çağı cinsel istismar olguları bütüncül ve multidisipliner olarak değerlendirilmeli, hizmet içi eğitimlerde adli olgu değerlendirmesine yönelik eğitim programlarına yer verilmelidir

Anahtar Kelimeler: Cinsel istismar, travma, anal yaralanma, laserasyon, adli tıp.

Abstract

In evaluating the cases of child sexual abuse; multidimensional assessment of family and child at a time without being traumatized, forensic report, protection, health, education and so on. measures should be taken. In the case, it was concluded that the eight-year-old boy was exposed to sexual abuse, and that after 10 days from the last event, the evaluation of the minor was found to be definitive medical evidence that he had been subjected to sexual abuse by anal trauma symptoms that occurred after the incident. In complex units such as university; cases of childhood sexual abuse should be evaluated as holistic and multidisciplinary, training programs for forensic case evaluation should be included in in-service training.

Keywords: Sexual abuse, trauma, anal injury, laceration, forensic medicine.

Giriş

Çocuğa yönelik cinsel istismar; psikososyal gelişimini tamamlamamış bir çocuk/ergenin, erişkin tarafından veya kendisiyle aynı yaşta/daha büyük veya gelişimsel olarak kendisinden daha büyük bir çocuk/ ergen tarafından ikna veya zorlanarak cinsel stimülasyon için kullanılması olarak tanımlanmaktadır.

Yazışma Adresi:

Uzm.Dr.Cüneyt Destan CENGER
Adres: İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi Adli Tıp ABD
Çapa/İSTANBUL
Email: dr.cenger@gmail.com
Telefon:02124142000-32199

Cinsel istismar; temas içermeyen cinsel istismar (teşhircilik, röntgencilik, cinsel içerikli konuşma), cinsel dokunma, oral-genital seks, interfemoral ilişki, seksüel penetrasyon (genital ve anal ilişki, objelerle ve parmakla penetrasyon), cinsel sömürü (çocuk pornografisi ve çocuk fuhuşu) olarak sınıflandırılmaktadır (1). Çocuk cinsel istismar prevelansının incelendiği bir meta analiz çalışmasında; erkeklerin % 7,9'unun, kadınların % 19,7'sinin 18 yaşından önce cinsel istismara maruz kaldığı bildirilmiştir (2). Çocuğun cinsel istismarı değerlendirmesi zor ve acil servislerde nadir görülen bir adli olgu tipidir. Yapılan bir çalışmada Acil servise başvuran adli nitelikteki çocuk olguların % 0,82'si cinsel istismar nedeniyle başvurduğu bildirilmiştir (3).

Bu olguları ilk gören acil ünitelerde çalışan ve tedavi edici hekimlik üzerine odaklanan hekim grubu, bu konuda deneyim kazanmamış ya da adli tıp boyutunu değerlendirebilecek özel bir eğitim almamışsa bu tür olguları atlayabilmektedir. Bu olgu ile çocuk cinsel istismarı olgularında acil ünitelerde çalışan hekimlerin adli tıbbi deneyimlerinin olgunun saptanmasındaki katkısı ve olgunun multidisipliner değerlendirilmesi tartışmaya sunulmuştur.

Olgu

Sunulan olgu sekiz yaşında bir erkek çocuğudur. On yedi yaşındaki öz dayısının oğlu tarafından son bir ay içerisinde birkaç kez anal yoldan cinsel istismara maruz kaldığı iddiası ile başvurmuştur. Küçüğün oturmada güçlük çekmesi, sık tuvalete gitmesi, dışkılama değişikliği şikayetleri üzerine son olay tarihin-



Resim 1

den yaklaşık 10 gün sonra bir üniversite hastanesinin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Birimi'ne getirilmiştir. Küçük öncesinde üç özel hastaneye götürülmüş, kompleks bir nitelik arz etmesi üzerine de fakültemize sevk edilmiştir. Olgunun Acil Birimi'ne getirilmesinden yaklaşık 9 saat sonra ilgili uzman hekimlerden oluşan kurul bir araya gelmiş ve muayene edilerek değerlendirilmiştir.

Tarafımızca yapılan genel beden muayenesinde; vücudunda anal penetrasyon bulguları dışında herhangi bir travmatik lezyon tespit edilmemiştir. Litotomi pozisyonunda yapılan anal muayenesinde; perianal bölgede yaygın hiperemi, dışarıdan fark edilemeyen ve anorektal bileşkenin iç kısmında saat kadranına göre 3,6,7,9 hizasında mevcut dört adet derin laserasyon saptanmıştır (Resim 1-3). Ruhsal Değerlendirmesinde; işbirliğine kısmen istekli, konuşma hız ve miktarının azalmış, görüşmede dikkat ve konsantrasyonunun zayıf olduğu, (IQ: 124) normal zeka düzeyi saptandığı, maruz kaldığı olaya bağlı ruh sağlığını bozacak mahiyet ve derecede Travma Sonrası Stres Bozukluğu geliştiğinin tespit edildiği, olay sonrası ruh sağlığının bozulduğu, uzun süreli takip ve tedavisi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Üniversite Hastanesinin Adli Tıp Anabilim Dalı tarafından düzenlenen uzman heyet raporunda; küçüğün ayrıntılı adli tıbbi ve psikiyatrik değerlendirmesinde saptanan perianal bölgede yaygın hiperemi, anal bölgedeki laserasyonlar ve ruhsal travma bulgularının; küçüğün maruz kaldığı iddia edilen cinsel istismar öyküsü ile oluşabilecek nitelikte bulunduğu ve eylemin çocuğa yönelik anal penetrasyon içeren cinsel istis-



Resim 2



Resim 3

mar olarak değerlendirildiği, cinsel istismar eyleminin küçüğün ruh sağlığını bozacak nitelikte olduğu kanaatine varıldığı belirtilmiştir.

Sonuç

Farklı ülkelerde yayınlanmış 24 çalışmayı içeren bir derlemede; kadınların % 7-36, erkeklerin % 3-29 arasında cinsel istismara maruz kaldığı bildirilmiştir (4). Çocukluk ve ergenlik döneminde cinsel istismara maruz kalanların sadece % 15'inin adli mercilere bildirildiği belirtilmektedir (5). Mağdur ve saldırgan ilişkisi değerlendirildiğinde istismarcıların % 81,7'sinin tanıdık olduğu, istismar eylemlerinin % 30-40 oranında ergenler tarafından gerçekleştirildiği bildirilmiş olup, sunulan olgunun da akrabası tarafından cinsel istismara maruz kaldığı belirlenmiştir (6). Olgumuzun yaşı 8 olup, yapılan bir çalışmada cinsel istismara maruz kalan erkeklerin yaş ortalaması $9,6 \pm 2,8$ olduğu, başka bir çalışma da ise erkeklerin yaş ortalaması $10,8 \pm 3,5$ olarak bildirildiği dikkate alındığında, sunulan olgu literatürle uyumlu bulunmuştur (6,7). Erkek çocukların % 46,2'sinin anal penetrasyona maruz kaldığı belirtilmiştir (7). Çocuğun cinsel istismara maruz kalıp kalmadığının değerlendirilmesi zor ve acil servislerde nadir görülen bir adli olgu tipidir. Bunun sebepleri arasında çocuğun yaşı ve gelişimi önemli olmakla beraber çocuğun olayın oluş şeklini net ve rahat olarak ortaya koyamaması, korkması, olayı algılayamamış olması gibi etmenler yer almaktadır. Çocuk acil servise doğrudan başvuran adli nitelikteki olguların; kadın cinsiyette % 0,6, erkek cinsiyette ise % 0,5 oranında olduğu belirtilmiştir (8). Başka bir

çalışmada; çocuk acil servise başvuran adli olguların; kadın cinsiyette % 0, erkek cinsiyette ise % 0,29 olduğu (9), benzer bir diğer çalışmada ise; çocuk acil servise başvuran adli olguların; % 0,82'sinin cinsel istismar nedeniyle başvurduğu (3), diğer bir çalışmada ise adli olguların % 0,08'inde genital ve anal travma saptandığı bildirilmiştir (10). Anal penetrasyon olan ve olmayan 1115 çocuk olgunun incelendiği bir çalışmada; olası penetrasyon olan 198 olgunun; % 15,2'sinde eksternal dilatasyon, % 12,6'ında eritem, % 12,1'inde total dilatasyon, % 10,7'sinde anal fissür, % 4,6'sında, laserasyon, % 2'sinde ekimoz, % 0 anal skar olduğu belirtilmiştir (11). Pierce ve arkadaşlarının yaptığı anal yolla cinsel istismar olgularında anal fissür ve anal skarın önemini incelediği bir çalışmada; güçlü bir anal istismar öyküsü veren çocuklarda muayenede özellikle orta hattın dışında, birden fazla (durumu açıklayan tıbbi bir kanıt olmadığında) anal fissür ya da skar olması anal istismarın kesin kanıtı olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (12).

Anal muayene sırasında; anüs mukozasında hasasiyet, şişlik, kızarıklık, fissür, mühür tarzı ekimoz gözlenmesi, anüs sfinkterlerin gevşek olması, anüsün açık kalması, anal kanalda rektum mukozasında bulunan pililerin silinmiş olması, anal kenar mukozasında ve anal dış sfinkter cildinde skar oluşumu, anal sürüntü örneklerinde spermatozoa tespit edilmesi anal penetrasyonun kuvvetli delilleri olarak değerlendirilmektedir (1).

Sunulan olguda anal bölgede tespit edilen derin yerleşimli bu tür travmatik lezyonlar, deneyimsiz bir ekip tarafından tam olarak belirlenememe veya değerlendirilememe riskine sahiptir. Yapılan çalışmada cinsel istismara maruz kalan olguların değerlendirilmesinde ve yorumlanmasında muayene eden hekimlerin deneyimli olup olmamasının anlamlı derecede fark yarattığı, bu nedenle bu tür olguları değerlendirecek hekimlerin konu hakkında standart düzeyde bilgi sahibi olması ve belli aralıklarla eğitim alması gerekmektedir. Çocuğu yönelik cinsel istismar olgularının tanınmasında ve raporlandırılmasında muayene eden hekimlerin deneyim düzeyleri etkili olmaktadır (13). Erken anogenital muayenenin bir kerede yapılması ve aynı muayenenin tekrarından kaçınılması önem arz etmektedir (14). Özellikle çocuk cinsel istismar mağdurları bedensel ve ruhsal açıdan olayın yarattığı travmatik etkilere ilaveten olay sonrası bu tanı sürecinde çok fazla etkilendiklerinden bu tür olguların; özel tanı

ve tedavi merkezlerinde multidisipliner bir ekip tarafından bir defada değerlendirilmesi, gerekli muayenelerinin yapılması ve olay sonrasında belirli aralıklarla takip edilmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak; çocuğa yönelik cinsel istismar olgularının doğru tanı almasındaki en önemli etken; acil ünitelerde adli olgu değerlendirme aşamasında konuyla ilgili tıbbi deneyim sahibi hekimin multidisipliner yaklaşımla değerlendirme yapması ve özellikle adli tıbbi destek alması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Polat O. Tüm Boyutları ile Çocuk İstismarı Tanımları, Ankara, Seçkin Yayınevi, 2007; 93-158.
2. Pereda N, Guilera G, Fornis M et al. The prevalence of child sexual abuse in community and student samples: a meta-analysis. *Clin Psychology Review* 2009; 29: 328–38.
3. Sever M, Saz E.U, Koşargelir M. Bir üçüncü basamak hastane acil servisine başvuran adli nitelikteki çocuk hastaların değerlendirilmesi. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2010;16 (3):260-7.
4. Finkelhor D. The international epidemiology of child sexual abuse. *Child Abuse Negl* 1994;18:409-17.
5. İşeri E. Cinsel İstismar: İçinde Çuhadaroğlu Çetin F, Pehlivan Türk B, Ünal F, Uslu R, İşeri E, Türkbay T, Coşkun A, Miral S, Motavallı N(editörler) Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara Hekimler Yayınevi Birliği, 2008;470-7.
6. Bilginer Ç, Tural Hesapçıoğlu S, Kandil S. Çocukluk çağı cinsel istismarı: Mağdur ve Sanık Açısından Çok Yönlü Bakış. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2013;26: 55-64.
7. Enyedy A, Tsikouras P, Csorba R. Medical and Legal Aspects of Child Sexual Abuse: A Population-Based Study in a Hungarian County *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018;15:701 (doi:10.3390/ijerph15040701)
8. Yazar A, Akın F, Türe E, Dursun Odabaş. Çocuk Acil Kliniğine Başvuran Adli Vakaların Değerlendirilmesi *Dicle Medical Journal* 2017;44 (4) : 345-53.
9. Büken E, Yaşar ZF. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Servisine Başvuran Adli Nitelikteki Çocuk Olgularının Değerlendirilmesi. *Adli Tıp Bülteni* 2015;20(2):93-8.
10. Türkmen N, Akgöz S, Çolçu A et al. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Adli Olguların Değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;31(1): 25-9.
11. Myhrea AK, Adams JA, Kaufholda M et al. Anal findings in children with and without probable anal penetration: a retrospective study of 1115 children referred for suspected sexual abuse. *Child Abuse & Neglect* 2013; 37: 465–74.
12. Pierce AM. Anal fissures and anal scars in anal abuse—are they significant?. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 334–8.
13. Eckert LO, Sugar N, Fine D. Factors impacting injury documentation after sexual assault: role of examiner experience and gender. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun;190(6):1739-43.
14. Özdemir B, Celbiş O. Cinsel Saldırıya Uğramış Çocukta Erken ve Geç Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi. *Medicine Science* 2012;1(1):55-64.

Teknolojinin Getirdiği Yeni Hastalıklar: Nomofobi, Netlessfobi, FoMO

New diseases due to technology: nomophobia, netlessphobia, FoMO

* Serdar YILDIRIM
* Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU
* Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı AD, Isparta

Öz

Günümüzde, teknoloji alanındaki değişimlere paralel olarak gelişen internet tabanlı akıllı cihazlar toplumda küresel dönüşümlere neden olmuştur. Akıllı cihazların yaşantımıza girmesi ile birlikte öncesinde farklı cihazlarla yapılabilen birçok uygulama tek bir cihazda toplanmıştır. Akıllı cihazlar bu kazanımların yanı sıra birçok olumsuz durumu da beraberinde getirmiştir. Yüz yüze iletişimin zayıflaması, bireylerin daha fazla bireyselleşmesi, bilgi kirliliği, bağımlılık oluşturan uygulamalar ve beraberinde getirdiği psikolojik problemler bunlardan bazılarıdır. Akıllı telefonlar günümüzün en önemli uyuşturucu olmayan bağımlılıkları arasında yer almaktadır. Akıllı telefon bağımlılığının tam olarak bir tanımlanmamakla birlikte, telefonun problemleri bir şekilde kullanımı, sürekli olarak telefonun kontrolü, birlikteliğinde görevlerin veya günlük işlerin aksatılması olarak tanımlanabilir. Akıllı telefon kullanımının artması internetin de aşırı ve kontrolsüz kullanımını beraberinde getirmiştir. Bazı bireyler sanal ortamdan vazgeçememeleri sebebiyle gündelik işlerini aksatmaktadır. Bunun yanında sanal ortamda geçirdikleri süreyi de kontrol edememektedirler. Akıllı telefonların problemleri boyun ağrısı, depresyon, hoşgörü eksikliği, sosyal izolasyon, yalnızlık, düşük öz saygı, dikkat dağınıklığı, yaşam beklentisinde azalma ve aile içi ilişkilerin bozulması gibi birçok olumsuz durum ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında akıllı telefon/cihazdan yoksun kalma korkusu (nomophobia), gelişmeleri kaçırma korkusu (fear of missing out (FoMO)), internetsiz kalma korkusu (netlessphobia) gibi dijital dünyanın getirdiği yeni tanımlanan bozukluklar ortaya çıkmıştır. Akıllı cihazların problemleri kullanımına bağlı olarak her geçen gün yeni tanımlanan fobiler, psikolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Toplum için büyük bir tehlike olan bu durum her geçen gün daha büyük bir tehdit haline gelmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akıllı telefon, bağımlılık, fobi

Abstract

Nowadays, the internet-based smart devices that develop in parallel with the changes in technology have caused global transformations in the society. With the introduction of smart devices, many applications that can be done with different devices have been collected in one device. In addition to these gains, smart devices have brought many negative situations together. The weakening of face-to-face communication, more individualization of indivi-

Yazışma Adresi:

Arş. Gör. Dr. Serdar Yıldırım
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD
İSPARTA
e-mail:
dr.serdaryildirim@hotmail.com

duals, information pollution, addictive practices and accompanying psychological problems are some of them. Smartphones are among the most important non-drug addictions of our time. Although there is no exact definition of smartphone addiction, it can be defined as problematic use of the phone, continuous phone control and interruption of duties or daily tasks. The increased use of smartphones has led to excessive and uncontrolled use of the Internet. Some individuals are disrupting their daily work because of their inability to give up on the virtual environment. Besides, they can not control the time they spend in the virtual environment. The problematic use of smartphones is associated with many negative conditions such as neck pain, depression, lack of tolerance, social isolation, loneliness, low self esteem, distractibility, reduced life expectancy and impaired family relationships. In addition to this, newly identified deficits of the digital world such as nomophobia, fear of missing out (FoMO), and netlessphobia have emerged. Due to the problematic use of smart devices, newly defined phobia and psychological disorders occur every passing day. This situation, which is a great danger for the society, is becoming a bigger threat every day.

Keywords: Smartphone, addiction, phobia

Giriş

Günümüzde, teknoloji alanındaki değişimlere paralel olarak gelişen internet tabanlı akıllı cihazlar toplumda küresel dönüşümlere neden olmuştur. Akıllı cihazların yaşantımıza girmesi ile birlikte öncesinde farklı cihazlarla yapılabilen birçok uygulama tek bir cihazda toplanmıştır (1). Örneğin; bu cihazlar ile birlikte internete bağlanılabilmekte, müzik dinlenebilmekte, mesaj ya da mail gönderilebilmekte, internette sörf yapılabilmekte, fotoğraf çekilebilmekte, oyun oynanabilmekte, alışveriş yapılabilmekte ve daha birçok iş ve işlem yapılabilmektedir (2). Bu gibi imkânlar kişilere hızlilik, yer-zaman bağımlılığının olmaması, bilginin kolaylıkla paylaşımı, vakit tasarrufu gibi kazanımlar sağlamıştır (1). Akıllı cihazlar bu kazanımların yanı sıra birçok olumsuz durumu da beraberinde getirmiştir. Yüz yüze iletişimin zayıflaması, bireylerin daha fazla bireyselleşmesi, bilgi kirliliği, bağımlılık oluşturan

uygulamalar ve beraberinde getirdiği psikolojik problemler bunlardan bazılarıdır (1). Akıllı telefonlar günümüzün en önemli uyuşturucu olmayan bağımlılıkları arasında yer almaktadır (2).

Akıllı Telefon Bağımlılığı

Akıllı telefon bağımlılığının tam olarak bir tanımı olmamakla birlikte, telefonun problemleri bir şekilde kullanımı, sürekli olarak telefonun kontrolü, birlikteliğinde görevlerin veya günlük işlerin aksatılması olarak tanımlanabilir (3). Akıllı telefon bağımlılığı, internet bağımlılığı, televizyon bağımlılığı birbirine yakın özellikler göstermekle birlikte akıllı telefonların taşınabilir olması, sosyal medyaya hızlı bir şekilde bağlanması gibi özellikleri sebebiyle bağımlılık potansiyelinin daha fazla olduğu düşünülebilir (3). İnsanlar akıllı telefonları olmadan hayata devam etmek yerine ayakkabı giymekten, duş almaktan, çikolata yemekten, dişlerini fırçalamaktan, seks ve egzersiz yapmaktan vazgeçebileceklerini ifade etmişlerdir (4). Cep telefonu kullanımını üzerine 8000'den fazla katılımcıyla yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre katılımcıların %36'sı cep telefonu olmadan yaşamını sürdüremeyeceğini, %75'i cep telefonu olmadan evden dışarı çıkmadığını, %36'sı geceleri gelişmeleri kaçırmaktan korktuğu için telefonunu kapatmadığını, %42'si uyumadan önce telefonunu yakın bir yere bıraktığını belirtmiştir (5). Benzer bir çalışmada akıllı telefonundan ayrı kalan gençlerin kaygı düzeylerinin yükseldiği, bu durumun cep telefonunu yüksek düzeyde kullananlarda daha yoğun şekilde hissedildiği belirlenmiştir (6). Amerika'da 18-44 yaş grubundan 7446 kişinin katıldığı bir çalışmada katılımcıların %20'si telefonlarıyla farklı odada geçirdiği tek bir gün bile hatırlamadığını, %79'u telefonunu devamlı yanında bulundurduğunu, %80'i uykudan gözlerini açtığı andan itibaren ilk 15 dakika içerisinde mutlaka telefonunu kontrol ettiğini bildirmiştir (7). Aynı çalışmada katılımcıların sosyal medya uygulamalarındaki sanal dünyaya, gerçek hayatlarındaki sosyal yaşantılarından daha çok önem verdikleri belirlenmiştir (7).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından 2016 yılında yürütülen Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması sonuçlarına göre hanelerin %22,9'unda masaüstü bilgisayar, %96,9'unda cep telefonu ya da

akıllı telefon bulunduğu, %29,6'sında tablet bulunduğu raporlanmıştır (8). Pew Research Center tarafından yapılan araştırmanın sonuçlarına göre akıllı telefona sahip olma düzeyleri en yüksek olan ülkeler değerlendirildiğinde %88 ile Güney Kore, %77 ile Avustralya, %74 ile İsrail ve %72 ile Amerika yer almaktadır (9). Türkiye %59 ile dünyada 12. sırada yer almaktadır (9). Ülkemizde 18-34 yaş gurubu bireyler değerlendirildiğinde akıllı telefon kullanımının %81'e ulaştığı bildirilmektedir (9).

Yapılan bir araştırmada kişileri akıllı telefon kullanımına iten etkenlerin başında sosyal ilişkilerin kurulması, sohbet etme ya da dedikodu yapma gereksinimi, gönderilerin ya da emojielerin hediye gibi algılanması, arkadaşlık kurma isteği gibi faktörlerin olduğu bildirilmiştir (2). Bu sebeple gerek aile içinde gerekse arkadaşlar arasında yüz yüze iletişimle gelişen diyaloglar günümüzde yerini akıllı cihazlarla gerçekleştirilen iletişim ortamlarına bırakmıştır (10). Akıllı cihazların kullanımının artması ile birlikte akıllı cihazların kullanımına mahkûm olan bireyler, günlük yaşantılarında yakalayamadıkları sosyalleşmeyi, sanal ortamlarda aramaya başlamışlardır (11). Bu sebeple bireyler, uykudan uyanıp gözlerini açtıkları andan itibaren uyku için gözlerini tekrar kapatana kadar sanal dünyada yaşayarak hem kendi yaşantılarını istedikleri gibi yansıtmaya, hem de başkalarının yaşantılarını takip etmeye devam etmektedirler (12).

Akıllı telefon kullanımının artması internetin de aşırı ve kontrolsüz kullanımını beraberinde getirmiştir. Bazı bireyler sanal ortamdan vazgeçememeleri sebebiyle gündelik işlerini aksatmaktadır. Bunun yanında sanal ortamda geçirdikleri süreyi de kontrol edememektedirler (13). 19-22 yaş grubu gençlerin katıldığı bir çalışmada erkeklerin günde ortalama 8 saat, kadınların ise günde ortalama 10 saat cep telefonunda vakit geçirdikleri; en çok kullanılan özelliğın mesajlaşma olduğu (günde ortalama 94,6 dakika), bu özelliği sırasıyla e-posta gönderiminin, facebook kullanımının, internet kullanımının izlediği bildirilmiştir (14). TÜİK tarafından 2016 yılında yürütölen Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması sonuçlarına göre hanelerin %73,1'i internet erişimine sahipti ve düzenli internet kullanıcıları oranı %94,9'du (8). Ülkemizde akıllı telefon bağımlılığının yanı sıra kontrolsüz inter-

net kullanımı da artmaktadır.

Yaklaşık 55 yıl önce Licklider ortaya koyduğu insan bilgisayar ortak yaşamı (sembiyozu) teorisinde, insanların bilgisayarlarla büyük bir ortaklık kurarak birbirlerinin eksik yönlerini tamamlayacaklarını, böylece birlikte uyumlu bir yaşantı ortaya koyacaklarını öngörmüştü (15). Bu teori insanların daha iyiyi yakalamak adına bilgisayarla işbirliğini öneriyorsa da günümüzde akıllı cihazların problemlı kullanımı nedeniyle çevresiyile iletişimini koparmış bireylerle karşılaştığımızda, Licklider tarafından düşünölen ortak yaşamın farklı bir şekilde oluşmuş olduğu gerçeğiyile karşı karşıya kalıyoruz (15). Sosyal medya hesaplarına sürekli giriş çıkış yapan, bu hesaplarda gün boyu aktif kalan, günlük yaşamın gerçekliğinden koparak sanal yaşamda kaybolan bireyler akıllı cihazlarla eksik taraflarını tamamlayarak doyuma ulaşmaktadır (16). Kişilerin sanal ortamlarda kendilerini ifade etmesiyle birlikte yaşadıkları mutluluk, tatmin, paylaşım, sosyalleşme gibi duyguları gerçekte yaşayıp yaşamadıkları önemli bir tartışma konusudur (12). Akıllı cihazların büyüüne aldanan bu kişiler gerçek yaşamda utangaç olsalar da, göz teması kurmadan, emek vermeden ve sorumluluk almadan kurdukları sanal ilişkilerde ve sanal ortamda kendilerini ifade etmektedirler (16). Kim olmak isterlerse o kimliğe bürünüp sahte yaşantılar yaşamaktadırlar (16). Sanal ortamın bu kadar yoğun kullanılmasıyla birlikte kişiler bir aradayken bile birbirleriyle sözel iletişim kurmak yerine akıllı telefonları aracılığıyla nerede ya da kiminle olduklarını, ne yediklerini, ne hissettiklerini paylaşmaktadırlar (12). Bu durum her ne kadar kişilerin sosyal olduklarına dair verilermiş gibi algılansa bile bireylerin yüz yüze iletişimden kaçınarak aslında sosyalleşmenin tam tersi bir durumun ortaya çıktığı ve bireyselleşmenin arttığı yönünde yorumlanabilir (12).

Özellikle üniversite gençlerinde akıllı telefon kullanımını daha yoğun olarak gözlenmektedir. Ellerindeki akıllı telefonlara dalarak çevrelerinde olan bitenden bihaber olan gençler görmek sıradan bir durum haline gelmiştir (17). Amfilerde ders yerine akıllı telefonlarla ilgilenen, kendi dikkatlerini ve arkadaşlarının dikkatini bozan, bununla birlikte dersi anlatan öğretim üyelerinin konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkileyen gençler sıklıkla gözlenmektedir (17). Hatta, birçok ül-

keden ve kültürden öğretim üyeleri bu durumun ders içerisinde öğrenmeyi olumsuz etkileyen çok büyük bir problem olduğunu değerlendirmektedir (17). Birçok okul ders sırasında dikkatleri dağıtması, öğrenmeyi olumsuz etkilemesi ve eğitimde kaliteyi düşürmesi gibi sebeplerden ötürü cep telefonu kullanımına yasak getirmiştir (18,19). Bireylerin iş için kullanması gereken verimli zamanlarını akıllı telefonda boş yere harcaması nedeniyle iş performanslarında da düşüşler olmaktadır. Bu durum “sanal kaytarma” olarak ifade edilmektedir (20,21).

Akıllı telefonların problemleri kullanımını dikkat dağınıklığına neden olmasından dolayı kazalara davetiye çıkarmaktadır. İspanya’da yapılan bir araştırmada 2013 yılı içerisinde yapılan 85 519 trafik kazasının 30 000’den fazlasında sürücünün direksiyonda akıllı telefon kullanımına bağlı olarak dikkatsizlik nedeniyle gerçekleştiği, bu kazaların %52’sinde ölüm meydana geldiği, yaşamını yitirenlerin yaş ortalamasının 34 yaşın altında olduğu bildirilmiştir (19). Almanya’nın Augsburg kentinde telefona daldığı için etrafına bakmadan raylardan geçen 15 yaşındaki bir gence tramvay çarpması üzerine kaldırılara trafik ışıkları yerleştirildiği bildirilmektedir (22).

Bağımlılık DSM-4 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterlerine göre sadece kimyasal madde kullanımı ile ifade edilmiştir (3). Davranışsal bağımlılıklar (kimyasal madde içermeyen) dürtü kontrol bozukluğu olarak tanımlanmıştır (3). DSM-4’de yer alan “madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı” kategorisi DSM-5’de değiştirilerek “madde kullanımı ve bağımlılık bozuklukları” olarak ifade edilmiştir (3). DSM-5’de madde ile ilişkisi olmayan bozukluk kapsamında henüz sadece kumar oynama bozukluğu olsa da ilerleyen süreçte akıllı telefon bağımlılığı, oyun bağımlılığı, internet bağımlılığı gibi bağımlılık türlerinin de bu kategoride değerlendirileceği düşünülmektedir (3).

Akıllı telefonların problemleri kullanımının boyun ağrısı, depresyon, hoşgörü eksikliği, sosyal izolasyon, yalnızlık, düşük öz saygı, dikkat dağınıklığı, yaşam beklentisinde azalma ve aile içi ilişkilerin bozulması gibi birçok olumsuz durum ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (17,19). Bunun yanında nomofobi (nomophobia),

gelişmeleri kaçırma korkusu (fear of missing out (FoMO)), internetsiz kalma korkusu (netlessphobia) gibi dijital dünyanın getirdiği yeni tanımlanan bozukluklar ortaya çıkmıştır (1).

Nomofobi

Nomofobi tablet, cep telefonu, bilgisayar gibi sanal haberleşmenin yapıldığı akıllı cihazların yoksunluğundan kaynaklanan, endişe ve huzursuz olma durumu ile ortaya çıkan teknoloji çağının bir hastalığı olarak günümüzde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (23). “NO MOBILEPHONE PHOBIA” sözcüklerinin kısaltmasından türetilen “nomofobi” en genel ifade ile akıllı telefonda yoksun kalma korkusu olarak tanımlanabilir (15). Klinik psikolojide nomofobi “kişinin mobil cihaza ulaşamadığında ya da mobil cihazı vasıtasıyla iletişim kuramadığı durumlarda yaşadığı istemsiz ve mantıksız korku” olarak ifade edilmektedir (23). Akıllı telefonların sağladığı kolaylıklara alışmış olma durumu, bu imkânlardan yoksun olma korkusunu da beraberinde getirmektedir (15). Bu durum kişinin belirli bir maddeye bağımlı olduğunda ve bu maddenin yoksunluğunda yaşadığı olumsuzluklardan farklı olarak madde mevcutken yaşadığı yoksun olabilme korkusu olarak ifade edilebilir (17).

Nomofobinin belirtileri şu şekilde sıralanabilir (24):

1. Akıllı telefonun düzenli olarak kullanımı, akıllı telefonla çok fazla vakit geçirilmesi, bir ya da daha fazla sayıda akıllı cihaza sahip olunması, kişilerin bu cihazların şarj aletlerini devamlı olarak yanlarında taşıması,
2. Akıllı telefonun kaybedilmesi, yerinin bulunamaması, yakın bir yerde olmaması, kapsama alanının dışında bulunulması, kontörünün bitmesi, şarjının bitmesi gibi düşüncelerin kendisinde büyük bir endişeye sebep olması, mobil cihaz kullanımına izin verilmeyen yerlerden uzak durma isteği,
3. Akıllı telefonun sık sık kontrolü (mesaj ya da arama olup olmadığı açısından),
4. Akıllı telefonun gün boyunca hiç kapatılmaması, akıllı telefon ile birlikte uyuması,
5. Endişe ve stres oluşturması sebebiyle yüz yüze iletişimin sınırlı tutulması ve akıllı cihazlarla iletişimin tercih edilmesi,

6. Akıllı cihazlarının kullanımına bağlı olarak fazla miktarda para harcanması.

Nomofobi, İngiltere'de posta idaresi tarafından 2008 yılında 2100 akıllı telefon kullanıcısının katılımıyla gerçekleşen bir çalışma sonrasında tanımlanmıştır. Bu çalışma sonucunda yaklaşık her iki katılımcıdan birinde nomofobik davranışların gözlemlendiği, erkeklerde nomofobi sıklığının kadınlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, çalışmaya katılanların yarısından fazlasının gün boyunca akıllı telefonlarını sürekli olarak açık tuttıkları ve yaklaşık 5 dakikalık periyodlar halinde telefonlarını kontrol ettikleri tespit edilmiştir (25). Hindistan'da 1500 akıllı telefon kullanıcısının katılımıyla yapılan bir araştırmada, katılımcıların akıllı telefonlarına ulaşamadıklarında ya da kullanım imkânları olmadığında, nefes darlığı, titreme, taşikardi, panik atak gibi olumsuzluklar yaşadıkları bildirilmiştir (26). Nihita ve arkadaşları tarafından Hindistan'da ortaokul öğrencilerinde yapılan bir çalışmada yaklaşık her 3 öğrenciden birinde nomofobi gözlemlendiği belirlenmiştir (27). Yıldırım ve arkadaşları (28) tarafından yapılan 537 üniversite öğrencisinin katıldığı bir araştırmada öğrencilerin %42,6'sında nomofobik davranışlar gözlemlendiği bildirilmiştir.

Gelişmeleri Kaçırma Korkusu (FoMO)

Günümüzde özellikler gençler zamanlarının büyük bir bölümünü sanal dünyada paylaşım yaparak, gündemi ve arkadaşlarını takip ederek ve durumlarını güncelleyerek geçirmektedir (29, 30). Bireylerin sosyal ağlardaki sürekli olarak güncelleme davranışı Fear of Missing Out (FoMO) olarak tanımlanan yeni bir davranışsal bozukluğa neden olmuştur (29,31). Bu durum, kişilerin "acaba bir şey mi kaçırdım?", "şu an kim ne paylaştı?", "konuşulan konunun dışında mı kaldım?" gibi korkular yaşamaları sebebiyle sürekli olarak telefonlarını ya da tabletlerini kontrol ederek sosyal ağlarda oldukça fazla vakit geçirmelerine sebep olan bir bağımlılık türü olarak dikkati çekmektedir (29).

Yapılan araştırmalarda gelişmeleri kaçırma korkusu olan bireylerin yaşamlarında kendilerini yalnız hissettikleri, eksikliğini hissettikleri sevgi ve şefkati sosyal ağlardaki paylaşımlarla tamamlamaya çalıştıkları bildirilmektedir (29,32). Gelişmeleri kaçırma korkusu olan kişilerin yüz yüze iletişim yerine sanal ortamlar

aracılığıyla iletişimi tercih etmeleri nedeniyle yaşadıkları yalnızlık duygusu daha da artmaktadır (32). Gelişmeleri kaçırma korkusunun ders esnasında sosyal ağ kullanımını devam ettiren öğrencilerde daha sık gözlemlendiği belirlenmiştir (32).

We Are Social, Hootsuite işbirliği ile hazırlanan "Digital in 2017 Global Overview" raporunda, ülkemizde 48 milyon internet kullanıcısı, 48 milyon aktif sosyal medya hesabının olduğu; 2016 yılına göre internet kullanıcı sayısının %4, aktif sosyal medya hesabının ise %14 oranında arttığı belirtilmiştir (33). Aynı raporda kişilerin gün içerisinde ortalama 3 saat akıllı telefon aracılığı ile internete ve 3 saat sosyal ağlara bağlandığı bildirilmiştir (33).

Netlessfobi

İnsanların yaşantılarında büyük bir yere ve öneme sahip olan internet neredeyse kişinin kendisinden bir parça haline dönüşmüştür. İnternetin bu derece anlamlı bir hal alması ona karşı bağımlılık gelişebilmesine ve beraberinde yoksun kalma korkusu oluşmasına yol açmıştır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte insanlar kendilerini oldukça özgür hissederken, aslında gerçek olan dijital dünyanın esiri haline geldiği yönünde düşüncedir (34). İnsanlar bu dijital dünyadan kopmamak adına her an bağlantıda kalma isteği içerisindeyler. Bu durumun en büyük göstergesi masaüstü bilgisayarların yerini akıllı mobil cihazların almasıdır (35).

Günümüzde insanların sosyalleşme olarak algıladıkları sosyal ağların aşırı kullanımıyla birlikte bireyler sürekli olarak sanal ortamda bulunma isteği, gerçek hayattaki iletişim olan yüz yüze iletişimden kaçınma isteği, kimliğini gizleme isteği gibi nedenlerle internette uzun zaman geçirmek isterler (34). Böylece bireyler internetsiz kalmamaya veya internetin olmadığı bir ortamda bulunmamaya özen göstermektedir. Bu durum İngiltere'de "Being NetlessFobia" olarak tanımlanan, "İnternetsiz Kalma Korkusu" olarak ifade edilebilen Netlessfobi kavramının oluşmasına neden olmuştur (34). Netlessfobi, internetin aşırı kullanımından öte kişinin internetin olmadığı bir ortamda kalamaması ve internet yoksunluğundan endişe duymasısıdır (35).

Netlessfobinin belirtileri şu şekilde sıralanabilir(34,35):

1. Kişinin 3'den fazla internet bağlantısına sahip akıllı cihazı bir arada kullanması ve bunlarla uzun zaman geçirmesi,
2. Günlük yaşantısında gittiği mekânlarda internet bağlantısı olmasına özen göstermesi,
3. Günlük en az 8 saat süreyle online olması,
4. İnternete bağlanma imkânı olmadığında hayatın durduğu düşüncesine sahip olması,
5. İnternete bağlanma imkânı olmadığında sosyal ağlardaki yeni gelişmeleri kaçırdığı ve tekrar yakalayamayacağı endişesi,
6. Gece uyurken bile internete bağlanabilme özelliği olan akıllı cihazları ulaşabileceği mesafede bulundurması,
7. Sosyal medya hesaplarına ait mesaj, bildirim, beğeni vb. ses ve görüntülerden büyük bir haz duyması,
8. Kısa süreliğine bile olsa internetten ayrı kalması,
9. Yemek siparişi, alışveriş, fatura ödeme gibi günlük işlerini sürekli olarak internet aracılığıyla gerçekleştirmesi,
10. Günde sosyal amaçlı en az 20 bildirimde bulunması.

Sonuç

Akıllı cihazların bireylerin yaşantısına büyük kolaylıklar sağladığı bilinen bir gerçektir. Ancak bu cihazlarla çok uzun süreler geçirilmesi, gereğinden fazla değer ve önem verilmesi, en tehlikeli uyuşturucu olmayan bağımlılık türlerinden biri olan akıllı telefon bağımlılığı gibi birçok olumsuzluğu da beraberinde getirmektedir. Akıllı cihazların problemleri kullanımına bağlı olarak her geçen gün yeni tanımlanan fobiler, psikolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Toplum için büyük bir tehlike olan bu durum her geçen gün daha büyük bir tehdit haline gelmektedir.

Günümüzde bireyler arasındaki iletişim, yüz yüze iletişim yerine sosyal ağlardan yapılan paylaşımlarla sağlanmaktadır. Bu durum, kültürel özelliklerimizi de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Akıllı cihazların problemleri kullanıcıları nedeniyle bireyler ailelerine, arkadaşlarına, işlerine ve derslerine yeterli zamanı ayıramamaktadır. Özellikle genç bireylerin akıllı cihazları daha fazla kullandıkları göz önünde bulundurulduğunda bu durumun akademik başarılarını olumsuz

yönde etkilemesi kaçınılmaz bir sonuçtur.

Kaynaklar

1. Kaplan Akıllı G, Gezgin DM. Üniversite Öğrencilerinin Nomofobi Düzeyleri ile Farklı Davranış Örüntülerinin Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg [İnternet]. 2016;1(40):51–69. Available from: <http://dergipark.ulak-bim.gov.tr/maeuefd/article/view/5000200446>
2. Hoşgör H, Tandoğan Ö. Nomofobinin Günlük Akıllı Telefon Kullanım Süresi ve Okul Başarısı Üzerindeki Etkisi. Akad Sos Araştırmalar Derg. 2017;46(May):573–95.
3. Melek S. Akıllı Telefon Bağımlılığının Öznel Mutluluk Düzeyine Etkisinin Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi. Sak Üniversitesi Eğitim Bilim Enstitüsü Eğitim Bilim Anabilim Dalı Eğitimde Psikolojik Hizmetler Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. 2016;
4. Tossell C, Kortum P, Shepard C, Rahmati A, Zhong L. Exploring Smartphone Addiction: Insights from Long-Term Telemetric Behavioral Measures. Int J Interact Mob Technol. 2015;9(2):37–43.
5. Yılmaz G, Şar AH, Civan S. Ergenlerde Mobil Telefon Bağımlılığı ile Sosyal Kaygı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Online J Technol Addict Cyberbullying. 2015;2(2):20–37.
6. Cheever NA, Rosen LD, Carrier LM, Chavez A. Out of sight is not out of mind: The impact of restricting wireless mobile device use on anxiety levels among low, moderate and high users. Comput Human Behav [İnternet]. 2014;37:290–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chb.2014.05.002>
7. Levitas D. Always Connected: How Smartphones And Social Keep Us Engaged. Int Data Corp. 2013;
8. Türkiye İstatistik Kurumu. Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması, 2016 [İnternet]. 2017 [cited 2017 Oct 25]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=24862>
9. Pew Center Research. Smartphone Ownership and Internet Usage Continues to Climb in Emerging Economies [İnternet]. 2016 [cited 2017 Oct 27]. Available from: <http://www.pewglobal.org/2016/02/22/smartphone-ownership-and-internet-usage-continues-to-climb-in-emerging-economies/>
10. Özkan Ö. İnternet Kullanımıyla İlgili Değişkenlerin Cinsiyet, Kişilik Özellikleri, Yaşam Doymumu ve Bağlanma Stilleri Açısından İncelenmesi. Ankara Üni Sos Bilim

- Enstitüsü Psikol Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara. 2013;
11. Aksoy V. İnternet Bağımlılığı ve Sosyal Ağ Kullanım Düzeylerinin Fen Lisesi Öğrencilerinin Demografik Özelliklerine Göre Değişimi ve Akademik Başarılarına Etkisi. *Akad Sos Araştırmalar Derg.* 2015;3(19):365–83.
 12. Yengin DA. Sosyal Medya ve Akıllı Mobil Teknoloji: Akıllı Sosyal Yaşamlar. *Turkish Online J Des Art Commun.* 2016;6(2):105–13.
 13. Demir Ö, Seferoğlu SS. Bilgi Okuryazarlığı, İnternet Bağımlılığı, Sanal Aylaklık ve Çeşitli Diğer Değişkenlerin Sanal Zorbalık ile İlişkinin İncelenmesi. 2016;3(1):1–26.
 14. Roberts JA, Yaya LHP, Manolis C. The invisible addiction: Cell-phone activities and addiction among male and female college students. *J Behav Addict [Internet].* 2014;3(4):254–65. Available from: <http://www.akademai.com/doi/abs/10.1556/JBA.3.2014.015>
 15. Erdem H, Türen U, Kalkın G. Mobil Telefon Yoksunluğu Korkusu (Nomofobi) Yayılımı: Türkiye’den Üniversite Öğrencileri ve Kamu Çalışanları Örneklemini. *Bilişim Teknol Derg.* 2017;10(1):1–12.
 16. Polat R. Dijital Hastalık Olarak Nomofobi. *Yeni Medya Elektron Dergi.* 2017;1(2):164–72.
 17. Erdem H, Kalkın G, Türen U, Deniz M. Üniversite Öğrencilerinde Mobil Telefon Yoksunluğu Korkusunun (Nomofobi) Akademik Başarıya Etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilim Fakültesi Derg [Internet].* 2016;21(3):923–36. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=118714191&lang=es&site=ehost-live>
 18. Sánchez-Martínez M, Otero A. Factors Associated with Cell Phone Use in Adolescents in the Community of Madrid (Spain). *CyberPsychology Behav [Internet].* 2009;12(2):131–7. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/cpb.2008.0164>
 19. Talan T, Korkmaz A, Gezer M. Üniversite Öğrencilerinin Mobil Telefon Bağımlılık Düzeylerinin İncelenmesi Üzerine... *Uluslararası Çağdaş Eğitim Araştırmaları Kongresi.* 2016;424–34.
 20. Örücü E, Yıldız H. İşyerinde Kişisel İnternet ve Teknoloji Kullanımı: Sanal Kaytarma. *Ege Akad Bakış.* 2014;14(1):99–114.
 21. Köse S, Oral L, Türesin H. İş Yaşamında Sosyal Kolaylaştırma Kavramı ve Sanal Kaytarma ile İlişkisi: Araştırma Görevlileri Üzerinde Bir Araştırma. *Sos ve Beşeri Bilim Derg.* 2012;4(1):287–95.
 22. BBC. Akıllı telefon kullanıcılarına yerde trafik lambası [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 31]. Available from: http://www.bbc.com/turkce/haberler/2016/04/160428_akilli_telefon_yerde_trafik_isigi
 23. King ALS, Valença AM, Silva ACO, Baczynski T, Carvalho MR, Nardi AE. Nomophobia: Dependency on virtual environments or social phobia? *Comput Human Behav [Internet].* 2013;29(1):140–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chb.2012.07.025>
 24. Bragazzi NL, Puente G Del. A proposal for including nomophobia in the new DSM-V. *Psychol Res Behav Manag [Internet].* 2014;7:155–60. Available from: <http://www.dovepress.com/permissions.php>
 25. Dailymail. Nomophobia is the fear of being out of mobile phone contact - and it's the plague of our 24/7 age [Internet]. 2008 [cited 2017 Nov 22]. Available from: <http://www.dailymail.co.uk/news/article-550610/Nomophobia-fear-mobile-phone-contact--plague-24-7-age.html>
 26. S AK, Bhavani U, Maragatham RS. NOMOPHOBIA – An Insight into Its Psychological Aspects in India. *Int J Indian Psychol.* 2017;4(2):5–15.
 27. Nikhita CS, Jadhav PR, Ajinkya S. Prevalence of mobile phone dependence in secondary school adolescents. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(11):VC06-VC09.
 28. Yıldırım Ç, Sumuer E, Adnan M, Yıldırım S. A growing fear: Prevalence of nomophobia among Turkish college students. *Inf Dev.* 2016;32(5).
 29. Gökler ME, Aydın R, Ünal E, Metintaş S. Sosyal Ortamlarda Gelişmeleri Kaçırma Korkusu Ölçeğinin Türkçe Sürümünün Geçerlilik ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatr Derg.* 2016;17:53–9.
 30. Fox J, Moreland JJ. The dark side of social networking sites: An exploration of the relational and psychological stressors associated with Facebook use and affordances. *Comput Human Behav [Internet].* 2015;45:168–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chb.2014.11.083>
 31. Przybylski AK, Murayama K, Dehaan CR, Gladwell V. Motivational, emotional, and behavioral correlates of fear of missing out. *Comput Human Behav [Internet].* 2013;29(4):1841–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chb.2013.02.014>
 32. Dossey L. FOMO, digital dementia, and our dangerous experiment. *Explor J Sci Heal [Internet].* 2014;10(2):69–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.explore.2013.12.008>
 33. We Are Social. Digital in 2017 Global Overview [Inter-

net]. 2017 [cited 2017 Nov 30]. Available from: <https://wearesocial.com/special-reports/digital-in-2017-global-overview>

34. Güney B. Dijital Bağımlılığın Dijital Kültüre Dönüşmesi: Netlessfobi. Yeni Medya Elektronik Dergi. 2017;1(2):207–13.
35. Öztürk UC. Bağlantıda Kalmak ya da Kalmamak İşte Tüm Korku Bu: İnternetsiz Kalma Korkusu ve Örgütsel Yansımaları. Uluslararası Sos Araştırma Derg [Internet]. 2015;8(37):1307–9581. Available from: http://www.sosyalarastirmalar.com/cilt8/sayi37_pdf/4sosyoloji_psikoloji_felsefe/ozturk_umutcan.pdf

Diş Hekimliğinde Güvenli Lazer Kullanımı

Safe Laser Use in Dentistry: A Review

* Berk ÇELİKKOL
** Necdet ERDİLEK

* Uşak Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

** Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı

Öz

Lazer teknolojisi, diş hekimliğine kanamasız cerrahi işlem, anestezi gereksiniminin azalması, minimal post-op ağrı, dezenfeksiyon gibi avantajlar sunmaktadır. Lazerlerin bu avantajlarından dolayı diş hekimliğinde sık kullanılması ile birlikte lazer güvenliği de önem kazanmıştır. Kullanım sırasında oküler tehlikeler, doku yaralanması, uygulama sırasında açığa çıkan buharın solunması, yangın ve patlama gibi tehlikeler mevcuttur. Lazerlerin güvenli kullanımı, lazer kazalarına bağlı yaralanmaların en aza indirilmesi için sağlık çalışanları tarafından dikkat edilmesi gereken önlemlerle mümkündür. Bu derlemede, diş hekimliğinde lazer kullanımı ile ilgili riskler araştırılmış ve lazer yaralanmalarının önlenmesi için klinikte uygulanabilecek bazı lazer güvenlik protokolleri ve önlemleri anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Dental lazer, lazer güvenliği, lazer tehlikeleri

Abstract

Laser technology offers some advantages such as non-bleeding surgical procedure, reduction of need for anesthesia, minimal post-op pain, disinfection. Because of frequent use of lasers in dentistry, laser safety has become more important. There are some hazards during use of dental lasers such as ocular hazards, tissue injury, inhalation of vapor during application, fire and explosion. The safe use of lasers is possible with the precautions that must be taken by healthcare professionals in order to minimize the damage caused by laser accidents. In this review, the risks associated with laser use in dentistry have been investigated and some laser safety protocols and precautions have been described that can be clinically applied to prevent laser injuries.

Keywords: Dental laser, laser safety, laser hazards

Giriş

Işık yüzyıllardır tedavi edici bir unsur olarak kullanılmaktadır. Işığın çeşitli patolojileri tedavi etmek için kullanılması "fototerapi" olarak adlandırılmaktadır (1). Işığın yoğunlaştırılmış bir hali olan lazerler, teknolojinin hızla ilerlemesi ile fototerapinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Diş hekimliğinde ise cerrahi işlemlerde kesi yapmak için, endodontide ve periodontolojide dezenfeksiyon için, restoratif tedavilerde mine ve dentini selektif kaldırabilmek için, yara iyileşmelerinde ve ağrılı vakalarda biyostimulasyon yapmak için kullanılır.

Yazışma Adresi:

Berk ÇELİKKOL
Cumhuriyet Mahallesi Kolej
Sokak No:3 Uşak Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Merkez/UŞAK
Tel: 05414410422 / 02762212231
Email: berk.celikkol@usak.edu.tr

maktadır. Tabi ki ışığın bu yoğunlaştırılmış hali doğru kullanıldığında hekimlere avantajlar sunarken, lazer ışığının yanlış kullanımı çeşitli yaralanmalara neden olabilmektedir (2,3).

Lazerlerin diş hekimliği alanında güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için sağlık hizmeti sağlayıcılarının, eğitici kurumların ve ticari sektörün bilinçli ve iş birliği içinde çalışmalarını sürdürmesi gerekmektedir. Bu nedenle, diş hekimliğinde lazerlerin güvenli bir şekilde kullanılması, diş hekimlerinin, akademisyenlerin, üreticilerin ve bilim insanlarının sorumluluğu altındadır. Pratik uygulamanın tasarımı ve geliştirilmesi için tüm unsurların bir rolü bulunmaktadır (4).

Dental lazerlerin bilinçsiz kullanımı endişe uyandıran noktalardan biridir. Lazer güvenliği, yalnızca lazerin nasıl kullanıldığına ilişkin olası riskler ve tehlikeler hakkında farkındalığı değil, aynı zamanda bakım standartlarının tanımlanmasını ve güvenlik kontrol önlemlerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını da içermektedir (5).

Diş hekimliği alanında farklı işlemler için farklı lazer dalga boyları kullanılmaktadır. Ayrıca bilgisayar yazılımlarındaki gelişmeler ile bu farklı lazer dalga boylarının kullanımındaki atım uzunluğu ve atımlar arasındaki bekleme süreleri istenildiği gibi ayarlanabilmekte ve tüm bu gelişmeler bu alana ilgiyi arttırmaktadır (6). Diyot lazerler, Neodimium:YAG (Nd: YAG) lazerler ve Karbon Dioksit Lazer (CO₂) Sınıf 4, yüksek güçlü lazerler olarak kabul edilir. Bu lazerlerin, göz ve deriye zarar verme tehlikesi bulunmaktadır ve bu lazerler ile çalışırken gerekli önlemlerin alınması gerekir. Lazer güvenliğine ilişkin yürürlükte birçok yönetmelik ve standart bulunmasına rağmen ABD'de yıllık olarak ortalama 35 lazer yaralanması meydana gelmektedir (7). Diş hekimliği personelinin eğitim ve deneyim düzeyi genellikle lazerli uygulamalarda görev alan cerrahi hemşire veya hastane lazer güvenlik personeline kıyasla çok daha azdır (8). Bu derleme makalesinin amacı, diş hekimliğinde lazer uygulamalarında, hastaların ve diş hekimlerinin karşılaştığı tehlikeleri sıralamak ve oluşabilecek yaralanmalar için önlemleri literatürden derlemektir.

Lazer Tehlike Sınıflandırması

Oküler yaralanmalar, doku hasarları, solunum tehlikeleri, yangın ve patlama, elektrik şoku, diş hekimliği klinik uygulamaları içerisinde karşılaşılabilecek tehli-

kelerin türleri olarak gruplandırılabilir.

Tablo 1

Amerikan Ulusal Standart Ens. (ANSI) standartlarına göre lazer tehlike sınıflandırması

Sınıf	Tanım
I	Bakılması güvenli olan düşük güçlü lazerler
Ila	Yalnızca doğrudan 1000 sn'den daha uzun süre bakıldığında tehlikeli olabilecek düşük güçlü görünür lazerler
II	0,25 sn'den daha uzun süre bakıldığında tehlikeli olabilecek düşük güçlü görünür lazerler
IIla	0,25 sn'den daha kısa süre büyütücü optikler olmadan bakıldığında normal şartlarda tehlikeli olmayan orta güçlü lazerler veya sistemler
IIlb	Doğrudan bakıldığında tehlikeli olabilecek (maksimum 0,5 W) orta güçlü lazerler
IV	Oküler, deri ve yanık tehlikesi oluşturan yüksek güçlü lazerler (0,5 W ve üzeri)

1. Oküler Tehlikeler

Göze nüfuz eden ışınının yaklaşık %95'i retinanın ve koroid tabakasının pigmentli epitel dokusu tarafından absorbe edilir. Kalıcı körlüğe neden olan tedavisi bulunmayan retina yanıkları lazer ışınlarının bir saniyeden daha kısa bir süre içinde ısı enerjisine dönüştürülmesi ile ortaya çıkabilir. Lazer yayılımı sonucunda gözün çeşitli bölümlerinde yaralanmalar meydana gelebilir. Yaralanmanın oluşacağı tabaka gözün belirli bir bölümü tarafından çeşitli dalga boylarındaki lazer ışınlarından hangisinin emileceğine bağlı olarak gözde ilk olarak retinal ya da korneal bir yanık oluşabilir. Görünür ve yakın kızılötesi spektral bölgede emisyonlarla retinal hasar oluşması mümkündür. Düşük yoğunluklu ışınlar bile mercek ve korneaya odaklama etkisi nedeniyle hasara neden olabilir. Sklera, göz sıvısı veya katarakt gibi diğer olası oküler yaralanmalar çeşitli dalga boyları nedeniyle oluşabilir (9). Gözde oluşabilecek olası yaralanma, lazerin doğrudan yayılması veya ayna gibi yansıtıcı özelliği bulunan yüzeylerden gelen ışınlar ile oluşabilir. Işığı yansıtılabilen dental aletlerin kullanılması hem operatör hem de hasta için doku hasarı tehlikesine neden olabilir. Lazer tedavisi sırasında karbonlu veya yansı-

tıcı özelliği bulunmayan aletlerin kullanılması önerilmektedir (10).

2. Doku Hasarı

Deri ve diğer dokularda (ağız dokusu) lazer indüklü hasar, radyan enerjisinin doku proteinleriyle termal etkileşime girmesi nedeniyle meydana gelir. Normal vücut sıcaklığı değerinin (37°C) 21°C üzerine ulaşan sıcaklık artışları, hücresel enzimlerin ve yapısal proteinlerin denatürasyonu ile hücre yıkımı oluşturabilir ve bu durum temel metabolik işlevlerin bozulmasına neden olabilir (9). Histolojik olarak absorbe edilmiş radyan enerjisinin termal etkisi 400 nm'nin üzerindeki dalga boylarında termal koagülasyon nekrozu olarak ortaya çıkar. Diğer termal olmayan doku etkileşimlerinin fotokimyasal ve foto akustik mekanizmalar yoluyla yaralanmaya neden olduğu düşünülmektedir. Bu etkileşimler çok yumuşak tekil veya tekrarlayan darbelerle oluşur. Şu ana kadar henüz lazer kökenli kanser oluşumu hakkında bir rapor gelmemesine rağmen, mutajenik değişiklik meydana gelme olasılığı sorgulanmıştır (...). Nd:YAG sürekli dalga lazeri gibi belirli dalga boylarının penetrasyonu nedeniyle daha derin dokularda hasar meydana gelme olasılığı klinik olarak önemlidir. Bu tür bir lazere düşük güç yoğunluğunda uzun süre maruz kalınması durumunda, doku yüzeyinde belirgin olmayabilecek aşırı termal nekroz meydana gelebilir (11).

3. Solunum/Ortam Tehlikeleri

Lazer enerjisine maruz kalma sırasında operasyon alanından yayılan duman veya buhar şeklindeki lazer gazı kaygı verici bir unsurdur. Tomita ve arkadaşları 1981 yılında CO₂ lazer gazının hayvan modellerinin solunum sistemleri üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermiştir (4). Havadaki kirletici gazlar havalandırma, tahliye veya diğer solunum koruma yöntemleriyle kontrol altına alınabilir. Ağız boşluğunda veya solunum yolunun yakınında uygulanan lazer operasyonlarında hastanın korunması için yeterli gaz tahliyesi bulunması gerekmektedir (4). Lazer ile tedavi, genel anestezi altında uygulandığında anestezi gazları ve endotrakeal tüplere ilişkin tehlikeler ortaya çıkar. CO₂ lazerinin termal etkileri yanıcı gazların tutuşmasına neden olabilir. Tüp plastik ise tutuşabilir, kauçuk ise eriyebilir. Metalden yapılmış veya lazere karşı dayanıklı silikonla kaplanmış özel tasarım endotrakeal tüpler kullanarak bu tür tehlikelerden uzak durulabilir (9). Doku buharlaştığında oluşan lazer gazının bulaşıcı

olarak nitelendirilmesi gereklidir. Lazer gazının çekilmesi ve tahliye edilmesi için uygun bir tahliye sisteminin kullanılması son derece önemlidir (9).

4. Yanma Tehlikeleri

Yanıcı maddelerin bulunduğu ortamlarda lazer başka büyük tehlikelere yol açabilir. Dental operasyon ortamında kullanılan yanıcı katılar, sıvılar ve gazlar lazer ışınlarına maruz kaldığında kolayca tutuşabilir. Yanıcı maddelerin tutuşması sonucu açığa çıkan zehirli dumanlar ek bir tehlike oluşturmaktadır (12). Bu nedenle kolayca tutuşmayan maddelerin kullanılması ve diğer gerekli önlemlerin alınması önerilmektedir. Dental tedavi ortamlarında yaygın olarak kullanılan yanıcı maddelerden bazıları şunlardır (13):

- Katı maddeler: Kıyafetler, kağıt ürünleri, plastik materyaller
- Sıvı maddeler: Etanol, aseton, metilmetakrilat, çözücüler
- Gazlar: Oksijen, azot oksit, genel anestezi maddeleri, aromatik gazlar

5. Elektrik Tehlikeleri

Cerrahi lazerlerden genellikle çok yüksek akım geçer ve yüksek voltaj güç kaynakları kullanılır. Lazerlerin neden olabileceği elektrik tehlikeleri şok, yangın veya patlama tehlikeleri olarak gruplandırılabilir. Güvenli lazer sistemlerinin tasarımı ve üretimi için biyomedikal ve elektrik mühendisleri tarafından yoğun çalışmalar gerçekleştirilmiştir. İzole devre, topraklama ve yüksek voltajlı elektrikli bileşenlerinin muhafazası çoğu durumda elektrik yaralanmalara karşı yeterli derecede koruma sağlar (4).

Lazer Tehlike Kontrol Önlemleri

Amerikan Ulusal Standart Enstitüsü standartlarına göre diş hekimliğinde güvenli lazerlerin kullanılması hususunda hastaların ve personelin lazer ışınlarına maruz kalma olasılığının azaltılması gerekmektedir (14). Bunun için alınacak önlemler, mühendislik kontrolleri, kişisel koruma ekipmanı, idari ve işleme ilgili kontroller ve ortam kontrolleri olarak sıralanabilir.

1. Mühendislik Kontrolleri

Uluslararası olarak kabul edilen yönetmeliklerle lazer cihazları (özellikle de Sınıf IIIB ve IV hariç) dahili güvenlik özelliklerine sahiptir. Bu yönetmelikler yetkisiz

kullanımı engellemek ve lazer uygulamalarına katılan kişileri korumak için tasarlanmıştır. Mühendislik kontrolleri üretici tarafından düzenlenir ve mümkün oldukça idari kontroller yerine mühendislik kontrolleri tercih edilir. Güvenlik özellikleri şu şekildedir (15):

- Dahili makinelere yetkisiz erişimi önlemek için kilitli ünite panelleri
- Kazaya neden olabilecek uygulamaları önlemek için korumalı ayak şalterleri
- Gecikmeli yanıt veren ayak pedalları
- Tekerekli ise kilitlenebilir tekerlekler
- Uzaktan bağlantılı kilitler
- Doğru iletim sistemi bağlanana kadar lazer emisyonunu önlemek için emisyon bağlantı noktası kapakları
- Yetkili personel bulunmadığı durumlarda lazerin kullanımını önlemek için anahtar veya parola korumaları
- Doğru iletim sistemi bağlanana kadar lazer emisyonunu önlemek için emisyon bağlantı noktası kapakları
- Görünür acil durdurma anahtarları
- Emisyon parametrelerinin doğru bir şekilde ayarlandığından emin olmak için kontrol panelleri ve ekranları
- Lazer yazılım tanılama araçları ve hata mesajları
- Özel lazer bekleme ve lazer emisyon modları
- Bekleme modunda çalışmayan, hazır modda çalışan yazılımlar
- Operasyon sırasında lazerin etkin olduğunu gösteren duyulabilir ses
- Lazerin bekleme modunda veya kullanımda olduğunu gösteren görünür lazer işaretleri.

2. Kişisel Koruma Ekipmanı

Hastanın kendisi dâhil dental tedavi odasındaki tüm kişilerin gerekli göz koruma ekipmanı kullanması gerekmektedir. Koruyucu ekipmanı seçerken birkaç etkenin göz önünde bulundurulması gerekir. Etkenler aşağıdaki gibidir (14):

1. Lazer emisyonunun dalga boyu
2. Kişinin maruz kalabileceği maksimum lazer ışını sınırlaması
3. Emici ortamın veya filtrenin bozunması
4. Göz koruyucusunun optik yoğunluğu
5. Radyan maruz kalma sınırlaması
6. Düzeltici lens gereksinimi
7. Çoklu dalga boyu gereksinimleri
8. Periferik görüş kısıtlaması
9. Rahat kullanım ve uyumluluk

Lazer göz koruma ekipmanı seçilirken, optik yoğunluk göz önünde bulundurulması gereken en önemli et-

kenlerden biridir. Lazer ışınlarını zayıflatıcı özelliğinin, gözün maruz kalacağı ışın düzeyini güvenli seviyeye indirmesi gerekmektedir. Gözü lazere karşı koruyan ekipman lazer ışınının doğrudan göze gelmesi durumunda yeterli düzeyde koruma sağlamak üzere tasarlanmıştır. Koruyucu ekipmanın SI 1992/2966 (HMSO 1992) Çalışma Yönetmelikleri'ne Kişisel Koruma Ekipmanı ve BS EN 207:2009 (BSI 2010) İngiliz Standardı'na uygun olması gerekmektedir (16).

3. İdari ve Prosedürle İlgili Kontroller

Dental prosedür sırasında genel anestezi uygulanırsa standart PVC entübasyon tüpünün yerine kırmızı bir kauçuk veya silastik tüp kullanılmalıdır. Daha fazla koruma sağlaması için tüp 8 ile 10 cm boyutlarında alüminyum bant ile sarılabilir. Diğer dokulara da zarar verebileceği için yüksek derecede yansıtıcı aletlerden ve bu aletlerin yansıtıcı yüzeylerinden uzak durulması gerekmektedir (9). Diş etrafındaki yumuşak dokuya lazer uygularken etkin bir kalkan görevi görmesi için dişeti oluşuna periost elevatörü yerleştirilebilir (17).

Çoğu uygulamada daha yüksek ve daha hızlı zaman ayarlarını kullanmadan önce düşük zaman ayarlarını kullanmak önerilir. Tedavi amaçlı kullanılmadığında veya kullanımlar arasında uzun duraklamalar bırakıldığında lazer ışınının yanlılıkla etkinleştirilmesini önlemek için ünitenin bekleme moduna geçirilmesi gerekmektedir. Çoğu üretici lazer ışınlarının yanlılıkla etkin hale gelmesini önlemek için bir örtü veya metal bir başlık tedarik eder. Ayak şalterinin operasyon sırasında sıkışmaması için operasyondan önce temizlenmesi ve kontrol edilmesi gerekmektedir. Gerekli kontrol önlemlerini belirleyerek ve uygulayarak çoğu lazer kazası ve yaralanması önlenebilir (10).

4. Ortam Kontrolleri

Ortam tehlikeleri değerlendirilirken lazer uygulama alanında uygulamaya özel olarak uygun önlemleri oluşturmak için dikkate alınması gereken üç temel özellik bulunmaktadır (10). Bu önlemlere şunlar dahildir:

a) Lazerin kullanıldığı fiziksel ortam. Lazer kullanımı, sınırlı erişime sahip kontrollü alanlarla sınırlandırılmalıdır. Tedavi sırasında ortamda bulunan diğer kişilerin yanlılıkla lazer ışınlarına maruz kalmasını önlemek için koruyucu lazer perdelerinin kullanımı gerekmektedir. Ayrıca, kapılar açıldığında lazer ışınlarının etkin-

leştirilmesini önleyen emniyet mekanizması lazer prosedürü sırasında odaya giren kişilerin yanlışlıkla lazer ışınlarına maruz kalmasını önlemeye yardımcı olur. Operasyonun gerçekleştirildiği alanın tüm girişlerinde "Tehlike" ve "Lazer Işını" uyarılarını içeren çıkarılabilir uyarı işaretlerinin bulunması gerekmektedir. Lazer ışığının diğer dokulara yansımaları önlemek için yüksek derecede yansıtıcı özelliğe sahip aletler ve yüzeylerin kullanılmaması gerekir. (18,19).

b) Lazer ışını çıkışı ve dağıtım mekanizmasından çıkan lazer ışınlarına doğrudan maruz kalınarak oluşabilecek yaralanma olasılığı. Lazer ünitesiyle operasyon sırasında elektrik tehlikelerinden uzak durmak için operasyonun bulunduğu odanın zemininin kuru olması gerekmektedir. Lazer enerjisi ısı ortaya çıkardığı için operasyonun gerçekleştirildiği ortamda yanıcı veya patlayıcı sıvı ve gazların bulunmamasına dikkat edilmelidir. Yanlışlıkla lazer ışınlarına maruz kalarak yanık oluşma olasılığını azaltmak için cerrahi örtü ve gazlı bez gibi yanıcı malzemeler steril salin solüsyonu ile ıslatılabilir (18).

c) Kişilerin lazer güvenliği konusunda eğitim ve bilgi düzeyi. Diğer uzmanlık alanlarında olduğu gibi tüm personelin diş hekimliğinde lazer kullanımında güvenlik konusunda objektif ve geçerliliği kabul edilen bir eğitime tabi tutulması gerekmektedir (20). Amerikan Ulusal Standart Enstitüsü Z136.1 standardına göre işverenin sahip olduğu ve/veya kullandığı lazerlerin güvenli kullanımında temel sorumluluk yönetime (işveren) aittir (15). Üç ana eğitim programı türü bulunmaktadır:

- Lazer Güvenlik Bilinci
- Lazer Güvenlik Bilgi Yenileme
- Lazer Güvenlik Güncellemesi

Lazer Güvenlik Görevlisi (LSO) ve Lazer Koruma Danışmanı'nın (LPA) Rolü

Lazer Güvenlik Görevlisi, tüm uygulamalarda güvenlik planının uygulanmasını ve uygulamanın tüm üyelerce takip edilmesini sağlamak için dental uygulamada görev alan uygun şekilde yetiştirilmiş bir yetkilidir (19). Lazer Koruma Danışmanı genelde personele nominal oküler tehlike mesafesi ve gerekli koruyucu cihazlarla ilgili tavsiyelerde bulunur. Sınıf III ve IV lazerlerin kullanıldığı tüm uygulamalarda bu iki personelin de hazır bulunması gerekmektedir. Bu iki personel önlem planında son derece önemli bir konuma sahiptir (8).

Sonuç ve Öneriler

Dental lazerler, diş hekimliği uygulamalarında daha az invaziv, kanamasız ve ağrısız tedaviler gibi avantajlar sağlar. Lazer tedavisinin avantajları olmasına rağmen, kullanım sırasında emniyetin öncelikli olması gerekir. Tüm çalışanların güvenlik gereksinimlerine uygun şekilde eğitilmesi gerekmektedir. Operasyonun gerçekleştirileceği ortama ilişkin lazer güvenlik planı oluşturulurken, Amerikan Ulusal Standart Enstitüsü tarafından yürürlüğe konulan lazer ile ilgili standartlara diş hekimi ve yardımcı personel tarafından uyulması gerekmektedir. Doğru prosedürün uygulanması lazer kullanımında oluşabilecek birçok sorunun önüne geçilmesine yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Daniell MD, Hill JS. A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg*. 1991;61(5):340–8.
2. Coluzzi D. Fundamentals of lasers in dentistry: Basic science, tissue interaction, and instrumentation. *J Laser Dent*. 2008; 16: 4–10.
3. George R. Laser in Dentistry: Review. *Int J Dent Clin*. 2009;1(1):10–3.
4. Miserendino L, Pick RM. Lasers in dentistry. *Quintessence Pub*. 1995; 341 p.
5. Pradeep S, Anitha S, Ravi S, Shivalinga B, Jyothikiran H. Dental lasers: A review of safety essentials. *Int J Orthod Rehabil*. 2016;7(3):112.
6. Wigdor HA, Walsh JT, Featherstone JD, Visuri SR, Fried D, Waldvogel JL. Lasers in dentistry. *Lasers Surg Med*. 1995;16(2):103–33.
7. Sweeney C. Laser safety in dentistry. *Gen Dent*. 56(7):653-9-1, 767.
8. Parker S. Laser regulation and safety in general dental practice. *Br Dent J*. 2007;202(9):523–32.
9. Neiburger EJ, Miserendino L. Laser reflectance: Hazard in the dental operator. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;66(6):659–61.
10. Laser Institute of America. *Laser Safety Manual*. 2005.
11. Pick RM, Colvard MD. Current status of lasers in soft tissue dental surgery. *J Periodontol*. 1993;64(7):589–602.
12. Davis RK, Simpson GT. Safety with the carbon dioxide laser. *Otolaryngol Clin North Am*. 1983;16(4):801–13.
13. Lim RY, Kenney CL. Precaution and safety in carbon dioxide laser surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;95(2):239–41.

14. Miserendino LJ, Abt E, Harris D, Wigdor H. Recommendations for safe and appropriate use of lasers in dentistry in face of rising concerns. *J Laser Appl.* 1992;4(3):16–7.
15. American National Standards Institute, Laser Institute of America., American National Standards Institute. American National Standard for Safe Use of Lasers. p.255.
16. Mary S. Laser safety: practical measures and latest legislative requirements. *J Perioper Pract.* 2011;21(9):299–303.
17. Schuller DE. Use of the laser in the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990;23(1):31–42.
18. Andersen K. Safe use of lasers in the operating room-what perioperative nurses should know. *AORN J.* 2004;79(1):171–88.
19. Rice JH. Laser safety officer: a vital role for dental assistants. *Dent Assist.* 2005; 74(1):26–7.
20. Szymańska J. Work-related vision hazards in the dental office. *Ann Agric Environ Med.* 2000;7(1):1–4.

Probiyotik Kaynaklı, Muhtemel Prebiyotik Özelliğe Sahip Ekzopolisakkarit (EPS)'lerin Biyolojik ve Fonksiyonel Özellikleri

Biological and Functional Properties of Possible Prebiotic Properties of Exopolysaccharides (EPSs) from Probiotics

Öz

* Ümmügülsüm TÜKENMEZ
Belma ASLIM

* Gazi Üniversitesi Fen
Fakültesi Biyoloji Anabilim
Dalı, Ankara Türkiye

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, ekzopolisakkaritlerin (EPS) ve bunların türevi olan oligosakkaritlerin endüstriyel olarak farklı alanlarda kullanılabilme potansiyelini açığa çıkarmıştır. Farklı laktik asit bakterileri (LAB) tarafından üretilen EPS'lerin monomer kompozisyonu, molekül ağırlığı ve bağ yapısı gibi yapısal özellikleri, EPS'lerin teknolojik uygulamaları ve biyolojik aktivitelerini etkileyebilmektedir. Literatürlerde, LAB'lar tarafından üretilen EPS'lerin sağlığa faydalı etkileri belirtilmiş ve çeşitli EPS'lerin prebiyotik ve antioksidan özelliğe sahip olabileceği gösterilmiştir. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların doza bağlı olarak toksisite gösterdiği ve güçlü yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla kanserin tedavisinde etkili ve toksik olmayan veya daha az toksik olan anti-kanser ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. LAB'lar gibi güvenilir ve doğal kaynaklardan elde edilen EPS'lerin anti-kanser etkisi ile ilgili çalışmalar artarak devam etmektedir. Dolayısıyla, EPS'lerin sentetik anti-kanser ajanlarına göre daha iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede, LAB'lardan elde edilen EPS'lerin yapısal karakterizasyonu ile biyolojik ve fonksiyonel özellikleri vurgulanarak anti-kanser etkinlikleri belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anti-kanser, antioksidan, ekzopolisakkarit, laktik asit bakterileri, prebiyotik, probiyotik.

Abstract

Recent studies have revealed the potential of exopolysaccharides (EPS) and their oligosaccharide derivatives for being utilized in various industrial areas. Structural properties of EPSs produced by different lactic acid bacteria (LAB), such as their monomer compositions, molecular weights, and bond structures, may influence their technological applications and biological activities. Studies have indicated that LAB-derived EPSs have beneficial health effects and that various EPSs may have a prebiotic and antioxidant properties. It is already known that drugs used for cancer therapy exert dose-dependent toxicity and cause potent side effects. Hence, there is a need for developing potent but not toxic or less toxic anti-cancer agents. An increasing number of studies have been conducted on the anti-cancer effects of EPSs obtained from reliable and natural sources, such as LABs. Therefore, EPSs are consi-

Yazışma Adresi:

Ümmügülsüm TÜKENMEZ
Gazi Üniversitesi Biyoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye
Tel: 0312 202 12 07
Fax: 0312 212 22 79
Email: utukenmez@gazi.edu.tr

dered to be a better alternative to synthetic anti-cancer agents. This review discusses the structural characterization and biological and functional properties of LAB-derived EPSs and their anti-cancer effects.

Keywords: Anti-cancer, antioxidant, exopolysaccharide, lactic acid bacteria, prebiotic, probiotic.

1. Giriş

Probiyotikler, yeterli miktarda alındıklarında konak sağlığına faydalı etkiler gösteren canlı gıda katkıları olarak tanımlanmaktadır ^(1,2). Laktik asit bakterileri (LAB), LAB dışındaki bazı bakteriler ve bazı mayalar bağırsaklara ulaşana kadar canlı kalabildikleri ve konak sağlığına faydalı etkiler sağladıkları için probiyotik olarak kabul edilmektedirler. LAB, insan gastrointestinal sistemi üzerine faydalı etkileri olduğu bilinen en önemli probiyotiklerdir ⁽³⁾.

LAB, genellikle güvenli mikroorganizmalar olarak kabul edilmektedir ve aynı zamanda sağlık riski olmaksızın geniş çeşitlilikte ekzopolisakkaritler (EPS) üretme yeteneğine sahiptirler ⁽⁴⁾. LAB'dan elde edilen EPS'ler sadece fermente ürünlerin teoloji, tekstür, ağızdaki his ve tadın oluşmasında değil, aynı zamanda anti-tümör, anti-ülser, antioksidan, kolesterol düşürücü ve immün-stimüle edici aktivitelere de sahip olduğu belirtilmiştir ⁽⁵⁻⁷⁾. Ayrıca, EPS'lerin kurumaya, fagositoza, protozoa tarafından predasyona, faj ataklarına, antibiyotikler veya toksik bileşenlere ve ozmotik stres gibi çeşitli faktörlere karşı koruyucu fonksiyonlara da sahip olabileceği bildirilmiştir. EPS'lerin hücre tanıma, yüzeylere yapışma ve çeşitli ekosistemlere kolonizasyonu kolaylaştırıcı etkiye sahip olduğu ve biyofilm oluşumunda rolü olduğu da bildirilmiştir ^(8,9). EPS'ler şeker monomerleri ve oligosakkaritlerin bir kaynağı olarak da kullanılabilir ⁽¹⁰⁾. LAB, çeşitli fonksiyonel oligosakkaritler de üretelebilmektedir. Bu oligosakkaritlerin, prebiyotik, gıda destekleri, tatlandırıcılar, nemlendiriciler, kolon kanserine karşı ilaç, bağışıklık uyarıcı etki gibi geniş çapta endüstriyel uygulamalara sahip olduğu belirtilmiştir ⁽¹¹⁾.

Kanser, kontrolsüz bölünebilme özelliği göstererek bölünen hücrelerin sayısında giderek artışa neden olan anormal tip bir doku büyümesidir ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Kanser, dünyada birçok ülkede halk arasında görülen hastalıkların en yaygın gruplarından biridir ⁽¹⁵⁾. Günümüzde, kemoterapi uygulamasında kullanılan anti-kanser ajanlar güçlü bir etkinliğe sahip olmakla birlikte, mide bulantısı, kusma ve yorgunluk gibi rahatsızlıklar ne-

deniyle hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. Ayrıca, bu ajanların güvenliği ve yan etkileri konusunda önemli şüpheler bulunmaktadır ^(16,17). Kemoterapide kullanılan anti-kanser ilaçların çoğu normal hücrelere de sitotoksiktir ve hastanın iyileşmesini yavaşlatan ve tümör gelişimini etkileyen immünotoksositeye neden olmaktadır ⁽¹²⁾. İmmün sistem üzerine düşük yan etkisi olan yeni anti-tümör ilaçların keşfedilmesi ve tanımlanması birçok immünofarmakoloji çalışmasının temel amacı haline gelmiştir ⁽¹⁸⁾. LAB gibi güvenli, doğal kaynaklardan elde edilen EPS'lerin, sentetik anti-kanser ajanlarına göre iyi bir alternatif olabileceği belirtilmiştir ⁽¹⁹⁾.

2. Genel Bilgiler

2.1. EPS'lerin Yapısı

Son yıllarda, fizikokimyasal özellikleri ve potansiyel sağlığa faydalı etkilerinden dolayı LAB tarafından üretilen EPS'ler yaygın olarak çalışılmaktadır ⁽²⁰⁾. Farklı LAB tarafından üretilen EPS'lerin kompozisyonları, şeker bağları, şeker içerikleri, üç boyutlu yapıları, sertlik, biyokimyasal ve biyofiziksel özellikleri, polimer uzunluğu, polimer dallanmaları, proteinlerle ilişkileri gibi özellikleri de farklılık göstermektedir ⁽²¹⁾. Çeşitli EPS'lerin yararlılığının, EPS'lerin monosakkarit kompozisyonuna, bağların türüne, dallanma derecelerine ve molekül ağırlığına bağlı olduğu belirtilmiştir ⁽²²⁾. EPS, dallanmış, tekrarlanan şeker birimlerinden veya şeker türevlerinden oluşmaktadır. Bu şeker üniteleri değişen oranlarda bulunabilmekte ve ağırlıklı olarak glukoz, galaktoz, mannoz, N-asetilglukozamin, N-asetilgalaktozamin ve ramnozdan oluşmaktadır ⁽¹¹⁾. Ayrıca, üronik asit varlığı veya yokluğuna bağlı olarak EPS'ler, sırasıyla asidik veya nötr EPS'ler olarak kategorize edilebilmektedir ⁽²³⁻²⁵⁾.

LAB'dan elde edilen EPS'ler, yüksek oranda çeşitlilik gösteren polimerlerdir ve farklı kriterlere göre sınıflandırılabilirler. En çok kullanılan sınıflandırma kriterlerinden biri, monomer bileşimine dayalı olarak yapılan sınıflandırmadır. Temel olarak tekrarlayan birimlerin bileşimine ve biyosentez yoluna bağlı olarak EPS'ler iki kısımda incelenmektedir. Bunlar; homopolisakkarit (HoPS)'ler ve heteropolisakkarit (HePS)'lerdir ⁽²⁶⁾. HoPS'ler tek tip monosakkaritten, HePS'ler ise birkaç farklı tipe monosakkaritten oluşur ⁽¹⁹⁾. HoPS'ler farklı bağ tipi ve dallanma dereceleri ile D-glukoz (glukanlar) veya D-fruktoz (fruktanlar) rezidülerinden oluşmaktadır. HePS'ler ise bir oligosakka-

ritin çoklu kopyalarından oluşmaktadır ve birbirlerine yapısal olarak çok az benzerlik göstermekte olup genellikle glukoz, galaktoz, ksiloz, mannoz, arabinoz ve ramnoz şekerlerini içermekle birlikte, amino-şekerler, polioller ve glukuronik asiti de bazen içerebilmektedir. HoPS'lerin ortalama molekül ağırlığının genellikle yaklaşık olarak 10^7 Da olduğu, HePS'lerin molekül ağırlığının ise 10^4 - 10^6 Da olduğu belirtilmiştir⁽²⁷⁾. Bunların dışında, LAB'ın farklı formlarda EPS'ler ürettikleri de belirtilmiştir. Bunlardan biri hücreye bağlı ekzopolisakkarit (hb-EPS) olup, bakteriyel yüzeye bağlı olarak bulunmaktadır. Diğeri ise serbest bırakılan EPS olup (s-EPS) olup, bakterinin bulunduğu ortama bırakılmaktadır⁽²⁸⁾. EPS üreten LAB suşlarının büyük bir çoğunluğunun s-EPS ürettiği rapor edilmiş, fakat bazı LAB suşlarının aynı anda hem hb-EPS hem de s-EPS üretebildikleri belirtilmiştir. LAB, GRAS (genellikle güvenli kabul edilen) statüsünde bakteriler olarak kabul edildiği için bu bakteriler tarafından üretilen EPS'ler de GRAS statüsünde kabul edilmektedir^(21,29,30).

2.2. EPS'lerin Biyolojik Aktiviteleri

LAB'dan elde edilen EPS'lerin anti-kanser ve immün-modülatör etkiler olmak üzere iki ana biyo-aktivite sergilediği belirtilmiştir.

2.2.1. EPS'lerin Anti-Kanser Etkileri

EPS'lerin anti-kanser biyoaktivitesinin, cMyc, c-Fos ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonu üzerine olan etkilerini içeren apoptotik ve anti-anjiyogenik özellikler gibi biyolojik mekanizmalar ile gerçekleştiği belirtilmiştir⁽³¹⁾. Polisakkaritlerin anti-tümör etki mekanizmasının, esas olarak T ve B lenfositleri, makrofajlar ve NK (Natural Killer) hücrelerinin interlökin salınımını indüklemesi gibi bağışıklık sisteminin bazı bileşenlerini uyarması ile meydana geldiği belirtilmiştir^(32,33). Anti-tümör etkiye sahip polisakkaritler, kimyasal bileşimine, konfigürasyonlarına ve fiziksel özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Kompleks polisakkaritlerin yapı ve anti-tümör aktivitesini ilişkilendirmenin zor olduğu, ancak bazı ilişkilerin kurulabildiği belirtilmiştir. Glukanın ana zincirindeki β -(1-3) bağları ve ek olarak β -(1-6) dallanma noktaları gibi yapısal özelliklerin, anti-tümör aktivite için gerekli olduğu ve (1-6) bağları içeren β -glukanların daha az aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Polisakkaritlerin anti-tümör özelliğinin esas olarak EPS'lerdeki (1,3) bağlantılarından kaynaklandığı belirtilmiştir⁽³⁵⁾. β -(1,3) bağlantıları bulunan EPS'lerin, bağışıklık hücrelerinde

bulunan Dectin-1 gibi β -glukan reseptörüne bağlanmasıyla başlatılan anti-tümör özellik sergilediği bildirilmiştir^(36,37). *Lactobacillus plantarum*'dan elde edilen EPS'nin, MCF-7 hücrelerine anti-tümör etkisi araştırılmış ve bu bileşiğin IC50 değerinin 10 mg/mL olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu EPS'nin, *in vitro* koşullarda herhangi bir yan etki göstermediği için gelecekteki çalışmalar için iyi bir aday olabileceği ve anti-tümör özelliğinin ise EPS'deki 1,3 bağlarıyla açıklanabileceği belirtilmiştir⁽³⁸⁾. *L. rhamnosus* ATCC 9695'den elde edilen hb-EPS ve s-EPS'nin iki kanser hücre hattı (PANC-1 ve HT-29) üzerinde anti-kanser etkisi araştırılmış ve çalışılan tüm konsantrasyonlarda, EPS'lerin 72 saatte her iki kanser hücre hattının gelişimini baskıladığı, özellikle de 5 mg/mL konsantrasyonundaki EPS'lerin her iki kanser hücre hattının gelişimini önemli derecede inhibe ettiği, buna karşılık normal hücre hattı üzerinde herhangi bir etki göstermediği belirtilmiştir. Ayrıca, s-EPS'nin, hb-EPS'den daha iyi anti-kanser etki gösterdiği ve EPS'nin anti-kanser etkisinin monosakkarit kompozisyonundan değil de polisakkaritin dallanma tipi gibi yapısal faktörlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir⁽³⁹⁾. Yapılan başka bir çalışmada, *L. helveticus* MB2-1'den elde edilen hb-EPS'nin anti-kanser etkisi üç kanser hücre hattı üzerinde (HepG-2, BGC-823, HT-29) araştırılmış ve kontrol olarak da insan kolon epitel hücreleri (HCoEpiC) kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, hb-EPS'nin HepG-2 ve BGC-823 hücreleri üzerinde orta düzeyde, HT-29 hücreleri üzerinde ise önemli derecede anti-kanser etki gösterdiği, buna karşılık normal kolon hücreleri üzerinde sitotoksik etki göstermediği belirtilmiştir⁽⁴⁰⁾. Başka bir çalışmada ise, *Bacillus* (EPS-1) ve *Pseudomonas* (EPS-2) türlerinden elde edilen iki farklı EPS'den, EPS-1'in yüksek şeker konsantrasyonuna, EPS-2'nin ise yüksek protein konsantrasyonuna sahip olduğu belirtilmiştir. Bu iki EPS'nin de doza bağlı olarak tümör hücrelerinin canlılığını azalttığı ve proteinin uzaklaştırılmasından sonra sitotoksik etkinin arttığı gösterilmiştir. Yapısında glukoz ve mannoz içeren spesifik polisakkaritlerin, bağışıklığın aktive edilmesi için Toll-like reseptörleriyle hareket edebileceği gösterilmiştir⁽⁴¹⁾. Glukoz ve mannozun makrofajlar üzerinde reseptörlere sahip olduğu ve bu bağlanmanın da anti-kanser aktiviteyi tetiklediği belirtilmiş ve EPS tarafından hücre proliferasyonunun baskılanmasının, apoptozisin indüklenmesi ile olabileceği bildirilmiştir⁽⁴¹⁾.

Polisakkaritlerin moleküler ağırlığının da biyo-aktivitesi üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı polisakkaritlerin, hücre

zarındaki bariyerleri kolayca geçebileceği ve daha iyi biyolojik aktivite gösterebileceği bildirilmiştir (42). Düşük molekül ağırlıklı kitosan oligosakkaritlerinin, immün sistemin güçlendirilmesi ve kolesterolün düşürülmesi gibi fizyolojik etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (43). Yüksek molekül ağırlıklı bazı EPS'ler, dendritik hücreler (DC'ler), makrofajlar ve splenositleri içeren bağıışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve belirli sitokinlerin üretimini indüklemektedir. Genel olarak, negatif yüklü EPS ve/veya küçük boyutlu moleküllerin bağıışıklık hücrelerinin stimülatörleri olarak davranacağı, buna karşılık, nötr ve büyük boyutlu EPS'lerin ise bastırıcı bir etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (44). Yapılan bazı çalışmalarda da, yüksek molekül ağırlıklı EPS'lerin, belirli aralıklardaki düşük molekül ağırlıklı fraksiyonlara kıyasla daha güçlü anti-tümör aktiviteler gösterdiği belirtilmiştir (45). Yüksek molekül ağırlıklı EPS'nin maksimum anti-tümör aktivite ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (46,47). Tıbbi özelliklere sahip polisakkaritlerin çoğunun, 100 kDa'dan daha yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, biyo-aktivite gösteren *Ganoderma lucidum* (8 kDa, 22 kDa), *Euphorbia fischeriana* (49,5 kDa) ve *Armillariella tabescens* (49,5 kDa)'den elde edilen bazı polisakkaritlerin de düşük molekül ağırlığına sahip olduğu belirtilmiştir (48-50). Yapılan başka bir çalışmada, *Paenibacillus polymyxa* JB115'den elde edilen, farklı molekül ağırlığına sahip β -glukan içeriği zengin olan EPS'lerin (P-SD-1'in molekül ağırlığı < 100 kDa, P-SD-2'nin molekül ağırlığı > 100 kDa) antioksidan ve anti-tümör aktivitesi araştırılmış ve biyolojik aktivitenin glukanın molekül ağırlığına bağlı olduğu belirtilmiştir (51). *Aureobasidium pullulans* (siyah maya)'dan elde edilen β -glukanların (yaklaşık olarak 100 kDa), anti-tümör ve anti-metastatik aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur (52). 100-200 kDa molekül ağırlığına sahip β -glukanların immün düzenleyici fonksiyon gösterdiği belirtilmiştir (53).

2.2.2. EPS'lerin bağıışıklık uyarıcı (immün-stimülatör) etkileri

Polisakkaritlerin immün düzenleyici biyo-aktivitesi ile ilgili önemli bir özelliğin yapı ve fonksiyon ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Polisakkaritlerin molekül ağırlığı, tersiyer yapısı veya yapı ve kompozisyonu biyolojik aktivitesini etkileyebilmektedir. Genel olarak, β -(1,3), β -(1,4) veya β -(1,6) bağları ile dallanmış zincirler içeren polisakkaritlerin aktivite için gerekli olduğu bildirilmiştir. Anyonik yapılar ve daha yüksek molekül ağırlıklı kompleks dallanmış zincirli polisakkaritlerin

daha iyi immün-stimüle edici aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (54). β -glukanlar (C-2 konumunda 1-3 bağılantısı ile) *in vitro* olarak makrofajların immün-modülasyonunu yapabileceği bildirilmiştir (55,56). Biyo-aktivite farklılıklarının, hücre yüzeyinde reseptör afinitesi veya reseptör-ligand etkileşimlerinin farklılıklarından olabileceği belirtilmiştir (57).

Yapılan bazı çalışmalar, probiyotik bakteriler tarafından üretilen EPS'lerin sistemik ve mukozal immün cevabı modüle edebildiğini ve dolayısıyla doğrudan sağlığı teşvik edici avantajlar sağladığını göstermektedir. Dolayısıyla, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* ve *Leuconostoc* gibi çeşitli LAB türlerinden elde edilen EPS'lerin, immün-modülatör aktivitede önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (58). LAB'dan elde edilen EPS'ler, bileşiminde geniş bir heterojenlik göstermektedir. Dolayısıyla, EPS'lerin biyolojik özelliklerinin suşa bağlı olduğu belirlenmiş ve bu nedenle, etki mekanizmalarının yalnızca bir kısmı aydınlatılabilmektedir. Yüksek moleküler ağırlıklı bazı EPS'lerin, dendritik hücreler (DC'ler), makrofajlar ve splenositleri içeren bağıışıklık hücrelerinin aktivasyonunu indükleyebileceği ve spesifik sitokinlerin üretimini uyarmak için kullanılabileceği belirtilmiştir (44). Yapılan bazı çalışmalar da, düşük molekül ağırlıklı EPS'lerin yüksek moleküler ağırlıklı EPS'lere göre daha iyi immün-modülatör etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir (59). Yapılan başka bir çalışmada, yumuşak beyaz peynirden izole edilen probiyotik *Lactobacillus paraplantarum* BGCG1 suşunun, hem bağıışıklığın düzenlenmesinde etkili olan hem de viskoz yapının oluşumundan sorumlu olan yüksek molekül ağırlıklı HePS ürettiği ve bu HePS'nin % 86,6 glukoz, % 6,2 mannoz, % 4,1 galaktoz ve % 3,1 ramnozdan oluştuğu bildirilmiştir (60). LAB'leri tarafından üretilen HePS'lerin, immün-stimülatör aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. *Leuconostoc mesenteroides* NTM048'in, 10-40 kDa boyutlarında, glukoz ve fruktoz birimlerini içeren HePS'ler ürettiği belirtilmiş ve bu HePS'nin *in vitro* koşullarda, Peyer's Patch hücrelerinin total ve antijene spesifik IgA üretimini indüklediği ve splenositlerde, Th1 ve Th2 hücre aracıları reaksiyonu etkilediği gösterilmiştir (61). *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris* KVS20'den elde edilen EPS'nin, makrofajlarda lenfosit mitojenitesi (62), makrofaj sitostatikliği ve sitokin (IFN- γ ve IL-1 β) üretimi gibi biyo-aktiviteler sergilediği gösterilmiştir (63).

Hayvan modelleri ile yapılan bazı *in vivo* çalışmalar, LAB tarafından üretilen EPS'lerin patojenlere karşı koruma düzeyini artırabildiğini açıkça göstermiştir. Yapı-

lan bir çalışmada, *Bacteroides fragilis*'ten elde edilen polisakkaritlerin, IL-17 üretimini baskılayarak ve IL-10 üretimi için düzenleyici T hücrelerini uyararak, *Helicobacter hepaticus* tarafından indüklenen deneysel kolite karşı hayvanları koruduğu gösterilmiştir (64). Buna ek olarak, *L. rhamnosus* RW-9595M'den elde edilen yüksek molekül ağırlıklı EPS'nin, makrofajlar ve lenfositlerde düşük seviyede pro-inflamatuvar mediatörlere neden olduğu, immün düzenleyici sitokin olan IL-10 üretimini arttırdığı bildirilmiştir (65). LAB'dan elde edilen bazı EPS'lerin anti-inflamatuvar özelliği, makrofajların duyarısızlaşmasını tetiklemek için kullanılmıştır. EPS ile muamele edilen makrofajların LPS (lipopolisakkarit) ile yeniden uyarıldıktan sonra TNF- α üretimini azalttığı gösterilmiştir (66). Yapılan bazı çalışmalarda ise, LAB'dan elde edilen EPS'lerin immün-stimülatör etkileri gösterilmiştir. *L. parakasei* suşundan elde edilen EPS'nin, murin RAW makrofajlarında IL-6, IL-1 β ve TNF- α üretimini indüklemeye kabiliyetine sahip olduğu belirtilmiştir (67). *In vitro* koşullarda yapılan bir çalışmada, fosfat grupları (negatif yük) içeren HePS'lerin, dalak makrofajlarında TNF- α ve IL-1 α sentezini uyurarak immün cevabı iyi bir şekilde indükledikleri bildirilmiştir (63). Buna ek olarak, LAB suşlarından elde edilen asidik ve nötr EPS'lerin immün-modülatör aktivitelerinde dikkate değer farklılıklar bulunduğu da belirtilmiştir. *L. bulgaricus* OLL1073-R1'den elde edilen asidik EPS'nin *in vivo* ve *in vitro* koşullarda makrofaj fonksiyonunu artırdığı, nötr EPS'nin ise yalnızca *in vitro* koşullarda zayıf etki gösterdiği bildirilmiştir. Asidik EPS'nin çeşitli sitokinlerin üretilmesine neden olarak makrofajların güçlü bir uyarıcısı olduğu belirlenmiş ve bu etkinin, asidik EPS'den fosfor çıkarıldıktan sonra önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (68,69).

2.3. EPS'lerin Fonksiyonel Özellikleri

Probiyotiklerden elde edilen EPS'lerin prebiyotik (25, 70) ve antioksidan etkiler (71, 72) gibi sağlığa faydalı etkileri de literatürlerde bildirilmiştir.

2.3.1. EPS'lerin Prebiyotik Özellikleri

Prebiyotikler, intestinal sistemde yararlı bakterilerin (probiyotiklerin) büyümesini teşvik ederek sağlığa faydalı etkiler göstermekte (73) ve bağırsaktaki adenomlar ve kansinomlar gibi lezyonların büyümesini engelleyerek kolorektal hastalıkların oluşumunda rol oynayan risk faktörlerini azaltmaktadır (74). Bakteriyel EPS'ler, insan gastrointestinal sindirimine karşı yüksek direnç göstermekte ve prebiyotik bakterilerin gelişmesi için

karbon kaynağı olarak kullanılan fruktooligosakkarit, galaktooligosakkarit ve inülin gibi diğer ticari prebiyotiklere benzer şekilde, kolonda kolonize olmuş faydalı bakterilerin seçici olarak zenginleştirilmesini sağlamaktadır (75). Çok sayıda EPS, prebiyotik aktivitelerinden dolayı araştırılmıştır (3,76). *Lactobacillus plantarum*, *Weissella cibaria*, *Weissella confusa* ve *Pediococcus pentosaceus*'dan elde edilen EPS'lerin *Bifidobacterium bifidum* DSM 20456 tarafından karbon kaynağı olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir (75). *Lactobacillus plantarum* YW32'den elde edilen HePS'lerin, çeşitli patojen bakterilere karşı antibiyofilm aktivite ve insan kolon kanseri (HT-29) hücrelerine karşı anti-tümör aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Bu HePS'nin, reolojik özellikleri iyileştirmek için gıdalarda uygulanmasını kolaylaştıran ağ benzeri bir mikroyapıya sahip olduğu taramalı elektron mikroskopu ile belirlenmiştir. Ayrıca, bu HePS'nin termal olarak stabil olduğu, yüksek bozunma sıcaklığına (283,5 °C) sahip olduğu da belirtilmiştir (72). Tibet kefirinden izole edilen *Lactobacillus plantarum* SKT109'dan elde edilen HePS'nin, yaklaşık olarak 3:1 molar oranında fruktoz ve glukoz monomer birimlerinden oluştuğu ve ortalama molekül ağırlığının 2,1 \times 10⁶ Da olduğu belirtilmiştir (77). Probiyotik *L. plantarum* RFJ₄'den elde edilen HePS'nin, glukoz ve mannoz şeker rezidülerinden oluştuğu, 225°C'ye kadar toleranslı olduğu ve antioksidan, kolesterol düşürücü, anti-diabetik aktiviteler sergilediği de bildirilmiştir. Bu HePS'nin, pankreatik kanser hücre hattı (MiaPaCa2) ve kolon karsinoma hücre hattı (DLD2) gibi kanser hücre hatlarını inhibe ettiği ve fare fibroblast hücre hattı (L929 hücreleri) gibi normal hücre hatları için toksik olmadığı gösterilmiştir (71). *L. plantarum* TISTR 875'den elde edilen HePS'nin de insan kolonunun oldukça rekabetçi koşulları altında, bifidobakteriler ve laktobasiller gibi prebiyotiklerin büyümesini seçici bir şekilde artırdığı gösterilmiştir (75). Bu bulgular, LAB'dan elde edilen HePS'lerin, potansiyel olarak gıda endüstrisinde prebiyotik bir bileşen olarak kullanılabilceğini göstermektedir (70).

2.3.2. EPS'lerin Antioksidan Özellikleri

LAB'lardan elde edilen EPS'lerin, antioksidan aktivitelerinden dolayı gıda ve fermentasyon endüstrilerinde faydalı olabileceği belirtilmiştir. HePS'lerin, güçlü bir antioksidan olan askorbik asit ile kıyaslanarak antioksidan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (70,71). LAB'dan elde edilen birkaç HePS'nin antioksidan aktivitesi değerlendirilmiş ve monosakkarit bileşiminin, HePS'nin antioksidan aktivitesi üzerinde önemli bir et-

kiye sahip olabileceği tespit edilmiştir⁽⁷¹⁾. D-galaktoz, fruktoz, arabinoz ve mannoz gibi nötr monosakkarit içeriği fazla olan polisakkaritlerin daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Özellikle de nötr D-galaktoz molekülünü içeren HePS'lerin, antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşılık, *L. plantarum* RJF4'ten elde edilen HePS'nin herhangi bir D-galaktoz molekülüne sahip olmadığı, ancak nötr monosakkarit olarak mannozu içerdiği ve DPPH radikali süpürme aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir (%22,63). *L. plantarum* C88'den ve *L. plantarum* YW32'den elde edilen ve D-galaktoz içeren HePS'nin daha yüksek DPPH radikali süpürme aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (sırasıyla; %55,23 ve % 64,5)^(72,78). *L. plantarum* C88'den elde edilen HePS (LPC-1)'nin, *in vitro* koşullarda, Caco-2 hücrelerinde hidrojen peroksit (H₂O₂) ile indüklenen hasarlara karşı önemli bir antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir⁽⁷⁹⁾.

2.4. EPS'lerin Anti-Kanser Etki Mekanizması

Apoptoz, genetik olarak programlanmış bir hücre ölü mü biçimidir ve hücre sayılarının düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır^(80,81). Birçok kanser türünün önemli bir patogenetik olayı, hücre proliferasyonunun kontrol süreçlerinin değiştirilmesine bağlı olarak apoptozu tetikleme yeteneğinin azalmasıdır⁽⁸²⁾. Hücrenin hayatta kalması ve moleküler düzeyde ölümün apoptotik süreç üzerinden düzenlenmesinin terapötik potansiyele sahip olabileceği belirtilmiştir⁽⁸³⁾. Birkaç epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, spesifik LAB suşlarının veya fermente süt ürünlerinin tüketilmesinin, bazı kanser risklerini azalttığını ve tümör gelişimini inhibe ettiğini göstermiştir⁽⁸⁴⁾.

İyi bilinen bir ölüm yolağı olan apoptoza (programlanmış hücre ölümü tip I) ilaveten, otofaji olarak adlandırılan, ilginç bir programlanmış hücre ölüm yolağı da tanımlanmıştır (programlanmış hücre ölümü tip II). Otofaji, besin yoksunluğu sırasında tipik olarak gözlenen, uzun ömürlü protein bozunmasının dinamik bir süreci olarak belirtilmiştir⁽⁸⁵⁾. Kanser hücrelerinin farklı tipleri çeşitli anti-kanser tedavileri sonrasında otofajiye geçtiği için otofajiye olan ilgi de artmıştır⁽⁸⁶⁾. Probiyotik bakterilerden elde edilen birkaç kanser önleyici bileşen, çeşitli kanserlerin potansiyel olarak önlenmesi için aday olarak önerilmiştir^(87,88). Bununla birlikte, bu bileşenlerin kanser hücrelerini etkileme mekanizmaları, genetik ve proteomik seviyelerde açıkça anlaşılamamıştır. Proteomik analize dayalı olarak, Beclin-1 ve GRP78'in de dahil olduğu otofajik hücre

ölümünde rol alan birkaç proteinin, hb-EPS tarafından belirgin bir şekilde düzenlendiği belirtilmiştir. Beclin-1, memelilerde bulunan bir otofaji proteini iken, GRP78 (BiP olarak da bilinir), endoplazmik retikulum (ER)'un moleküler şaperonudur. Her iki proteinde de ER stresine eşlik eden otofajiye bağlı hücre ölüm yolağında önemli rol oynamaktadır⁽⁸⁹⁾. Son zamanlarda yapılan çalışmalar otofajinin, ER stresinde hücre sağkalımı için savunma mekanizması olarak aktive gösterildiğini belirtmiştir⁽⁹⁰⁾. Beclin-1'in, ER stresi kaynaklı otofaji için gerekli olduğu ve GRP78'in ise insan hücrelerinde ER stresi kaynaklı otofajiyi düzenlediği bildirilmiştir. Ayrıca, RNA interferensi ile GRP78'in yok edilmesinin, besin yoksunluğu veya ER stresine başlatılan otofagozom oluşumunun belirgin bir şekilde bastırılmasına yol açtığı gösterilmiştir⁽⁸⁹⁾. Bu nedenle, hücreye bağlı EPS uygulamasının, Beclin-1'in ekspresyonu ile ortaya çıkan bir kaskad tarafından otofaji ile ilişkili kanser hücreleri ölümünü destekleyen ER stresini ve GRP78 ekspresyonunu indüklemesi ile mümkün olabileceği belirtilmiştir. Buna ek olarak, strese bağlı proteinlerin, hasar gören proteinlerin yeniden katlanması ve proteinin hücre canlılığı için önemli prosesler olan mitokondriye aktarılacak hücre sağkalımı için önemli proseslere dahil olduğu gösterilmiştir⁽⁹¹⁾. Dolayısıyla, hb-EPS'nin, stres kaynaklı protein sayısını uyaracağı ve normal hücre morfolojisinin korunmasında önemli olan proteinleri etkilediği gösterilmiştir⁽⁷⁾. Beclin-1 ve GRP78'e ek olarak, Bcl-2'nin de dahil olduğu, apoptoz ile ilişkili proteinlerin otofajide de rol oynayabileceği belirtilmiştir⁽⁹²⁾. Beclin1 / Bcl-2 etkileşimleri hem apoptozla hem de otofajiye bağlı ölümle sonuçlanabilmektedir⁽⁹³⁾. Ayrıca, Bak'ın otofajiyi baskılayıcı olarak rol oynadığı gösterilmiştir⁽⁹⁴⁾. Ayrıca, hücreye bağlı EPS'nin, Bcl-2'yi bastırırken, Beclin-1 ve Bak'ı indüklediği belirtilmiştir⁽⁷⁾. Pro-apoptotik (Bak gibi) ve anti-apoptotik (Bcl-2 gibi) proteinler arasındaki denge, otofajinin bir düzenleyicisi olarak rol oynayabileceği bildirilmiştir⁽⁹⁴⁾. Beclin-1, Bcl-2 ve Bak arasındaki denge veya oranın, otofaji yoluyla hb-EPS'nin anti-tümör aktivitede önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir⁽⁷⁾. Bu sonuçlar, EPS'lerin hem apoptoz hem de otofajide birden çok gen ve protein üzerinde çoklu mekanizmalarda etkili olduğunun kanıtı niteliğindedir.

Sonuç

Mikrobiyal EPS'ler, çeşitli biyolojik özelliklerinden dolayı özellikle gıda, süt ve kozmetik endüstrileri gibi çeşitli endüstrilerde oldukça fazla ilgi görmektedir. Aynı zamanda, tıp ve ilaç endüstrilerinde de kullanılmakta

ve kontrollü ilaç salınımlı formülasyonda önemli araçlar haline gelmiştir. Polisakkaritlerin yapısal özellikleri ile fonksiyonel özellikleri arasında pozitif bir ilişki bulunduğu için LAB'dan elde edilen EPS'lerin yapısal karakterizasyonu oldukça önem arz etmektedir. EPS'lerin kimyasal yapıları farklılık göstermektedir ve herhangi bir spesifik fonksiyonel özellik ile EPS'lerin kimyasal yapısı arasında pozitif bir ilişkinin olduğu yapılan literatür taramalarında görülmüştür. Mikrobiyal kökenli EPS'ler geniş kimyasal çeşitlilik sergilemekte ve farklı türler tarafından üretilebilmektedir. Probiyotiklerden elde edilen EPS'ler, hem sağlığa faydalı etkilerinden dolayı hem de doku ve reoloji gibi gıdalardaki organoleptik yapıyı geliştirici etkilerinden dolayı fonksiyonel gıdaların eldesinde çok iyi bir aday olduğu belirtilmiştir. Yapılan literatür taramalarından elde edilen bulgular, EPS'lerin normal hücrelere karşı toksik olmadığını ve suda çözünebilir olduğunu ve anti-kanser etkilerinin varlığını göstermektedir. Kanserin tek bir mekanizma üzerinden değil multi mekanizmalarla etkili olarak geliştiği bilinmektedir. EPS'lerin de hem apoptotik hem de otofajik yollarda çoklu gen ve proteinleri etkileyerek anti-kanser özellik gösterdiğinin tespit edilmiş olması, alternatif bir terapötik ajan olabileme potansiyelini arttırmaktadır. Bu özellikler EPS'lerin anti-kanser ajanı olarak kullanılabilirliğinin göstergesidir. Bu derlemede sunulan bulgular, LAB gibi güvenli ve doğal kaynaklardan elde edilen EPS'lerin, kansere karşı uzun süreli tedavi süreçlerinde, zararlı yan etkileri olmaksızın sentetik anti-tümör ajanlarına iyi bir alternatif olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

- 1-Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruaultetal MC. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80 (1): 147–171.
- 2-FAO/WHO. 2001. Reporton Joint FAO/WHO Expert Consultationon Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria.
- 3-Hussein MDM, Ghaly MF, Osman MY, Al Shimaa GS, Helal MM. Production and prebiotic activity of exopolysaccharides derived from some probiotics. *Egypt Pharmaceut J* 2015; 14 (1): 1.
- 4-Surayot U, Wang J, Seesuriyachan P, Kuntiya A, Tabarsa M, Lee Y, Kim JK, Park, W, You S. Exopolysaccharides from lactic acid bacteria: structural analysis, molecular weight effect on immunomodulation. *Int J*

Biol Macromol 2014; 68: 233-240.

5-Van Calsteren MR, Pau-Roblot C, Bégin A, Roy D. Structure determination of the exopolysaccharide produced by *Lactobacillus rhamnosus* strains RW-9595M and R. *Biochemical Journal* 2002; 363: 7-17.

6-Doleyres Y, Schaub L, a Lacroix C. Comparison of the functionality of exopolysaccharides produced in situ or added as bioingredients on yogurt properties. *J Dairy Sci* 2005; 88: 4146-4156.

7-Kim Y, Oh S, Yun HS, Kim SH. Cell-bound exopolysaccharide from probiotic bacteria induces autophagic cell death of tumour cells. *Lett Appl Microbiol* 2010; 51 (2): 123-130.

8-Looijesteijn PJ, Trapet L, de Vries E, Abee T, Hugenholtz J. Physiological function of exopolysaccharides produced by *Lactococcus lactis*. *Int J Food Microbiol* 2001; 64: 71–80.

9-Whitfield C, Valvano MA. Biosynthesis and expression of cell-surfaces polysaccharides in gram-negative bacteria. *Adv Microb Physiol* 1993; 35: 135–146.

10-Freitas F, Alves VD, Reis MA. Advances in bacterial exopolysaccharides: from production to biotechnological applications. *Trends Biotechnol* 2011; 29: 388-398.

11-Patel S, Majumder A, Goyal A. Potentials of exopolysaccharides from lactic acid bacteria. *Indian J Microbiol* 2012; 52: 3-12.

12-Zandi K, Tajbakhsh S, Nabipour I, Rastian Z, Yousefi F, Sharafian S, Sartavi K. In vitro antitumor activity of *Gracilaria corticata* (a red alga) against jurkat and molt-4 human cancer cell lines. *Afr J Biotechnol* 2010; 9: 6787-6790.

13-Kanchana A, Balakrishna M. Anti-cancer effect of saponins isolated from *solanum trilobatum* leaf extract and induction of apoptosis in human larynx cancer cell lines. *Int J Pharm Pharm Sci* 2011; 3: 356-364.

14-Hemamalini K, Soujanya GL, Bhargav A, Vasireddy U. In-vivo anticancer activity of *Tabebuia rosea* (bertol) dc. leaves on Dalton's ascetic lymphoma in mice. *Int J Pharm Sci Res* 2012; 3: 4496-4502.

- 15-Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun M. Cancer stat, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56: 106-130.
- 16-Adamsen L, Quist M, Midtgaard J, Andersen C, Moller T, Knutsen L, Tveteras A, Rorth M. The effect of a multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. Support Care Cancer 2006, 14, 116–127.
- 17-Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol 2006; 24, 2903–2909.
- 18-Abd El Ghany K, Hamouda R, Abd Elhafez E, Mahrous H, Salem-Bekhit M, Hamza HA. A potential role of *Lactobacillus acidophilus* LA1 and its exopolysaccharides on cancer cells in male albino mice. Biotechnol Biotechnol Equip 2015; 29 (5): 977-983.
- 19-Li W, Xia X, Tang W, Ji J, Rui X, Chen X, Jiang M, Zhou J, Zhang Q, Dong M. Structural characterization and anticancer activity of cell-bound exopolysaccharide from *Lactobacillus helveticus* MB2-1. J Agric Food Chem 2015; 63 (13): 3454-3463.
- 20-Degeest B, Mozzi F, De Vuyst L. Effect of medium composition and temperature and pH changes on exopolysaccharide yields and stability during *Streptococcus thermophilus* LY03 fermentations. Int J Food Microbiol 2002; 79: 161-174.
- 21-Welman AD, Maddox S. Exopolysaccharides from lactic acid bacteria: perspectives and challenges. Trends Biotechnol 2003; 21: 269-274.
- 22-Iliev I, Ivanova I, Ignatova C. Glucansucrases from lactic acid bacteria (LAB). Biotechnol Biotechnol Equipment 2006; 3: 15–20.
- 23-Cragg GM, Newman DJ, Snader KM. Natural products in drug discovery and development. J Nat Prod 1997; 60: 52-60.
- 24-Madhuri KV, Vidya Prabhakar K. Microbial exopolysaccharides: biosynthesis and potential applications. Oriental J Chem 2014; 30: 14011410.
- 25-Ramana KV, Xavier JR, Sharma RK. Recent Trends in pharmaceutical biotechnology. Pharmaceutical Biotechnology: Current Research 2017; 1 (1): 5.
- 26-Mende S, Rohm H, Jaros D. Unfluence of exopolysaccharides on the structure, texture, stability and sensory properties of yoghurt and related products. Int Dairy J, 2016; 52: 57-71.
- 27-Kristo E, Miao Z, Corredig M. The role of exopolysaccharides produced by *Lactococcus lactis* subsp. cremoris in structure formation and recovery of acid milk gels. Int Dairy J 2011; 21: 656–662.
- 28-Yang Z, Li S, Zhang X, Zeng X, Li D, Zhao Y, Zhang J. Capsular and slime-polysaccharide production by *Lactobacillus rhamnosus* JAAS8 isolated from Chinese sauerkraut: Potential application in fermented milk products. J Biosci Bioeng 2010; 110: 53-57.
- 29-Kleerebezem M, Hugenholtz J. Metabolic pathway engineering in lactic acid bacteria. Curr Opin Biotechnol 2003; 14: 232-237.
- 30-Kleerebezem M, Boels IC, Groot MN, Mierau I, Sybesma W, Hugenholtz J. Metabolic engineering of *Lactococcus lactis*: the impact of genomics and metabolic modelling. J Biotechnol 2002; 98: 199-213.
- 31-Yang J, Zhang W, Shi P, Chen J, Han X, Wang Y. Effects of exopolysaccharide fraction (EPSF) from a cultivated *Cordyceps sinensis* fungus on c-Myc, c-Fos, and VEGF expression in B16 melanoma-bearing mice. Pathol Res Prac 2005; 201: 745–750.
- 32-Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. Appl Microbiol Biotechnol 2002; 60: 258–274.
- 33-Lin ZB, Zhang HN. Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms. Acta Pharmacol Sin 2004; 25: 1387–1395.
- 34-Mizuno T. The extraction and development of antitumor-active polysaccharides from medicinal mushrooms in Japan. Int J Med Mushrooms 1999; 1: 105-119.
- 35-Ismail B, Nampoothiri KM. Production, purification and structural characterization of an exopolysaccharide produced by a probiotic *Lactobacillus plantarum* MTCC 9510. Arch Microbiol 2010; 192: 1049–1057.
- 36-Brown GD, Gordon S. Immune recognition. A new

- receptor for β -glucans. *Nature* 2001; 413: 36–37.
- 37-Taylor PR, Brown GD, Reid DM, Willment JA, Martinez Pomares L, Gordon S, Wong SY. The β -glucan receptor, dectin-1, is predominantly expressed on the surface of cells of the monocyte/macrophage and neutrophil lineages. *J Immunol* 2002; 169: 3876–3882.
- 38-Ismail B, Nampoothiri KM. Exposition of antitumor activity of a chemically characterized exopolysaccharide from a probiotic *Lactobacillus plantarum* MTCC 9510. *Biologia* 2013; 68 (6): 1041-1047.
- 39-Kim JU, Kim Y, Han KS, Oh S, Whang KY, Kim JN, Kim SH. Function of cell-bound and released exopolysaccharides produced by *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 9595. *J Microbiol Biotechnol* 2006; 16: 939–945.
- 40-Shao BM, Dai H, Xu W, Lin ZB, Gao XM. Immune receptors for polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 133–141.
- 41-Vidhyalakshmi R, Vallinachiyar C. Apoptosis of human breast cancer cells (MCF-7) induced by polysaccharides produced by bacteria. *J Cancer Sci Ther* 2013; 5: 31-34.
- 42-Li S, Xiong Q, Lai X, Li X, Wan M, Zhang J, Yan Y, Cao M, Lu L, Guan J, Zhang D, Lin Y. Molecular modification of polysaccharides and resulting bioactivities. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2016; 15 (2): 237-250.
- 43-Lai SL, Pan ZY, Li XF. Study on the degradability of chitosan under microwave irradiation. *J. Shanxi Univ Sci Technol* 2005; 23: 38–40.
- 44-Hidalgo-Cantabrana C, López P, Gueimonde M, Clara G, Suárez A, Margolles A, Ruas-Madiedo P. Immune modulation capability of exopolysaccharides synthesised by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2012; 4 (4): 227-237.
- 45-Ren L, Reynisson J, Perera C, Hemar Y. The physicochemical properties of a new class of anticancer fungal polysaccharides: A comparative study. *Carbohydr Polym* 2013; 97 (1): 177-187.
- 46-Lee WY, Park Y, Ahn JK, Ka KH, Park SY. Factors influencing the production of endopolysaccharide and exopolysaccharide from *Ganoderma applanatum*. *Enzyme Microb Technol* 2007; 40: 249–254.
- 47-Lung MY., Huang WZ. Production, purification and tumor necrosis factor- α (TNF- α) release capability of exopolysaccharide from *Laetiporus sulphureus* (Bulliard:Fries), Bondartsev & Singer in submerged cultures. *Process Biochemistry* 2011; 46 (2), 433–439.
- 48-Schepetkin IA, Faulkner CL, Nelson-Overton LK, Wiley JA, Quinn MT. Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Juniperus scopolorum*. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 1783-1799.
- 49-Liu J, Sun Y, Yu C, Liu L. Chemical structure of one low molecular weight and water-soluble polysaccharide (EFP-W1) from the roots of *Euphorbia fischeriana*. *Food Chem* 2012; 87, 1236-1240.
- 50-Joseph S, Sabulal B, George V, Antony KR, Jannardhanan KK. Antitumor and anti-inflammatory activities of polysaccharides isolated from *Ganoderma lucidum*. *Acta pharmaceutica* 2011; 61 (3): 335-342.
- 51-Hong JH, Jung HK. Antioxidant and antitumor activities of β -glucan-rich exopolysaccharides with different molecular weight from *Paenibacillus polymyxa* JB115. *J Korean Soc Appl Biol Chem* 2014; 57 (1): 105-112.
- 52-Kimura Y, Sumiyoshi M, Suzuki T, Sakanaka M. Antitumor and antimetastatic activity of a novel water-soluble low molecular weight beta-1, 3D-glucan (branch beta-1,6) isolated from *Aureobasidium pullulans* 1A1 strain black yeast. *Anticancer Res* 2006; 26: 4131–4141.
- 53-Leung MYK, Fung KP, Choy YM. The isolation and characterization of an immunomodulatory and antitumor polysaccharide preparation from *Flammulina velutipes*. *Immunopharmacology* 1997; 35: 255–63.
- 54-Cleary JA, Kelly GE, Husband AJ. The effect of molecular weight and β -1,6-linkages on priming of macrophage function in mice by (1,3)- β -D-glucan. *Immunol Cell Biol* 1999; 77: 395–403.
- 55-Fernandez de Palencia P, Werning ML., Sierra-Filardi E, Duenas MT, Irastorza A, Corbi A, and Lopez P. Probiotic properties of the 2-substituted (1,3)- β -D glucan producing bacterium *Pediococcus parvulus* 2.6.

Appl Environ Microbiol 2009; 75: 4887–4891.

56-Garai-Ibabe G, Aeizaga J, Aznar R, Elizaquivel P, Prieto A, Irastorza A, and Duenas MT. Screening and selection of 2-branched (1,3)- β -D-glucan producing lactic acid bacteria and exopolysaccharide characterization. J Agric Food Chem 2010; 58: 6149–6156.

57-Mueller A, Raptis J, and Rice P. The influence of glucan polymer structure and solution conformation on binding to (1- \rightarrow 3)- β -D glucan receptors in a human monocyte-like cell line. Glycobiology 2000; 10: 339–346.

58-Laiño J, Villena J, Kanmani P, and Kitazawa H. Immunoregulatory effects triggered by lactic acid bacteria exopolysaccharides: new insights into molecular interactions with host cells. Microorganisms 2016; 4(3): 27.

59-Sun L, Wang L, Zhou Y. Immunomodulation and antitumor activities of different-molecular-weight polysaccharides from *Porphyridium cruentum*. Carbohydrate Polymers 2012; 87 (2): 1206-1210.

60-Zivkovic M, Miljkovic M, Ruas-Madiedo P, Strahinic I, Tolinacki M, Golic N, Kojik M. Exopolysaccharide production and rpy phenotype are determined by two gene clusters in putative probiotic strain *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11. Appl Environ Microbiol 2015; 81: 1387-1396.

61-Matsuzaki C, Hayakawa A, Matsumoto K, Katoh T, Yamamoto K, Hisa K. Exopolysaccharides produced by *Leuconostoc mesenteroides* Strain NTM048 as an immunostimulant to enhance the mucosal barrier and influence the systemic immune response. J Agric Food Chem 2015; 63: 7009-7015.

62-Kitazawa H, Yamaguchi T, Fujimoto Y, Itoh T. An analysis of mitogenic response of phosphopolysaccharide, a B-cell mitogen produced by *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris* to spleen cells. Animal Sci Technol 1993; 64: 807–812.

63-Kitazawa H, Itoh T, Tomioka Y, Mizugaki M, Yamaguchi T. Induction of IFN γ and IL-1 α production in macrophages stimulated with phosphopolysaccharide produced by *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris*. Int J Food Microbiol 1996; 31: 99–106.

64-Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial

symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. Nature 2008; 453: 620–625.

65-Bleau C, Monges A, Rashidan K, Laverdure JP, Lacroix M, Van Calsteren MR, Millette M, Savard R, and Lamontagne L. Intermediate chains of exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* RW-9595M increase IL-10 production by macrophages. J Appl Microbiol 2010; 108: 666–675.

66-Lehner MD, Morath S, Michelsen KS, Schumann RR, and Hartung T. Induction of cross-tolerance by lipopolysaccharide and highly purified lipoteichoic acid via different toll-like receptors independent of paracrine mediators. J Immunol 2001; 166: 5161–5167.

67-Liu C-F, Tseng K-C, Chiang S-S, Lee B-H, Hsu W-H, Pan T-M. Immunomodulatory and antioxidant potential of *Lactobacillus* exopolysaccharides. J Sci Food Agric 2011; 91: 2284–2291.

68-Uemura J, Itoh T, Kasneko T, Noda K. Chemical characterization of extracellular polysaccharide from *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* OLL1073R-1. Milchwissenschaft 1998; 53: 443–446.

69-Nishimura-Uemura J, Kitazawa H, Kawai Y, Itoh T, Oda M, Saito T. Functional alteration of murine macrophages stimulated with extracellular polysaccharides from *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. Food Microbiol 2003; 20: 267–273

70-Baruah R, Das D, Goyal A. Heteropolysaccharides from lactic acid bacteria: current trends and applications. J Prob Health 2016; 4 (141): 2.

71-Dilna SV, Surya H, Aswathy RG, Varsha KK, Sakthikumar DN, Pandey A, Nampoothiri KM. Characterization of an exopolysaccharide with potential healthbenefit properties from a probiotic *Lactobacillus plantarum* RJF4. LWT Food Sci Technol 2015: 1179-1186.

72-Wang J, Zhao X, Yang Y, Zhao A, Yang Z. Characterization and bioactivities of an exopolysaccharide produced by *Lactobacillus plantarum* YW32. Int J Biol Macromol 2015; 74: 119-126.

73-Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. Gastroenterology 1995; 108: 975-982.

- 74-Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3481-3491.
- 75-Hongpattarakere T, Cherntong N, Wichienchot S, Kolida S, Rastall RA. In vitro prebiotic evaluation of exopolysaccharides produced by marine isolated lactic acid bacteria. *Carbohydr Polym* 2012: 846-852.
- 76-Grosu-Tudor SS, Zamfir M, Der Meulen RV, Falyon G, De Vuyst L. Prebiotic potential of some exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria. *Roman Biotechnol Lett* 2013; 18: 8666-8675.
- 77-Wang J, Zhao X, Tian Z, He C, Yang Y, Yang, Z. Isolation and Characterization of exopolysaccharide-producing *Lactobacillus plantarum* SKT109 from Tibet Kefir. *Polish J Food Nutri Sci* 2015: 269-280.
- 78-De Vuyst L, Degeest B. Heteropolysaccharides from lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 1999; 23: 153-177.
- 79-Zhang L, Liu C, Li D, Zhao Y, Zhang X, Zeng X, Yang Z, Li S. Antioxidant activity of an exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus plantarum* C88. *Int J Biol Macromol* 2013; 54: 270-275.
- 80-de Vries EG, Gietema JA, de Jong S. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand pathway and its therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2390-2393.
- 81-Bucur, O, Ray S, Bucur MC, Almasan A. APO2 ligand/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in prostate cancer therapy. *Front Biosci* 2006; 11: 1549-1568.
- 82-Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 495-516.
- 83-Fesik SW. Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 876-885.
- 84-Kato I, Endo K, Yokokura T. Effects of oral administration of *Lactobacillus casei* on antitumor responses induced by tumor resection in mice. *Int J Immunopharmacol* 1994; 16: 29-36.
- 85-Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism. *Oncogene* 2004; 23: 2891-2906.
- 86-Kondo Y, Kondo S. Autophagy and cancer therapy. *Autophagy* 2006; 2 (2): 85-90.
- 87-Di Marzio L, Russo FP, D'Alo S, Biordi L, Ulisse S, Amicosante G, De Simone C, Cifone MG. Apoptotic effects of selected strains of lactic acid bacteria on a human T leukemia cell line are associated with bacterial arginine deiminase and/or sphingomyelinase activities. *Nutr Cancer* 2001; 40: 185-196.
- 88-Belury, MA. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J Nutr* 2002; 132: 2995-2998.
- 89-Li J, Ni M, Lee B, Barron E, Hinton DR, Lee AS. The unfolded protein response regulator GRP78/BiP is required for endoplasmic reticulum integrity and stress-induced autophagy in mammalian cells. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1460-1471.
- 90-Ding WX, Ni HM, Gao W, Hou YF, Melan MA, Chen X, Stolz DB, Shao ZM, Yin XM. Differential effects of endoplasmic reticulum stress-induced autophagy on cell survival. *J Biol Chem* 2007; 282: 4702-4710.
- 91-Lee YH, Chung MC, Lin Q, Boelsterli UA. Troglitazone-induced hepatic mitochondrial proteome expression dynamics in heterozygous Sod2 (+/-) mice: two-stage oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 231: 43-51.
- 92-Shimizu S, Kanaseki T, Mizushima N, Mizuta T, Arakawa-Kobayashi S, Thompson CB, Tsujimoto Y. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 1221-1228.
- 93-Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, Packer M, Schneider MD, Levine, B. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell* 2005; 122: 927-939.
- 94-Moretti L, Attia A, Kim KW, Lu B. Crosstalk between Bak/Bax and mTOR signaling regulates radiation-induced autophagy. *Autophagy* 2007; 3: 142-147.

Kanserde MikroRNA'lar ve İlaç Yanıtı

MicroRNAs in Cancer and Drug Response

Öz

- * Çiğdem AYDIN ACAR
- * Şükriye YEŞİLOT
- * Mehmet Akif Ersoy
Üniversitesi, Bucak Sağlık
Yüksekokulu, Hemşirelik
Bölümü, Burdur

MikroRNA'lar (miRNA), hedef gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel olarak kontrol eden küçük kodlanmayan RNA molekülleridir. miRNA'ların hedef genleri baskılayarak büyüme, gelişme, farklılaşma ve hücre ölümü süreçlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur. MiRNA'ların düzenlenmesindeki bozuklukların kanser ile bağlantılı olması bu bağlamda şaşırtıcı değildir. Buna ek olarak, miRNA ifadelerinin ilaçlar tarafından değiştirilebildiği ve miRNA'ların kanser tedavisinde ilaç metabolizmasının düzenlenmesini ve toksisiteyi etkilediği bildirilmiştir. İlaç yanıtı, hem genetik hem de çevresel faktörler tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir. Bugüne kadar farklı miRNA'ların birçok antikanser terapiye karşı duyarlılığı öngördüğü veya etkilediği bulunmuştur. Bu derleme de, miRNA biyogenezini takiben, miRNA'ların kanser, ilaç yanıtı ve antikanser tedavileri üzerindeki potansiyel rolünü ortaya koyan mevcut çalışmaların tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: MikroRNA; Kanser; İlaç yanıtı

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are small noncoding RNAs that control the post-transcriptional expression of target genes. Much evidence has documented that miRNAs play an important role in the modulation of growth, development, differentiation and cell death processes by suppressing the target genes. It is not surprising that their misregulation is linked to cancer. In addition, miRNA expressions have been reported to be altered by drugs and miRNAs affect the regulation of drug metabolism and toxicity in cancer therapy. In cancer research up to now, it has been found that different miRNAs predict or affect sensibility to many anti-cancer therapies. The aim of this review is to discuss published studies which show that the potential role of miRNAs in cancer, drug response and anticancer therapies, following an introduction of miRNA biogenesis.

Keywords: MicroRNA; Cancer; Drug Response

Giriş

MikroRNA'lar (miRNA) transkripsiyonel düzeyde gen ekspresyonunu düzenleyen, yaklaşık olarak 19-24 nükleotid uzunluğunda küçük, protein kodlamayan

Yazışma Adresi:

Dr. Öğr. Üyesi Şükriye YEŞİLOT
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi,
Bucak Sağlık Yüksekokulu,
Hemşirelik Bölümü,
Bucak-BURDUR

Tel: 0505 759 21 01
e-mail: syesilot@mehmetakif.edu.tr

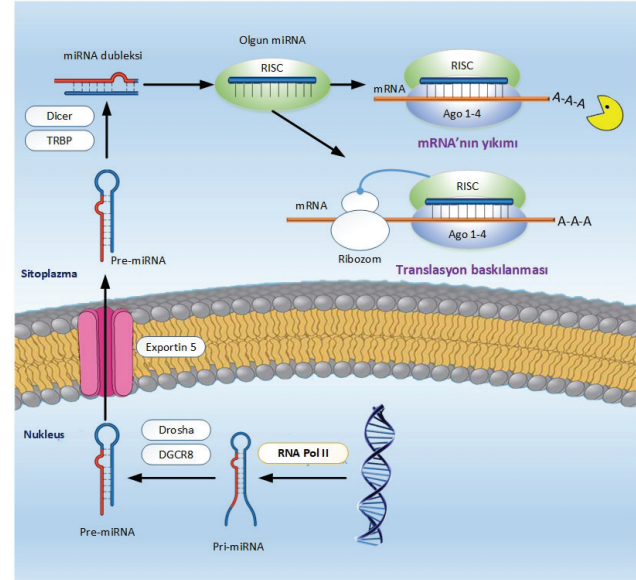
RNA molekülleridir (1,2). Genomda miRNA'lar protein kodlayan genlerin intron veya ekzon bölgeleri ile protein kodlamayan RNA genlerinden transkribe edilmektedir. Yaklaşık olarak miRNA'ların %50'si protein kodlayıcı genlerin intronları ya da kodlayıcı olmayan RNA transkriptlerinin içine gömülü olarak bulunmaktadır (3). Hedef genlerin baskılanması şeklinde göstermiş oldukları etkiler ile büyüme, gelişme, farklılaşma ve hücre ölümü süreçlerinde önemli rol oynamaktadırlar. İnsan genomunda miRNA kodlayan çok sayıda korunmuş gen bölgesi keşfedilmiştir. İlk miRNA olarak tanımlanan lin-4, 1993 yılında Lee ve arkadaşları tarafından bir nematod olan *Caenorhabditis elegans*'da tanımlanmıştır (4). Günümüzde ise bilinen 28.000'nin üzerinde tanımlanmış miRNA bulunmaktadır (5). Yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler miRBase adı verilen özel bir veri tabanı aracılığıyla toplanmakta ve her geçen gün miRNA'lar ile ilgili bilinmeyen noktalar aydınlığa kavuşmaktadır.

MiRNA'ların Biyogenez ve Fonksiyonu

miRNA'ların biyogenez, nükleus ve sitoplazmada lokalize çok sayıda enzim ve protein aracılığı ile gerçekleştirilen kompleks bir süreçtir. miRNA'lar, farklı yollarla transkribe ve regüle edilen RNA moleküllerinden orjin almaktadırlar, fakat bu RNA'lar olgun miRNA türlerinin oluşturulabilmesi için korunmuş bir yolak ile işlenmektedir. İntronik miRNA'lar bilinen genlerin intronları içinde yer alan dizilerden, intergenik miRNA'lar ise intergenik bölgelerden oluşturulmaktadır.

MikroRNA'ların oluşum sürecinde ilk basamak olarak, miRNA genlerinden RNA polimeraz II (pol II) enzimi aracılığıyla birkaç kb uzunluğunda olan primer miRNA (pri-miRNA) transkripsiyonu gerçekleşir (6). Oluşan bu pri-miRNA'lar, 5'cap ve 3' poliadenilasyon işlemlerine tabi tutulurlar. Ardından nükleusta Drosha adı verilen bir enzim tarafından -60-75 nükleotid uzunluğunda olacak şekilde kesilerek pre-miRNA adı verilen sap-ilmik formuna sahip diğer bir öncü RNA'ya dönüştürülürler (7, 8). Pre-miRNA ise Exportin 5 tarafından nükleustan sitoplazmaya gönderilir ve burada Dicer adı verilen enzim tarafından pre-miRNA'nın sap-ilmik formunun bulunduğu yerden kesime uğratılır ve Argonaute proteinler (insanlarda AGO1-AGO4) ile bağlanır. Sonuçta, yaklaşık 19-24 nükleotid uzunluğunda çift iplikli yapıya dönüştürülür ve bu çift iplikli yapının bir ipliği olgun miRNA'yı içermektedir (9-11). Çift iplikli yapının bir zinciri RNA-indüklü susturma kompleksi (RNA-induced silencing complex (RISC)) olarak

adlandırılan bir efektör kompleks ile birleştirilir (12). RISC kompleksi çift iplikli yapının birbirinden ayrılması ile aktive olmaktadır. RISC kompleksi ile birleşen zincir olgun miRNA'yı oluştururken, diğer zincir derhal degrade olmaktadır (13,14). MiRNA biyogenezini şekilde-1'de özetlenmiştir.



MikroRNA'lar büyüme, farklılaşma ve hücre ölümü basamaklarındaki fonksiyonlarını kendi nükleotid dizilerine komplementer hedef mRNA'ları tanıma özelliği sayesinde gerçekleştirirler. miRNA'lar, hedef mRNA'larının 3' translyona uğramayan bölgelerine (3'UTR) olan komplementerlik derecelerine bağlı olarak ya hedef mRNA'nın yıkımına ya da protein translyonunun baskılanmasına neden olarak fonksiyon gösterirler (15). miRNA/hedef bağlanmasındaki hibridizasyon etkinliği miRNA'nın 5' ucundaki 2-7 nükleotidin hedef 6 nükleotid uzunluğundaki bir dizi ile eşleşmesi ile belirlenmektedir (16). miRNA ve onun hedefine ait 3'UTR bölgesi arasında tam yada tama yakın baz eşleşmesi varsa hedef mRNA'nın yıkılması için RISC indüklenir, buna karşın eksik veya tam olmayan baz eşleşmesi ise hedefin translyonel olarak susturulmasını indükler fakat aynı zamanda hedef mRNA miktarı azaltılır (17). Son yıllarda gösterilmiştir ki, miRNA'lar aynı zamanda direkt olarak hedef mRNA'ların hızlı deadenilasyonunu sağlayarak hızlı bir mRNA yıkımı ve onun seviyelerinde azalmaya da yol açmaktadırlar (18). Ayrıca, yapılan çalışmalarda, bir miRNA'nın birden fazla mRNA'nın ekspresyonunu etkileyebildiği ve tam tersi her bir mRNA'nında birden fazla miRNA tarafından hedeflenebildiği gösterilmiştir (19-21).

MiRNA'ların Kanserdeki Rolü

MiRNA'lar ve miRNA biyogenez mekanizmalarının kanser gelişiminde rol oynadığını gösteren önemli kanıtlar mevcuttur. Bu bağlamda, miRNA biyogenezinde rol alan Drosha ve Dicer adı verilen iki önemli enzimin ovaryum, akciğer ve meme kanseri başta olmak üzere pek çok kanser tipinde down-regüle olduğu belirlenmiştir (22, 23). Örneğin Drosha ekspresyonu MYC ya da RNA-spesifik deaminaz ADARB1 gibi potansiyel olarak onkogenik transkripsiyon faktörleri ile düzenlenmektedir (24, 25). Bunun yanı sıra, Drosha'nın tümör hipoksisine yanıtta down-regüle edildiği, bu süreçinde DROSHA geninin promotör bölgesine hipoksi-yanıt transkripsiyon faktörleri olan ETS1 ve ELK1'in direkt bağlanması aracılığı ile gerçekleştirildiği rapor edilmiştir (22). Kanserde Dicer'in down-regülasyon mekanizması ise oldukça karmaşık olarak değerlendirilmektedir. Özellikle Dicer down-regülasyonunun kanserde sıklıkla gözlenen Tap63 transkripsiyon faktörünün kaybı ile olabileceği düşünülmektedir. Normal şartlarda Tap63, DICER promotör bölgesine bağlanarak onun ekspresyonunu aktive etmektedir (26). Dicer aynı zamanda miR-103/107, let-7 ve miR630 gibi miRNA'ların DICER 3'UTR direkt olarak hedeflemesi ile de down-regüle edilebilmektedir (27-29). Yine miRNA biyogenezi proteinlerinden biri olan AGO2, Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)-bağımlı fosforilasyon ile kanserde inhibe edilebilmektedir. Hipoksiye maruz kalan meme kanseri hücrelerinde EGFR ve AGO2 arasında ki ilişkide bir artışın varlığı gösterilmiştir. Bu süreç doğal olarak AGO2'nin Dicer'a bağlanmasını azaltmakta ve fonksiyonel olarak kanser hücrelerinin hayatta kalma ve invazivliğinde artış ile sonuçlanmaktadır (30). Ayrıca, miRNA biyogenezinde önemli olan Exportin-5 geni mutasyonları da, kanserde miRNA'ların sitozolik transferinin azalmasında anahtar rol oynamaktadır (31).

Özellikle son on yılda yapılan çalışmalar ile miRNA ekspresyonlarının insan malignitelerinde düzensizlik gösterdiği açık bir şekilde bilinmektedir. Bu bulgular, aynı zamanda miRNA'ların moleküler onkolojide odak noktası haline gelmesine neden olmuştur. MiRNA ekspresyon düzeylerindeki farklılıklar tümöre spesifik olabildiği gibi bazı durumlarda prognoz ile de ilişkilendirilmiştir (32). Kanser hastalarında miRNA ekspresyon profillerinin değerlendirildiği çalışmalarda, miRNA'ların sadece normal ve tümör dokularında değil aynı zamanda primer tümör ve metastatik dokularda da farklı olarak eksprese edildiği gösterilmiştir

(33-36). Ayrıca, yüksek seviyede ekspresyonu olan miRNA'lar, tümör baskılayıcı genleri baskılayarak bir onkogen gibi, buna karşın düşük seviyede eksprese olan miRNA'lar ise onkogenleri negatif olarak regüle ederek bir tümör baskılayıcı gen gibi hareket edebilmektedirler (32, 37).

miRNA'lar ve kanser arasındaki ilişki ilk olarak, Calin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile açıklanmıştır. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalarında yapılan bu çalışmada, 13 numaralı kromozom üzerinde lokalize miR-15 ve miR-16 olarak isimlendirilen iki miRNA geni keşfedilmiş ve hastaların %65'inde delesyona uğradıkları gösterilmiştir. Bu bulgular, miR-15 ve miR-16'nın tümör baskılayıcı genler olarak rol oynadıkları yönünde bilgi sağlamıştır (38). Ayrıca, Cimmino ve arkadaşları da bu iki miRNA'nın anti-apoptotik bir onkogen olan BCL-2'yi post-transkripsiyonel düzeyde negatif olarak regüle ettiğini ve lösemik hücre hattı MEG-01'de apoptozisi indüklediğini göstermiştir (39). Kronik Lenfositik Lösemi dışında, miR-15/16'nın mesane kanseri, kolon kanseri ve melanoma gibi solid tümörlerde de down-regüle edildiği ve miR-15/16'nın kanser gelişiminde rol oynadığı bilinen BCL-2, CDK1, ETS1 ve JUN gibi proteinleri hedef aldığı rapor edilmiştir (40).

Ovaryum kanserinde yapılan entegre ağ analizlerinde miR-506'nın normal ovaryum dokuları ile karşılaştırıldığında tümör dokularında önemli derecede down-regüle edildiği ve metastazı teşvik ettiği belirlenmiştir (41). Meme ve ovaryum kanserlerinde, miR-520'nin yine down-regüle olduğu ve bir tümör baskılayıcı olarak hareket ettiği bilinmektedir (42, 43).

MikroRNA'ların tümör baskılayıcı özelliklerini gösteren bir diğer grup let-7 ailesi üyelerini içeren miRNA'lardır. Let-7 ailesi üyesi miRNA'ların post-transkripsiyonel baskılama yoluyla RAS ailesi onkogenlerini kontrol ettiği belirlenmiştir (44). Akciğer kanseri hastalarında yapılan profillemeye çalışmalarında let-7a'nın düşük ekspresyonu ve kısalmış post-operatif sağ kalım arasında korelasyon gösterilmiştir. Buna ek olarak, insan adenokarsinoma hücre hattında yapılan çalışmalarda let-7 aşırı ekspresyonunun hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ki buda akciğer kanserinin tedavisinde potansiyel bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir (36, 45).

Onkogenik miRNA'lar için verilebilecek en önemli örneklerden biri miR-155'tir. Yapılan çalışmalarda, miR-

155'in pediatrik B hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma, difüz büyük hücreli lenfoma, B hücreli KLL, akciğer ve meme kanserinde upregüle olduğu gösterilmiştir (36, 46-49). Onkogenik miRNA olarak fonksiyon gösteren bir diğer miRNA miR-21'inde glioblastoma, pankreas ve meme kanserinde upregüle olduğu belirlenmiştir (49-51). Kültüre edilmiş glioblastoma hücrelerinde miR-21'in baskılanması üzerine yapılmış çalışmalarda apoptotik hücre ölümünün arttığı gösterilmiştir (52).

miRNA ekspresyonu ve kanser ilişkisini açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda meme, akciğer, prostat, tiroid ve hepatosellüler karsinomada farklı miRNA ekspresyon profillerinin var olduğu gösterilmiştir (53-57). Iorio ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, meme tümör ve normal dokuları arasında farklı ekspresyon profiline sahip 15 miRNA belirlemiştir. Bunlardan miR-10b, miR125b ve miR-145'in tümör dokularında downregülasyonu ve miR-21 ve miR-155'in ise upregülasyonu gösterilmiştir (49). Ayrıca, meme kanseri metastazında miRNA'ların olası rolü de aydınlatılmıştır. Tavazoie ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bir metastatik hücre hattında 6 miRNA'nın downregüle olduğu gösterilmiştir. Bu miRNA'lardan üçünün (miR-335, miR126 ve miR-206) upregülasyonunun ise meme kanseri fare modelinde akciğer ve kemiğe metastazı azalttığı gösterilmiştir (33). Meme kanserinde yapılmış çok sayıda çalışma bir araya getirildiğinde, meme kanserine spesifik bir miRNA imzası olduğu görülmektedir. Bu durum, meme kanseri tanısının konulmasında ve tümörün alt tiplerinin sınıflandırılmasında da miRNA ekspresyon profillerinin kullanılabilirliğini işaret etmektedir. Özellikle meme kanserinde ERBB2 aşırı ekspresyonu, kötü prognozun bağımsız bir dinamik kriteri haline gelmiştir. Günümüzde, meme kanseri tedavisinde tümörün ERBB2 ve ER reseptör durumu değerlendirilmektedir, bu nedenle miRNA profili ile tümör tiplerinin sınıflandırılabilmesinin, gelecekte en etkili tedaviyi belirlemede önemli olabileceği düşünülmektedir. ERBB2'nin kanser hücrelerinde kemodirenci oluşturan mekanizmaları büyük oranda netleşmemiştir. Zhu ve arkadaşları tarafından bu ilişkiyi açıklamak üzere yapılmış bir çalışmada miR-1268b'nin ilaca duyarlı meme kanserli hastalara ait ERBB2 negatif dokularda ve aynı zamanda kemoduyarlı meme kanseri hücre hatlarında yüksek oranda ekspresyonun varlığı gösterilmiştir. Bu sonuç, miR-1268b'nin meme kanseri kemoterapisinde ERBB2'yi hedefleyerek ve beraberinde PI3K/AKT yolağını baskılayarak hücrelerin kemoduyarlı hale döndürülebileceğini göstermiştir (58).

Yanaihara ve arkadaşları akciğer kanserinde miRNA ekspresyon profilini belirlemek üzere mikroarray kullanılarak yapmış oldukları çalışmada, normal ve kanser dokuları karşılaştırıldığında 43 miRNA'nın farklı ekspresyonlarını belirlemiştir. Ayrıca, bu çalışmada küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin iki farklı klinik alt tipinde (skuamöz hücreli karsinoma ve adenokarsinoma) miRNA ekspresyon profillerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Özellikle belirlenen miRNA'lardan let-7'nin azalmış ekspresyonu ve miR-155'in artmış ekspresyonu akciğer kanserinde azalmış sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (36). Araştırmacılar bu sonuçlara bağlı olarak, miRNA'ların hastaların yakından takibi ve ilave tedavi yöntemlerinin uygulanması açısından hastaları tanımlamada kullanılabilirliğini öne sürmektedirler.

Kolonik adenokarsinoma ve normal dokularında miRNA profillerinin belirlenmesine yönelik yapılmış çalışmada, Michael ve arkadaşları farklı düzeylerde ifade edilen 28 miRNA belirlemiş ve bunlardan miR-143 ve miR-145'in tümör dokularında azaldığını belirlemiştir (59). Murakami ve arkadaşları mikroarray kullanılarak yapmış oldukları çalışmada, hepatosellüler karsinoma ve normal dokuları karşılaştırdıklarında 3 miRNA'nın ifadesinde artış ve 5 miRNA'nın ifadesinde ise azalma rapor etmişlerdir. Aynı zamanda, bu çalışmada miRNA ekspresyon düzeylerinin tümörün farklılaşması ile korele olduğu gösterilmiştir (57).

Aynı zamanda, kanserde erken teşhis yada kanser yinelemesinin takibinde miRNA'ların periferik kandan değerlendirilmesi de üzerinde çalışılan konular arasındadır. Bu alanda Mitchell ve arkadaşları insan prostat kanseri için serum örneklerinde spesifik bir belirteç olarak miR-141'i tanımlamışlardır (60). Bir başka çalışmada, Taylor ve arkadaşları tarafından ovaryum kanserinde periferik kanda 8 miRNA (miR-21, miR-141, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-203, miR-205 ve miR-214) biomarker olarak belirlenmiştir (61). Akciğer kanserinde de 152 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastası ve sağlıklı kontrollerin serumları karşılaştırıldığında iki miRNA'nın (miR-25 ve miR-223) ekspresyon düzeyleri farklı olarak belirlenmiştir (62). Sonuç olarak bu çalışmalar, doku örnekleri ve/veya serum örneklerinde kanser ilişkili spesifik miRNA'ların belirlenmesinin, kanser tanısı ve erken teşhisinde ciddi ölçüde yardımcı olabileceği ve biomarkerler olarak kullanılabilirliğini işaret etmektedir.

MiRNA'lar ve İlaç Yanıtı

MiRNA'lar hücrede pek çok proteinin ekspresyonunu düzenleyebilme yetenekleri ve malign hücrelerde normale göre farklı düzeyde eksprese edilmeleri nedeni ile yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde ilgi çekici hücre hedefleri olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda, ilaç direncinde protein seviyelerinin miRNA aracılı olarak regülasyonu çok sayıda çalışmada vurgulanmıştır. TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), normal hücrelerde apoptozisi indüklemeksizin kanser hücrelerinde seçici olarak apoptozisi indükleyebilme yeteneğinde olan, kanser tedavisi için umut verici bir anti-tümör ajandır. Günümüzde agonistik TRAIL reseptör antikollarının kullanımına dayalı tedavi yöntemi farklı kanser türlerinde klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Ancak, bazı hastalarda tümör hücreleri, anti-apoptotik mekanizmaların aktivasyonu yoluyla ilaçlar tarafından üretilen ölüm sinyallerinden kaçabilmektedir (63). TRAIL'a karşı oluşan bu direnç mekanizmasının aydınlatılması ve ortadan kaldırılabilmesine yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. Garafalo ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) TRAIL duyarlılığını düzenleyen yeni yolları belirlemeye yönelik yapmış oldukları çalışmada, miRNA'ların genom ekspresyon profilleri değerlendirilmiştir (64). TRAIL dirençli olan hücre hatlarında, duyarlı olan hücre hatlarından farklı olarak upregüle edilmiş birkaç miRNA tanımlanmıştır. Özellikle, bu miRNA'lardan miR-221 ve miR-222'nin TRAIL'a dirençlilik mekanizmasında önemli olabileceği vurgulanmıştır (63). Ayrıca, Corsten ve arkadaşları tarafından glioma hücrelerinde miR-21 antagonisti ve çözücü TRAIL'ın kombine uygulaması ile yapılmış bir diğer çalışmada da kombine tedavi uygulamasının hücre ölümünde ve kaspaz aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (65).

Kanser kemoterapisinde miRNA'ların potansiyel rollerini değerlendirmek üzere Blower ve arkadaşları, 60 farklı insan kanser hücre hattında en çok bilinen miRNA'ların ekspresyon düzeylerini belirlemişlerdir. Yapmış oldukları değerlendirme sonucunda, Let7i, miR-16 ve miR-21'in hücresele seviyelerindeki değişimin, bir dizi antikanser ajanın kemoterapötik potansiyellerini dört katına kadar etkilediğini göstermişlerdir (66). Mishra ve arkadaşları, dihidrofolat redüktaz (DHFR) aşırı ekspresyonu ve metotreksat (MTX) direnci arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere yapmış oldukları çalışmada bu durum ile ilişkili bir SNP (tek nükleotid polimorfizm) tanımlanmıştır. Bu SNP (829C-->T) di-

hidrofolat redüktaz geninin 3'UTR bölgesinde bulunan miR-24 bağlanma bölgesinde yer almaktadır. SNP varlığında miR-24'ün DHFR 3'UTR bölgesine bağlanmadığı, dolayısıyla DHFR'nin aşırı ekspresyonuna ve metotreksat direncine yol açtığı belirlenmiştir (67). Bu bulgular, SNP'lerin miRNA bağlanmasını ve miRNA'ların kemoterapiye karşı dirence yol açan negatif düzenleyici fonksiyonlarını etkilemesi açısından önemlidir. Tüm bu veriler, miRNA'ların, anti kanser sitotoksik tedaviye karşı direnci ortadan kaldıracı doğrudan kanıtı olup, miRNA'ya dayalı tedavi yöntemlerinin, mevcut kanser terapilerinin etkisini artırma yönünde uygun bir araç olabileceğini ileri sürmektedir.

İlaç yanıtı, hem genetik hem de çevresel faktörler tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir. İlaç metabolize edici enzimler, ilaç taşıyıcı moleküller ve terapötik mekanizmalar gibi ilaç yanıtına bağlı proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler, ilaç yanıtında bireyler arası değişkenliğin önemli kaynağıdır. Elde edilen bulgular, ilaç metabolize edici enzimleri kodlayan genlerin, ilaç taşıyıcılarının, nükleer reseptörlerin ve ilaç hedeflerinin epigenetik kontrol altında olduğunu göstermiştir (68, 69).

miRNA'lar, sitokrom P450 ailesi (CYP) gibi ilaç metabolize edici genlerin düzenlenmesinde anahtar rol oynayarak ilaç yanıtına katkıda bulunabilirler. Bu genlerdeki polimorfizmler miRNA polimorfizmleri veya miRSNP'ler olarak adlandırılmaktadır ve çok yaygındır. MiRSNP'ler, pri-, pre- ve olgun miRNA dizileri ve miRNA biyogenezinde görevli genler ve beraberinde fonksiyonel genlerin miRNA bağlanma bölgelerinde mevcut olan polimorfizmlerini kapsamaktadır (70,71). Bu genetik varyasyonların ilacın farmakokinetik özelliklerini nasıl etkilediğini anlamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. MiRNA'ların, CYP ekspresyonunu düzenleyen kritik bir sınıf olarak ortaya çıkmış olması, onların potansiyel olarak bireysel ilaç yanıtını etkileyebileceği anlamına gelmektedir (72). Özellikle kemoterapiye yanıt ve bunun klinik yansımaları ile ilişkilendirilmiş çok sayıda miRSNP tanımlanmıştır.

Yapısal olarak farklı çok sayıda substratın faz I metabolizmasından sorumlu sitokrom p450 enzimi CYP1B1'nin miR-27b tarafından post-transkripsiyonel olarak regüle edildiği gösterilmiştir (73). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, çeşitli farmasötik ajan ve karsinojenlerin metabolizmasında rol oynayan CYP2A6'nın da, miR-126'nın potansiyel hedefi

olduğu bulunmuştur (74). Buna ek olarak, insan akciğer kanseri örneklerinde miR-126 ekspresyonunun değiştiği gösterilmiş ve bunun pulmoner tümörigenezin erken safhalarında ortaya çıkan moleküler değişimler olabileceği öne sürülmüştür (51). Ayrıca ilaç ve ksenobiyotik metabolize edici enzimleri kodlayan CYP1A2, CYP2B6 ve CYP2S1 gibi önemli sitokrom P450 enzimlerinin düzenlenmesinde 3'UTR bölgelelerinin uzunlukları göz önüne alınırken artık sitokrom P450 enzimlerinin miRNA'lar tarafından düzenlendiği daha olası görünmektedir. Ancak, bu olasılıkların doğrulanması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (75). Çok sayıda kemoterapötik ajana karşı kanser hücrelerine direnç kazandırdığı bilinen P-glikoprotein ekspresyonunun (ABCB1 geninin ürünü) aktive edilmesinde miR-27a ve miR-451'in rol oynadığı belirlenmiştir (76). Başka bir çalışmada; miR-146a prekürsöründe yer alan bir SNP'nin, BRCA1 ve BRCA2'nin 3'UTR'lerine bağlanmasını ve potansiyel olarak onların ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (77).

miRNA ve kanser hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara duyarlılığı arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bai ve arkadaşları miR-122'nin karaciğer kanseri hücrelerini baskıladığını ve bu hücrelerin sorafenib'e (protein kinaz inhibitörü) karşı duyarlı olduğu bulmuştur (78). MLL-AF4 akut lenfositik lösemi hücrelerinde yapılmış bir başka çalışmada ise miR-128b'nin güçlü bir glukokortikoid sensitizörü olduğu ve miR-221 ile birlikte etkiler ortaya koyduğu gösterilmiştir (79). miR-200 ekspresyonunun, mesane kanseri hücrelerinde epitel-mezenkimal geçişi düzenlediği ve EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) tirozin kinaz inhibitörü terapisine karşı direnç gösterdiği bulunmuştur (80). MiR-221/222'nin CDKN1B'yi (sikline bağlı kinaz inhibitörü 1B) hedefleyerek meme kanserinde tamoksifen (östrojen antagonisti) direnci kazandırdığı bulunmuştur (81). Kolon kanseri hücre hatlarında p53 tümör baskılayıcı genin kaybı nedeniyle Let-7g ve miR-181b'nin deregüle olduğu gözlenmiş ve bu durumun kolon kanseri hücrelerinde 5-florourasil antimetabolit S-1'e yanıtı ile kuvvetli bir şekilde ilişkilendirilmiştir (82). Kolon kanser hücrelerinde yapılmış bir diğer çalışmada ise miR-143'ün 5-florourasil duyarlılığını arttırdığı ve hücre canlılığını azalttığı gösterilmiştir (83). Kemoterapiye dirençli yumurtalık kanseri hücre hatlarında miR-30c, miR-130a ve miR-335'in down-regüle olduğu bulunmuştur (84). Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar, kanserde miRNA'ların kemorezistans gelişimine doğ-

rudan bir katkısı olduğunu öne sürmektedirler. Ayrıca, Let 7i'nin platin-bazlı kemoterapiyi modüle etmede, terapötik bir hedef olma potansiyeline sahip olduğu, yumurtalık kanseri hastalarında kemoterapi yanıtını ve sağ kalımı öngörmeye bir biomarker olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (85). RAS ailesi gibi onkogenlerin ekspresyonunu düzenleyen let-7 miRNA ailesinin (örn; Let-7a, let-7b ve let-7g) hem in vitro hem de in vivo radyoterapiye duyarlılığı indüklediği bulunmuştur (86). Buna ek olarak, karaciğer kanseri hastalarında prognozu belirleme ve hastalığın nüksünü önlemede interferon adjuvan tedaviden fayda sağlayabilecek hastaların seçiminde miR-26'nın ekspresyon düzeyinin belirlenmesinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür (87).

Bugüne kadar farklı miRNA'ların birçok antikanser terapiye karşı duyarlılığı öngördüğü veya etkilediği bulunmuştur. Deneysel kanıtlar, miRNA mimikler veya antagomirler kullanılarak spesifik miRNA değişimlerinin düzeltilmesinin sinyal yollarını ve dolayısıyla kanser hücrelerindeki fenotipin tersine dönüştürebildiğini göstermektedir. Bu durum, miRNA'ya dayalı kansere yönelik tedavilerin geliştirilebilmesi için yeni umutlar doğurmaktadır (88-91).

Sonuç

Karsinogenez, genetik ve epigenetik anomalilerin birikimi nedeniyle anormal gen ekspresyonu ile sonuçlanan çok basamaklı bir süreçtir. Gen ekspresyonlarındaki bu değişimler onkogenlerin aktive edilmesini veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunu sağlayarak kanser fenotipinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Son yıllarda tıp dünyasındaki en önemli keşiflerden biri miRNA'lardır. MiRNA'lar, kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıklarda rol oynadığı belirlenmiş oldukça yeni gen düzenleyici özelliğe sahip geniş bir ailedir. MiRNA'lar aynı zamanda ilaç yanıtında yer alan genlerin epigenetik düzenlenmesinde yeni bir oyuncu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümörlerde yapılan çalışmalarda miRNA ekspresyonu ile kemo ve radyosensitivite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Kanserde bireyselleştirilmiş ilaç tedavilerinin geliştirilebilmesi, ancak ilaç yanıtından sorumlu olabilecek genetik faktörleri kapsamlı bir şekilde anlamayı gerektirmektedir. MiRNA'lar ve ilaçlar arasındaki ilişkiler üzerine yapılan güncel çalışmalar anti kanser tedavilerine odaklanmış olsa da, diğer hastalıklarda da miRNA'ların etkileri özenle değerlendirilmelidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ayrıca MiRSNP'lerin,

kanserlerin farklı tiplerinin prognozu ve teşhisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. MiR SNP'lerin saptanması bireyselleştirilmiş tıp adına miRNA farmakogenomiği alanında oldukça umut vericidir. Ancak biliyoruz ki ilaç yanıtını etkileyen faktörler çok çeşitli ve karmaşıktır. Bu nedenle ilaç yanıtı ile miRNA'lar ve miR SNP'lerin ilişkisini kurmak basit olmayabilir. İlaç yanıtı ile ilgili nedensel ilişkileri ortaya koyabilmek için daha çok prospektif klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, kanser tedavisinde miRNA çalışmalarında mevcut bulguların büyük bir kısmının in vitro olması nedeniyle miRNA'lar kanser terapinin bir parçası haline gelmeden önce, onların hastalardaki rollerini belirlemek adına daha fazla çalışma gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kusenda B, Mraz M, Mayer J, Pospisilova S. MicroRNA biogenesis, functionality and cancer relevance. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006; 150: 205–15.
2. Narry KV. Small RNAs: Classification, Biogenesis, and Function. *Mol Cells* 2005; 19(1):1-15.
3. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNAs host genes and transcription units. *Genome Res* 2004; 14: 1902–1910
4. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. Elegans* heterochronic gene *Lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *Lin-14*. *Cell* 1993; 75 (5): 843–845
5. <http://www.mirbase.org>
6. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, Kim VN. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 2004;23(20):4051-60.
7. Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA* 2004;10(12):1957-66.
8. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Rådmark O, Kim S, Kim VN. The nuclear RNase Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003;425(6956):415-9.
9. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNA precursors. *Genes Dev* 2003;17(24):3011-6.
10. Ketting RF, Fischer SE, Bernstein E, Sijen T, Hannon GJ, Plasterk RH. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans*. *Genes Dev* 2001;15(20):2654-9.
11. Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004; 303(5654):95–8.
12. Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:175-205.
13. Hammond SM, Bernstein E, Beach D, Hannon GJ. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 2000; 404 (6775):293–6.
14. Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell* 2003;115(2):199-208.
15. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116(2):281-297.
16. Koturbash I, Beland FA, Pogribny IP. Role of microRNAs in the regulation of drug metabolizing and transporting genes and the response to environmental toxicants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8(5): 597–606.
17. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat. Rev Genet* 2004; 5(7): 522–531.
18. Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(11):4034–4039.
19. Karagün BŞ, Bülen, Antmen B, Şaşmaz İ, Kılınc Y. Mikro RNA ve Kanser. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2014; 12(1): 45-56.
20. Sun W, Li YSJ, Huang HD, Shyy JYJ, Chien S. MicroRNA: A Master Regulator of Cellular Processes for Bioengineering Systems. *Annu Rev Biomed Eng* 2010; 12: 1-27.
21. Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA. *RNA* 2005;11(12):1753-61.
22. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Mar;16(3):203-222.
23. Rupaimoole R, Calin GA, Lopez-Berestein G, Sood AK. miRNA Deregulation in Cancer Cells and the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov.* 2016 Mar;6(3):235-46.
24. Wang X, Zhao X, Gao P, Wu M. c-Myc modulates microRNA processing via the transcriptional regulation of Drosha. *Sci. Rep.* 2013; 3:1942.
25. Allegra D. et al. Defective DROSHA processing contributes to downregulation of MiR-15/-16 in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2014; 28: 98–107.
26. Su X. et al. Tap63 suppresses metastasis through coordinate regulation of Dicer and miRNAs. *Nature*

- 2010; 467: 986–990.
27. Martello G. et al. A microRNA targeting dicer for metastasis control. *Cell* 2010; 141: 1195–1207.
28. Tokumaru S, Suzuki M, Yamada H, Nagino M, Takahashi T. let-7 regulates Dicer expression and constitutes a negative feedback loop. *Carcinogenesis* 2008; 29: 2073–2077.
29. Rupaimoole R. et al. Hypoxia-upregulated microRNA-630 targets Dicer, leading to increased tumor progression. *Oncogene* 2016; 35: 4312–4320.
30. Shen J. et al. EGFR modulates microRNA maturation in response to hypoxia through phosphorylation of AGO2. *Nature* 2013; 497: 383–387.
31. Melo SA. et al. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells. *Cancer Cell* 2010; 18: 303–315.
32. Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res* 2006; 66:7390-7394.
33. Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD, Gerald WL, Massagué J. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 2008;451:147-152.
34. Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, Allgayer H. MicroRNA-21 (miR-21) posttranscriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 2007; 27:2128-2136.
35. Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, le Sage C, Nagel R, Nair S, Egan DA, Li A, Huang G, Klein-Szanto AJ et al. The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis. *Nat Cell Biol* 2008;10:202-210.
36. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, Stephens RM, Okamoto A, Yokota J, Tanaka T et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006; 9:189-198.
37. Aşçı Çelik D, Aslan Koşar P, Özçelik N . MikroRNA 'lar ve Kanser İle İlişkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2013;20: 121-127.
38. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15524-9.
39. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, Wojcik SE, Aqeilan RI, Zupo S, Dono M et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13944-13949.
40. Pekarsky, Y. & Croce, C. M. Role of miR-15/16 in CLL. *Cell Death Differ.* 2015; 22: 6–11.
41. Yang D. et al. Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer. *Cancer Cell* 2013; 23:186–199.
42. Nishimura, M. et al. Therapeutic synergy between microRNA and siRNA in ovarian cancer treatment. *Cancer Discov.* 2013; 3:1302–1315.
43. Keklikoglou I. et al. MicroRNA-520/373 family functions as a tumor suppressor in estrogen receptor negative breast cancer by targeting NF-κB and TGF-β signaling pathways. *Oncogene* 2012;31:4150–4163.
44. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, Labourier E, Reinert KL, Brown D, Slack FJ. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005;120(5):635–647.
45. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res* 2004; 64(11); 3753–3756.
46. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE et al. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005;353(17):1793–1801.
47. Metzler M, Wilda M, Busch K, Viehmann S, Borkhardt A. High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;39:167–169.
48. Kluiver J, Poppema S, de Jong D, Blokzijl T, Harms G, Jacobs S, Kroesen BJ, van den Berg A. BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. *J Pathol* 2005; 207(2): 243–249.
49. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005;65(16):7065–7070.
50. Ciafrè SA, Galardi S, Mangiola A, Ferracin M, Liu CG, Sabatino G et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. *Biochem. Biophys Res Commun* 2005;334(4):1351– 1358.
51. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets.

- Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(7): 2257–2261.
- 52.Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005; 65(14):6029–6033.
- 53.Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. *Molecular Oncology* 2010; 4(3): 230-41.
- 54.He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(52): 19075-80.
- 55.Sevli S, Uzumcu A, Solak M, Ittmann M, Ozen M. The function microRNAs, small potent molecules in human prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13(3): 208-17.
- 56.Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, Yamada H, Yanagisawa K, Tomida S, et al. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Res* 2005; 65(21): 9628-32.
- 57.Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25(17): 2537-45.
- 58.Zhu WJ, Chen X, Wang YW, Liu HT, Ma RR, Gao P. MiR-1268b confers chemosensitivity in breast cancer by targeting ERBB2-mediated PI3K-AKT pathway. *Oncotarget* 2017 Aug 9;8(52):89631-89642.
- 59.Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003;1(12): 882- 91
- 60.Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2008;105(30):10513-10518.
- 61.Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2008; 110(1):13-21.
- 62.Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Research* 2008;18(10):997-1006.
- 63.Garofalo M, Condorelli G, Croce CM. MicroRNAs in diseases and drug response. *Current opinion in pharmacology* 2008;8(5):661–667.
- 64.Garofalo M, Quintavalle C, Di Leva G, Zanca C, Romano G, Taccioli C, Liu CG, Croce CM, Condorelli G. MicroRNA signatures of TRAIL resistance in human non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2008; 27(27):3845-3855.
- 65.Corsten MF, Miranda R, Kasmieh R, Krichevsky AM, Weissleder R, Shah K. MicroRNA-21 knock-down disrupts glioma growth in vivo and displays synergistic cytotoxicity with neural precursor cell delivered S-TRAIL in human gliomas. *Cancer Res* 2007;67(19):8994-9000.
- 66.Blower PE, Verducci JS, Lin S, Zhou J, Chung JH, Dai Z, Liu CG, Reinhold W, Lorenzi PL, Kaldjian EP et al. MicroRNA expression profiles for the NCI-60 cancer cell panel. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(5):1483-1491.
- 67.Mishra PJ, Humeniuk R, Mishra PJ, Longo-Sorbelllo GS, Banerjee D, Bertino JR. A miR-24 microRNA binding-site polymorphism in dihydrofolate reductase gene leads to methotrexate resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(33):13513-13518.
- 68.Baer-Dubowska W, Majchrzak-Celinska A, Cichocki M. Pharmacoeigenetics: A new approach to predicting individual drug responses and targeting new drugs. *Pharmacol Rep* 2011; 63(2):293–304.
- 69.Nakajima M, Yokoi T. MicroRNAs from biology to future pharmacotherapy: Regulation of cytochrome P450s and nuclear receptors. *Pharmacol Ther* 2011; 131(3): 330–337.
- 70.Li MP, Hu YD, Hu XL, Zhang YJ, Yang YL, Jiang C, Tang J, Chen XP. MiRNAs and miRNA Polymorphisms Modify Drug Response. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Nov 8;13(11):1096.
- 71.Liu C, Zhang F, Li T, Lu M, Wang L, Yue W, Zhang D. MirSNP, a database of polymorphisms altering miRNA target sites, identifies miRNA-related SNPs in GWAS SNPs and eQTLs. *BMC Genom*. 2012;13:661.
- 72.Gomez A, Ingelman-Sundberg M. Epigenetic and microRNA-dependent control of cytochrome p450 expression: A gap between DNA and protein. *Pharmacogenomics* 2009; 10(7):1067–1076.
- 73.Tsuchiya Y, Nakajima M, Takagi S, Taniya T, Yokoi T. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome p450 1b1. *Cancer Res* 2006; 66(18):9090–9098.
- 74.Kalscheuer S, Zhang X, Zeng Y, Upadhyaya P. Differential expression of microRNAs in early-stage neoplastic transformation in the lungs of f344 rats chronically treated with the tobacco carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Carcinogenesis* 2008; 29(12):2394–2399.
- 75.Zhang W, Dolan ME. Emerging role of microRNAs in drug response. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12(6): 695–702.
- 76.Zhu H, Wu H, Liu X, Evans BR, Medina DJ, Liu

- CG, Yang JM. Role of microRNA mir-27a and mir-451 in the regulation of mdr1/p-glycoprotein expression in human cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2008; 76(5):582–588.
77. Shen J, Ambrosone CB, DiCioccio RA, Odunsi K, Lele SB, Zhao H. A functional polymorphism in the mir-146a gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis. *Carcinogenesis* 2008; 29(10):1963–1966.
78. Bai S, Nasser MW, Wang B, Hsu SH, Datta J, Kutay H, Yadav A, Nuovo G, Kumar P, Ghoshal K. MicroRNA-122 inhibits tumorigenic properties of hepatocellular carcinoma cells and sensitizes these cells to sorafenib. *J Biol Chem* 2009; 284(46):32015–32027.
79. Kotani A, Ha D, Hsieh J, Rao PK, Schotte D, den Boer ML, Armstrong SA, Lodish HF. Mir-128b is a potent glucocorticoid sensitizer in mll-af4 acute lymphocytic leukemia cells and exerts cooperative effects with mir-221. *Blood* 2009; 114(19):4169–4178.
80. Adam L, Zhong M, Choi W, Qi W, Nicoloso M, Arora A et al. Mir-200 expression regulates epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15(16):5060–5072.
81. Miller TE, Ghoshal K, Ramaswamy B, Roy S, Datta J, Shapiro CL, Jacob S, Majumder S. MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27kip1. *J Biol Chem* 2008; 283(44):29897–29903.
82. Nakajima G, Hayashi K, Xi Y, Kudo K, Uchida K, Takasaki K, Yamamoto M, Ju J. Non-coding microRNAs hsa-let-7g and hsa-mir-181b are associated with chemoresistance to s-1 in colon cancer. *Cancer genomics & proteomics* 2006; 3(5):317–324.
83. Borralho PM, Kren BT, Castro RE, da Silva IB, Steer CJ, Rodrigues CM. MicroRNA-143 reduces viability and increases sensitivity to 5-fluorouracil in hct116 human colorectal cancer cells. *The FEBS journal* 2009; 276(22):6689–6700.
84. Sorrentino A, Liu CG, Addario A, Peschle C, Scambia G, Ferlini C. Role of microRNAs in drug resistant ovarian cancer cells. *Gynecologic oncology* 2008; 111(3):478–486.
85. Yang N, Kaur S, Volinia S, Greshock J, Lassus H, Hasegawa K et al. MicroRNA microarray identifies let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2008; 68(24):10307–10314.
86. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, Labourier E, Reinert KL, Brown D, Slack FJ. Ras is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005; 120(5):635–647.
87. Weidhaas JB, Babar I, Nallur SM, Trang P, Roush S, Boehm M, Gillespie E, Slack FJ. MicroRNAs as potential agents to alter resistance to cytotoxic anticancer therapy. *Cancer Res* 2007; 67(23): 11111–11116.
88. Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, Ambros S, Chen Y, Meltzer PS, Croce CM, Qin LX et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(15):1437–1447.
89. Hummel R, Hussey DJ, Haier J. MicroRNAs: Predictors and modifiers of chemo- and radiotherapy in different tumour types. *Eur J Cancer* 2010; 46(2):298–311.
90. Zheng T, Wang J, Chen X, Liu L. Role of microRNA in anticancer drug resistance. *Int J Cancer* 2010; 126(1):2–10.
91. Wang V, Wu W. MicroRNA-based therapeutics for cancer. *BioDrugs* 2009; 23(1):15–23.

Tracheostomy Cannula Aspiration

Trakeostomi Kanülü Aspirasyonu

* Rasih YAZKAN
** Fatma Özlem YAZKAN
*** Hasan Ekrem ÇAMAŞ

* Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Ana Bilim
Dalı, Isparta

** Isparta Şehir Hastanesi
Kulak Burun Boğaz Kliniği,
Isparta

*** Rize Devlet Hastanesi
Göğüs Cerrahisi Kliniği,
Rize

Anahtar Kelimeler : Kanül, aspirasyon, trakeostomi

Keywords: Cannula, aspiration, tracheostomy

Dear editor,

Foreign body aspiration is especially evident in developing countries, and often seen in babies and children. Foreign bodies usually identify in the right main bronchus system because it is larger than the left main bronchus system and more vertical towards the trachea. The nature of aspirated foreign bodies affects the clinical situation. The most frequently aspirated food, nuts, teeth, bones, and dental prostheses (1). Here we report a very rare case report, and we aimed to present brief information about foreign body aspirations. In our case a 59 years old male tracheostomy patient aspirated his silver cannula in his left main bronchus following a forceful cough. Rigid bronchoscopy was performed to remove the cannula, which had granulation tissue and fibrinous deposit inside (Figure 1). We removed the cannula with strong pens.

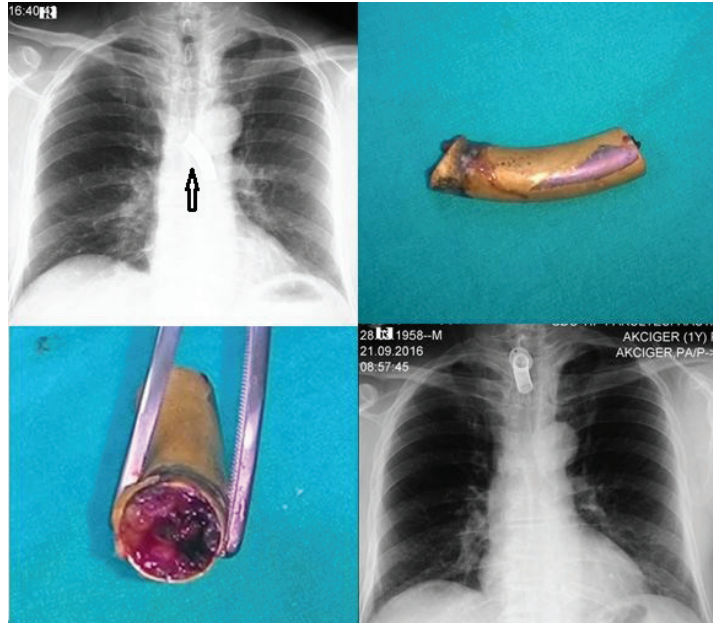


Figure 1: Aspirated cannula is showing with black arrow in chest x-ray, showing cannula after removed, and chest x-ray after removed.

Yazışma Adresi:
Doç. Dr. Rasih YAZKAN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi
Ana Bilim Dalı, Isparta.

History is very important for diagnosis of foreign body aspiration. Cough is the most common symptom. Initially irritative, dry and spasmodic, and loses its violence after it has settled to the bronchus. Radiological examination should be performed on all suspected cases. Foreign body seldom obstruct the proximal airways fully, causing life-threatening asphyxia. Delayed foreign body removal may result in persistent pneumonia, bronchiectasis lung abscess, and excessive granulation tissue formation, sometimes simulating lung cancer.

Rigid bronchoscopy under general anesthesia provides safe airway control, particularly in patients with large or impacted foreign body, with respiratory failure, or clinically unstable due to aspiration. Fiberoptic bronchoscopy is not an acceptable approach. Delayed diagnosis, choice of the wrong instrument, inexperience, and no communication between anesthetist

and surgeon are among the reasons of the complications, morbidity and mortality. Aspirations of fluid-swellable organic materials such as chickpeas and beans, partial or total airway obstruction, and aspiration of battery containing corrosive substances are requiring emergency bronchoscopy.

In conclusion, foreign body aspirations is a life threatening condition, early diagnosis and rapid interventions are life saving approaches.

References

1. D'Agostino FG , Monaco F, Mondello B, Familiari D, Barone M. Management of a case of unacknowledged foreign body in the upper airway. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 0(0) 1–3. DOI: 10.1177/0218492318783293