

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayın Organı
ISSN 1018-3655

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal
of Health
Sciences

Cilt/Volume:28 Sayı/Number:3 Yıl/Year: Aralık/December-2019

KAYSERİ

Sahibi (Owner)

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
(The Directorate of Graduate School of Health Sciences of Erciyes University)

Haberleşme

Sağlık Bilimleri Dergisi Editörlüğü
Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
38039 KAYSERİ

Tel : 0 352 4375269

Fax : 0 352 4375269

e-mail : sagens@erciyes.edu.tr

tulayozkn@gmail.com

Web : <http://sagens.erciyes.edu.tr>

Communication

Journal of Health Sciences Editorial Office
Erciyes University Graduate School of Health Sciences
38039 Kayseri – TÜRKİYE

Phone : 90 352 4375269

Fax : 90 352 4375269

e-mail : sagens@erciyes.edu.tr

tulayozkn@gmail.com

Web : <http://sagens.erciyes.edu.tr>

ISSN: 1018-3655

Basım Yeri (The Place of Publication)

NOT Kırtasiye
Erciyes Üniversitesi Kampusu Vakıf Çarşısı
Melikgazi / KAYSERİ

Baskı Tarihi (Date of Print) : Ağustos(December) 2019

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal of Health Sciences

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayın Organı
(Official Journal of Graduate School of Health Sciences, Erciyes University)

(Bu dergi yılda üç kez yayınlanan hakemli bir dergi olup TÜBİTAK Türk Tıp Dizini ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir)

Yayın Kurulu (Publishing Board)

Editör (Editor-in-Chief)

Dr.Öğr. Üyesi Tülay BÜLBÜL

Editör Yardımcıları (Co-Editors)

Dr.Öğr. Üyesi Zuhul ÖNDER

Arş. Gör. Gözde Özge ÖNDER

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CAFEROĞLU

Arş. Gör. Gökhan SARP

Biyostatistik Danışmanı (Statistical Editors)

Prof. Dr. Osman GÜNAY

Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK

Doç.Dr. Gökmen ZARASIZ

Doç.Dr. Aytaç AKÇAY

İngilizce Dil Danışmanı (Language Editor)

Okutman Mustafa AKGÜL

Danışman/Hakem Kurulu (Editorial Board)(I)

Prof. Dr. Niyazi ACER(Erciyes Ün. Tıp Fak.)
Prof.Dr. Neşe AKAL(Gazi Üniv.Diş Hek.Fak.)
Prof. Dr. Mehmet AKAN (Ankara Ün. Vet. Fak.)
Prof. Dr. Belgin AKIN(Selçuk Ün. Sağ. Bil. Fak.)
Prof. Dr. Belma ALABAY (Ankara Ün. Vet. Fak.)
Prof. Dr. Hamiyet D.ALTUNTAŞ (Erciyes Ün. Tıp Fak.)
Prof. Dr. Şevket ARIKAN (Kırıkkale Ün. Vet. Fak.)
Prof. Dr. Nejat ARPAK (Ankara Ün. Diş Hek. Fak.)
Prof. Dr. Gültekin ATALAN (Erciyes Ün. Vet. Fak.)
Prof. Dr. Kenan AYCAN (Erciyes Ün. Tıp Fak.)
Prof. Dr. M. Betül AYCAN(Erciyes Ün. Ecz. Fak.)
Prof. Dr. Fuat AYDIN (Erciyes Ün. Vet. Fak.)
Prof. Dr. Sevim AYDIN (Ankara Üniv. Tıp Fak.)
Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU(KTÜ Diş Hek. Fak.)
Prof. Dr. Mürüvvet BAŞER(Erciyes.ÜN.Sağ.Bil.Fak.)
Prof. Dr. Meral BAYAT(Erciyes.ÜN.Sağ.Bil.Fak.)
Prof. Dr. Kadir BATCIOĞLU(İnönü Ün.Ecz. Fak.)
Prof. Dr. Emine BAYDAN (Ankara Ün.Vet.Fak.)
Prof. Dr. Erol BAYTOK (Erciyes Ün. Vet. Fak.)
Prof. Dr. Tanay BİLAL (İstanbul Üniv. Cer. Paş Vet. Fak.)
Prof. Dr. Neslihan BOYAN (Çukurova Ün. Tıp Fak.)
Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER (Gazi Üniv. Fen-Ed.Fak.)
Prof. Dr. Ali CEYLAN (Dicle Üniv. Tıp Fak.)
Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR (Ankara Ün.Vet.Fak.)
Prof. Dr. Fevziye ÇETİNKAYA (Erciyes Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Miyase ÇINAR(Kırıkkale Ün.Vet.Fak.)
Prof. Dr. Vedat ÇINAR(Fırat Ün. Spor Bil. Fak.)
Prof. Dr. Betül ÇİÇEK (Erciyes Ün. Sağ. Bil.Fak.)
Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇİFTÇİ (Selçuk Ün.Vet. Fak.)
Prof. Dr. Mehmet ÇİMEN (Cumhuriyet Ün.Tıp.Fak.)
Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL(Erciyes Ün Vet. Fak.)
Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM (Erciyes Üniv. Tıp Fak.)
Prof. Dr. Hüseyin DEMİR (Erciyes Ün.Tıp Fak.)
Prof.Dr. Hakan DEVELİOĞLU(Cumhuriyet Ün. Diş Hek.Fak.)
Prof. Dr. Mehmet DOĞANAY (Erciyes Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Yusuf DOĞRUER (Selçuk Ün.Vet. Fak.)
Prof. Dr. Munis DÜNDAR (Erciyes Ün.Tıp Fak.)

Prof. Dr. Füsun ERDOĞAN (Erciyes Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Meryem EREN(Erciyes Üniv. Vet.Fak.)
Prof. Dr. Talat GÜLER (Fırat Ün.Vet Fak.)
Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU (Erciyes Ün.Tıp.Fak.)
Prof.Dr. Zafer GÖNÜLALAN(Erciyes Ün. Vet. Fak.)
Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ(Erciyes Ün.Vet.Fak.)
Prof. Dr. Mehmet GÜL(Atatürk Üniv. Vet.Fak.)
Prof. Dr. Tolga GÜVENÇ (19 Mayıs Ün.Vet. Fak.)
Prof.Dr. Zuhul GÜVENALP(Atatürk Ün.Eczacılık Fak.)
Prof. Dr. Abdullah İNCİ (Erciyes Ün.Vet. Fak.)
Prof.Dr. Mümtaz İŞCAN(Ankara Ün.Eczacılık Fak.)
Prof. Dr. M. Kaan İŞCAN (Erciyes Ün.Vet. Fak.)
Prof. Dr. Murat KANBUR(Erciyes Üniv.Vet.Fak.)
Prof.Dr. İnci Rana KARACA(Gazi Ün Diş Hek.Fak.)
Prof. Dr. Şerife KARAGÖZOĞLU(Cumhuriyet Ün. Sağ. Bil. Fak.)
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU (Gazi Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Hüseyin KILIÇ (Erciyes Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. A.Nedret KOÇ (Erciyes Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Gülşay KOÇOĞLU(Cumhuriyet Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. S.Kader KÖSE(Erciyes Ün. Tıp Fak.)
Prof. Dr. Emel KÖSEOĞLU (Erciyes Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Gökmen KURT(Bezmialem Üniv.Diş Hek.Fak.)
Prof. Dr. Ömer KURU (19 Mayıs Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Seher KÜÇÜKERSAN (Ankara Ün.Vet.Fak.)
Prof. Dr. Bilal Cem LİMAN (Erciyes Ün.Vet. Fak.)
Prof. Dr. Narin LİMAN (Erciyes Ün.Vet. Fak.)
Prof. Dr. İbrahim NARİN (Erciyes Ün. Eczacılık Fak.)
Prof. Dr. Ahmet NAZLIGÜL(Adnan Menderes Ün.Vet.Fak.)
Prof. Dr. İsmail Hakkı NUR (Erciyes Ün. Vet.Fak.)
Prof. Dr. Hande GÜRER ORHAN(Ege Ün.Eczacılık Fak.)
Prof. Dr. Nuran ÖĞÜLENER (Çukurova Ün. Tıp Fak.)
Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR (Pamukkale Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Ali ÖZER(İnönü Üniv. Tıp Fak.)
Prof. Dr. Halil İbrahim ÖZEROL(İnönü Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Ergün PINARBAŞI (Cumhuriyet Ün.Tıp Fak.)
Prof. Dr. Edibe PİRİNÇCİ(Fırat Üniv.Tıp Fak.)
Prof.Dr. Sevinç POLAT(Bozok Ün. Sağ. Bil. Fak.)

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal of Health Sciences

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayın Organı
(Official Journal of Graduate School of Health Sciences, Erciyes University)

Danışman/Hakem Kurulu (Editorial Board)(II)

| | |
|--|--|
| Prof. Dr. Vedat SABANCIOĞULLARI(Cum. Ün. Tıp Fak.) | Doç.Dr. Emine ERDEM(Erciyes, Ün. Sağ. Bil. Fak.) |
| Prof. Dr. Serpil ÜNVER SARAYDIN(Cum. Ün.Tıp Fak.) | Doç.Dr. Songül GÖRİŞ(Çukurova Ün.Sağ.Bil.Fak.) |
| Prof. Dr. Zülfükar K. SARITAŞ(Kocatepe Ün.Vet. Fak.) | Doç.Dr. Nuran GÜLER(Cumhuriyet. Ün. Sağ. Bil. Fak.) |
| Prof. Dr. Hülya ÇETİN SORKUN (Pamukkale Ün.) | Doç. Dr. Ayşe GÜROL(Atatürk Üniv. Sağ. Bil. Fak.) |
| Prof. Dr. Cem SÜER (Erciyes Ün.Tıp Fak.) | Doç.Dr. İskender GÜN (Erciyes Ün.Tıp Fak.) |
| Prof.Dr. Ergün Haldun SÜMER(Cumhuriyet Ün.Tıp Fak.) | Doç.Dr. Başak HANEDAN (Atatürk Üniv. Vet. Fak.) |
| Prof.Dr. Kazım ŞAHİN (Fırat Ün.Vet. Fak.) | Doç.Dr. Zehra İLERİ(Selçuk Üniv. Diş Hek. Fak.) |
| Prof. Dr. Uğur ŞAHİN(Erciyes Üniv.Fen Fak.) | Doç.Dr. Sabri İŞLER(İstanbul Ün.Diş Hek.Fak.) |
| Prof.Dr. İsmail ŞEN (Selçuk Ün.Vet.Fak.) | Doç.Dr. Gülemdam KARADAĞ(Dokuz Eylül Ün.Hem.Fak.) |
| Prof.Dr. Göksel ŞENER(Marmara Ün.Eczacılık Fak) | Doç.Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA(19 Mayıs Ün. Sağ. Bil. F.) |
| Prof.Dr. Sultan TAŞCI(Erciyes.ÜN.Sağ.Bil.Fak) | Doç.Dr. Kerem KILIÇ(Erciyes Ün.Diş He.Fak) |
| Prof.Dr. Erdoğan UNUR ((Erciyes Ün.Tıp Fak.) | Doç.Dr. Özge KÜÇÜKERDÖNMEZ(Ege. Ün. Sağ. Bil. Fak) |
| Prof.Dr. Ayşe UZ(Hacettepe Ün.Eczacılık Fak) | Doç.Dr. Nükhet KÜTÜK(Bezmialem Vakıf. Ün. Diş Hek. Fak) |
| Prof. Dr. Mine Betül ÜÇTAŞLI(Selçuk Üniv.Diş Hek.Fak.) | Doç.Dr. Salime MUCUK(Erciyes. Ün. Sağ. Bil. Fak) |
| Prof.Dr. Harun ÜLGER (Erciyes Ün.Tıp Fak.) | Doç.Dr. Nalan Hakime NOĞAY(Erciyes Ün.Sağ.Bil.Fak.) |
| Prof.Dr. Osman ÜSTÜN(Gazi Ün.Eczacılık Fak) | Doç.Dr. Melis NAÇAR (Erciyes Ün.Tıp Fak) |
| Prof. Dr. Gülay ÜZÜM(İstanbul Üniv.Tıp Fak.) | Doç. Dr. Yusuf Ziya ORAK(Cumhuriyet Ün.Vet. Fak.) |
| Prof. Dr. İmran VURAL(Hacettepe Ün. Ecz. Fak.) | Doç.Dr. Özlem ORHAN(Gazi Ün. Spor Bil.Fak.) |
| Prof. Dr. Sakine YALÇIN(Ankara Üniv.Vet.Fak.) | Doç.Dr. Ridvan OKŞAYAN(Osmangazi Üniv. Diş Hek. Fak.) |
| Prof.Dr. İbrahim YAVUZ (Erciyes Ün.Diş Hek.Fak.) | Doç.Dr. İlhan OTAĞ(Cumhuriyet, Ün. SHMYO) |
| Prof.Dr. Cevat YAZICI (Erciyes Ün.Tıp Fak.) | Doç.Dr. Setenay ÖNER (Osman Gazi Ün.Tıp Fak.) |
| Prof.Dr. Bayram Ali YUKARI (Mehmet Akif Ersoy Ün.) | Doç.Dr. Hanife ÖZÇELİK(Ömer Halisdemir Ün. Zübeyde H. SYO) |
| Prof.Dr. Türkan YURDUN(Marmara Ün.Eczacılık Fak) | Doç.Dr. Oğuz ÖZÇELİK(Fırat Ün.Tıp Fak.) |
| Prof.Dr. Alparslan YILDIRIM (Erciyes Ün.Vet.Fak.) | Doç. Dr. Mehmet ÖZTÜRK(İstanbul Üniv. Cer. Spor. Bil Fak) |
| Prof. Dr. Ferruh YÜCEL (Osmangazi Ün. Tıp Fak.) | Doç.Dr. M.Orhan PÜSKÜLLÜ (Erciyes Ün.Ecz. Fak.) |
| Doç.Dr. Emel ALAN(Erciyes Ün.Vet.Fak.) | Doç.Dr. Oytun Okan ŞENEL(Ankara Ün. Vet. Fak.) |
| Doç.Dr. Nazan AKTAŞ (Selçuk Ün. Sağ.Bil.Fak) | Doç.Dr. Selmin ŞENOL(Ege. Ün. Sağ. Bil. Fak) |
| Doç.Dr. Ayhan ALTINTAŞ(Anadolu Ün. Eczacılık Fak.) | Doç.Dr. Serpil TAHERİ (Erciyes Ün.Tıp Fak.) |
| Doç.Dr. Tahir ATİK(Ege Ün.Tıp Fak) | Doç.Dr. Ethem Mutlu TEMİZEL(Uludağ Ün. Vet. Fak.) |
| Doç.Dr. Soley ARSLAN(Erciyes Üniv. Diş Hek. Fak.) | Doç.Dr. Gülelgün TÜRK(Adnan Menderes Ün. Aydın SYO) |
| Doç.Dr. Mustafa AYDINBELGE(Er.Üniv. Diş Hek. Fak.) | Doç.Dr. Halil İbrahim ULUSOY(Cumhuriyet Ün.Eczacılık Fak) |
| Doç.Dr. İlkey AYDOĞAN (Kırıkkale Ün.Vet.Fak.) | Doç.Dr. Yaprak KALEMOĞLU VAROL(Gazi Ün.Spor Bil. Fak) |
| Doç.Dr. Süleyman AYPAK(Adnan Menderes Ün.Vet.Fak.) | Doç.Dr. Ahmet YAĞCI (Erciyes Ün.Diş Hek.Fak) |
| Doç.Dr. Tülay BAŞAK(GATA Hemşirelik YO) | Doç.Dr. Azmi YETİM (Gazi Ün.Beden Eğt.Spor YO) |
| Doç.Dr. Yusuf Ziya BAYINDIR (Atatürk Ün.Diş Hek.Fak.) | Doç.Dr. Handan ZİNCİR(Erciyes Ün.Sağ.Bil.Fak.) |
| Doç.Dr. Dilek Günay CANPOLAT(Erciyes Ün. Diş Hek.Fak.) | Dr.Öğr. Üyesi Neslihan ÇELİK(Erciyes. Ün. Sağ. Bil. Fak) |
| Doç.Dr. Songül ÇERİBAŞI(Fırat Üniv. Vet. Fak.) | Dr. Öğr. Üyesi Mevra AYDIN ÇİL(Atatürk Üniv. Sağ. Bil. Fak.) |
| Doç.Dr. Ebru ÇETİN(Erciyes Ün.Vet.Fak.) | Dr.Öğr. Üyesi İnyet GÜNTÜRK(Ö.Halisd. Ün. Zübeyde H. SYO) |
| Doç.Dr. Yusuf ÇUHADAR (Selçuk Ün.Ziraat Fak.) | Dr.Öğr. Üyesi Pınar T.KARTIN (Erciyes Ün.Sağ.Bil.Fak.) |
| Doç.Dr. Didem ÖNAY DERİN(Selçuk Ün.Sağ.Bil.Fak.) | Dr. Öğr. Üyesi Didem KAYA(NN Yazgan Üniv. Sağ. Bil. Fak.) |
| Doç.Dr. Oktay DÜZGÜN (İstanbul Ün.Vet.Fak.) | Dr. Öğr. Üyesi Aynur KIZILIRMAK(Hacıbektaş Ün. Sağ. Bil. Fak.) |
| Doç.Dr. Önder DÜZLÜ(Erciyes Ün.Vet.Fak.) | Dr.Öğr. Üyesi Dilek ONGAN (Katip Çelebi Ün.Sağ.Bil.Fak.) |
| Doç.Dr. Özgür ER (Trakya Ün.Diş Hek.Fak) | Dr. Öğr. Üyesi Oya SİPAHİGİL(Marmara. Ün. Ecz. Fak) |

Geçmiş Editörler (Former Editors)

| | |
|-----------------------------|---------------|
| Prof. Dr. Ahmet BİLGE | (1990 – 1991) |
| Prof. Dr. Aydın PAŞAOĞLU | (1991 – 1992) |
| Prof. Dr. Seher SOFUOĞLU | (1992 – 1994) |
| Prof. Dr. Pakize DOĞAN | (1994 – 1997) |
| Prof. Dr. Sami AYDOĞAN | (1997 – 2003) |
| Prof. Dr. Meral AŞÇIOĞLU | (2003 – 2009) |
| Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR | (2009 – 2016) |
| Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ | (2016 – 2019) |
| Dr.Öğr.Üyesi Tülay BÜLBÜL | (2019-...) |

Mizanpaj (Secretary) : Ülker YAZICI

KAYSERİ 2019

İÇİNDEKİLER
(Contents)

ARAŞTIRMALAR (Research Reports)

- BİR İLÇE DEVLET HASTANESİ KADIN DOĞUM POLİKLİNİĞİNE BAŞVURANLARIN SMEAR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**106-109
Evaluation of Pap-Smear Results of Patients Who Applied to Our Obstetrics and Gynecology Clinic
Rabia TAŞDEMİR, Ayşe Ferdane OĞUZÖNCÜL
- RATLARDA KARBON TETRAKLORÜR İLE OLUŞTURULAN KRONİK KARACİĞER HASARI ÜZERİNE BİBERİYE EKSTRAKTININ (*ROSMARINUS OFFICINALIS*) ETKİSİ VE HEPATİK APOPTOZİSİN BELİRLENMESİ**.110-117
Effect of Rosemary Extract on Chronic Liver Damage Induced By Carbon Tetrachloride in Rats and Determination of Hepatic Apoptosis
Ayhan ATASEVER, Ahmet ALPAY, Görkem EKEBAŞ, Duygu YAMAN GRAM
- PATENT BLUE V (E131)'İN BULUTLANMA NOKTASI EKSTRAKSİYONU İLE AYRILMASI VE UV-VİS SPEKTROFOTOMETRESİ İLE MİKTAR TAYİNİ**.....118-122
Separation of Patent Blue V (E131) by Cloud Point Extraction and Determination with Uv-Vis Spectrophotometer
Dönay YUVALI, Esen Gül KOÇAK, İbrahim NARİN
- İNTÖRN HEMŞİRELERDE MESLEKİ DEĞERLER VE ETİK DUYARLILIK**.....123-128
Professional Values and Ethical Sensitivity in Intern Nurses
Nuray CANER, Yağmur SEZER EFE, Emine ERDEM, Öznur BAŞDAŞ, Meral BAYAT, Maksude YILDIRIM
- AEROBİK VE ANAEROBİK ANTRENMANLI GENÇ KADIN SPORCULARDA EGZERSİZLE OLUŞAN HİPOKSEMİ**.....129-134
Exercise-Induced Hypoxemia in Aerobic and Anaerobic Trained Young Female Athletes
Selcen KORKMAZ ERYILMAZ, Metin POLAT, Çiğdem ÖZDEMİR
- AKADEMİSYENLERDE SAĞLIK OKURYAZARLIĞI DÜZEYİNİN OLUMLU SAĞLIK DAVRANIŞLARIYLA İLİŞKİSİ**.....135-141
The Relationship of Health Literacy Level With Positive Health Behaviors in Academicians
Mehmet DOĞAN, Fevziye ÇETİNKAYA
- TEORİDE HAZIRLANAN RASYONLARIN PRATİK UYGULAMADAKİ VARYASYONLARININ ALTI SİGMA METODOLOJİSİ İLE ARAŞTIRILMASI; 2-TMR RASYONLARINDA KULLANILAN YEM HAMMADDELERİNDEKİ BESİN MADDE DEĞİŞKENLİKLERİN BİR SÜT SİGİRİ ÇİFTLİĞİ ÖRNEĞİNDE İNCELENMESİ**.....142-147
Variation Comparison of Theoretically Prepared Diets to The Diets Practically Served to Cattle Using Six Sigma Methods;
2-Investigation of Nutrient Variations in Feedstuffs in Tmr Rations One Example on Dairy Farm
Selim SIRAKAYA, Osman KÜÇÜK
- KONJENİTAL MAKSİLLER LATERAL DIŞ EKSİKLİĞİ VE KESİCİ DIŞ KONUMLARININ YÜZ YUMUŞAK DOKU KALINLIKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**.....148-157
The Effect of Missing Lateral Incisor and Incisor Tooth Positions on Lower Front Face Soft Tissue Thickness
Taner ÖZTÜRK, Kübra Gülnur TOPSAKAL, Ahmet YAĞCI
- PAKLİTAKSEL'İN OLUŞTURDUĞU TESTİS HASARI ÜZERİNE RESVERATROL'ÜN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ**.....158-163
Investigation of the Protective Effect of Resveratrol on the Testes Damage Created By Paclitaxel
Pınar BİLGİCİ, Esra BALCIOĞLU, Birkan YAKAN

İÇİNDEKİLER
(Contents)

GEBELERİN UYKU ÖZELLİKLERİNİN PRENATAL BAĞLANMA İLE İLİŞKİSİ.....164-171
Relationship Between Sleep Characteristics and Prenatal Attachment in Pregnancy
Gülçin NACAR, Sermin TİMUR TAŞHAN

CİVAN PERÇEMİ (*Achillea millefolium*)'nin DİYABETİK SIÇANLARIN KARACİĞER DOKUSUNDAKİ
ANTIOKSİDAN ENZİMLER ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI.....172-176
Investigation of the Protective Effect of Civan Percemi (*Achillea Millefolium*) on Antioxidant Enzymes in Liver
Tissue of Diabetic Rats
Mustafa NİSARİ

DERLEMELER (Review Articles)

ÇÖLYAKTA PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER.....177-181
Probiotics and Prebiotics in Celiac Disease
Nur Bengü ERDEM, Aylin AÇIKGÖZ

SEROTONİN ve EPİLEPSİDE ROLÜ.....182-187
Serotonin and Role in Epilepsy
Mehmet TAŞKIRAN

RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİNDE BULK FİLL KOMPOZİT REZİNLER.....188-193
Bulk Fill Composite Resins in Restorative Dentistry
Nazire Nurdan ÇAKIR, Sezer DEMİRBUĞA

ANAHTAR KELİMELE(TÜRKÇE)194-195
ANAHTAR KELİMELE(İNGİLİZCE)196-197
YAZAR DİZİNİ198-199
DANIŞMANLARA TEŞEKKÜR200
CİLT YAYIN DİZİNİ.....

2019 YILI MEZUNLARI TEZ ÖZETLERİ (III).....104-

YAYIN KURALLARI.....
YAYIN DEVİR BELGESİ.....



***BİR İLÇE DEVLET HASTANESİ KADIN DOĞUM POLİKLİNİĞİNE BAŞVURANLARIN SMEAR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**
EVALUATION OF PAP-SMEAR RESULTS OF PATIENTS WHO APPLIED TO OUR OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINIC

Rabia TAŞDEMİR ¹, Ayşe Ferdane OĞUZÖNCÜL²

¹İl Sağlık Müdürlüğü, Balıkesir

²Fırat Üniversitesi Tıp Fak. Halk Sağlığı AD, Elazığ

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Balıkesir Bigadiç Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve pap smear testi uygulanan hastaların pap smear sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif bu çalışmaya, 1. Ocak-1.Haziran 2013 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran ve smear testi uygulanan hastalar dâhil edildi. Değerlendirmeye alınan 3824 olgudan 175 hasta çalışmamıza dâhil edildi. Pap smear sonuçları, Bethesda 2001 klasifikasyonuna göre değerlendirildi. Önemi belirsiz atipik skuamöz hücre (ASCUS) ve düşük gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon (LGSIL) sonuçları "anormal", enfeksiyon; atrofi sonuçları ise "normal" olarak gruplandırıldı. Hasta verileri SPSS paket programında analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm , kategorik değişkenler için % olarak verilmiştir.

Bulgular: Çalışmada 175 hastanın sonuçları değerlendirildi. Smear sonuçlarına göre olguların %96 (n:168) normal, %4 (n:7) anormal bulunmuştur. Normal olmayan patoloji sonuçlarının dağılımı, %1.7 (n:3) önemi belirsiz atipik skuamöz hücre (ASCUS), %0.6 (n:1) düşük gradeli skuamöz intraepitelyal lezyon (LGSIL), %1.7 (n:3) servikal polip şeklindeydi. Çalışmaya dâhil edilen olguların yaş ortalaması 49.16 ± 8.34 olarak bulundu.

Sonuç: Jinekolojik kanserler arasında sık görülen serviks kanserinin önlenmesi ve tedavi edilebilmesi, uygun yaş grubuna uygun tarama testinin yapılması ile erken tanı ve tedavinin yapılmasına bağlıdır. Türkiye'de serviks kanseri tarama programlarının yaygınlaştırılması, kadın sağlığı açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olan serviks kanserinin insidans ve mortalitesinde önemli azalmalar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Serviks, servikal kanser, Pap-smear.

ABSTRACT

Objective: In this study it was aimed to evaluate the pap smear results of the patients who applied to Balıkesir Bigadic Hospital, Obstetrics and Gynecology out patient clinics.

Materials and Methods: The patients who applied to obstetrics and gynecology polyclinics and who underwent Pap test between 01.January-1.June 2013 were included in this retrospective study. Sme-ars have been obtained with Cervi Brush. In this report, 175 cases have been enrolled in the study out of 3824 cases that have been evaluated. Pap smear results were evaluated according to the 2001 Bethesda classification. Atypical typical squamous cells of undetermined Significance (ASC-US) and low grade squamous intra epithelial lesion (LGSIL) grouped as abnormal, normal, infection and atrophy results were grouped as "normal". The resulting data were analyzed using SPSS program. Descriptive statistics are given as mean \pm for continuous variables, as % for categorical variables used to.

Result: In this study results of 175 participants were evaluated and % 96 (n:168) of them were normal while % 4 (n:7) were abnormal. %1,7 (n:3) of abnormal pathology results were distributed as "ASCUS", %0,6 (n:3) of them were as "LSIL", and % 1,7 (n:3) cervical polyp. The average age of patients included in the study has been calculated as $45,7 \pm 11,5$.

Conclusion: Prevention and treatment of common cervical cancer among gynecologic cancers depends on early detection and treatment with appropriate screening test for appropriate age group. Widespread use of the cancer scree-ning programs in Turkey will yield decrease inci-dence and mortality of cervical cancer which is an important public health issue in terms of woman health.

Keywords: Cervix, Cervical Cancer, Pap-smear.

Corresponding Author: Rabia TAŞDEMİR, Balıkesir İl Sağlık Müdürlüğü, Balıkesir,
Telefon: +905053179817
Fax: 02662418305
Email: akelr@hotmail.com; rabia.tasdemir@saglik.gov.tr
ORCID: 0000-0002-4695-100X
Ferdane OĞUZÖNCÜL, Profesör Dr., F.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD. ELAZIĞ
Telefon: +905324839830
Email: aferdane@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9820-9720

* Çalışma 16. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 27-31 Ekim 2013. Antalya'da poster bildiri olarak sunulmuştur.

Makale Geliş Tarihi : 13.12.2018

Makale Kabul Tarihi: 23.10.2019

GİRİŞ

Kanser hem dünyada hem de ülkemizde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm sebebi olması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir. Serviks kanseri, kadın kanserleri içerisinde en sık görülen ve ülkemizde meme, tiroid, kolorektal, uterus korpusu, akciğer, mide, over, non Hodgkin lenfoma ve beyin kanserlerinden sonra 10. sırada yer almakta ve her yıl 437.000 yeni hasta ile karşılaşmaktadır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre rahim ağzı kanseri 2012'de kadınlarda görülen tüm kanserlerin % 7,5'ini oluşturmaktadır. DSÖ Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) veri tabanı GLOBOCAN 2012 sonuçlarına göre Türkiye'de 1686 (%4,3) serviks kanseri olgusu tespit edilmiş, bu hastalıktan ölenlerin sayısı ise 556 olarak bulunmuştur (2,3). HPV testlerinin eklendiği yeni tarama programına; aile hekimlerinin entegrasyonu, akıllı yazılımlar ile takip ve merkezi laboratuvarların kurulması gibi çalışmalarla kuvvet kazandırılmıştır. 30-65 yaş grubundaki kadınlarda her 5 yılda bir HPV testi ya da sitoloji ile aile sağlığı merkezlerinde yapılması planlanan servikal tarama, yenilenmiş haliyle Ağustos 2014'te başlatılmıştır. İlk 3 aylık dönemde yaklaşık 100.000 vatandaşa HPV testi ile servikal tarama yapılmıştır. HPV testinin pozitif bulunarak ileri tetkik için yönlendirilme oranı % 2,7'dir. 1 Ağustos 2014 tarihi itibarıyla tüm illerimizde serviks kanseri taramalarında pap smeare ilaveten HPV DNA testinin kullanımına geçilmiştir. Numuneler, Kanser Erken Teşhis, Tarama Ve Eğitim Merkezi (KETEM), Toplum Sağlığı Merkezleri, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi ve Aile Sağlığı Merkezleri tarafından alınmaktadır. Ankara ve İstanbul illerinde olmak üzere iki tane HPV laboratuvarı kurulmuştur. Serviks kanseri taramalarını online takip edebilmek amacıyla HPV Bilgi Sistemi hazırlanmış ve kullanılmaya başlamıştır (2). Serviks kanseri etyopatogenezi tamamen aydınlatılmış ve önlenilebilir tek kanserdir (4). Serviks kanseri sıklığı, Pap-smear tarama programlarını uygulayan gelişmiş ülkelerde büyük oranda azalmıştır. National Cancer Institute (NCI) tarafından 1973-1995 yılları arasında yapılan bir araştırma, tarama programları sayesinde serviks kanseri insidansında % 43, serviks kanserine bağlı ölümlerde %46 azalma olduğunu göstermiştir (5). Ülkemizde de dâhil olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda tarama sıklığının henüz arzu edilen düzeylerde olmadığı saptanmıştır (6). Günümüzde Pap-smear ile tarama serviks kanseri ve öncül lezyonların erken tanısı için kullanılan önemli bir yöntem olarak benimsenmiştir. Pap-smear testini değerlendirmek için çeşitli sınıflandırmalar yapılmış olup sıklıkla kullanılan Bethesda 2001 sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (7,8).

Servikal kanserlerin % 50'den fazlasının daha önce hiç tarama yaptırmamış ve % 60'dan fazlasının da son 5 yıl içerisinde hiç Pap smear taraması yaptırmamış kadınlarda olduğunu gösteren çalışmalar vardır (9). Tarama yaptırmamış kadınların % 73'ü ayaktan tedavi görmüş ve % 16'sı da beş yıllık dönem boyunca hastanede yatmıştır. Bu yüzdelerle bakıldığında risk altındaki kadınların Pap smear taraması oranının artırılması için, taramaların birinci basamak sağlık hizmeti içerisine alınması önemli yer tutmaktadır. Birinci basamak sağlık hizmeti verenlerin kendi uygulamaları sırasında kadınların %

Tablo I. 2001 yılı Bethesda sınıflandırılması

| |
|---|
| 1. Atipik skuamöz hücre (ASC) |
| a. Önemi belirsiz atipik skuamöz hücre (ASC-US) |
| b. Yüksek gradeli lezyonun dışlanmadığı atipik skuamöz lezyon (ASC-H) |
| 2. Düşük gradeli skuamöz intraepitelial lezyon (LSIL) |
| 3. Yüksek gradeli skuamöz intraepitelial lezyon (HSIL) |
| 4. Atipik glandüler hücre (AGC) |
| a. Spesifiye edilemeyen atipik glandüler hücreler (AGC-NOS) |
| b. AGC-favorneoplasia |
| 5. Adenokarsinomainsitu (AIS) |
| 6. İnvaziv kanser |

96'sını test yaptırmaya ikna edebildikleri gösterildiğinden, bu kişiler servikal kansere bağlı kaçınılabılır ölümlerin ortadan kaldırılmasında önemli bir etkiye sahip olarak optimal bir konumdadırlar (9). Ülkemizde gerekli alt yapının ve toplum bilincinin oluşturulması, invazif serviks kanseri sıklığını oldukça makul düzeylere indirecektir (10). Kadın genital organ kanserlerinin sebepleri arasında yer alan genital enfeksiyonlar kadınlarda yaygın bir sorun olarak görülmekte olup kişiler tarafından çoğunlukla önemsenmemektedir. Oysa genital enfeksiyonlar tedavi edilmediği takdirde, kadının doğurganlığını etkilemesiyle birlikte ilerleyerek genital organ kanserlerine neden olabilmektedir (11).

Bu çalışmada, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine değişik nedenlerle başvuran olgulardan anormal vajinal akıntısı olan 40 yaş üstü servikal smear alınan hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Balıkesir Bigadiç Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Ocak 2013 ile Haziran 2013 tarihleri arasında başvuran 3824 hastanın kayıtları kurum yetkililerinden gerekli resmi izinler alınarak retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda anormal vajinal akıntı nedeni ile polikliniğe başvuru yapan, Akut vajinit tanısı konmuş genital muayene ve tetkikleri yapılarak smear alınan 658 (% 17,2) olgu incelemeye alındı. Bu olgulardan cinsel ilişki durumu bakımından değerlendirilen, 35-40 yaş arasında olan hastaların smear raporları incelendi. Bu grupta olan 185 (% 26,6) hastadan aynı hasta için yineleyen smear sonuçları, bilinen jinekolojik malignite öyküsü olanlar ve his-terektomize 10 olgu (% 5,4) çalışma dışı bırakıldı. 175 hasta çalışmamıza dâhil edildi. Smearler servirush ile alınmış olup, lam üzerine yayılarak 25- 30 cm uzaklıktan püskürtülen sprey ile fiske edilmiş ve incelenmek üzere patoloji laboratuvarına gönderilen materyallerdir. Smearler patoloji uzmanları tarafından 2001 yılı Bethesda derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiştir. Hasta verileri SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm SS, kategorik değişkenler için % olarak verilmiştir. Kişilerin yaşla-

rının değerlendirilmesi Independent- Samples T test ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen olguların yaş ortalaması 49.16±8.34 olarak bulundu. Çalışmamıza dâhil edilen 175 olgunun % 4'ünde anormal smear sonucu, % 96'sında normal smear sonucu bulunmuştur. Bu sonuçlar incelendiğinde, % 1.7'inde önemi bilinmeyen ASCUS, % 0.6'sında LGSIL, % 1.7'sinde servikal polip, % 50.3'ünde kronik servisit, % 14.9'unda atrofi ve % 30.8'inde herhangi bir bulguya rastlanmadı (Şekil 1). Çalışmamızda smear sonucu normal olanların yaş ortalaması 49,23 ± 8,27; anormal smear sonucu olanların yaş ortalaması 47,57 ± 9,82 olarak bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda 3 ASCUS, 1 LGSIL, 3 tane de servikal polip olmak üzere toplam 7 (%4) olguda anormal smear sonucuna rastlanmış ve klinik olarak anormal belirti vermeyen bu olgular, ileri değerlendirme için 3. basamak sağlık kuruluşuna yönlendirilmiştir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının Pap-smear taraması için koyduğu hedef ise 35 yaşında başlanacak toplum tabanlı tarama olup, 5 yıllık aralarla tekrarlanması ve 65 yaşa gelindiğinde son iki test negatif ise taramanın kesilmesi yönündedir (2). Ersöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yetersiz smear % 6,7 oranında bu-lunurken anormal smearlerin % 1,9 ASCUS, % 0,4 LSIL, % 0,1 HSIL, % 0,07 skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır (5). Fındık ve arkadaşlarının 11074 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada; olguların yaş ortalaması 45,7±11,5, 10938 olguda smear sonuçları normal, 136 (% 1,2) olguda anormal bulunmuştur, tespit edilen 74 ASCUS olgusundan 2 'sinde (% 2.7) CIN-1 tespit etmişlerdir (12). Dünyada yaygın olarak kabul edilen görüşe göre bir patoloji laboratuvarında incelenen pap smearler içinde, ASC-US oranının % 4 -% 5'ten fazla olmamalıdır (13). ABD'de yapılan oldukça kapsamlı bir çalışma-da Rosemarie ve arkadaşları her yıl incelenen 55 milyon pap smearin %1-% 10,4'ünde ASCUS tanımlanmıştır (14). Cibas ve arkadaşları, ASCUS/LSIL oranını % 0.99-4.02 olarak saptamıştır (15). Türk Servikal Kanseri ve Servikal Sitoloji Araştırma Grubu'nun, 33 merkezi kapsayan ve yaklaşık 143 bin olgulu geniş araştırmada prevalansı anormal patoloji % 1,8-8,6 bulunmuş olup; ASCUS prevalansı % 1,07, LGSIL % 0,3 ve HGSIL % 0,17 olarak bildirilmiştir (16). Ülkemizde yapılan bu geniş kapsamlı çalışma ile kıyaslandığında, çalışmamızda ASCUS ve LGSIL oranımız % 1,7-0,6 olarak bulunmuştur. Şanlıurfa'da gerçekleştirilen toplum bazlı ta-rama programında ise yaklaşık 10.000 smear alınmış olup, 144 tanesinde (% 1,6) ASCUS, 6 tanesinde (% 0,06) ASC-H, 7 tanesinde (% 0,07) LSIL, 2 tanesinde (% 0,02) HSIL, 1 tanesinde (% 0,01) ise skuamöz hücreli karsinom tespit edilmiştir. ASCUS oranı % 1.6, ASC-H oranı % 0.06 ile çalışmamızın sonuçlarıyla benzer olup, aynı çalışmadaki LGSIL oranı çalışmamıza göre belirgin düşük bulunmuştur (17). ASCUS tanılı olgularda % 20'ye varan oranda displazi saptanabilmektedir. ASCUS tanısı almış olguların % 55'i ASCUS olarak doğrulanmış, ASCUS tanılı olguda servikal biopsi ile teyit edilmiş karsinoma in situ (CIN) 2-3 bu-

lunma riski % 5-17, invazif kanser riski % 0,1- 0,2 olarak bildirilmiştir (17). Bayramov ve arkadaşlarının anormal smear sonuçlarına bakıldığında; % 63,9 ASCUS, % 3,4 AGC, % 23 L-SIL ve %10,4 H-SIL oranında olup bu kişilerin yaş ortalamaları 33 ile 37 arasında bulunmuştur (18). Erdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada smear sonuçlarına bakıldığında, % 3,3'ünün yetersiz smear olduğu bulunmuştur. % 2,5'u ASC-US, % 0,3'ü LSIL, % 0,2'si HSIL, % 0,4'ü AGC, AS-CUS/LSIL oranı % 11,1 bulunmuştur (19). Bizim çalışmamız ile kıyaslandığında, çalışmamızda ASCUS oranımız daha düşük, LGSIL oranımız hafif daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Amerikan Kanser Derneği, seksüel olarak aktif olan veya 21 yaşına gelmiş tüm kadınların yıllık pelvik muayene ve Pap-smear yaptırmalarını, 30 yaşın üzerinde ve 3 yıllık aralıklarla yapılan muayene ve Pap-smear sonuçları normal olan kadınların daha uzun aralıklarla taranabileceğini belirtmiştir (20-22). İstanbul'da 2015 hasta ile yapılan bir çalışmada; % 27,28 hastanın sonucu normal, % 65,27 hastada selim lezyon, % 7,4 hastada premalign lezyon, % 0,05 hastada serviks kanseri bulunmuştur. Premalign vakalar da; ASCUS % 4,6, LSIL % 1,9, HSIL % 0,5 oranında saptanmıştır (23).

Energin'in 2016 yılında 1053 hastada yaptığı çalışmada; hastaların % 79,7 normal smear bulgularına sahip iken, % 7,02 olguda benign sitolojik bulgu saptanmıştır. Atrofi tanısı almış olgu oranı % 1,42, ASCUS % 2,56 olgu, LSIL % 0,76, HSIL veya SCC saptanmamıştır (24). Genel itibariyle çalışmamızdaki sonuçlarımız literatür ile benzer olmakla birlikte, çok farklı sonuçlar veren çalışmalara ulaşmakta mümkündür. Özellikle ASCUS oranlarındaki bu yaygın değişkenlikten dolayı ASCUS tanılı vakaların ihmal edilmemesi gerektiği düşünülmüştür. Bu sebeple ASCUS tanısı almış hastalara uzun süreli smear takibi yerine tekrarlayan smearda ASCUS olarak rapor edilirse, kolposkopik muayene ve gerektiğinde kolposkopik biopsi yapılması düşünüldü. Servikal smearin serviks kanseri ve öncü lezyonlarını saptama başarısı bilinmesine rağmen yine de ülkemiz dâhil gelişmekte olan ülkelerde Papsmear taraması yeterince uygulanmamakta ve bu sebeple de gelişmiş ülkelere göre serviks kanseri daha sık izlenmektedir. Jinekolojik kanserler arasında sık görülen serviks kanserinin önlenmesi ve tedavi edilebilmesi; risk faktörlerinin belirlenmesi, önlenabilir olanların ortadan kaldırılması, uygun yaş grubuna uygun tarama testinin yapılması ile erken tanı ve tedavinin yapılmasına bağlıdır. Türkiye'de serviks kanseri tarama programlarının yaygınlaştırılması, kadın sağlığı açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olan serviks kanserinin insidans ve mortalitesinde önemli azalmalar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR.

1. Ozan H. Pap smear: Ne zaman? Nasıl? Kimden? Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi 2005;2: 35-40.
2. Türkiye Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser Kontrol Programı 2016. (available at:www.kanser.gov.tr).
3. International Agency for Rsearch on Cancer ttp://www.iarc.fr/ en / mediacentre / pr / 2013 /pdfs / pr223_E.pdf adresinden 04.07.2015 tarihinde erişilmiştir
4. Munoz N, Bosch FX, Senjose S et al. Epidemiologic

- classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;6: 518-527.
5. Ersöz Ş, Reis A, Baki N. Trabzon ilinde servikal tarama programı. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2010;1: 35-39.
 6. Güvenç G, Akyüz A, Açıklak CH. Health belief model scale for cervical cancer and Pap Smear test: psychometric testing. *J Adv Nurs* 2010;67(2):428-437.
 7. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1469.
 8. Thomas C, Apgar MD. The 2001 Bethesda system terminology. *Journal of the J Am Acad of Fam Phy* 2003; 68:1-9.
 9. Zemheri E, Koyuncuer A. Servikal kanserlerin erken tanısında Pap testinin önemi. *Sted* 2005; 1: 1-4.
 10. Mutlu F, Çelik E, Kavak SB. Elazığ Kovancılar Devlet Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastaların servikal smear sonuçlarının değerlendirilmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2012; 2: 61-63.
 11. Yağmur Y. Malatya ili Fırat Sağlık Ocağı bölgesinde yaşayan 15-49 yaş kadınların genital hijyen davranışları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2007;6 (5):325-330
 12. Fındık MF, Mihmanlı V, Mirza T ve ark. Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğimize başvuran hastalara yapılan pap-smear sonuçlarının değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012; 3: 142-145.
 13. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Second Edition. *CytoJournal* 2004; 7: 1157.
 14. Rosemarie R, Fadare O. Longitudinal cytological follow-up of patients with a papanicolaou test interpretation of atypical squamous cells of undetermined significance that was followed by a negative reflex test for High-Risk Human Papillomavirus Types. *International Journal of Gynecological Pathology* 2007;27: 108-112.
 15. Edmund SC, Kelly HZ, Christopher PC. Using the Rate of Positive High-Risk HPV test results for ASCUS together with the ASC-US/SIL ratio in evaluating the performance of cytopathologists. *Am Clinic Pathology* 2008;1: 97-101.
 16. Ayhan A, Dursun P, Kuscü E ve ark. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 3: 206-209.
 17. Özgül N. Türkiye’de serviks kanserinin durumu ve servikal kanser tarama çalışmaları. Tuncer AM. *Türkiye’de Kanser Kontrolü*.1. Baskı. Onur Matbaacılık, Ankara 2007; 349-358.
 18. Bayramov V, Şükür YE, Tezcan S. Anormal pap smear sonucu yönetiminde kolposkopi, yüksek riskli HPV-DNA ve histopatolojik incelemenin önemi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2011; 4: 272-278.
 19. Erdem H, Şahiner C, Yıldırım Ü ve ark. Servikovaljinal Pap-Smear sonuçlarının klinik parametrelerle karşılaştırılması. *J Kartal TR* 2011; 3: 121-126.
 20. Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC Jr. The 2001 Bethesda System Terminology. *Am Fam Physician* 2003;10: 1992-1998.
 21. Türk Sağlık Bakanlığı, kanser kayıt istatistikleri 2004-2006. (available at: www.kanser.gov.tr).
 22. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006. http://www.Cancer.org/downloads/STT/CAFF2006_/05.01.2012.
 23. Sezer B, Sezer Ö, Toprak D ve ark. İstanbul Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Jinekoloji Polikliniği’ne başvuran 40 yaş ve üzeri kadınların Pap smear sonuçlarının değerlendirilmesi. *Euras J Fam Med* 2013;3: 121-126.
 24. Energin H. Evaluation of cervical smear results of patients that attend Sivas Suşehri State Hospital gynecology and obstetrics outpatients clinic. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2016; 1: 1-3.



****RATLARDA KARBON TETRAKLORÜR İLE OLUŞTURULAN KRONİK KARACİĞER HASARI ÜZERİNE BİBERİYE EKSTRAKTININ (*ROSMARINUS OFFICINALIS*) ETKİSİ VE HEPATİK APOPTOZİSİN BELİRLENMESİ**
EFFECT OF ROSEMARY EXTRACT ON CHRONIC LIVER DAMAGE INDUCED BY CARBON TETRACHLORIDE IN RATS AND DETERMINATION OF HEPATIC APOPTOSIS

Ayhan ATASEVER^{1*}, Ahmet ALPAY², Görkem EKEBAŞ¹, Duygu YAMAN GRAM¹

¹ Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri

² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Amaç: Çalışmada, karbon tetraklorür (CCl₄) ile kronik karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda Biberiye (BE) ekstraktının koruyucu etkisi, hücrel apoptozun kaspaz 3, 8 ve 9 antikorları ile değerlendirilmesi ve serum ALT (alanin amino transferaz) aktivitesi, Trigliserit, Total protein, Albümin, total Kolesterol, karaciğer MDA (malondialdehit) düzeyleri ile Total antioksidan kapasitesi (TAK) belirlendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, 40 adet (200-250 gr) Wistar albino erkek rat, 10'arlı 4 gruba ayrıldı. İlk grup kontrol olup % 0,9 NaCl (0,2 mL/kg/canlı ağırlık) uygulandı. İkinci gruba 12 hafta her gün sırası ile 200 mg/kg/canlı ağırlık dozunda biberiye ekstraktı gavajla verildi. Üçüncü gruba 8 hafta boyunca haftada 2 kez 1:1 oranında mısır yağı ile dilüe edilen CCl₄ (IP) 0,2 mL/kg/canlı ağırlık dozunda enjekte edildi. Dördüncü gruba 12 hafta her gün 200 mg/kg/canlı ağırlık dozunda biberiye ekstraktı gavajla verilirken aynı gruba beşinci hafta dahil 8 hafta intraperitoneal (IP) 0,2 mL/kg/canlı ağırlık olarak haftada iki doz CCl₄ uygulandı.

Bulgular: Grup I ve II'de karaciğer dokusu normal yapıda; Grup III'de hepatositlerde yoğun makro-mikroveziküler yağlanma, parankimde çoğunluğu lenfositlerden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonları, nekroz, portal hafif fibrozis ile parankimde pseudolobulasyon görüldü. Grup IV'de bulgular da kısmi azalmaya rağmen Grup III'e benzer histoloji dikkati çekti. Grup I ve II'de kaspaz 3, 9 pozitif 8 negatifti. Grup III ve VI'de kaspaz 3, 8 ve 9 pozitifti. Grup IV'de kaspaz-3 gibi kaspaz-9'unda ve kısmen azalmış olması, biberiye ekstraktının sınırlı da olsa karaciğer dokusunu koruyabileceğini düşündürmüştür. Grup III'de artmış serum ALT aktivitesi Grup IV'de normal değerlere yaklaştı. Grup III'de ki serum trigliserit düzeylerindeki artışlar (P=0,001), Grup IV'de sayısal olarak azaldı. Grup III'de MDA seviyesi yüksek (P<0,05), TAK seviyesi düşüken, Grup IV'de MDA seviyesi önemli düzeyde düşüş (P<0,001).

Sonuç: Grup IV'de biyokimyasal veriler karaciğer hasarının iyileştiği gösterirken, histopatolojik lezyonlar üzerine olumlu bir etki gözlenmemiştir. Bu nedenle biberiye ekstresinin farklı sürelerde ve yan etki oluşturmaksızın en iyi sonucu verecek yüksek dozlarda kullanılarak, etkisinin belirlenmesine yönelik yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

ABSTRACT

Purpose: The present study determined the possible protective effects of rosemary extract on lesions and cellular apoptosis detection by immunohistochemical method (with caspase 3, 8 and 9 antibodies) in liver tissue and some biochemical parameters; serum ALT (alanin aminotransferase) activity, triglyceride, total protein, albumin and cholesterol activity, and liver MDA (malondialdehyde) levels along with total antioxidant capacity on chronic liver injury induced by carbon tetrachloride (CCl₄) in rats.

Materials and Methods: Fourty Wistar albino rats (200-250 g) were divided into four groups (n:10/group). In the first group of control rats (control group), the rats were administered with %0,9 NaCl (0.2 mL/kg). The second group was administered daily with 200 mg/kg rosemary extract for twelve weeks through gastric gavage, respectively. Third group was also given CCl₄ (which was diluted with corn oil, 1:1) i.p. (0.2 mL/kg) twice for 8 weeks. The rats in the fourth group rats also received 200 mg/kg rosemary extract daily for twelve weeks through gastric gavage and also given CCl₄ (which was diluted with corn oil, 1:1) i.p. (0.2 mL/kg) twice for 8 weeks, starting from the 5th week.

Results: The livers of the rats in group I and II had normal architecture, while an intensive macro and microvesicular steatosis, mononuclear inflammatory cell infiltrations mostly lymphocytes in portal area and paranchyma with necrotic alterations, mild to severe fibrosis with lobulation formation were observed in the group III. In Group IV, histological findings similar to Group III were noted despite partial reduction. In the group I and II, while caspase-3 and caspase-9 were positive, caspase-8 was negative. Caspase 3, caspase 8 and caspase 9 were positive in the group III and IV. There was a limited reduction in caspase 3 activity in group IV. Similar to caspase 3, partial reduction observed in caspase 9 activity suggest that rosemary extract administrations may have a partial protective effect on the liver tissue. Increased serum ALT activity level due to group III administration was close to normal in group IV. Increased serum triglyceride levels in Group III were decreased numerically in Group IV. In Group III, the MDA levels were high and TAC levels were low. Compared to controls, serum triglyceride levels in CCl₄ groups were determined to be higher (P=0.001). Upon the administration of rosemary extract, this value came down to lower numbers. MDA levels in in CCl₄ group were higher than those of the other groups (P<0.05). The administration of rosemary extract to CCl₄ group reduced MDA levels significantly (P<0.001). There was no effect of rosemary extract administration on total antioxidant capacity. In Group IV, MDA level decreased significantly.

Conclusion: Biochemical data have shown that liver damage improved in Group IV and no positive effect on histopathological lesions was observed. Since biochemical parameter values were close to normal values in groups which received rosemary extract compounds may have healing effects and therefore, new research strategies and approaches where both compounds may be tried with different periods in high doses without side effects are needed to evaluate their effects.

Anahtar kelimeler: Biberiye ekstresi, Histopatoloji, İmmunhistokimya, Karbon tetraklorür, Rat

Keywords: Carbon tetrachloride, Histopathology, Immunohistochemistry, Rat, Rosemary extract.

*Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL -2017-7615 kodlu proje ile desteklenmiş ve yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Makale Geliş Tarihi: 26.04.2019
Makale Kabul Tarihi: 04.08.2019

Corresponding Author: Prof. Dr. Ayhan ATASEVER Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Talas Bulvarı, 38039 Melikgazi, Kayseri.
Telefon: 0352 207 66 66 /29925, E-posta: atasevera@erciyes.edu.tr

GİRİŞ

Karaciğer, anatomik lokalizasyonu ve ortaya koyduğu önemli fonksiyonlar nedeniyle toksik maddelere en fazla maruz kalan ve pek çok etkenle hasara uğrayabilen bir organdır (1). Karbon tetraklorür akut ve kronik hepatotoksisite oluşturabilir, etkisini biyokimyasal ve hücre organelleri düzeyinde gösterir (2,3). Hasar, oksidatif stres ve oluşan serbest radikallerin lipid peroksidasyonunu başlatarak hepatositlerin hücre membranlarının bozulmasıyla oluşur (4-6). Ayrıca hasarının, aktive olmuş Kupffer hücrelerinden salınan proinflamatuvar mediatörlerin (nitrik oksit vb.) etkisiyle diğer hücrelerin (endotelial hücreler, uydur hücreleri ve hepatositler) aktive olmasına da bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (7). Oksidatif hasarla ilişkilendirilen oksidatif stres, son yıllarda araştırmaların odağı konumundadır. Bitkisel kaynaklı birçok ilacın, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, toksik ve yan etkilerine az rastlanması farklı kimyasal maddeler ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı, antioksidan ve karaciğer koruyucu etkilerinin belirlenmesi amacıyla hayvan modelli deneysel çalışmalar 20. yüzyılda popüler hale gelmiştir (8). BE'nin antioksidan ve serbest radikalleri tutucu ve CCl₄ ile oluşan karaciğer hasarı üzerine koruyucu etkisi olabileceği düşünülmektedir (9-13). Bu çalışmada CCl₄ ile karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda, BE'nin lezyonlar üzerine olası koruyucu etkisi, hücre apoptozun immunohistokimyasal yöntemle (kaspaz 3, 8 ve 9 antikorları ile) değerlendirilmesi ve serum ALT (alanin amino transferaz) aktivitesi, Trigliserit, Total protein, Albümin, Total Kolesterol, karaciğer MDA (malondialdehit) düzeyleri ile Total antioksidan kapasitesinin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'nden temin edilen 200-250g ağırlığında, 40 adet Wistar albino rat kullanıldı. Her kafese alınan beş rat, pelet yem ile ad libitum olarak beslenerek araştırma merkezinin sahip olduğu uygun şartlar altında [(kontrollü sıcaklık (21±2°C), nem (%50±5), hava değişimi (saatte 12 devir), sıcaklık (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık)] barındırıldı.

Çalışmada, 40 adet rat, her birinde 10 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. İlk grup kontrol olarak belirlendi ve % 0.9 NaCl (0.2 mL/kg/canlı ağırlık) uygulandı. İkinci gruba 12 hafta her gün 200 mg/kg/canlı ağırlık dozunda BE ekstraktı gavajla verildi. Üçüncü gruba 8 hafta haftada 2 kez 1:1 oranında mısır yağı ile dilüe edilen CCl₄ (İP) 0.2 mL/kg/canlı ağırlık dozun da enjekte edildi. Dördüncü gruba ise 12 hafta her gün 200 mg/kg/canlı ağırlık dozunda BE gavajla verilirken, beşinci haftadan itibaren 8 hafta boyunca intraperitoneal (İP) 0,2 mL/kg/canlı ağırlık olarak haftada iki doz CCl₄ uygulandı. Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı tarafından 14.06.2014 tarih ve 17/54 nolu karar ile onaylandı.

Ratlar son uygulamadan 24 saat sonra intramuskuler 80 mg/kg ketamin ve 12mg/kg ksilazin (14) ile ip anestezi sağlandıktan sonra servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi ve intrakardiyak kan örnekleri alınarak sistemik nekropsileri yapıldı.

Tamponlanmış nötral formaldehit fiksasyonunun ardın-

dan karaciğer dokusu örnekleri akar çeşme suyunda yıkanarak dereceli alkoller ve ksilenden geçirilerek parafine bloklandı. Bloklardan mikrotomla 4-5 µm kalınlığında kesitler lamlara alındı ve Hematoksilen-Eosin (HxE) boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

İmmunohistokimyasal incelemede; karaciğer dokusundaki apoptozisi göstermek için Avidin Biotin Peroksidaz Kompleks (ABC) tekniği, ticari kitle (Zymed, Histostain Plus Kit, California, USA) öngörülen standart prosedürle yapıldı. Primer antikor olarak aktif caspase-3 (Novus NB100-56113) (sulandırma oranı 1/2000), caspase-8 (Abcam ab25901) (sulandırma oranı 1/100) ile caspase-9 (Abcam ab25758) (sulandırma oranı 1/100), kullanıldı. Negatif kontrol olarak dokulara PBS (pH 7.4), pozitif kontrol olarak primer antikorların üretici firmalarını önerdiği kontrol dokularına primer antikorlar uygulandı.

Biyokimyasal incelemede; alınan kan örneklerinin plazma ve serumları ayrıldı ve analiz için -20°C'de saklandı. Serum ALT aktivitesi, trigliserit, total protein, albümin ve kolesterol düzeyleri ERÜ Tıp Fakültesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı, Klinik Biyokimya bölümünde Roche Cobas 8000 marka otoanalizatörde Ticari kitler (Roche Cobas Kit-İsviçre) kullanılarak belirlendi. Karaciğer MDA ve TAK (Total antioksidan kapasitesi) analizleri için doku örnekleri ölçüm prosedürüne göre homojenize edildi. Süpernatantları ayrılarak analizler gerçekleştirinceye kadar -80°C'de saklandı. Karaciğer dokusu MDA ve TAK (Total Antioksidan kapasitesi) düzeyleri ticari kit (Cayman, USA ve Rel Assay, Türkiye) kullanılarak ELISA cihazında (µQuant Bio-Tek) belirlendi.

Hematoksilen-Eozin ile boyanan kesitlerde hepatositlerde yağlanma, yangı, nekroz ve fibrozis semikantitatif olarak değerlendirildi. Semikantitatif yöntemde, her karaciğer için her bir kesitte 10 farklı alanda 10'luk ve 20'lik objektifte sayılıp sözü edilen her bir hasar parametresi ikiye patoloj tarafından ortalama değer alınarak skorlandı ve yüzdelik değerler hesaplandı. Yağlanma eğer karaciğer hücrelerinin % 33'ünden az ise 1 (hafif), % 33-66 arası ise 2 (orta) ve % 66'dan fazla ise 3 (şiddetli) olarak kabul edildi. İnflamasyon, nekroz ve fibrozis 0-3 arasında derecelendirildi (yok=0, hafif=1, orta=2, şiddetli=3). Biyokimyasal verilerin istatistiksel analizleri ve karaciğer yangı yağlanma nekroz ve fibrozis skor değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Kruskal Wall's test, farklılığın önemli çıktığı durumlarda Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapıldı.

BULGULAR

Klinik bulgular

Çalışmada kullanılan ratlardan Grup I ve Grup II'deki ratlarda herhangi bir klinik bulgu görülmezken, Grup III ve IV'deki ratlarda halsizlik, kambur duruş, sendeleyerek yürüme, aşırı tükürük salgısı, pitozis, ataksi ve korneal opasite gibi klinik bulgular gözlemlendi.

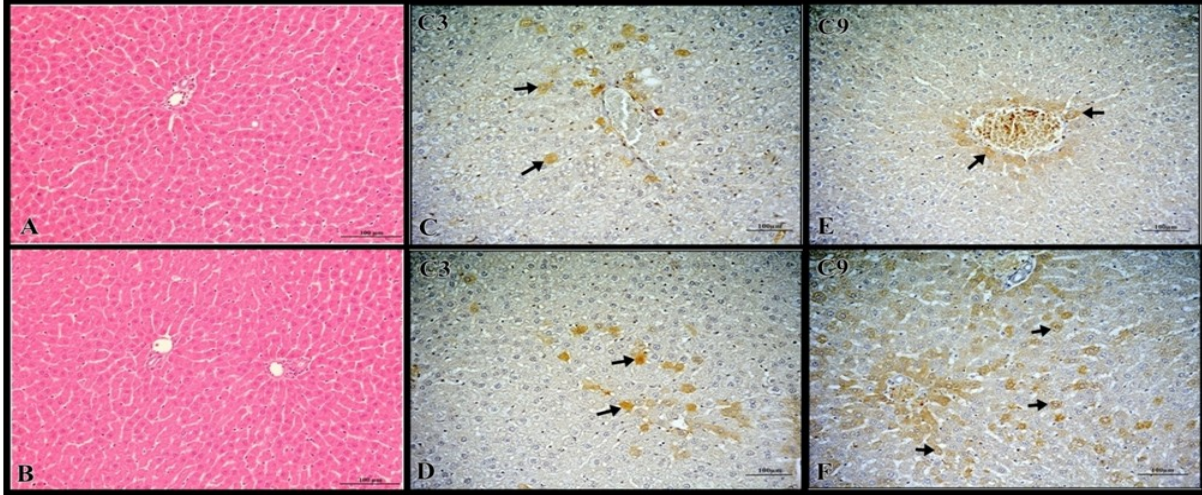
Patolojik Bulgular

Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgular
Sistemik nekropsilerde Grup I (Şekil 1A) ve Grup II'deki (Şekil 1B) rat karaciğerinde makroskopik bir lezyona rastlanmayıp, histolojisinde normal yapıda oldukları görüldü. Grup I ve Grup II'nin histolojik karaciğer hasar

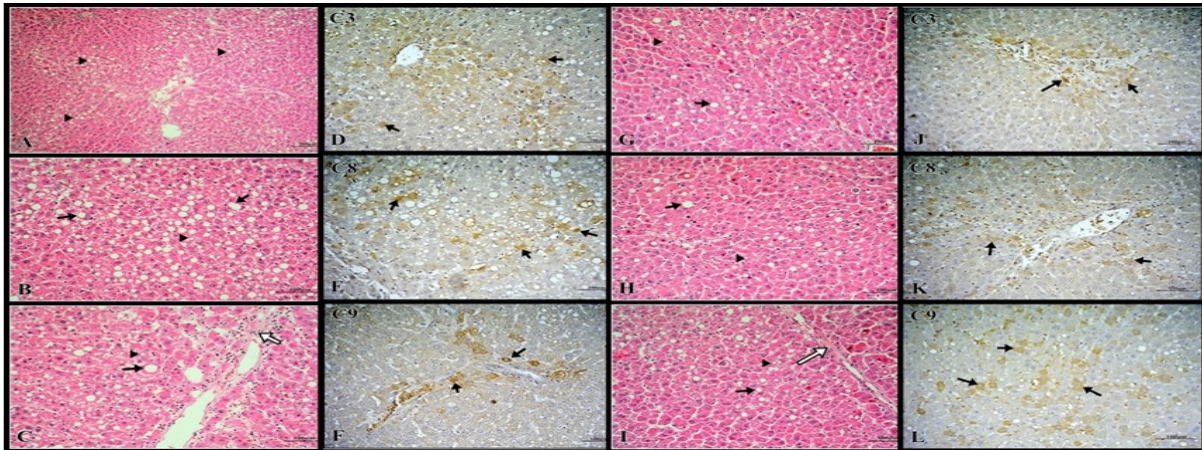
skorlamasında; fibrozis, yağlanma, yangı ve nekroz parametreleri açısından hasar skoru sıfırdı. Grup I (Şekil 1C, E) ve II'nin (Şekil 1D, F) karaciğer doku kesitlerinden yapılan kaspaz 3, 8 ve 9 boyamalarında kaspaz 8'de negatiflik görülürken, normal apoptoza maruz kalan az sayıda hepatositte kaspaz 3 ve kaspaz 9'da pozitiflik tespit edildi. Grup I ve II'de diğer dokuların makroskopik-histolojik değerlendirmesinde herhangi patolojik bir lezyon bulunmayıp normal yapıda oldukla-

tüşmekteydi (Şekil 2G, H, I). Grup III ve IV'deki karaciğer doku kesitlerinden kaspaz 3 (Şekil 2D, 2J), kaspaz 8 (Şekil 2E, 2K) ve kaspaz 9 (Şekil 2F, 2L) boyamalarında sentriyasiner ve perivasküler yerleşimli sitoplazmasında yağ vakuolleri bulunan hepatositlerde pozitiflik tespit edildi. Grup III ve IV'deki ratların karaciğer dışındaki diğer dokularının histolojisinde herhangi bir patolojik lezyona rastlanmadı.

Histolojik olarak karaciğer hasar skorlamasında;



Şekil 1. Grup I (A) ve II'deki (B) karaciğer doku örneklerinin normal histolojik görünümü. Karaciğer, Hx E, 100 µm. Grup I (C, E) ve II'de (D, F) apoptoza maruz kalan az sayıda kaspaz 3 (C3) ve kaspaz 9 (C9) pozitif hepatositlerin (ok) görünümü. ABC-P, 100 µm.



Şekil 2. Grup III (A, B, C) ve IV'deki (G, H, I) ratların karaciğer dokusunda yağ vakuolleri, makro (ok) ve mikroveziküler (ok başı) yağ vakuolleri, portal alanda çoğunluğu lenfositlerden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu ve hafif fibrozis (beyaz ok), Karaciğer, Hx E, 100 µm. Grup III (D, E, F) ve IV'deki (J, K, L) ratların karaciğer doku kesitlerinden kaspaz 3 (C3), kaspaz 8 (C8) ve kaspaz 9 (C9) boyamada apoptoza maruz kalan pozitif hepatositlerin (ok) görünümü. ABC-P, 100 µm.

rı görüldü.

Grup III ve IV'deki rat karaciğerlerinin bazılarında koyu kırmızı, bazılarında ise gri-beyaz renk değişimleri dışında diğer organlarda makroskopik bir lezyona rastlanmadı. Grup III'e ait karaciğer dokularının histolojisinde hepatositlerde yoğun makro-mikroveziküler yağ vakuolleri görüldü (Şekil 2A,B). Özellikle portal bölgele- re yakın alanlarda, lenfositten zengin mononükleer hücre infiltrasyon alanları ile tüm parankimde kupffer hücre hiperplazileri (Şekil 2C) dikkati çekti. Ayrıca portal bölgedeki bağ doku artışı parankimde tam olmayan pseudolob yapıları oluşturmuştu. Grup IV'de ise şiddeti kısmen azalsa da lezyonların histolojisi Grup III ile ör-

fibrozis, yağlanma, yangı ve nekroz parametreleri açısından değerlendirme yapıldı. Yağlanma yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli olup ($P < 0,05$), yangı, nekroz ve fibrozis skorlama yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur ($P > 0,05$). Yağlanma yönünden CCl_4 grubu, CCl_4 +Biberiye ekstraktı grubuna göre yüksek çıkmıştır (Tablo 1).

Biyokimyasal Bulguları

Tüm gruplardaki serum ALT aktivitesi ile total protein, albümin, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Karaciğer istatistiksel olarak hasar skorlama (P<0,05).

| | CCl ₄ Grubu | | CCl ₄ +Biberiye Grubu | P değeri |
|----------|------------------------|----------------------|----------------------------------|----------|
| | n | Median (%25-%75) | Median (%25-%75) | |
| Yangı | n=10 | 1,5 (0,75-2,25) | 0 (0-1,25) | 0,114 |
| Yağlanma | n=10 | 2 (2-3) ^a | 1 (0,75-2) ^b | 0,010 |
| Nekroz | n=10 | 0 (0-1) | 0,5 (0-1) | 0,778 |
| Fibrozis | n=10 | 0,5 (0-1) | 0,5 (0-1) | 0,879 |

Grup III'de artmış serum ALT aktivitesi sadece Grup IV'de normal değerlere yaklaşmıştır. Grup III'de azalmış olan serum total protein düzeyleri Grup IV'de etkilenmemiştir. Grup I'e göre, Grup II hariç diğer gruplarda (III ve IV) total protein değerleri daha düşük bulunmuştur (P=0,001). Diğer yandan serum albümin düzeyleri yönünden deneme grupları arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunmamıştır (P>0,05). Grup I'e göre; karaciğer hasarı ile artmış olan serum kolesterol düzeyleri, (P<0,01) Grup IV'de etkilenmemiştir. Grup I'e göre; Grup III'deki ratlarda serum trigliserit düzeyleri artış göstermiştir (P=0,001). Grup IV'de bu artış, sayısal olarak azalmıştır. Deneme grupları arasında karaciğer dokusu MDA düzeyleri bakımından fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Grup IV'ün MDA seviyelerinin diğer gruplardan (I, II ve III) yüksek olduğu görülmüştür (P<0,05). Grup IV'de MDA seviyelerini önemli düzeyde düşmüştür (P<0,001) (Tablo 2). Grup III'ün karaciğer TAK düzeyleri gerek Grup I, gerekse Grup II'ye göre sayısal olarak düşük bulunmuştur. Grup IV'de TAK düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir (Tablo 2).

la hayvan modellerinde farklı kimyasallar ile oluşturulan karaciğer hasarlı deneysel çalışmalar 20. yüzyılda popüler hale gelmiştir (8). Kronik karbon tetraklorür uygulanmasının rat karaciğerlerinde hepatitis, fibrozis ve siroz ile sonuçlanan toksikasyonuna oluşturduğu bildirilmiştir (4, 10, 13, 18-21).

Karbon tetraklorür'ün hepatositler üzerine etkisiyle, granülsüz endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla toksik karakterde ara metabolitleri olan triklorometil (CCl₃) ve triklorometil peroksil (CCl₃O₂) serbest radikal metabolitlerine dönüşmektedir. Bunların da hücre membranındaki doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatmak veya protein ve yağlara bağlanarak hücre membranlarını bozmak suretiyle karaciğer hasarını oluşturduğu bildirilmektedir (4, 5, 22). Ratlarda karaciğer hasarı oluşturmak için CCl₄'ün kronik uygulandığı çalışmalar mevcuttur (10, 13, 18-21), bu çalışmalarda; hepatositlerde nekroz, makromikroveziküler yağlanma, yangısal hücre infiltrasyonu, ekstrasellüler matriks moleküllerinin sentezinde artış ve bağ dokusu proteinlerinin birikimiyle kollagenin

Tablo 2. Karbon tetraklorür ile karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda biberiye ekstraktının serum ALT aktivitesi, total protein, albumin, kolesterol ve trigliserit (µmol/L) düzeylerine ve karaciğer dokusu MDA (µmol/L) ve TAK düzeylerine etkisi

| | Kontrol Median (%25-%75) (n=10) | CCl ₄ Grubu Median (%25-%75) (n=10) | Biberiye Grubu Median (%25-%75) (n=10) | CCl ₄ +Biberiye Grubu Median (%25-%75) (n=10) | P değeri |
|---------------|---------------------------------------|--|--|--|----------|
| ALT | 64,0 (75,0-100,5) ^b | 102,0 (82,75-129,5) ^a | 70,0 (62,5-83,0) ^b | 75,0 (64,75-100,5) ^b | P<0,001 |
| TOTAL PROTEİN | 6,6 (6,5-6,8) ^a | 5,9 (5,7-6,1) ^b | 6,5 (6,0-7,1) ^a | 6,2 (5,8-6,4) ^b | P=0,001 |
| ALBÜMİN | 4,0 (3,8-4,5) | 4,2 (3,8-4,5) | 3,9 (3,7-4,1) | 4,2 (3,7-4,2) | 0,570 |
| KOLESTROL | 59,5 (55,7-67,0) ^b | 81,0 (71,0-82,0) ^a | 58,5 (56,75-62,5) ^b | 79,5 (75,7-86,0) ^a | P<0,001 |
| TRİGLİSERİT | 72,5 (60,25-86,5) ^b | 171,5 (120,0-196,0) ^a | 124,5 (67,7-158,5) ^{ab} | 114,5 (82,7-139,5) ^{ab} | P=0,001 |
| MDA | 20,62 (18,90-21,37) ^a | 24,78 (22,64-28,38) ^b | 20,22 (19,22-22,26) ^b | 22,26 (20,92-22,74) ^b | P<0,001 |
| TAK | 3,10 (2,97-3,4) ^{ab} | 2,59 (2,38-3,14) ^b | 2,73 (2,59-2,78) ^b | 2,96 (2,81-3,24) ^{ab} | P<0,001 |

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bitkisel kaynaklı birçok ilacın, ucuz ve kolay ulaşılabilir, toksik ve yan etkilerinin az olmasından dolayı antioksidan ve karaciğer koruyucu etkilerini belirlemek amacıyla

yoğunlaşmasını sağlayarak fibrozisten siroza kadar uzanan parankimi bozan kronik hasarlar ortaya çıkarabilmektedir (1, 4, 20-23).

Ratlara sekiz hafta; haftada üç kere (20), on hafta; hafta-

da bir kere (10), on iki hafta; haftada iki kere (21) uygulanan 0,2 mL/100 g CCl₄'ün, karaciğer dokusunda özellikle portal bölgeden gelişen fibrosit, fibroblast ve kollagen demetlerden oluşan fibröz dokunun çevrelediği şiddetli nekroz, hepatositlerde makro-mikroveziküler yağ dejenerasyonu ile yangısal hücre infiltrasyonlarının bulunduğu pseudolob oluşumları bildirilmiştir. Ayrıca Khan et al. (18) 0,2 mL/kg sekiz hafta, Gutiérrez ve ark. (13) 1 g/kg on üç hafta, haftada iki kere, Venukumar ve Latha (19) da 1 mL/kg on iki hafta, haftada bir kere CCl₄ dozunu vererek ratlarda karaciğerde benzer bulguları saptamışlardır Sekiz hafta boyunca 0,2 mL/kg dozunda CCl₄'ün uygulandığı çalışmamızda da karaciğer hasarı oluşturan (10, 13, 18-21) araştırmacıların bulgularıyla örtüşen, rat karaciğer kesitlerinde özellikle makro-mikro yağ vakuollerinin yoğun olduğu karaciğer parankiminde ortadan şiddetliye değişen yangısal hücre infiltrasyonu ile fibrozis ve tam olmayan pseudolob oluşumları saptanmıştır. CCl₄'e bağlı toksikasyonla oluşan histopatolojik değişikliklerin; CCl₄'ün toksik metabolitlerinin (5, 24) lipid peroksidasyonunu başlatarak hücre membran bütünlüğünü bozması (25), artan oksidatif stresin hepatositlerde mitokondriyal hasara yapması, yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunun azalması ve buna bağlı olarak yağ asitlerinin esterleşerek hepatositlerde trigliserid şeklinde birikimine sebep olmasından (26) kaynaklanabileceği klasik bilgilere dayanılarak söylenebilir.

Biberiyenin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesi içerdiği yüksek fenolik bileşiklerden kaynaklanmaktadır. Özellikle, monoterpenler (eterik yağlar), diterpen fenoller (karnosik asit, karnosol, rosmanol, apirosmanol, isorosmanol, metil karnosat), fenolik asitler (rosmarinik asit), flavanoidler ve triterpen asitler (ursolik asit, oleanolik asit, bütilinik asit) biberiye ekstraktlarının etken maddelerini oluşturmaktadır (27, 28).

Abdel Wahhab ve ark. (29), dört hafta süre ile haftada iki kez 1 g/kg CCl₄ uyguladıkları ratlarda karaciğerde makro ve mikro steatozis, orta derecede fibrozis (septum oluşturmaman) hemoraji ve fokal nekroz alanları gözlemiş, CCl₄ ile birlikte 220 ve 440 mg/kg biberiye ekstraktlarının verilmesiyle lezyonların şiddetinde azalma olduğunu, Fahim ve ark. (30), tez doz CCl₄ (0,5 mL/100 gr) uyguladıkları ratlarda akut olarak dilate ve konjesyone portal damarların periferinde mononükleer hücre infiltrasyonu, bazı hepatositlerin çekirdeklerinde piknoz, karyoreksis ve karyolizis ile karakterize dejeneratif nekroza giden değişiklikler ve bazılarının sitoplazmalarında vakuoler dejenerasyon ile sinuzoidlerde genişleme, Kupffer hücrelerinde hiperplazi ve aktivasyon saptamışlar, üç hafta intragastrik yoldan BE (0,15 g/100gr) uygulamasından sonra tez doz CCl₄ (0,5 mL/100 gr) verilmesi CCl₄ grubunda oluşan bu histopatolojik değişiklikleri normal yapıya döndürdüğünü, Amin ve Hamza (31) ise tek doz 50 mg/kg azatioprin uygulanarak akut karaciğer hasarı oluşturdıkları ratlarda hepatositlerde dejenerasyon, orta derecede sentrilobuler ve midzonal nekroz, sinuzoidlerde dilatasyon, lobüllerde konjesyon, parankimde hemoraji ile karışık yangısal hücre infiltrasyonları görmüşler, beş hafta boyunca 10 mL/kg BE verilmesini takiben tek doz 50 mg/kg azatioprin uygulamasının, tek doz 50 mg/kg azatioprin uygulanan grupta oluşan pa-

tolojik değişiklikler üzerine iyileştirici etkisini, Gutierrez ve ark. (13), deneme gruplarından ilkinde on iki hafta 1 g/kg/haftalık CCl₄ uygulaması ile 200 mg/kg (6,04 mg/kg karnosol) BE'nin eş zamanlı olarak ve ikincisine, 1 g/kg/haftalık CCl₄ uygulaması ile siroz oluştuktan sonra 200 mg/kg (6,04 mg/kg karnosol) BE'nin yine on iki hafta vermekle yalnız CCl₄ grubundaki karaciğerlerde oluşan masif nekroz, şiddetli yangı, hücresel yapının kaybolmasıyla karakterize tüm karaciğer yıkımı ve geniş fibrozis alanlarına karşı biberiye ilavesinin her iki çalışma grubunda da oluşan patolojik lezyonları azalttığını, Sakr ve ark. (33), haftada iki defa, altı hafta süre ile intraperitoneal olarak, 0,1 mL/100 gr vücut ağırlığı dozunda CCl₄ verilen albino sıçanlarda, hepatositlerde bozulma, sitoplazmik vakollerin görülmesi, kan damarlarının daralması, lökosit infiltrasyonları, yağ dejenerasyonu, fibrozis gibi farklı histopatolojik değişiklikler gözlenmişler ve Karbontetraklorür+Biberiye grubunda (300 mg/ml, etanolde çözülmüş özüt, 6 hafta süre ile haftada iki defa) ise CCl₄'e bağlı şekillenen histopatolojik değişikliklerin düzeldiğini rapor etmişlerdir.

Biberiye ekstraktının etkisinin belirlenmesine yönelik histopatolojik bulguların değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışmalara rastlanılabilmektedir (13, 23, 29-32, 34). Benzer şekilde CCl₄ veya diğer toksik madde uygulamasıyla karaciğer dokusunda oluşan hasarın Biberiye ekstraktı verilmesiyle azaldığı özellikle yağ dejenerasyonu, nekroz, fibrozis ve yangıyı kısmen ya da tamamen iyileştirdiği, kontrol gruplardakilere yaklaştırdığı bildiren çalışmalar varken (13, 29-32, 34), hiçbir değişiklik oluşturmadiğini bildiren çalışmalarda (23) mevcuttur. Sunulan çalışmada da araştırmacıların bildirdikleriyle bire bir örtüşme de karaciğer dokusunda iyileşme gösteren hepatositlerdeki mikro ve makro veziküler yağlanmanın kısmen azalması, görülen nekrotik değişikliklerin hafiflemesi ve yangı hücrelerinin azalması, bağ dokunun sınırlı artışı biberiye ekstraktı kullanan araştırmacıların (13, 29-32, 34) bulgularıyla benzerlik göstermiştir. Özellikle; Biberiye ekstraktı verilen gruplarda yalnız CCl₄ verilen gruplara göre fibröz doku artışı minimal seviyede olup bazı karaciğer dokularında hiç gözlenmemiştir. Bazı araştırmacılar (13, 29-32, 34) hem biberiye ekstraktının ve hem de aktif bileşenlerinin (karnosol ve karnosik asit) lipid peroksidasyonunu bloke edici etkisinin, muhtemelen toksik ara metabolit oluşumunu bunları sağlayan enzimleri inhibe ederek karaciğer ve plazma membranlarını koruyabilen bir ajan olabileceğini vurgulamışlardır. Çalışmamızdaki karaciğer dokusundaki kısmi iyileşme de muhtemelen biberiyenin antioksidan etkisiyle (27, 28) ilgilidir.

Ratlarda CCl₄ ile oluşturulan kronik karaciğer hasarının biberiye ekstraktı verilerek iyileştirilmesine yönelik biyokimyasal bulguların değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma (13, 29-32, 34) vardır. Bunlardan Abdel Wahhab ve ark. (29), ratlara 220 ve 440 mg/kg biberiye ekstraktlarının verilmesiyle histopatolojik değişikliklerle paralel olarak artan serum AST, ALT ve ALP enzim aktiviteleri ile karaciğer MDA konsantrasyonlarının da düşme, Fahim ve ark. (30), üç hafta süreyle intragastrik yoldan BE (0,15 g/100gr) uygulamasından sonra histopatolojik değişiklikleri normale döndürerek artmış serum AST, ALT, ALP enzim aktiviteleri, trigliserid ve glikoz düzeyleri ile azalmış olan albumin, total protein

ve glikojen düzeylerini de kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığını, Botsoglou ve ark. (32) da altı hafta 20 g/kg BE uyguladıkları ratlarda artan serum AST, ALT ve ALP enzim aktiviteleri ve karaciğer MDA konsantrasyonları ile azalan kolesterol ve trigliserid düzeylerinin, kontrol grubu değerlerine yaklaştığı, Gutierrez ve ark. (13), CCl₄ uygulamasının karaciğer MDA ve NO konsantrasyonlarında artış meydana getirdiğini BE'nin MDA düzeyinde % 17,5, NO konsantrasyonunda ise % 28 oranında bir azalma olduğunu saptamışlardır. Ayrıca CCl₄ verdikleri ratlarda serum ALT enzim aktivitesinde gözlemlenilen 12 kat artışın BE ile % 60 oranında azaldığını, yine azalan glikojen düzeyleri üzerine de iyileştirici bir etkiye sebep olduğunu, Sakr ve ark., (33) CCl₄ indüklenmiş karaciğer hasarında, serum AST, ALT, ALP, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış görülürken, biberiye uygulamasının bu değerleri anlamlı bir şekilde azalttığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da CCl₄ uygulanan grupta azalmış olan serum Total protein düzeyleri biberiye uygulamalarından etkilenmemiştir. Kontrol grubuna göre biberiye grubu hariç diğer gruplarda total protein değerleri daha düşük bulunmuştur (P=0,001). Kontrol grubuna göre; CCl₄ ile karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda serum trigliserit düzeyleri artış göstermiştir (P<0,01). Karbon tetraklorür verilen hayvanlarda biberiye ekstraktı uygulaması ile bu artış sayısal olarak azaltılmıştır. Kontrol grubuna göre; karaciğer hasarı ile artmış olan serum total kolesterol düzeyleri, CCl₄'lü gruplara biberiye ekstraktı ilavesiyle değişiklik göstermemiştir. Karbon tetraklorür uygulamaları ile artmış serum ALT aktivitesi sadece biberiye uygulaması ile normal değerlere yaklaşmış, serum albumin düzeyleri yönünden deneme grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (P>0,570). Deneme grupları arasında karaciğer dokusu MDA düzeyleri bakımından fark istatistiksel olarak önemli bulunmuş olup, en yüksek MDA seviyeleri CCl₄ grubunda saptandı (P<0,05). Karbon tetraklorürlü gruplara biberiye uygulaması MDA seviyelerini önemli düzeyde düşürmüştür (P<0,001). Yukarıda bildirilen araştırmacıların (13, 29-32, 34) bildirdikleri MDA değerleri, çalışmamız MDA değerleriyle genellikle örtüşmüştü. Karbon tetraklorür ile karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda biberiye uygulamasının TAK'si üzerine etkisine dair herhangi bir araştırmaya ulaşılamamıştır. Sunulan çalışmada biberiye uygulamasının total antioksidan kapasitesi üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Akut karaciğer hasarının oluşmasında ilaç toksikasyonu, alkol, viral enfeksiyonlar, nonalkolik steatoz ve kolestatik gibi çeşitli karaciğer hastalıkları önemli bir faktördür (35-37). Son on yılda yapılan çalışmalara göre, hepatosit apoptozunun, toksik hasarın ilk hücrel cevabı ve karaciğer hastalıklarında hücre ölümünün temelini oluşturduğu düşünülmektedir (37, 38). Apoptozu uyaran mekanizmalar, ekstrinsik ve intrinsik yolla oluşturmaktadır (39, 40). Kaspaz 8 enzimi ekstrinsik veya ölüm reseptör yolunu, kaspaz 9 enzimi ise apoptozun intrinsik veya mitokondriyal yolu ile oluşan inisyatör kaspazlardır. Bu iki yol birleşir ve aktif-kaspaz 3 enzimini ve apoptozisin başlamasına neden olur (41, 42, 43). Sunulan çalışmada da, Domitrović et al. (43), Karakus et al. (44), Liu et al. (45), Aram et al. (46), Chan et al. (47), Leu et al. (48), Lu et al. (49), Xie et al. (50) ve Parajuli et

al. (51) bildirdikleri gibi CCl₄ uygulamasından sonra hepatositlerdeki kaspaz-3 aktivitesinin artışı ile örtüşmektedir.

Liu et al. (45) çalışmasında kaspaz 8 aktivitesinin herhangi bir değişiklik görmediğini, Aram et al. (46), Chan et al. (47), Leu et al. (48), Lu et al. (49), Xie et al. (50) ve Parajuli et al. (51) ise kaspaz 8 aktivitesindeki artışı bildirmişlerdir. Ayrıca Liu et al. (45), Xie et al. (50) ve Parajuli et al. (51) çalışmalarında kaspaz 9 aktivitesinde de artış görüldüğünü ifade etmişlerdir. Bu durumun CCl₄'ün hepatositlerin hem intrinsik hem de ekstrinsik yolu kullanarak apoptoza gittiğini göstermiştir. Biberiye ekstraktının, CCl₄ toksikasyonu ile oluşturulan karaciğer hasarını iyileştirici özelliğinde, kaspaz aktivitesine etkisi yönünde yapılmış çalışmalara rastlanılmamıştır. Bu çalışmada biberiye uygulamasına bağlı kaspaz-3 aktivitesinin sınırlı sayıda azaldığı saptandı. Aynı şekilde kaspaz-8 kontrol gruplarında negatifken, CCl₄+Biberiye verilen grupta pozitiflik saptanmıştır. Kaspaz-9 aktivitesinin de kaspaz-3 gibi kısmen azalmış olması, biberiye uygulamasının sınırlı da olsa karaciğer dokusunu koruyabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, CCl₄ ile birlikte 200mg/kg biberiye ekstresi verilmesinin karaciğer hasarı üzerine iyileştirici etkisi biyokimyasal parametreler ile belirlenirken, histopatolojik lezyonlar üzerine istenilen düzeyde olumlu etkisi gözlenmemiştir. Bu nedenle biberiye ekstresinin farklı sürelerde ve yan etki oluşturmaksızın en iyi sonucu verecek yüksek dozlarda kullanılarak, etkisinin belirlenmesine yönelik yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Crawford JM. Karaciğer ve safra yolları. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. eds. In: Robbins Temel Patoloji. 7. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2003; pp. 591-630.
2. Recknagel RO, Glende EA Jr, Dolak JA, Waller RL. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmacol Therapeut* 1989; 43: 139-154.
3. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCl₄ liver damage. *J Appl Toxicol* 1990; 10: 275-279.
4. Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: Eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. *Toxicology* 2003; 189: 113-127.
5. Manibusan MK, Odin M, Eastmond DA. Postulated carbon tetrachloride mode of action: A review. *J Environ Sci Heal C* 2007; 25: 185-209.
6. Singh RP, Chidambara Murthy KN, Jayaprakasha GK. Studies on the antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel and seed extracts using in vitro models. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 81-86.
7. Breikaa RM, Algandaby MM, El Demerdash E, Abdel Naim AB. Biochanin a protects against acute carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2013; 77: 909-16.
8. Dündar Y. Fitokimyasallar ve sağlıklı yaşam. *Kocatepe Tıp Derg* 2001; 2: 131-138.
9. Abdel Wahhab El Deen KG, El Shamy KA, El Zizz El Beih NA, Morcy FA, Mannaa FAE. Protective effect of a natural herb (*Rosmarinus officinalis*) against

- hepatotoxicity in male albino rats. *Commun Sci* 2011; 2: 9-17.
10. Yehia HM, Al Olayan EM, Elkhadragy MF. Hepatoprotective role of the pomegranate (*Punica granatum*) juice on carbon tetrachloride induced oxidative stress in rats. *Life Sci J* 2013; 10: 1534-1544.
 11. Kaur G, Jabbar Z, Athar M, Alam MS. PuniFca granatum (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 984-993.
 12. Chidambara MKN, Jayaprakasha GK, Singh RP. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 4791-4795.
 13. Gutiérrez R, Alvarado JL, Presno M, et al. Oxidative stress modulation by *Rosmarinus officinalis* in CCl₄-induced liver cirrhosis. *Phytother Res* 2010; 24: 595-601.
 14. Green Cj, Kneight J, Precious S, Simpkin S. Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10-year experience. *Lab Anim*, 1981; 15: 163-170.
 15. Luna LG, eds. *Manual of Histologic Staining Methods; of the Armed Forces Institute of Pathology*. New York Blakiston Division, McGraw-Hill, 1968; pp. 34-75.
 16. Çiçek B, Oğuz D, Erden E, Şahin T. Nonalkolik steatohepatitte histolojik hasarı öngöründe klinik ve laboratuvarın yeri. *Akad Gastroenterol Derg* 2002; 1: 1-7.
 17. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-649.
 18. Feroz Khan Z, Asdaq SMB, Prasanna Kumar SR. Effects of few Indian medicinal herbs on carbon tetrachloride induced hepatic injury in animals. *International J Pharm Tech Res*, 2009; 1: 579-587.
 19. Venukumar MR, Latha MS. Hepatoprotective effect of the methanolic extract *Curculigo orchoides* in CCl₄ treated male rats. *Indian J Pharmacol*, 2002; 34: 269-275.
 20. Lv P, Luo HS, Zhou XP et al. Thalidomide prevents rat liver cirrhosis via inhibition of oxidative stress. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 777-788.
 21. Tasci I, Mas N, Mas MR, Tuncer M, Comert B. Ultrastructural changes in hepatocytes after taurine treatment in CCl₄ induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4897-4902.
 22. Brattin WJ, Glende EA, Recknagel RO. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J Free Radical Bio Med* 1985; 1: 27-38.
 23. Yaman D, Atasever A. Karbon tetraklorür ile oluşturulan akut ve kronik karaciğer hasarı üzerine biberiye ekstraktının (*Rosmarinus officinalis*) etkisi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2016; 13(2): 83-100.
 24. Gnanaprakash K, Madhusudhana CC, Ramkanth S. Aqueous extract of *Flacourtia indica* prevents carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rat. *Int J Biol Sci*, 2010; 6: 51-55.
 25. Aranda M, Albendea CD, Lostalé F et al. In vivo hepatic oxidative stress because of carbon tetrachloride toxicity: protection by melatonin and pinoline. *J Pineal Res* 2010; 49: 78-85.
 26. Santra A, Chowdhury A, Ghatak S, Biswas A, Dhali GK. Arsenic induces apoptosis in mouse liver is mitochondria dependent and is abrogated by N-acetylcysteine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007; 220: 146-155.
 27. Löliger J. Natural antioxidants. In: Allen JC, Hamilton RJ (eds), *Rancidity in foods*. Applied Science Publishers, London, 1983: 89-107.
 28. Rižnar K, Čelan Š, Knez Ž et al. Antioxidant and antimicrobial activity of rosemary extract in chicken frankfurters. *J Food Sci* 2006; 71: 425-429.
 29. Abdel Wahhab El Deen KG, El Shamy KA, El Zizz El Beih NA, Morcy FA, Mannaa FAE. Protective effect of a natural herb (*Rosmarinus officinalis*) against hepatotoxicity in male albino rats. *Commun Sci* 2011; 2: 9-17.
 30. Fahim FA, Esmat AY, Fadel HM, Hassan KF. Allied studies on the effect of *Rosmarinus officinalis* L. on experimental hepatotoxicity and mutagenesis. *Int J Food Sci Nutr* 1999; 50: 413-427.
 31. Amin A, Hamza AA. Hepatoprotective effects of hibiscus, rosmarinus and salvia on azathioprine-induced toxicity in rat. *Life Sci* 2005; 77: 266-278.
 32. Botsoglou NA, Taitzoglou IA, Botsoglou E, et al. Effect of long-term dietary administration of oregano and rosemary on the antioxidant status of rat serum, liver, kidney and heart after carbon tetrachloride-induced oxidative stress. *J Sci Food Agric* 2009; 89: 1397-1406.
 33. Sakr SA, El-Abd SF, Mohamed Osman M, Kandil AK, Helmeys MS. Effect of rosemary on carbontetrachloride-induced hepatotoxicity in albino rats: Histological and Biochemical Studies. *Egypt. J. Exp. Biol* 2010; 6(1): 135-140.
 34. Sotelo-Felix JI, Martinez-Fong D, Muriel P, De La Torre P. Evaluation of the effectiveness of *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) in the alleviation of carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in the rat. *J Ethnopharm* 2002; 81: 145-154.
 35. Higuchi H, Gores GJ. Mechanisms of liver injury: an overview. *Curr Mol Med*. 2003; 3: 483-490.
 36. Wright MC, Issa R, Smart DE, Trim N, Murray GI, Primrose JN, Arthur MJ, Iredale JP, Mann DA. Gliotoxin stimulates the apoptosis of human and rat hepatic stellate cells and enhances the resolution of liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2001;121:685-698.
 37. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 273-278.
 38. Bilodeau M. Liver cell death: update on apoptosis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 501-506.
 39. Leach AP. Apoptosis molecular mechanism for physiological cell death in health and disease. *Clin Lab Sci* 1998; 11: 346-349.
 40. Shi J, Aisaki K, Ikawa Y, Wake K. Evidence of hepatocyte apoptosis in rat liver after the administration of carbon tetrachloride. *Am J Pathol* 1998; 153: 515-525.
 41. Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, et al. Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific

- apoptosis and cytotoxicity by amyloid- β . *Nature* 2000; 403(6765):98.
42. Tao LL, Cheng YY, Ding D, et al. C/EBP- α ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis in mice through promoting apoptosis of hepatic stellate cells with little apoptotic effect on hepatocytes in vitro and in vivo. *Apoptosis* 2012; 17(5):492-502.
 43. Domitrović R, Škoda M, Marchesi VV, et al. Rosmarinic acid ameliorates acute liver damage and fibrogenesis in carbon tetrachloride-intoxicated mice. *Food and chemical toxicology* 2013; 51:370-378.
 44. Karakus E, Karadeniz A, Simsek N ve ark. Protective effect of *Panax ginseng* against serum biochemical changes and apoptosis in liver of rats treated with carbon tetrachloride (CCl₄). *Journal of hazardous materials* 2011; 195: 208-213.
 45. Liu H, Wang Z, Nowicki MJ. Caspase-12 mediates carbon tetrachloride-induced hepatocyte apoptosis in mice. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2014; 20(48): 18189.
 46. Aram G, Potter JJ, Liu X, Torbenson MS, Mezey E. Lack of inducible nitric oxide synthase leads to increased hepatic apoptosis and decreased fibrosis in mice after chronic carbon tetrachloride administration. *Hepatology* 2008; 47(6): 2051-2058.
 47. Chan CC, Lee KC, Huang YH, et al. Regulation by resveratrol of the cellular factors mediating liver damage and regeneration after acute toxic liver injury. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2014; 29(3): 603-613.
 48. Leu JI, Crissey MAS, Taub R. Massive hepatic apoptosis associated with TGF- β 1 activation after Fas ligand treatment of IGF binding protein-1-deficient mice. *The Journal of clinical investigation* 2003; 111(1):129-139.
 49. Lu B, Xu Y, Xu L, et al. Mechanism investigation of dioscin against CCl₄-induced acute liver damage in mice. *Environmental toxicology and pharmacology* 2012; 34(2):127-135.
 50. Xie J, Liu J, Chen TM, et al. Dihydromyricetin alleviates carbon tetrachloride-induced acute liver injury via JNK-dependent mechanism in mice. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2015; 21(18): 5473.
 51. Parajuli DR, Park EJ, Che XH, et al. PF2401-SF, standardized fraction of *Salvia miltiorrhiza*, induces apoptosis of activated hepatic stellate cells in vitro and in vivo. *Molecules* 2013; 18(2): 2122-2134.



Araştırma Yazısı

2019; 118-122

***PATENT BLUE V (E131)'İN BULUTLANMA NOKTASI EKSTRAKSİYONU İLE AYRILMASI VE UV-VİS
SPEKTROFOTOMETRESİ İLE MİKTAR TAYİNİ
SEPARATION OF PATENT BLUE V (E131) BY CLOUD POINT EXTRACTION AND DETERMINATION
WITH UV-VIS SPECTROPHOTOMETER**

Dönay YUVALI¹, Esen Gül KOÇAK², İbrahim NARİN¹

¹ Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya A.D., Kayseri

² Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri

ÖZ

Bu çalışmada, Patent Blue V'in ayrılma ve zenginleştirilmesi için yeni bir bulutlanma noktası ekstraksiyon (BNE) yöntemi geliştirilmiştir. Zenginleştirme sonrası tayinler UV-VİS spektrofotometresi ile yapılmıştır. Yüzey aktif madde olarak non iyonik yüzey aktif madde olan Triton X-114 kullanılmıştır. Ekstraksiyon yönteminin optimizasyonu için pH, yüzey aktif madde derişimi, inkübasyon sıcaklığı, inkübasyon süresi ve iyonik şiddet etkisi incelenmiştir. Geliştirilen yöntem farmasötik formülasyondaki Patent Blue V miktar tayini için uygulanmıştır. Doğruluğu belirlemek için yapılan geri kazanma çalışmalarında ortalama geri kazanma değerleri % 89-95 aralığında değişmektedir. Yöntemin % bağıl standart sapma değerleri % 1,3-2,3 aralığındadır. Geliştirilen metodun gözlenebilme ve tayin sınırı sırasıyla 0,56 ve 1,85 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Geliştirilen yöntem kullanılarak Patent Blue V'in tayini iyi bir doğruluk ve tekrarlanabilirlik ile yapılabilmektedir. Yöntem oldukça etkili, basit ve çevre dostudur.

ABSTRACT

In this study, the cloud point extraction (BNE) method was developed before quantification by Patent Blue with UV-VIS spectrophotometer. The nonionic surfactant Triton X-114 was used as the surfactant. The effect of pH, surfactant concentration, incubation temperature, incubation time and ionic strength effect was investigated for optimization of the cloud point extraction method. The developed method was applied to the Patent Blue V assay in the pharmaceutical formulation. The mean recovery values range from 89% to 95%, while the relative standard deviation values range from 2.0 to 4.5%. The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) were calculated 0.56 and 1.85 ng/mL, respectively. The purpose of the patent Blue V is very effective, simple and environmentally friendly.

Anahtar kelimeler: Bulutlanma noktası ekstraksiyonu, Triton X-114, Patent Blue V, UV-VİS spektrofotometre

Keywords: Cloud point extraction, Triton X-114, Patent Blue V, UV-VIS spectrophotometry

*Bu çalışma 3. İlaç ve Eczacılık Kongre'sinde poster bildirisi olarak tebliğ edilmiştir. (26-29 Nisan 2017, İSTANBUL)

Makale Geliş Tarihi : 24.01.2019
Makale Kabul Tarihi: 09.08.2019

Corresponding Author: Prof. Dr. İbrahim NARİN, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Ana bilim Dalı, Kayseri,38090
Tel: 0352 207 66 66/28050
Fax:0352 437 91 69
e-mail:narin@erciyes.edu.tr
Dönay Yuvalı: Tel: 0352 207 66 66/28050
e-mail:dyuvali@erciyes.edu.tr
Esen Gül Koçak: Tel: 0352 207 66 66
e-mail:esen.g.kocak@gmail.com

GİRİŞ

Gıdalarda, ilaçlarda ve kozmetik ürünlerde renk maddeleri kullanımı (1) ürünü çekici hale getirmek, kalitesini yükseltmek gibi amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır (2,3). Renk maddelerinin kullanımı uluslararası ve ulusal yasal düzenlemeler çerçevesinde değerlendirilmekte ve denetlenmektedir. Gün geçtikçe ürünlerdeki renk maddelerinin gerek limit değerler içinde olup olmadığı, gerekse yasaklananların da bu ürünler içerisinde bulunup bulunmadığının tayini için yüksek duyarlılıktaki yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (4).

Patent Blue V, triarilmetan yapıda olan sentetik renk maddesidir. Koyu mavi toz veya granül formdadır (5). Alkolsüz içecekler, dondurma, tatlılar, unlu mamuller, şekerleme gibi gıda ürünlerinde kullanıldığı gibi farmasötik preparatlarda da renklendirici olarak kullanılmaktadır (1-3). Patent Blue V'nin kullanılması astım, deri döküntüleri, hiperaktivite gibi sağlık sorunlarına neden olmaktadır (6,8). Meme kanseri ve malign melanom lenf düğümlerinin belirlenmesinde kullanımı sonucu alerjik reaksiyon geliştiği bildirilmiştir (5,7,8). Solunum problemlerine ve alerjiye sebep olduğundan dolayı bazı ülkelerde kullanımı yasak olan Patent Blue V'nin (7,8) gıdalardaki ve ilaçlardaki tayini önemlidir. Eser miktardaki renk maddelerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinin yüksek duyarlılıkta, doğru, hızlı ve ekonomik bir şekilde yapılması önemli bir konudur. Yüksek hassasiyetli cihazlar geliştirilmesine rağmen, analitik cihazlar çoğunlukla yüksek matriks ortamında tayinde başarısız olmaktadır. Bundan dolayı ayırma ve zenginleştirme için ön işlem uygulanması gerekmektedir (4).

Bulutlanma noktası ekstraksiyon (BNE) yönteminin numunede analizi yapılmak istenen analitin ayrılması için örnek çözelti ortamında hidrofobik komplekslerinin oluşturulmasından sonra yüzey aktif maddelerin hidrofilik ve hidrofobik uç özelliklerini kullanarak miseller oluşturması ve bulutlanma noktası sıcaklığı olarak bilinen sıcaklığa kadar ısıtıldığında bulanıklaşması sonucunda analitce zengin sürfaktan fazı ve sulu faz olarak ikiye ayrılmasıdır. Yöntemin en belirgin özellikleri; uygulama basit, hızlı, düşük maliyetli, seçicilik gösteren, çevreci bir yöntem ve çoğu tayin yöntemine uyumlu olması olarak sıralanabilir (10). Bulutlanma noktası ekstraksiyon yönteminde kullanılan sürfaktanların non toksik özellikleri kullanım alanını ve önemini artırmıştır.

Literatürde Patent blue V (E131) için yapılan çalışmalarda miktar tayini yöntemleri ve çeşitli ürünlerdeki tayini rapor edilmiştir. Nevada ve arkadaşları ticari ürünlerdeki Tartrazin, Kinolin Sarısı ve Patent Mavisini V üçlü boya karışımı için hızlı spektrofotometrik metod tasarlamışlardır (11). Başka bir çalışmada ise ultrasonik destekli iyonik sıvı dağılımlı sıvı-sıvı mikroekstraksiyon yöntemiyle Patent Blue V zenginleştirilmiş ve UV-Vis spektrofotometresi ile tayini yapılmıştır. Gıda örneklerinde yapılan çalışmada puding, pasta kreması, şeker, jel, surup ve enerji içeceklerindeki Patent Blue V'nin miktarı basit, etkili ve hızlı bir şekilde belirlenmiştir. İncelenen ürünlerde Patent Blue V derişimlerinin EFSA değerlerinin altında olduğu tespit edilmiştir (12). Karaoğlan ve arkadaşları ise kısmi yetenekli en küçük kareler regresyonu ile gıda boyası analizi yapmışlardır. HPLC metodunu kullanarak toz içeceklerdeki Sunset Yellow, Karmosin, Ponso 4R ve Patent Blue V'nin miktarlarını

belirlemişlerdir (13). Japonya'da yerel marketlerden alınan içecek ve şekerlerde Patent Blue V'in de bulunduğu 40 adet sentetik gıda boyasının HPLC metoduyla analizi yapılmıştır (14). Avrupa birliği düzenlemelerine göre peynirde Patent Blue V gıda boyasının kullanımına izin verilmemektedir. Anklam ve ark. (15) yaptığı çalışmada peynirlerde HPLC metoduyla Patent Blue V'nin kalitatif ve kantitatif analiz yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda peynirlerdeki Patent Blue V konsantrasyonu 0,12 ppm bulunmuştur (15). Patent Blue V'nin gıdalarda sık kullanımı hem ayrılması hem de miktar tayini için yeni yöntemler geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Enstrümental yöntemlerin başında farklı dedektör sistemlerine bağlı sıvı kromatografi yöntemleri (16,17), gaz kromatografisi (18) ve spektrofotometrik yöntemler (19-21) kullanılmaktadır.

Çalışmada; Patent Blue V'nin UV-VİS spektrofotometresi ile tayini öncesi bulutlanma noktası ekstraksiyonu yöntemi ile matriks ortamından ayırmak ve zenginleştirmek amaçlanmıştır. Diğer tekniklere göre daha basit, ucuz maliyetli, diğer sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemlerinde kullanılan organik çözücülere nazaran çevre dostu, pratik ve oldukça etkili bir yöntem olduğu için bulutlanma noktası ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel çalışmada kullanılan kimyasal maddeler; Patent blue V (\geq %99,5 Alfa Aesar, Germany), Triton X-114 (Acros Organics, Germany), sodyum klorür, sodyum asetat, glasiyel asetik asit (Carlo Erba, England) ve metanol (Merck, Germany) analitik saflıktadır. Çalışmada Elix Millipore deiyonize su cihazından elde edilen ultra deiyonize su kullanılmıştır.

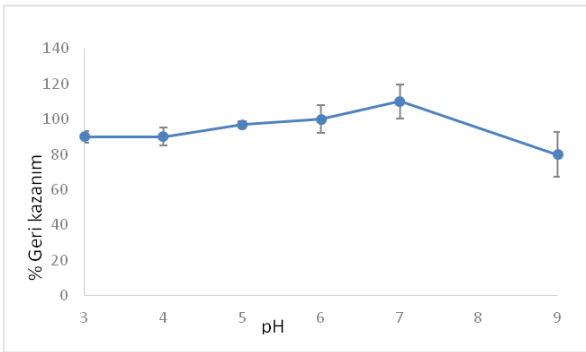
Geliştirilen yöntem için kullanılan analitik ve temel laboratuvar cihazları: ekstraksiyon için en uygun pH ayarlamak için pH metre (WTW-Inolab pH720), misel oluşumunun gerçekleşmesi için su Memmert WNB su banyosu, Faz ayırmasının tamamlanması için Nüve NF 800 santrifüj cihazı, Patent Blue V'nin kalitatif ve kantitatif tayini için Shimadzu UV-1800 spektrofotometre kullanılmıştır.

Çalışma, öncelikle model çözeltiler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla 1 µg/ml Patent Blue V içeren sulu model çözeltilere, 1 mL 3 M sodyum klorür (NaCl) çözeltisi ve 1,5 mL %10' luk (a/h) Triton X-114 eklendikten sonra karıştırılıp son hacim 15 mL ye kadar uygun tampon çözelti ile tamamlandı. Daha sonra çözelti istenilen sıcaklığa ayarlanmış su banyosunda inkübasyona alındı. Çözeltiler, su banyosunda 30 dakika bekletildikten sonra, 4000 rpm'de 5 dk santrifüjlenerek sürfaktanca zengin faz ve sulu faz birbirinden ayrıldı. Sürfaktanca zengin faz, 3 mL metanolde çözülüp, Patent Blue V derişimi UV-VİS spektrofotometre ile tayin edildi. Geliştirilen bulutlanma noktası ekstraksiyon yönteminin optimizasyonu için pH, yüzey aktif madde miktarı, inkübasyon sıcaklığı, inkübasyon süresi ve tuz çözeltisinin etkisi optimize edildi. Geliştirilen yöntem Kayseri'de eczaneden temin edilen farmasötik preparata (oral sprey) uygulandı. Antibakteriyel etkili boğaz spreyi renk katkı maddesi olarak Patent Blue V ve diğer aktif ilaç bileşenleri içermektedir. Sıvı formdaki ilaç örneğinden farklı hacimlerde numuneler alınarak seyreltilerek geliştirilen yöntem uygulanmıştır.

BULGULAR

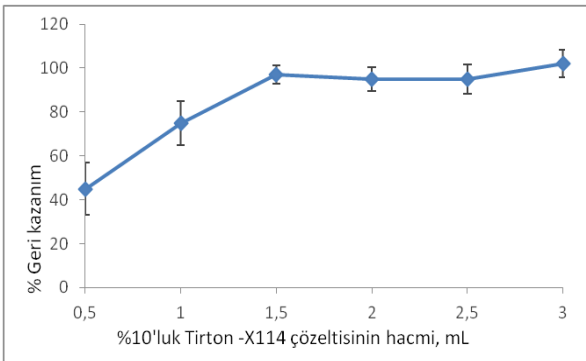
Yöntemin optimum şartlarının belirlenmesinde derişimi tam olarak bilinen standart Patent Blue V içeren sulu model çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltiler kullanılarak; çözeltilerin pH'sı, yüzey aktif madde miktarı, çözeltilerin sıcaklığı ve inkübasyon zamanı gibi analitik parametrelerin optimum koşulları belirlenmiştir. Ekstraksiyon için yöntemin optimum koşulları belirlendikten sonra bir farmasötik örneğin Patent Blue V derişimi belirlenmiştir. Yöntemin doğruluğunu ispatlamak için bu örneğe Patent Blue V ilave edilerek geri kazanma değerleri hesaplanmıştır.

Ekstraksiyon işlemlerinde analitin ekstraksiyon fazına geçmesi için ortamın pH'sı en önemli parametrelerden biridir. Geri kazanımlara çözeltilerin pH'sının etkisi pH 3,0-9,0 aralığında araştırılmıştır. Şekil 1'de görüldüğü gibi pH 9,0 hariç çalışılan tüm pH'larda kantitatif geri kazanım elde edilmiştir. Tekrarlanabilirliğin en iyi olduğu ve kritik olmayan pH 5,0 optimum pH olarak kabul edilmiş ve bundan sonraki çalışmalar pH 5,0'de gerçekleştirilmiştir.



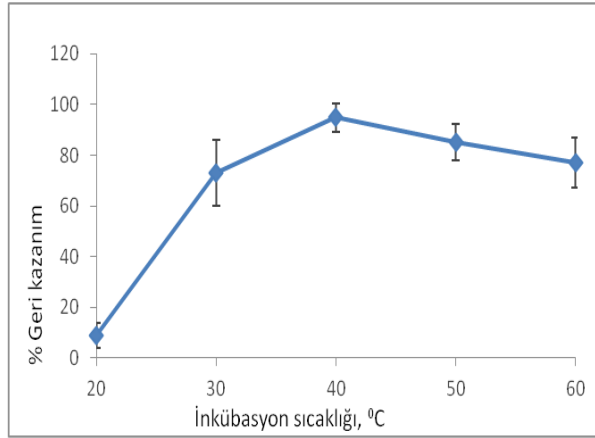
Şekil 1. Patent Blue V'in sulu ortamdan bulutlanma noktası ekstraksiyonu yöntemiyle geri kazanımına çözeltilerin pH'sının etkisi

Bulutlanma noktası ekstraksiyon yönteminde kullanılan yüzey aktif madde miktarı geri kazanımın etkileyen ikinci en önemli parametredir. Misel oluşumuna yüzey aktif madde miktarının etkisini incelemek için % 10'luk Triton X-114 çözeltilerinden 0,5-3,0 mL hacimde kullanılarak Patent Blue V'in geri kazanımına olan etkisi Şekil 2'de verilmiştir. Analitik olarak yeterli geri kazanım değerleri %10'luk Triton X-114 çözeltilerinden 1,5 mL ve daha fazla kullanımıyla sağlandığı görülmüştür.



Şekil 2. Patent Blue V'in sulu ortamdan bulutlanma noktası ekstraksiyonu yöntemiyle geri kazanımına Triton X-114 miktarının etkisi

Çözeltilerin sıcaklığının misel oluşumuna etkisi 20-60 °C arasında incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 3'te verilmiştir. 20-60 °C aralığında çalışarak elde edilen veriler sonucunda 40 °C en uygun sıcaklık olarak belirlenmiştir.



Şekil 3. Patent Blue V'in sulu ortamdan bulutlanma noktası ekstraksiyonu yöntemiyle geri kazanımına inkübasyon sıcaklığının etkisi

Optimum şartlarda inkübasyon süresinin misel oluşumu ve analitin geri kazanımına etkisi 15-60 dk aralığında incelenmiştir. 30 dk inkübasyon süresinin yeterli olduğu görülmüştür. İyonik şiddetin misel oluşuma katkısının araştırılması için; çözeltilerin ortamına NaCl çözeltilerinin etkisi incelenmiştir. Bu amaçla 0,0-3,0 mL aralığındaki farklı hacimlerde 3,0 mol L⁻¹ NaCl çözeltileri eklenerek iyonik şiddetin etkisinin analitin geri kazanımına etkisi araştırılmıştır. 1,0 mL ve daha fazla NaCl çözeltilerinin eklenmesiyle Patent Blue V'in geri kazanım değeri kantitatif olmuştur. Deneysel çalışmalarda 3,0 mol L⁻¹ NaCl çözeltilerinin 1,0 mL'sinin yeterli olduğu belirlenmiştir. Geliştirilen yöntemin optimum parametreleri Tablo I'de özetlenerek yöntemin optimum şartları verilmiştir.

Tablo I. Geliştirilen yöntemin optimum şartları

| Optimum şartlar | |
|---------------------------|--------|
| pH | 5,0 |
| Yüzey aktif madde miktarı | 1,5 mL |
| İnkübasyon sıcaklığı | 40 °C |
| İnkübasyon süresi | 30 dk |
| NaCl miktarı | 1,0 mL |

Patent Blue V'in bulutlanma noktası ekstraksiyonu ile yapılan analiz çalışmasında geliştirilen yöntemin analitik parametreleri Tablo II'de verilmiştir.

Geliştirilen ekstraksiyon yönteminin farmasötik numunelere uygulanması ve geri kazanım sonuçları Tablo III'de verilmiştir. Farmasötik örnekte bulunan Patent Blue miktarı $0,022 \pm 0,001 \mu\text{g mL}^{-1}$ olarak bulunmuştur.

Tablo II. Geliştirilen yöntemin analitik parametreleri

| Analitik parametreler | Değerler |
|--|-------------------|
| Lineer dinamik aralık, ng/ml | 10,0-200,0 |
| Gün içi tekrarlanabilirlik, % BSS | 4,5 |
| Günler arası tekrarlanabilirlik, % BSS | 5,6 |
| Gözlenebilme sınırı (LOD) ng/ml | 0,56 |
| Tayin sınırı (LOQ) ng/ml | 1,85 |
| Kalibrasyon doğrusu | $y=4,048x-0,0009$ |
| r^2 | 0,9996 |

% BSS: Bağıl standart sapma $[(ss/ortalama)*100]$

Tablo III. Farmasötik örnek analizi ve geri kazanım sonuçları

| Eklenen Patent Blue V $\mu\text{g}/\text{mL}$ | Bulunan Patent Blue V $\mu\text{g}/\text{mL}$ | % Geri kazanım | %BSS |
|---|---|----------------|------|
| 0,00 | 0,044 \pm 0,001 | 0,0 | 2,27 |
| 0,04 | 0,079 \pm 0,001 | 90,7 \pm 2,6 | 1,27 |
| 0,05 | 0,092 \pm 0,002 | 94,8 \pm 5,1 | 2,17 |
| 0,06 | 0,099 \pm 0,002 | 89,4 \pm 4,7 | 2,02 |

ss: Standart sapma, % BSS: Bağıl standart sapma $[(ss/ortalama)*100]$

TARTIŞMA

Patent Blue V' in UV-VİS spektrofotometresi ile tayinleri öncesi çevre dostu bir bulutlanma noktası ekstraksiyonu geliştirilmiştir. Yöntemin analitik parametreleri belirlendikten sonra Patent Blue V içeren oral sprey seçilerek gerçek örneğe uygulanmıştır. Yöntemin doğruluğu ve geri kazanım değerleri gerçek örneğe 0,04-0,06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ standart Patent Blue V eklenerek kontrol edilmiştir. Elde edilen geri kazanım değerleri yöntemin doğru olarak tayin yaptığını göstermektedir. Patent Blue

V gıda ve farmasötik örneklerde sıklıkla kullanılan bir katkı maddesi olduğu için analizi ve analiz yöntemleri önem kazanmaktadır. Tablo IV 'te Patent blue V'in analizine dair kısa bir literatür özeti verilmiştir.

Literatürde yapılan çalışmaları incelediğimizde; geliştirilen bulutlanma noktası ekstraksiyonu, çevre dostu, uygulaması hızlı, maliyeti düşük ve uygulanabilirliği geniş bir yöntemdir. Yöntemin düşük tayin sınırı farklı konsantrasyonlardaki Patent Blue V' in tayini için kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca geliştirilen yön-

Tablo IV. Patent Blue V'in analizine yönelik yapılan çalışmaların literatür özeti

| Ekstraksiyon Yöntemi | Analiz Yöntemi | Örnek | Gözlenebilme sınırı (ng mL ⁻¹) | %BSS | Ref. |
|---|--|--------|--|------|------------|
| Ultrason destekli iyonik sıvı temelli sıvı-sıvı mikroekstraksiyon | UV-VİS spektrofotometre | Gıda | 0,68 | 4,5 | 12 |
| - | Poliamit kolon-HPLC-DAD | Gıda | 9,0 | 6,0 | 14 |
| C18 kartuş ile katı faz ekstraksiyon | Türev spektroskopisi-UV-VİS spektrofotometre | Gıda | - | - | 21 |
| - | Apex C18 kolon-HPLC-DAD | Gıda | 3,4 | 1,0 | 22 |
| Nafyon kaplı karbon elektrot | Voltametrik yöntem | İçecek | 43,1 | - | 23 |
| Triton X-114 ile Bulutlanma noktası ekstraksiyon yöntemi | UV-VİS spektrofotometre | İlaç | 0,56 | 5,6 | Bu çalışma |

temin yüksek performanslı sıvı kromatografisi öncesi ayırma ve zenginleştirme işlemlerinde de kullanılabilirliği görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Atlı B. Gıda Boyaları. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ 2010; ss 20,29,75.
2. Şimşek H. Gıda Katkı Maddeleri Rehberi (2. Baskı), Lemi Yayınları, İstanbul, 2011; pp 17-80.
3. Majid A, Mehrnoosh S, Masoomah S, et al. Mediated electrochemical method for the determination of indigo carmine levels in food products. *Talanta* 2017; 173: 60-68.
4. Çakmakçı S, Çelik İ. Gıda Katkı Maddeleri, Atatürk Üniversitesi Ofset Tesisi, Erzurum, 2004; pp 127-136.
5. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.2818> (erişim tarihi:10.11.2018 15:15).
6. Erden Ç. Z, Çalışkan D. Gıda katkı maddeleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2003; 32:207-206.
7. Alver E, Demirci A, Özçimder M. Microextraction methods. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences* 2012; 30: 75-90.
8. <http://www.gimdes.org/gidalarda-renklendirici-katki-maddeleri.html> (erişim tarihi: 20.03.2016).
9. Martin-Lazaro J, Nunez-Orjales R, Battikhi-Precedo N. et al. Allergy to Blue Dye. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2016; 26: 381-383.
10. Gökçaya N. Bazı Eser Metallerin Bulutlanma Noktası Ekstraksiyonu ile Tayini. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli 2014; ss 11-24.
11. Nevado BJJ, Flores RJ, Lerena VM, et al. Rapid spectrophotometric method to resolve ternary mixtures of Tartrazine, Quinoline Yellow and Patent Blue V in commercial products. *Fresenius J Anal Chem* 1999; 365: 383-388.
12. Unsal YE, Soylak M, Tuzen M. Ultrasound-Assisted ionic liquid-based dispersive liquid-liquid microextraction for preconcentration of patent Blue V and its determination in food samples by UV-Visible Spectrophotometry. *Environ Monit Assess* 2015; 187: 203.
13. Keser GK, Gümrükçü G, Özgür MÜ, ve ark. Abilities of partial least-squares (PLS-2) multivariate calibration in the analysis of quaternary mixture of food colors (E-110, E-122, E-124, E-131). *Analytical Letters* 2007; 40: 1893-1903.
14. Yoshioka N, Ichihashi K. Determination of 40 synthetic food colors in drinks and candies by high-performance liquid chromatography using a short column with photodiode array detection. *Talanta* 2008; 74: 1408-1413.
15. Anklam E, Müller A, Schmalfuß J. High performance liquid chromatographic analysis of Patent Blue V in cheese. *Chromatographia* 1995; 7:431-434.
16. Yang Y, Zhang J, Shao B. Quantitative analysis of fourteen synthetic dyes in jelly and gummy candy by ultra performance liquid chromatography. *Analytical Methods* 2014; 6(15):5872-5878.
17. Bonan S, Fedrizzi G, Menotta S, et al. Simultaneous determination of synthetic dyes in foodstuffs and beverages by high-performance liquid chromatography coupled with diode-array detector. *Dyes and Pigments* 2013; 99: 36-40.
18. Hea L, Sub Y, Fanga B, et al. Determination of Sudan dye residues in eggs by liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 2007; 594:139-146.
19. Idouhar M, Tazerouti A. Spectrophotometric determination of cationic surfactants using Patent Blue V: Application to the Wastewater Industry in Algiers. *Journal of Surfactants and Detergents* 2008; 11: 263-267.
20. Saydan Kanberoğlu G, Yılmaz E, Soylak M. Developing a new and simple ultrasound-assisted emulsification liquid phase microextraction method built upon deep eutectic solvents for Patent Blue V in syrup and water samples. *Microchemical Journal* 2019; 145:813-818.
21. Özdemir Y, Akkan AA. Determination of Patent Blue V and Carmoisine in gelatine desserts by derivative spectrophotometry. *Turkish Journal of Chemistry* 1999; 23:221-229.
22. Berzas JN, Rodriguez Flores J, Villaseñor Llerena MJ, Rodriguez Fariñas N. Simultaneous spectrophotometric determination of tartrazine, patent blue V, and indigo carmine in commercial products by partial least squares and principal component regression methods. *Talanta* 1999; 48: 895-903.
23. Desimoni E, Brunetti B, Cosio MS. Determination of Patent Blue V (E131) at a Nafion-modified glassy carbon electrode. *Electroanalysis* 2006; 18: 231-235.



***İNTÖRN HEMŞİRELERDE MESLEKİ DEĞERLER VE ETİK DUYARLILIK
PROFESSIONAL VALUES AND ETHICAL SENSITIVITY IN INTERN NURSES**

Nuray CANER¹, Yağmur SEZER EFE¹, Emine ERDEM¹, Öznur BAŞDAŞ¹,
Meral BAYAT¹, Maksude YILDIRIM²

¹ Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Kayseri

² İnönü Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Malatya

ÖZ

Giriş: Hemşirelik eğitiminde öğrencilerin hemşireliğe ilişkin bilgi, beceri, tutum, mesleki değerler ve etik ilkeleri içselleştirmesi beklenmektedir. Bu tanımlayıcı çalışma, intörn hemşirelerin mesleki değerlerinin ve etik duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, bir Sağlık Bilimleri Fakültesi hemşirelik son sınıf öğrencileri (n=139) ile gerçekleştirilmiştir. Etik kurul, kurum izni ve bireysel onam alınan bu çalışmada veriler; anket formu, Hemşirelerin Mesleki Değerleri Ölçeği ve Byrd'nin Hemşirelere Yönelik Etik Duyarlılık Testi ile toplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan öğrencilerin %84.9'unun kız olduğu, %56.8'inin hemşirelik bölümünü isteyerek seçtiği, %55.4'ünün mezuniyet sonrası iş bulma imkanı daha fazla olduğu için hemşirelik mesleğini tercih ettiği belirlenmiştir. Öğrencilerin %69.8'inin etik duyarlılıkları orta düzeyde bulunmuş olup, mesleğini seven öğrencilerin etik duyarlılıklarının daha iyi olduğu saptanmıştır (p<0.05). Ayrıca kız öğrencilerin, hemşirelik mesleğine isteyerek seçenlerin, hemşirelik mesleğini seven ve mesleğini değiştirmek istemeyen öğrencilerin mesleki değerlerinin daha iyi olduğu belirlenmiştir (p>0.05).

Sonuç: Çalışmada öğrencilerin cinsiyetinin, mesleği sevmeye ve mesleği isteyerek tercih etme durumlarının etik duyarlılık düzeyleri ve mesleki değerleri üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Hemşirelik eğitiminde öğrencilerin mesleki değerleri ve etik duyarlılıklarının geliştirilmesine yönelik yapılacak faaliyetler ve eğitim müfredatı düzenlemeleri hemşirelik mesleğinin gelişimi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Etik duyarlılık, hemşirelik öğrencisi, mesleki değerler

ABSTRACT

Introduction: It was expected that the students internalize knowledge, skills, attitudes, professional values and ethical principles in nursing education. This descriptive study was conducted to determine professional values and ethical sensitivity of nursing students.

Methods: This study was conducted with nursing senior students (n: 139) at a Faculty of Health Sciences. Ethics committee, institution permission and written consent were obtained and data were collected through a questionnaire, Nurses Professional Values Scale and Byrd's Nursing' Ethical Sensitivity Test.

Results: Of the students; 84.9% were girl, 58.6% chosen nursing voluntarily, 55.4% chosen it because of its higher employment potential, 69.8% had medium ethical sensitivity.

It was determined that the students who were girls, choosing nursing voluntarily, loved nursing and did not want to change their profession had better professional values (p>0.05).

Conclusion: It was found that choosing nursing voluntarily, loving the profession and gender were effective on ethical sensitivity and professional values of nursing students. The activities developing professional values and ethical sensitivity of nursing students and nursing curriculum arrangements are important in the development of nursing profession.

Keywords: Nursing student, professional values, ethical sensitivity

Corresponding Author: Öğr. Gör. Nuray CANER, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Kayseri
Telefon: 0352 2076666- 28557
E-mail: nuraycaner@erciyes.edu.tr

Öğr. Gör. Nuray CANER/ORCID ID: 0000-0001-7817-7250
Dr. Öğr. Üyesi Yağmur SEZER EFE/ORCID ID: 0000-0003-0980-8439
Doç. Dr. Emine ERDEM/ORCID ID: 0000-0001-6386-5595
Dr. Öğr. Üyesi Öznur BAŞDAŞ/ORCID ID: 0000-0003-0752-6614
Prof. Dr. Meral BAYAT ORCID/ID: 0000-0002-7076-1097
Arş. Gör. Maksude YILDIRIM/ORCID ID: 0000-0002-7041-3885

*Bu çalışma 12-14 Ekim 2017 tarihinde düzenlenen Uluslararası 3. Adli Hemşirelik 2. Adli Sosyal Hizmet I. Adli Gerontoloji Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Makale Geliş Tarihi : 12.04.2019
Makale Kabul Tarihi: 16.10.2019

GİRİŞ

Hemşirelik sağlık bakımı verme, araştırma yapma, teori geliştirme, mesleki örgütlere ve politik aktivitelere katılma gibi işlevleri olan profesyonel bir meslektir (1). Profesyonellik; yapılan işin önemsenmesini, yüksek düzeyde eğitim almayı, başkalarına yardım etme isteği ile motive olmayı, örgütlenmeyi, etik ilkelere sahip olmayı, sorumluluk alma ve karar verme becerisini gerektirmektedir (2). Bu özelliklerin yanı sıra profesyonellik için bireylerde bazı değerlerin gelişmiş olması gerekmektedir (3). Değerler; hem bilinçli hem de bilinçli olmayan yollarla kazanılan, kültür, etnik köken, aile, çevre ve eğitim ile şekillendirilen ve ödüllendirilen idealler, davranışlar, inançlar ve niteliklerdir (4). Değerler; bireyin amacını, yönünü, bireysel ve toplumsal faaliyetlerini belirlemede, diğer bireylerin davranışlarını yorumlamasına yardımcı olmakta, bireyin doğru-yanlış, haklı-haksız, hoş giden-gitmeyeni, ahlâkî olan ve olmayanı ayırt etmesini sağlamaktadır (5). Profesyonel değerler ve etik ilkeler, hemşirelerin hizmet sundukları toplumda davranış ve tutumlarını savunmada, gerekçelerini açıklamada ve etik ikilemlerle karşılaştıkları zaman karar vermede yol göstericidir (6).

Profesyonel ahlaki davranışlar için dinamik bir standart olan hemşirelik etiği, hemşirelerin görevlerini yaparken uymak zorunda oldukları kuralları, doğru davranış biçimlerini bulma ve uygulamaya yardımcı olan bir alandır (7,8). Rol ve sorumluluklarını yerine getirdikleri ve çalıştıkları her alanda hemşirelerin profesyonel değerlerini uygulaması ve geliştirmesi önemlidir (9). Çünkü mesleki bilgilerini kullanarak kaliteli ve etkili bakım verebilmeleri için hemşireler; mesleki değerler ve etik ilkeleri dikkate almalı, kendi değerlerini ve bu değerlerin bakım verdikleri bireyleri nasıl etkileyeceklerini bilmeli, bireysel değerlerini profesyonel değerleri ile bütünleştirmelidirler. Bu nedenle hemşirelik eğitim-öğretim sürecinde öğrencilerin hemşireliğe ilişkin bilgi, beceri, tutum, değer ve etik ilkeleri içselleştirmesi ve onları davranışlarının bir parçası haline getirmesi beklenilmektedir (10). Bu süreçte öncelikli olarak hemşirelik öğrencilerinde profesyonel değerler ve etik duyarlılığın belirlenmesine ilişkin çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle çalışma, intörn hemşirelik öğrencilerinin mesleki değerler ve etik duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tanımlayıcı türde olan çalışma, 2016-2017 eğitim-öğretim yılında, entegre müfredat ile eğitim veren ve son sınıfta intörn hemşirelik uygulaması (Pediatri, Dahiliye, Cerrahi, Kadın-Doğum, Ruh Sağlığı ve Halk Sağlığı alanlarında) yapılan bir Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü öğrencilerinde (N=139) yapılmıştır. Çalışmanın yapıldığı dönemde 144 intörn hemşirelik öğrencisinden çalışmaya katılmayı kabul eden 139 öğrenci araştırma kapsamına alınmıştır. Çalışmaya katılan öğrenciler 15 haftalık eğitim-öğretim dönemi boyunca, haftada dört gün kliniklerde intörnlük uygulaması yapmışlardır. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul (tarih ve sayı no: 2017/25), kurum izni ve çalışmaya katılmak isteyen öğrencilerin bilgilendirilmiş onamları yazılı olarak alınmıştır.

Veriler Mayıs-Haziran 2017 tarihleri arasında araştırmacılar tarafından literatür taranarak geliştirilen öğren-

cilerin tanıttıcı özelliklerine ilişkin anket formu, Byrd'nin Hemşirelere Yönelik Etik Duyarlılık Testi (BHYEDT) ve Revize Edilen Hemşirelerin Mesleki Değerleri Ölçeği (HMDÖ-R) kullanılarak toplanmıştır. Veri toplama araçlarının uygulaması ortalama 20-30 dk sürmüştür.

Anket Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanmış anket formu; öğrencilerin tanıttıcı özellikleri, mesleği sevme durumları, mesleklerini değiştirmek isteme durumları gibi bilgileri içeren 13 sorudan oluşmaktadır.

Byrd'nin Hemşirelere Yönelik Etik Duyarlılık Testi (BHYEDT): Byrd (11) tarafından geliştirilen Orgun ve Khorsid (12) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılan bu ölçek, hemşirelik uygulamalarında var olan etik ikilemleri kapsayan 10 senaryodan oluşmaktadır. Senaryoların her biri katılımcıların seçeceği 3 tane çoktan seçmeli cevabı içermektedir. Ölçekteki her madde 1-3 arasında puanlanmaktadır. Ölçekten alınan puanlar; 10-16 puan düşük, 17-23 puan orta, 24-30 puan yüksek etik duyarlılık olarak değerlendirilmektedir (12). Ölçeğin Cronbach α katsayısı 0.79'dur. Bu çalışmada Cronbach α değeri=0.72 olarak bulunmuştur.

Hemşirelerin Mesleki Değerleri Ölçeği (HMDÖ-R): Weis ve Schank tarafından geliştirilen (13), Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Acaroğlu (14) tarafından yapılan ölçek 26 maddeden oluşmaktadır (Cronbach α = 0.96). Beşli likert tipi olan ölçekteki her madde 1-5 arasında puanlanmaktadır. Ölçekten 26-130 arasında puan alınmakta, ölçekten alınan yüksek puan mesleki değerlere uyumun güçlü olduğunu göstermektedir (14). Bu çalışmada ölçeğin Cronbach α değeri=0.96 olarak bulunmuştur.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, ILL, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistikler olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterme durumu Shapiro-Wilk testi ve Q-Q grafikleriyle değerlendirilmiştir. Verilerin dağılımına göre, iki bağımsız grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U ve ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan öğrencilerin %84.9'unun kız olduğu, %77.7'sinin hemşirelik mesleğini sevdiği, %56.8'inin hemşirelik bölümünü isteyerek seçtiği, %62.6'sının mesleğini değiştirmek istemediği, %55.4'ünün mezuniyet sonrası iş bulma imkanı daha fazla olduğu için hemşirelik mesleğini tercih ettiği, %33.1'inin mezuniyet sonrasında eğitim hemşiresi olarak çalışmak istediği belirlenmiştir (Tablo I).

Çalışmaya katılan öğrencilerin %69.8'inin etik duyarlılıklarının orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca öğrencilerin HMDÖ-R ölçeği puan ortalamalarının 100.53 ± 15.80 olduğu belirlenmiştir (Tablo II).

Çalışmaya katılan kız, hemşirelik mesleğini seven, hemşirelik bölümünü isteyerek seçen, mesleğini değiştirmek isteyen, mezuniyet sonrası eğitimci pozisyonunda çalışmak isteyen öğrencilerin HMDÖ-R ölçeği puan ortalamalarının yüksek olduğu; fakat istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Hemşirelik mesleğini sevdiğini ifade eden öğrencilerin etik duyarlılıklarının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca mesleğini değiştirmek istemeyen ve mezuniyet

Tablo I. İntörn Hemşirelerin Tanıtıcı Özellikleri

| Tanıtıcı Özellikler | n | % |
|---|------------|--------------|
| Cinsiyet | | |
| Kız | 118 | 84.9 |
| Erkek | 21 | 15.1 |
| Daha önce yaşadığı yer | | |
| İl | 81 | 58.3 |
| İlçe | 40 | 28.8 |
| Kasaba/Köy | 18 | 12.9 |
| Mesleği sevme durumu | | |
| Seven | 108 | 77.7 |
| Sevmeyen | 31 | 22.3 |
| Mesleğe isteyerek gelme durumu | | |
| İsteyerek gelen | 79 | 56.8 |
| İstemeyerek gelen | 60 | 43.2 |
| Mesleğini değiştirmek isteme durumu | | |
| Değiştirmek isteyen | 52 | 37.4 |
| Değiştirmek istemeyen | 87 | 62.6 |
| Mezuniyet sonrası çalışmak istediği pozisyon | | |
| Klinik hemşiresi | 18 | 12.9 |
| Eğitim hemşiresi | 46 | 33.1 |
| Yönetici hemşire | 34 | 24.5 |
| Akademisyen hemşire | 41 | 29.5 |
| Hemşireliği seçme nedeni | | |
| Ailesi istediği için | 28 | 20.2 |
| İş bulmak kolay olduğu için | 77 | 55.4 |
| Puanı yettiği için | 17 | 12.2 |
| İnsanlara yardım etmeyi sevdiği için | 17 | 12.2 |
| Toplam | 139 | 100.0 |

Tablo II. İntörn Hemşirelerin HMDÖ-R ve BHYEDT Ölçek Puanları

| Ölçekler | Ortalama±SS | Ortanca (Min-Max) |
|--|--------------|-----------------------|
| HMDÖ-R | 100.53±15.80 | 101.00 (59.00-130.00) |
| BHYEDT | 21.60±2.70 | 22.00 (16.00-27.00) |
| BHYEDT Ölçeği etik duyarlılık düzeyleri | n | % |
| Düşük (10-16 puan) | 7 | 5.0 |
| Orta (17-23 puan) | 97 | 69.8 |
| Yüksek (24-30 puan) | 35 | 25.2 |

sonrasında yönetici hemşire olarak çalışmak isteyen öğrencilerin de etik duyarlılık ölçeği puan ortalamalarının da daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p>0.05) (Tablo III).

TARTIŞMA

Mesleki değerler kişisel değerlerin üzerine şekillenmekte ve meslek eğitimi sırasında oluşmaktadır. Hemşirelik eğitiminde mesleki değerlerin kazandırılmasında, öğrencilerin kişisel değerlerinin farkındalığının artırılması

ve ön plana çıkartılması da gerekmektedir. Mesleki değerlerin kazandırılması özellikle etik ikileme karşı karşıya kaldıklarında öğrencilere uygun klinik karar vermelerine rehberlik etmesi açısından önemlidir (14,15).

Çalışmaya katılan öğrencilerin %69.8'inin etik duyarlılıklarının orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Farklı ölçeklerle yapılan çalışmalarda da hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin etik duyarlılıklarının orta düzeyde olduğu belirlenmiştir (16-20). Çalışmada öğ-

Tablo III. İntörn Hemşirelerin Tanıtıcı Özelliklerine Göre HMDÖ-R ve BHYEDT Ölçek Puanları

| Tanıtıcı özellikler | HMDÖ-R | | BHYEDT | |
|---|------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| | Ortalama±SS | Ortanca (Min-Max) | Ortalama±SS | Ortanca (Min-Max) |
| Cinsiyet | | | | |
| Kız | 101.32±15.93 | 101.50 (90.00-112.00) | 21.66±2.65 | 22.00 (20.00-24.00) |
| Erkek | 96.09±14.62 | 97.00 (89.00-103.50) | 21.28±2.98 | 22.00 (19.50-23.00) |
| Test* | U=1000.500 p=0.161 | | U=1157.500 p=0.629 | |
| Mesleği sevmeye durumu | | | | |
| Evet | 101.69±14.33 | 101.50 (92.00-110.75) | 21.93±2.55 | 22.00 (20.25-24.00) |
| Hayır | 96.48±19.86 | 96.00 (80.00-113.00) | 20.45±2.91 | 20.00 (18.00-22.00) |
| Test* | U=1390.500 p=0.151 | | U=1189.500 p=0.014 | |
| Hemşirelik Bölümüne isteyerek gelme durumu | | | | |
| Evet | 101.25±14.65 | 101.00 (93.00-109.00) | 21.70±2.60 | 22.00 (20.00-23.00) |
| Hayır | 99.58±17.28 | 99.00 (83.25-113.00) | 21.46±2.83 | 22.00 (19.00-24.00) |
| Test* | U=2176.500 p=0.410 | | U=2236.000 p=0.566 | |
| Mesleğini değiştirmek isteme durumu | | | | |
| Evet | 100.11±18.33 | 101.00 (83.50-113.00) | 21.40±2.65 | 22.00 (19.25-23.00) |
| Hayır | 100.78 ± 14.19 | 99.00 (91.00-108.00) | 21.72±2.73 | 22.00 (20.00-24.00) |
| Test* | U=2236.000 p=0.910 | | U=2102.000 p=0.483 | |
| Mezuniyet sonrası çalışmak istediği pozisyon | | | | |
| Klinik | 99.10±17.17 | 99.00 (88.00-109.00) | 21.43±2.49 | 22.00 (19.00-23.00) |
| Eğitim | 102.52±16.31 | 103.50 (90.00-114.75) | 21.97±2.71 | 22.00 (21.00-24.00) |
| Yönetici | 99.94±13.96 | 101.00 (85.00-109.25) | 22.66±3.04 | 23.00 (20.75-25.00) |
| Akademisyen | 100.73±14.88 | 97.00 (91.00-112.00) | 21.02±2.67 | 21.00 (19.00-23.00) |
| Test** | $\chi^2=1.028$ p=0.681 | | $\chi^2=5.701$ p=0.125 | |

rencilerin mesleki değerlerinin 100.53±15.80 olduğu bulunmuştur. Ölçekten alınabilecek en yüksek puanın 130 olduğu dikkate alındığında öğrencilerin mesleki değerlerinin iyi düzeyde olduğu söylenilebilir. Bu çalışma bulgusuna benzer şekilde hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin mesleki değer algılarının iyi düzeyde olduğunu gösteren çalışma bulguları literatürde yer almaktadır (21-23). Çalışmaya katılan öğrencilerin son sınıfta oldukları dikkate alındığında, hemşirelik eğitimleri sürecinde öğrencilerin mesleki değerleri özümsemiş oldukları düşünülmektedir.

Çalışmaya katılan öğrencilerden kızların mesleki değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p>0.05) (Tablo III). Çalışmaya katılan kız öğrenci sayısının fazla olması nedeniyle mesleki değer puanlarının daha yüksek olduğu düşünülebilir. Çalışma bulgularıyla benzer şekilde, yapılan bir çalışmada cinsiyetin mesleki değerleri etkilemediği, ancak kızların erkeklerden daha yüksek puan aldıkları saptanmıştır (24). Mesleğini isteyerek seçme, mesleğinden memnun olma

gibi faktörler mesleki değerleri etkileyebilir. Bu çalışmada öğrencilerin %43.2'si hemşirelik mesleğini isteyerek seçmediğini ve %55.4'ü mezuniyet sonrası iş bulma imkanı daha yüksek olduğu için hemşireliği seçtiğini belirtmişlerdir (Tablo I). Yapılan çalışmalara bakıldığında öğrencilerin çoğunlukla hemşirelik mesleğini iş bulma kolaylığı gibi ekonomik nedenlerle tercih ettikleri görülmektedir (25-29). Mesleklerini sevmeden ve benimsemeyen kişiler, iş ortamında huzursuz olma, verimsiz çalışma, hatalar yapma gibi bir takım aksaklıklara ve olumsuzluklara neden olabilmektedir (30). Meslek hayatlarında hasta ve çalışan güvenliğini tehlikeye atmamaları için hemşirelik mesleğini gönüllü seçmeyen ve sevmeyen öğrencilere mesleki eğitim hayatı sürecinde hemşireliği benimsemeleri, mesleki değerlerin kazandırılması ve etik duyarlılıklarının geliştirilmesi için eğitim müfredatları düzenlenebilir, danışmanlıklar yapılabilir.

Literatüre benzer şekilde (27, 31-33), bu çalışmada hemşirelik bölümünü isteyerek seçen ve hemşirelik

mesleğini sevdiğini ifade eden öğrencilerin mesleki değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Ayrıca bu çalışmada hemşirelik mesleğini sevdiğini ifade eden öğrencilerin etik duyarlılıklarının da daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo III). Karaca'nın çalışmasında da, hemşirelik mesleğinden memnun olan öğrencilerin ahlaki duyarlılıklarının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (34). Hemşirelik mesleğini seven öğrencilerin hemşirelik değerlerini benimsedikleri için mesleki değerlerinin ve etik duyarlılıklarının daha yüksek olduğu düşünülebilir. Bu çalışmada öğrencilerin büyük çoğunluğunun etik duyarlılık düzeylerinin orta düzeyde olduğu dikkate alındığında, temel değerlerin üzerine profesyonel değerlerin kazandırılmasıyla öğrencilerin etik duyarlılık düzeylerinin yükseltilebileceği söylenilebilir.

Çalışmada mezun olduktan sonra eğitim hemşiresi olarak çalışmak isteyen öğrencilerin HMDÖ-R ölçeği puan ortalamalarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p>0.05$). Çöplü ve Tekinsoy Kartın'ın yapmış oldukları çalışmada ise, akademisyen olarak çalışmak isteyen öğrencilerin mesleki değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (29). Bu bulgular ışığında mesleki değerlere uyumu fazla olan öğrencilerin eğitimci rolü ile mezuniyet sonrası hemşireliğin gelişimine katkıda bulunacak alanlarda çalışmak istedikleri düşünülebilir.

SONUÇ

Çalışma sonucunda; öğrencilerin cinsiyetinin, mesleği sevmeye, mesleği isteyerek tercih etme durumlarının mesleki değerleri ve etik duyarlılıkları üzerinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle hemşirelik eğitiminde öğrencilerin mesleğe ilişkin görüşlerinin ve kişisel değerlerinin saptanarak mesleki değerler ve etik duyarlılıklarının geliştirilmesine yönelik yapılacak faaliyetler ve eğitim müfredatı düzenlemeleri hemşirelik mesleğinin gelişimi açısından önemlidir. Ayrıca bu konuya ilişkin daha geniş örneklemede, çok merkezli çalışmalar yapılması önerilebilir.

SINIRLILIKLAR

Çalışmanın sadece Orta Anadolu Bölgesi'nde bulunan bir kamu üniversitesinde yapılması sonuçların genellebilirliğini düşürmektedir. Buna karşın, hemşirelik öğrencilerinin etik duyarlılık düzeyleri, mesleki değerleri ve etkileyen faktörleri saptaması açısından çalışma sonuçlarının literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Karadağ G, Uçan Ö. Hemşirelik eğitimi ve kalite. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2006;1(3): 42-51.
2. Karaöz S. Cerrahi hemşireliği ve etik. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2000;4(1): 1-8.
3. Sabancıoğulları S, Doğan S. Profesyonel kimlik gelişimi ve hemşirelik. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2012;15: 275-282.
4. Karabacak Ü. Değerlerin aydınlatılması. Kitap: Alpar Ş, Bahçecik N, Karabacak Ü, (yazarlar), Çağdaş Hemşirelikte Etik. İstanbul Tıp Akademisi, İstanbul 2013; ss: 82-88.
5. Yazıcı K. Değerler Eğitimi'ne genel bir bakış. Türklük Bilimi Araştırmaları 2006;19(19): 499-522.

6. Vezeau TM. Teaching professional values in a BSN program. Int J Nurs Educ Scholarsh 2006;3(1): 1-15.
7. Chaloner C. An introduction to ethics in nursing. Nurs Stand 2007;21: 42-46.
8. Görgülü RS, Dinç L. Ethics in Turkish nursing education programs. Nurs Ethics 2007; 14: 741-752.
9. Aştı Atabek T, Karadağ A. Hemşirelik Esasları Hemşirelik Bilimi ve Sanatı. Akademi Basın ve Yayıncılık, İstanbul 2014; ss:119.
10. Fagermoen S. Professional identity: Values embedded in meaningful nursing practice. J Adv Nurs 1997;25(3): 434-441.
11. Byrd LM. Development of an instrument to identify the virtues of expert nursing practice: Byrd's nurses ethical sensitivity test. The University of Southern Mississippi, Mississippi 2006.
12. Orgun F, Khorshid L. Byrd'in Hemşireler İçin Etik Duyarlılık Testi'nin geçerlik ve güvenilirliği. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2009; 25 (2): 25-42.
13. Weis D, Schank MJ. Development and psychometric evaluation of the nurse professional values scale-revised. J Nurs Meas 2009; 17(3): 221-231.
14. Acaroğlu R. Revize Edilen Hemşirelerin Mesleki Değerleri Ölçeği Türkçe Formu'nun güvenilirlik ve geçerliği. F.N. Hem. Derg 2014; 22(1): 8-16.
15. Dalcalı BK, Şendir M. Hemşirelerin kişisel değerleri ile etik duyarlılıkları arasındaki ilişkinin belirlenmesi. F.N. Hem. Derg 2016; 24(1): 1-9.
16. Ertuğ N, Aktaş D, Faydali S, et al. Ethical sensitivity and related factors of nurses working in the hospital settings. Acta Bioethica 2014; 20 (2): 265-270.
17. Filizöz B, Mescib G, Aşçı A ve ark. Hemşirelerde etik duyarlılık: Sivas ili merkez kamu hastanelerinde bir araştırma. Türkiye İktisadi Girişim ve İş Ahlakı Derneği İş Ahlakı Dergisi 2015; 8(1): 47-66.
18. Borhani F, Abbaszadeh A, Hoseinabadi-Farahani MJ. Moral sensitivity and its dimensions in Iranian nursing students. J Med Ethics Hist Med 2016; 9: 1-7.
19. Tazegün A, Çelebioğlu A. Ethical sensitivity levels of pediatric nurses and the factors affecting this sensitivity. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(2): 97-102.
20. Tuveson H, Lützn K. Demographic factors associated with moral sensitivity among nursing students. Nurs Ethics 2017; 24: 847-855.
21. Iacobucci TA, Daly BJ, Lindell D, et al. Professional values, self-esteem, and ethical confidence of baccalaureate nursing students. Nurs Ethics 2013; 20: 479-490.
22. Can S, Acaroğlu R. Hemşirelerin mesleki değerlerinin bireyselleştirilmiş bakım alguları ile ilişkisi. F.N. Hem. Derg 2015; 23(1): 32-40.
23. Çulha Y, Acaroğlu R. The relationship amongst student nurses' values, emotional intelligence and individualised care perceptions. Nurs Ethics 2019; 26(7-8):2373-2383.
24. Bang KS, Kang JH, Jun MH, et al. Professional values in Korean under graduate nursing students. Nurse Educ Today 2011; 31(1): 72-75.
25. Andsoy II, Güngör T, Bayburtluoğlu T. Karabük Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu öğrencilerinin hemşireliği tercih etme nedenleri ve mesleğin geleceği ile ilgili görüşleri. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi

- 2012; 1(3): 124-130.
26. Zencir G. Hemşirelik öğrencilerinin hemşirelik mesleğine yönelik tutumları ile hemşirelik tercihi arasındaki ilişki: Türkiye Örneği. *DEUHFED* 2016; 9 (2): 30-37.
 27. Özdelikara A, Alkan SA, Boğa NM. Ondokuz Mayıs Üniversitesi hemşirelik son sınıf öğrencilerinde profesyonelliğin belirlenmesi. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi* 2016; 2(2): 1-11.
 28. Wilkes L, Cowin L, Johnson M. The reasons students choose to undertake a nursing degree. *Collegian* 2015; 22(3): 259-265.
 29. Çöplü M, Tekinsoy Kartın P. Professional self-concept and professional values of senior students of the nursing department. *Nurs Ethics* 2019; 26 (5):1387-1397.
 30. Özpancar N, Aydın N, Akansel N. Hemşirelik 1. sınıf öğrencilerinin hemşirelik mesleği ile ilgili görüşlerinin belirlenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2008; 12: 9-17.
 31. Dönmez RO, Özsoy S. Factors influencing development of professional values among nursing students. *Pak J Med Sci* 2016; 32(4): 988-993.
 32. Alkaya SA, Yaman Ş, Simones J. Professional values and career choice of nursing students. *Nurs Ethics* 2018; 25(2): 243-252.
 33. Ağartıoğlu Kundakçı G, Gümüş A, Yılmaz M. Hemşirelik bölümü son sınıf öğrencilerinin değer tercihleri ile mesleki değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi* 2018; 12: 82-98.
 34. Karaca T. Hemşirelik öğrencilerinin ahlaki duyarlılıklarının incelenmesi. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi* 2018; 5(1): 24-30.



Araştırma Yazısı

2019; 28: 129-134

**AEROBİK VE ANAEROBİK ANTRENMANLI GENÇ KADIN SPORCULARDA EGZERSİZLE OLUŞAN HİPOKSEMİ
EXERCISE-INDUCED HYPOXEMIA IN AEROBIC AND ANAEROBIC TRAINED YOUNG FEMALE ATHLETES**

Selcen KORKMAZ ERYILMAZ¹, Metin POLAT², Çiğdem ÖZDEMİR³

¹Çukurova Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Adana

²Erciyes Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Kayseri

³Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana

ÖZ

Bu çalışma ile, aerobik ve anaerobik antrenmanlar yapan genç kadın sporcularda maksimal egzersiz sırasında egzersizle oluşan arteriyel hipoksemi (EOAH) düzeylerini tespit amaçlandı. Araştırmaya, uluslararası düzeyde yarışmalara katılan sekiz genç kadın kros kayakçısı (17±1.4 yaş) ve yedi genç kadın alp kayakçısı (16.1±1.2 yaş) katıldı. Maksimal oksijen alımı (VO_{2max}: ml/kg/dak) koşu bandında şiddeti giderek artan egzersiz protokolü uygulanarak tespit edilmiştir. Oksijen saturasyonu (% SaO₂) istirahatte ve test süresince sürekli olarak Pulse oksimetre kullanılarak ölçülmüştür. EOAH, SaO₂'nin istirahat düzeyinden en az % 4 (ΔSaO₂≤-%4) azalması şeklinde tanımlanmıştır. Kros kayakçılarının VO_{2max}, maksimal dakika ventilasyonu (L/dak), maksimal koşu hızı, test süresi ve maksimal kalp atım hızı değerleri alp kayakçılarına göre yüksek düzeyde anlamlı bulundu (*p*< 0.05). Her iki gruptaki tüm sporcularda EOAH görüldü. SaO₂ değerlerinin Alp kayakçılarında % 97.7±1.3 dinlenim düzeyinden % 87±3.4'e düştüğü, kros kayakçıların ise % 98.1±0.3 dinlenim düzeyinden % 88±2.8'e düştüğü tespit edildi (*p*< 0.01). İki grubun dinlenim ve en düşük % SaO₂ değerleri arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi (*p*> 0.05). Anaerobik ve aerobik antrenmanlar yapan sporcularda egzersiz sırasında arteriyel hipoksemi ortaya çıktığı tespit edildi. Bu çalışmanın sonuçları farklı aerobik uygunluk düzeylerine sahip iyi antrenmanlı genç kadın sporcuların, maksimal egzersiz sırasında benzer EOAH sergileyebileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Desaturasyon, oksihemoglobin saturasyonu, pulse oksimetre, kros kayakçıları, alp kayakçıları.

ABSTRACT

The purpose of this study was to examine and compare the occurrence of exercise-induced arterial hypoxemia (EIAH) in aerobic and anaerobic trained young female athletes during a maximal exercise test. International level young female skiers including eight cross-country skiers (17±1.4 years) and seven alpine skiers (16.1±1.2 years) took part in the study. Maximal oxygen uptake (VO_{2max}: ml/kg/min) was determined using an incremental treadmill exercise test. Oxyhemoglobin saturation (SaO₂%) was continuously measured using a Pulse oximetry at rest and during the test. EIAH was assumed to have developed when SaO₂ decreased by at least 4% (ΔSaO₂≤ -4%) from the baseline values. VO_{2max}, maximal minute ventilation (L/min), maximal running speed, test duration and maximal heart rate values were higher in the cross-country skiers than in the alpine skiers (*p*< 0.05). All the athletes in both groups exhibited EIAH. SaO₂ was significantly decreased from 97.7±1.3% at rest to 87±3.4% at exhaustion in alpine skiers and from 98.1±0.3% at rest to 88±2.8% at exhaustion in cross-country skiers (*p*< 0.01). It has been found that there is no statistically significant difference between the resting and lowest SaO₂% values of the two groups (*p*> 0.05). It was determined that arterial hypoxemia occurred during exercise in anaerobic and aerobic trained athletes. Well-trained young female athletes who have different aerobic fitness levels may exhibit similar EIAH during the incremental maximal exercise.

Keywords: Desaturation, oxyhemoglobin saturation, pulse oximetry, cross-country skiers, alpine skiers.

Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi Selcen KORKMAZ ERYILMAZ, Çukurova Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Balcalı, Sarıçam, Adana, Türkiye, Zip kod: 1380.

Telefon: 0 322 3387001

Fax: 0 322 3387370

e-mail: selcen_korkmaz@yahoo.com

Makale Geliş Tarihi : 24.01.2019

Makale Kabul Tarihi: 18.09.2019

GİRİŞ

Uzun süreli ve yüksek şiddetli egzersizler sırasında, iskelet kas dokusunun oksijen kullanabilme yeteneği ve dokuya taşınan oksijen miktarı sportif performansı belirleyen unsurların başında gelir. Bununla birlikte son yıllarda sağlıklı insanlarda solunum sisteminin, egzersiz sırasında arteriyel kan gazı homeostazisini sağlamada yetersiz kaldığına dair kanıtlar artmaktadır (1). Arter kanında oksijen miktarının azalması maksimal oksijen kullanım kapasitesini olumsuz etkilediği (2), lokal kas yorgunluğuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (3). Daha önceki çalışmalar, birçok sağlıklı sporcunun normoksik ortamda egzersizle ortaya çıkan arteriyel hipoksemi yaşadığını göstermiştir (4). Bu bulgu, solunum sisteminin performansı sınırlayabilecek bir unsur olabileceğini düşündürmüştür (5).

Egzersizle oluşan arteriyel hipoksemi (EOAH), alveoloarteriyel oksijen basınç farkının (A-aDO₂) artması, arteriyel oksijen parsiyel basıncının (PaO₂) veya oksihemoglobin saturasyonunun (SaO₂) istirahat durumuna oranla azalması olarak kendini gösterir (4). EOAH, SaO₂'nin istirahat düzeyinden % 4'ten daha fazla azalması şeklinde tanımlanıp, hafif (SaO₂ %93-95), orta (SaO₂ %88-93) ve şiddetli (SaO₂ <% 88) olarak sınıflandırılmaktadır (4). Egzersiz sırasında oksijenin fraksiyonunda (FIO₂) küçük bir artışla, birçok bireyde SaO₂'deki azalmanın önlediği, maksimal oksijen alımının (VO_{2max}) arttığı ve tükenme zamanının uzadığı gösterilmiştir (2,6).

EOAH nedenleri arasında; egzersiz sırasında yetersiz alveolar hiperventilasyon, akciğerlerin ventilasyon/perfüzyon oranının bozulması, ekstra ve intrapulmoner şant akım hacminde görülen artış, pulmoner kan basınç artışının sonucu alveolo-kapiller membran yapısının bozulması ya da interstisyel ödemin oksijenin difüzyonunu zorlaştırması, pulmoner kan akımındaki artışa bağlı olarak eritrositlerin alveoler kapillerlerden geçerken oksijenle doyunlaşamaması yer almaktadır (4,7,8). Bunlara ilave olarak egzersizin ilerleyen aşamasında vücut sıcaklığındaki artış yanında metabolik asidoz, oksijen-hemoglobin ayrışım eğrisinin sağa kaymasına neden olarak (dokulara bırakılan oksijen miktarı artarken) akciğerlerden oksijen alımını zorlaştırır ve SaO₂'yi daha fazla düşürür (4,7). Egzersiz sırasında ortaya çıkan yetersiz hiperventilasyon cevabının, antrenmanlarla gelişen azalmış periferik kemoreseptör fonksiyonundan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (9). Nitekim düzenli olarak antrenmanlar sonrasında VO_{2max} artışının yanı sıra, egzersiz sırasında SaO₂'de daha fazla düşüş ve daha az hiperventilasyon cevabı görülmüştür (9). Pulse oksimetre kullanılarak yapılan çalışmalarda, antrenmanlı erkek sporcuların yaklaşık olarak %50'sinde EOAH'nin ortaya çıktığı gösterilmiştir (4,10,11). Öte yandan kadınlarda daha yüksek bir yüzde ile EOAH ortaya çıktığı belirtilmektedir (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda sağlıklı kadınlarda EOAH'nin başlıca mekanizmasının, mekanik ventilatuar kısıtlamaların olduğu gösterilmiştir (12). Kadınların daha küçük akciğer hacimleri, hava yolu çapları, difüzyon yüzey alanları ile daha düşük maksimal ekspiratuar akım hızları nedeniyle, egzersiz sırasında mekanik solunum kısıtlamaları geliştirdikleri ve bunun da hipoksemi olasılığının artmasına neden olduğu belirtilmektedir (7,12). Egzersiz sırasında ekspiratuar akım kısıtlaması, hiperventilasyon yanıtın

refleks inhibisyonuna ve/veya solunum paterninde değişikliğe neden olabilir (13). Bu durumun EOAH'yi daha da kötüleştirdiği öne sürülmüştür (14).

Literatürde EOAH'yi araştıran çalışmaların öncelikli aerobik antrenmanlı bireylere odaklandığı görülmektedir (4,10,11,15,16). Yaptığımız son çalışmada, EOAH'nin erkek endurans sporcuların yanı sıra erkek anaerobik sporcularda da benzer düzeyde ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (17). Ancak yaptığımız literatür taramasında EOAH'yi anaerobik antrenmanlı kadın sporcularda inceleyen araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı aerobik antrenmanlar yapan genç kadın kros kayakçıları ile anaerobik antrenmanlar yapan genç kadın alp kayakçılarında şiddeti kademeli olarak artan egzersiz sırasında, egzersizle oluşan hipoksemiye incelemek ve birbirleriyle karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya, sekiz genç kadın kros kayakçısı (17 ± 1.4 yaş, 160.2 ± 6 cm boy, 54.7 ± 4.9 kg vücut ağırlığı, 19.9 ± 2.8 vücut yağ yüzdeleri) ve yedi genç kadın alp kayakçısı (16.1 ± 1.2 yaş, 163.4 ± 6.1 cm boy, 52.1 ± 8.8 kg vücut ağırlığı, 20.9 ± 5.1 vücut yağ yüzdeleri) olmak üzere toplam 15 Türk Milli Takım sporcusu katıldı. Araştırma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (2017/554). Tüm ölçümler Erciyes Üniversitesi Yüksek İrtifa ve Spor Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarında gerçekleştirildi. Ölçümler Erciyes'te yapılan milli takım kampı sırasında yarışmaya hazırlık periyodunun başlangıcında gerçekleştirildi. Sporcuların vücut ağırlıkları ve vücut yağ yüzdeleri Tanita marka biyoelektrik impedans analizi (Tanita Corporation, Arlington Heights, IL, ABD) kullanılarak ölçüldü. VO_{2max} değerleri koşu bandında (h/p/Cosmos Quasar med, Nussdorf-Traunstein, Germany), solunum havasına ait verilerin egzersiz sırasında değişimini her bir soluk için (breath-by-breath) ölçen kardiopulmoner egzersiz test bataryası (Cosmed Quark PFT-Ergo, Rome, Italy) kullanılarak tespit edildi. Her testten önce akış sensörü ve gaz analizör bileşenleri üretici firmanın önerdiği şekilde kalibre edildi. Test süresince kalp atım hızları telemetrik kalp hızı monitörü (Polar RS800 SD, Finland) aracılığı ile kaydedildi. Verilerin analizi 15 saniyelik zaman aralıkları ile ortalama değerleri alınarak gerçekleştirildi.

Sporculara şiddeti giderek artan egzersiz protokolü uygulanmıştır. Teste % 5 eğimde 7 km/saat'lik koşu hızı ile başlanmış ve izleyen süre zarfında hız dakikada 1 km/saat artırılarak, sporcuların tükeninceye kadar egzersize devam etmeleri sağlanmıştır. Sporcuların test sırasında maksimal kalp atım hızına ulaşmaları (220-yaş), ekspire edilen karbondioksit (VCO₂) ile alınan oksijenin (VO₂) anlık oranı olarak ifade edilen solunum değişim oranının (RER) 1.10'dan daha yüksek değerlere çıkması ve egzersiz yoğunluğu artmasına karşın oksijen alımının platoda kalması, VO_{2max}'a ulaşma kriterleri olarak kabul edildi. Bu kriterlerden en az iki tanesinin aynı anda gerçekleştiği en yüksek oksijen alım değeri, VO_{2max} (ml/kg/dak) olarak kabul edildi. Testin toplam süresi (dakika), maksimal dakika ventilasyonu (VE_{max}: L/dak), maksimal solunum değişimi oranı (RER_{max}: VCO₂/VO₂), maksimal kalp atım hızı (KAH_{max}: atım/dak) ve maksimal koşu hızı (Hız_{max}: km/saat) kaydedildi. Oksihemoglobin saturasyonunu (SaO₂), egzersiz testi

öncesinde ve test süresince 15 saniyelik zaman aralıkları ile sürekli olarak non-invaziv bir yöntem olan Pulse oksimetre (Spiropalm 6MWT; COSMED, Roma, İtalya) kullanarak, işaret parmağından sensör aracılığı ile kayıt edilmiştir. Test öncesi ölçüm yapılacak parmak alkol ve gazlı bezlerle temizlendi. SaO₂'nin istirahat değerlerinden en az % 4 ($\Delta\text{SaO}_2 \leq -\% 4$) düşüş göstermesi durumunda EOAİ geliştiği kabul edildi (4).

İstatistik analiz

Çalışmada elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi, çarpıklık ve basıklık değerleri ise histogram, Q-Q, P-P grafikleri ile değerlendirildi. Maksimal koşu hızının haricinde tüm veriler normal dağılım gösterdi. Normal dağılım gösteren gruplar arası değerlerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda Student t testi, maksimal koşu hızı ise parametrik olmayan Mann Whitney-U testi kullanılarak analiz edil-

0.8 ≤ d "büyük" olarak yorumlanmaktadır. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma (Ort ± SS), normal dağılmayan veriler ortanca, birinci (%25) ve üçüncü çeyrek (%75) olarak sunuldu, $p < 0.05$ ile altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik hesaplamalarının tümü Windows için yazılmış olan SPSS 21 (IBM SPSS Statistics 21 Inc. Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı.

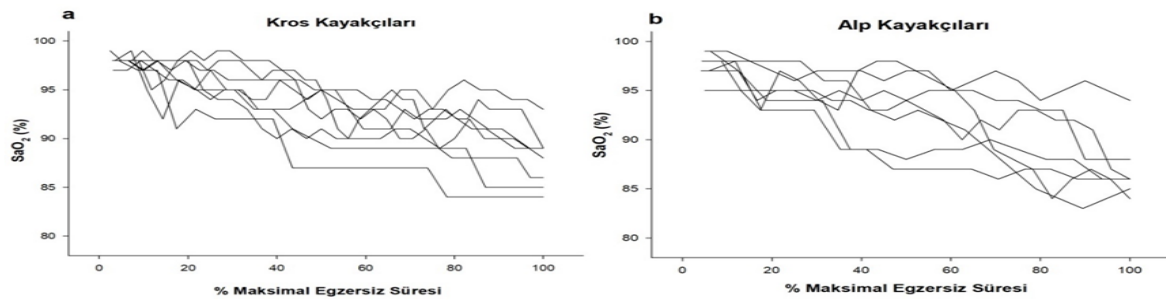
BULGULAR

Yapılan istatistiksel değerlendirmede kros ve alp kayakçılarının yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdeleri arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Kros kayakçıların VO_{2max}, VE, maksimal koşu hızı, test süresi ve maksimal kalp atım hızı değerleri alp kayakçılarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo I). Alp kayakçıların RER_{max} kros kayakçılarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edil-

Tablo I. Alp ve kros kayakçıların şiddeti kademeli olarak artan egzersiz test sonuçları.

| | Alp Kayakçıları | | Kros kayakçıları | | p | EB |
|--------------------------------|-------------------|------------|-------------------|-----------|-------|-------|
| | Ort ± SS | Min-Maks | Ort ± SS | Min-Maks | | |
| VO _{2max} (ml/kg/dak) | 42.5±3.5 | 36-46.2 | 50.7±4.9* | 41.6-56.6 | 0.003 | 2.04 |
| VE _{max} (L/dak) | 95±14.5 | 80.4-124.4 | 113.6±6.5* | 104-124 | 0.01 | 1.83 |
| Test Süresi (dak) | 4.8±0.6 | 4-5.5 | 7.1±1.1* | 5.4-8.4 | 0.001 | 2.73 |
| RER _{max} | 1.16±0.04 | 1.1-1.22 | 1.11±0.03* | 1.08-1.2 | 0.02 | 1.54 |
| KAH _{max} (atım/dak) | 197.8±10.4 | 180-209 | 210±9.1* | 191-217 | 0.04 | 1.35 |
| ΔSaO ₂ (%) | 10.5±3.5 | 5-14 | 10.8±3.7 | 6-18 | 0.87 | 0.09 |
| | Ortanca (%25-%75) | | Ortanca (%25-%75) | | p | EB |
| Hız _{max} (km/saat) | 12 (11-12) | | 14 (12.5-14.7)* | | 0.01 | -0.64 |

* Alp kayakçılarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p < 0.05$). VO_{2max} = maksimal oksijen alımı, VE_{max} = maksimal dakika ventilasyonu, RER_{max} = maksimal solunum değişim oranı, Hız_{max} = maksimal koşu hızı, KAH_{max} = maksimal kalp atım hızı, ΔSaO₂ = oksihemoglobin doygunluğunun istirahat ve egzersiz sırasında maksimal değerleri arasındaki fark. EB= Etki büyüklüğü. Veriler ortalama ± standart sapma, Hız_{max} verileri ortanca ile birlikte birinci ve üçüncü çeyrek değerler olarak verilmiştir.



Şekil I. Şiddeti kademeli artan egzersiz testi sırasında (a) kros kayakçıları ve (b) alp kayakçıları, maksimal egzersiz sürelerinin farklı yüzdelerinde her bir sporcu için oksihemoglobin doygunluğunun (% SaO₂) değişimi.

di. Grup içi egzersiz öncesi ve egzersiz sırasında en düşük SaO₂ değerlerinin karşılaştırılmasında Paired t-testi kullanıldı. Sonuçların daha iyi yorumlanabilmesi için etki büyüklüğü, Cohen's d (18) formülü kullanılarak hesaplandı. Mann-Whitney U testinden elde edilen sonuçların etki büyüklüğü $r = Z/\sqrt{N}$ formülü ile hesaplandı (19). Etki büyüklüğü (EB) aldığı değere göre $d \leq 0.2$ "önemsiz", $0.2 \leq d \leq 0.5$ "küçük", $0.5 \leq d \leq 0.8$ "orta" ve

$d > 0.8$ "büyük" olarak yorumlanmaktadır. Egzersiz testi sırasında her iki gruptaki tüm sporcuların EOAİ ($\Delta\text{SaO}_2 \leq -\% 4$) sergilediği görülmüştür (Şekil I). Alp kayakçıların egzersiz öncesi SaO₂ değerleri 97.7 ± 1.3 'den egzersizin tükenme aşamasında 87 ± 3.4 'e (%84 min.-% 94 maks.) düşerken ($p < 0.001$, EB= 4.34), kros kayakçıların egzersiz öncesi SaO₂ değerlerinin 98.1 ± 0.3 düzeyinden 88 ± 2.8 'e (%84 min.-%93 maks.) düştüğü ($p < 0.001$, EB= 5.42) tespit

edilmiştir. İki grubun egzersiz öncesi % SaO₂ değerleri ($p > 0.05$, EB= 0.47), egzersizin tükenme aşamasında kaydedilen en düşük % SaO₂ değerleri ($p > 0.05$, EB= 0.35) ve delta SaO₂ (Δ SaO₂, dinlenme ve maksimal egzersiz değerleri arasındaki fark) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$, EB= 0.06) (Tablo I). EOAH'nin, kros kayakçılarında maksimal egzersiz şiddetinin % 46.2±9.1'inde, alp kayakçılarında ise maksimal egzersiz şiddetinin % 43.0±13.0'ünde başladığı, iki grubun EOAH görülmeye başladığı egzersiz şiddeti değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$, d= 0.31).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Egzersiz sırasında EOAH'nin neden bazı bireylerde ortaya çıktığı, bazı bireylerde ise benzer yanıtın görülmediği kesin olarak bilinmemektedir. Öte yandan EOAH'nin yüksek VO_{2max} düzeyine sahip aerobik antrenmanlı sporcularda daha sık meydana geldiği bildirilmiştir (2,4,10,11). Ancak literatürde hem kadınlarda hem de erkeklerde EOAH'yi araştıran çalışmalar incelendiğinde, katılımcı profillerini aerobik antrenmanlı endurans sporcularından seçtikleri ve katılımcıların antrenman düzeylerini VO_{2max} değerlerine göre belirledikleri görülmektedir (1,10-12,15,16). Bu nedenle araştırmamızda EOAH'nin aerobik antrenmanlar yapan kadın endurans sporcularının yanı sıra daha düşük VO_{2max} değerine sahip anaerobik antrenmanlar yapan kadın sporcularda ortaya çıkıp çıkmayacağını ya da ne düzeyde oluşacağını sorguladık. Sunulan çalışmada, endurans sporcuları olan kros kayakçılarının VO_{2max}, VE_{max}, maksimal kalp atım hızı, maksimal koşu hızı ve test süresi alp kayakçılarında kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Öte yandan maksimal egzersiz testi tüm sporcularda hipoksemiye yol açmış, ortaya çıkan bu yanıtın genç kadın kros kayakçılar ve alp kayakçılarında benzer olduğu görülmüştür.

Yapılan antrenmanların şiddetine ve kapsamına bağlı olarak vücutta farklı uyum yanıtları gelişir (20). Yarışmaların sürelerinin gereği (10 ila 120 dakika) olarak kros kayakçılarının antrenman programlarında, aerobik kapasitelerini geliştirmeye yönelik dayanıklılık antrenmanları yaparlar (21). Bu nedenle kros kayakçılarının VO_{2max} değerlerinin yanı sıra VE_{max}, maksimal koşu hızı ve test sürelerinin yüksek olması beklenen bir bulgudur. Yarışmalarının süresi 45 saniye ile 3 dakika arasında değişen alp kayağında ise, anaerobik güç sportif performansını belirleyen unsurların başında gelir (22). Çalışmamıza katılan alp kayakçılarının genç millî sporcular olup, sportif performans gelişimi için ağırlıklı olarak anaerobik kapasitelerini geliştirmeye yönelik antrenmanlar yapmaktadırlar. Dolayısıyla da alp kayakçılarının VO_{2max} değerlerinin antrenmansızlıktan değil, uygulanan antrenman yönteminin bir sonucu olarak kros kayakçılarında kıyasla daha düşük olduğu söylenebilir. Bu çalışma EOAH, endurans sporcularının yanı sıra anaerobik antrenmanlı sporcularda da ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Yaptığımız literatür taramasında, anaerobik antrenman programı uygulayan kadın sporcularda EOAH'yi inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Erkek deneklerle yapılan çalışmaların çoğu, EOAH'nin VO_{2max}'ı 60 ml/kg/dak.'dan daha yüksek aerobik dayanıklılık antrenmanları yapan sporcularda görüldüğünü

bildirmiştir (2,4,10,11). Bunun yanı sıra antrenmanların VO_{2max} ile birlikte EOAH'de arttırdığı gösterilmiştir (3,9). Powers ve ark., (10) farklı fitness düzeylerindeki 68 erkekte pulse oksimetre kullanarak yaptıkları çalışmalarında, şiddeti kademeli olarak artan bisiklet egzersizi sırasında, iyi antrenmanlı sporcuların % 52'sinde EOAH'nin geliştiğini, ancak antrenmansız veya orta düzeyde antrenmanlı deneklerin hiçbirinde hipokseminin ortaya çıkmadığını bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarda kadınlarda daha yüksek bir yüzde ile EOAH ortaya çıktığı görülmektedir (1). Richards ve ark., (1) EOAH'nin farklı fitness düzeylerinde (VO_{2max}: 28.0–61.3 ml/kg/dak. aralığında) 52 sağlıklı kadının % 67'sinde ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Aerobik antrenmanlı kadınların ise % 93'ünde EOAH'nin geliştiği gösterilmiştir (12). Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda aerobik antrenmanlı kadın sporcuların antrenmansız kadınlara kıyasla maksimal egzersiz sırasında daha düşük SaO₂ değerine ulaştıkları gösterilmiştir (7,12). Öte yandan EOAH'nin aerobik kapasite ile ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir (1). EOAH'nin antrenmanlı bireylerde daha yaygın olması ya da daha şiddetli ortaya çıkmasının, katılımcıların VO_{2max} düzeylerinden ziyade, düzenli olarak yapılan antrenmanların sonucunda, egzersiz sırasında fiziksel kapasitelerini sınırlarına kadar zorlayabilmelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Nitekim çalışmamızda, farklı antrenman yöntemleri uygulayan ve farklı aerobik uygunluk düzeylerine sahip kros ve alp kayakçılarının SaO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Puls oksimetre, egzersiz sırasında oksijenli hemoglobin saturasyonunu sürekli olarak izlemek için geçerli ve güvenilir bir araçtır (23,24), literatürde birçok çalışmada EOAH'yi belirlemek için yaygın olarak kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar, şiddeti kademeli olarak artan bisiklet veya koşu bandı egzersizi sırasında en düşük % SaO₂ değerlerinin hem erkek hem de kadınlarda % 84 ila % 95 arasında değiştiğini göstermiştir (1,2,6,7,12,16,25,26). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak egzersiz sırasında en düşük % SaO₂ değerlerinin, % 84 ila % 94 aralığında değiştiği bulunmuştur. Ancak ilginç bir şekilde kadınlarda EOAH'yi araştıran çalışmalar incelendiğinde, hemen hemen hepsinin katılımcı profillerinin 18-42 yaş gibi çok geniş yaş aralığındaki kadınlardan oluştuğu görülmektedir (1,6,12,26). Literatürde genç kadın sporcularda (20 yaş altı) EOAH'yi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmamıza katılan katılımcı profilinin yaşları bir birine yakın genç kadın sporculardan seçilmiş olması nedeni ile bulgularımız literatürü desteklemesi açısından önem kazanmaktadır. EOAH'nin çalışılan erkek gruplarından farklı olarak, sedanter kadınlarda görülmesinin nedeninin, kadınların mekanik ventilatuar kısıtlamaları olduğu düşünülmektedir (12). Benzer boy, oturma yüksekliği ve vücut kitlelerinde erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların, daha küçük vital kapasiteye, hava yolu çapına ve difüzyon yüzeyine sahip olduğu belirtilmektedir (1,27). Daha küçük akciğerleri ve daha dar hava yolu çaplarından dolayı, kadınlarda egzersiz sırasında belirgin ekspiratuar akım kısıtlaması geliştiği ve bunun da görece alveoler hipoventilyasyona neden olduğu belirtilmektedir (28). Kadınlarda egzersiz sırasında ekspiratuar akım kısıtlamasının, inspiratuar kas yorgunluğuna ve sonrasında EOAH gelişmesine daha fazla katkıda bulu-

nabileceği ifade edilmektedir (1).

Şiddeti kademeli olarak artan egzersiz sırasında EOAH'nin, bazı kadınlarda ve erkeklerde submaksimal egzersiz düzeylerinde oluşmaya başladığı ve genellikle maksimal egzersiz şiddetlerinde en yüksek değerine ulaştığı gösterilmiştir (1,12,16,25). Birçok antrenmanlı sporcuda EOAH'nin orta şiddette iş yüklerinde başlamasının nedeni olarak, yetersiz hiperventilasyon kabul edilir (16). Çalışmamızda EOAH'nin, kros kayakçıları ve alp kayakçılarında sırasıyla maksimal egzersiz şiddetinin % 46.2 ila % 43'ünde gelişmeye başladığı ve SaO₂'nin egzersiz şiddeti arttıkça düşmeye devam ettiği tespit edilmiştir. Bulgularımız, kadınlarda ve erkeklerde EOAH'nin submaksimal egzersiz şiddetlerinde ortaya çıktığını gösteren daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (1,16). Richards ve ark., (1) şiddeti kademeli olarak artan bisiklet egzersizi sırasında bazı kadınlarda, EOAH'nin egzersizin ilk 2 dakikasında VO_{2max}'in % 40'ına denk gelen iş yüklerinde başladığını tespit etmişlerdir. Rice ve ark., (16) EOAH'nin erkek endurans sporcularında yaklaşık VO_{2pik}'in % 40'ında gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Öte yandan erkeklerde yapılan bir diğer çalışmada, EOAH'nin maksimal egzersiz şiddetinin % 70 gibi araştırma bulgularımızdan daha yüksek egzersiz şiddetlerinde ortaya çıktığı görülmektedir (25). Erkek kros ve alp kayakçılarında daha önce yaptığımız çalışmada, EOAH'nin maksimal egzersiz şiddetinin % 71 ila 73'ünde gelişmeye başladığını tespit edilmiştir (17). Havayolu anatomisi ve fonksiyonundaki cinsiyete dayalı farklılıklar, EOAH'nin kadınlarda erkeklerle kıyasla görece daha düşük egzersiz şiddetlerinde ve VO_{2max} düzeylerinde ortaya çıkmasına neden olabilir (26).

Bu çalışmanın sonuçları aerobik uygunluk düzeyleri ve antrenman sırasında fizyolojik gereksinimleri birbirinden farklı olan genç kadın sporcularda, maksimal egzersizin benzer düzeyde hipoksemiye yol açabileceğini göstermiştir. Egzersiz testi sırasında kros ve alp kayakçılarının %SaO₂ değerlerinde benzer oranda düşüş görülmesi, her iki grubunda düzenli olarak antrenman yapan sporculardan oluşmasından kaynaklanabilir. Sedanter grubun da dahil olduğu, daha geniş katılımcı sayısı ile farklı antrenman yöntemleri uygulayan sporcu kadınlarda, egzersizle oluşan arteriyel hipokseminin irdelendiği ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Richards JC, McKenzie DC, Warburton DE, et al. Prevalence of exercise-induced arterial hypoxemia in healthy women. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:1514-1521.
- Powers SK, Lawler J, Dempsey JA, et al. Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO_{2max}. *J Appl Physiol* 1989; 66:2491-2495.
- Rowell LB, Taylor HL, Wang Y, et al. Saturation of arterial blood with oxygen during maximal exercise. *J Appl Physiol* 1964; 19:284-286.
- Dempsey JA, Wagner PD. Exercise induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* 1999; 87:1997-2006.
- Romer LM, Haverkamp HC, Lovering AT, et al. Effect of exercise-induced arterial hypoxemia on quadriceps muscle fatigue in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290:365-375.
- Harms CA, McClaran SR, Nickele GA, et al. Effect of exercise-induced arterial O₂ desaturation on VO_{2max} in women. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:1101-1108.
- Guenette JA, Sheel AW. Exercise-induced arterial hypoxaemia in active young women. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32:1263-1273.
- Hopkins SR, McKenzie DC, Schoene RB, et al. Pulmonary gas exchange during exercise in athletes. I. Ventilation-perfusion mismatch and diffusion limitation. *J Appl Physiol* 1994; 77:912-917.
- Miyachi M, Katayama K. Effects of maximal interval training on arterial oxygen desaturation and ventilation during heavy exercise. *Jpn J Physiol* 1999; 49:401-407.
- Powers SK, Dodd S, Lawler J, et al. Incidence of exercise induced hypoxemia in elite endurance athletes at sea level. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 58:298-302.
- Dempsey JA, Hanson PG, Henderson KS. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol* 1984; 355:161-175.
- Dominelli PB, Foster GE, Dominelli GS, et al. Exercise-induced arterial hypoxaemia and the mechanics of breathing in healthy young women. *J Physiol* 2013; 591:3017-3034.
- Aaron EA, Seow KC, Johnson BD, et al. Oxygen cost of exercise hyperpnea: implications for performance. *J Appl Physiol* 1992; 72:1818-1825.
- Walls J, Maskrey M, Wood-Baker R, et al. Exercise-induced oxyhaemoglobin desaturation, ventilatory limitation and lung diffusing capacity in women during and after exercise. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87:145-152.
- Alis R, Sanchis-Gomar F, Ferioli D, et al. Exercise effects on erythrocyte deformability in exercise-induced arterial hypoxemia. *Int J Sports Med* 2015; 36:286-291.
- Rice AJ, Scroop GC, Gore CJ, et al. Exercise induced hypoxaemia in highly trained cyclists at 40% peak oxygen uptake. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 79:353-359.
- Korkmaz Eryılmaz S, Polat M. Exercise-induced arterial hypoxemia in aerobic and anaerobic trained athletes during incremental exercise. *Physical Education of Students* 2018; 22:99-103.
- Thalheimer W, Cook S. How to calculate effect sizes from published research articles: A simplified methodology. 2002. [cited 2016 January 11]. Available from: http://worklearning.com/effect_sizes.htm.
- Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General* 2012; 141(1): 2-18.
- Docherty D, Sporer BA. A proposed model for examining the interference phenomenon between concurrent aerobic and strength training. *Sports Med* 2000; 30:385-394.
- Holmberg HC. The elite cross-country skier provides unique insights into human exercise physiology. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25:100-109.
- White AT, Johnson SC. Physiological comparison of international, national and regional alpine skiers. *Int J Sports Med* 1991; 12:374-378.

23. Martin D, Powers S, Cicale M, et al. Validity of pulse oximetry during exercise in elite endurance athletes. *J Appl Physiol* 1992; 72:455-458.
24. Mollard P, Bourdillon N, Letournel M, et al. Validity of arterialized earlobe blood gases at rest and exercise in normoxia and hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 172:179-183.
25. Powers SK, Dodd S, Woodyard J, et al. Haemoglobin saturation during incremental arm and leg exercise. *Br J Sports Med* 1984; 18:212-216.
26. Harms CA, McClaran SR, Nickle GA, et al. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy young women. *J Physiol* 1998; 507(2): 619-628.
27. Schwartz J, Katz SA, Fegley RW, et al. Sex and race differences in the development of lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1415-1421.
28. McClaran SR, Harms CA, Pegelow DF, et al. Smaller lungs in women affect exercise hyperpnea. *J Appl Physiol* 1998; 84:1872-1881.





***AKADEMİSYENLERDE SAĞLIK OKURYAZARLIĞI DÜZEYİNİN OLUMLU SAĞLIK DAVRANIŞLARIYLA İLİŞKİSİ
THE RELATIONSHIP OF HEALTH LITERACY LEVEL WITH POSITIVE HEALTH BEHAVIORS IN ACADEMICIANS**

Mehmet DOĞAN¹, Fevziye ÇETİNKAYA²

¹ Erciyes Üniversitesi, Halil Bayraktar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kayseri

² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Kayseri

ÖZ

Yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde olan bireylerde, daha fazla koruyucu sağlık hizmetleri kullanımı ve olumlu sağlık davranış özellikleri görülmektedir. Bu çalışma, akademisyenlerde sağlık okuryazarlığı düzeyinin olumlu sağlık davranışlarıyla ilişkisini belirlemek amacıyla yapıldı. Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu anket çalışmasında "Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği Türkçe Uyarlaması" (ASOY-TR) ölçeği, 690 akademisyene uygulandı. Akademisyenlerin %28.8'i yeterli sağlık okuryazarlık düzeyindedir. Yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde olan akademisyenlerde; sigara içmeme, alkol tüketmeme, normal kilolu olma, yeterli fiziksel aktivite ve yeterli sıvı tüketme gibi olumlu sağlık davranışları gösterme oranı daha yüksektir. Yeterli genel sağlık okuryazarlığı düzeyinde olanlarda, mamografi çekirme, pap smear testi, osteoporoz taraması, kendi kendine meme ve testis muayenesi gibi koruyucu sağlık hizmetlerini uygulama oranı daha yüksektir. Sağlığın geliştirilmesi alt boyutunda yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde olan akademisyenlerde, ulusal sağlık kampanyalardan haberdar olma oranı daha yüksektir ($p < 0.05$). Hastalıktan korunma alt boyutunda yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde olan akademisyenlerde, son 12 ay içinde kontrol amaçlı hekime başvurma oranı daha yüksektir ($p < 0.05$). Akademisyenlerde sağlık okuryazarlığı düzeyi artırarak kendi sağlık sağlıkları konusunda olumlu sağlık çıktıları elde edilebilir. Böylelikle rol model akademisyenlerin ve dolaylı da olsa toplumun sağlık düzeyinde olumlu ilerlemeler sağlanabilir.

ABSTRACT

In individuals with sufficient health literacy levels, more use of preventive health care and positive health behavior characteristics are observed. This study was conducted to determine the relationship between health literacy level and positive health behaviors in academicians. This descriptive and cross-sectional study was conducted on 690 academicians with "European Health Literacy Scale Turkish Version" (HLS-TR). 28.8% of academicians have sufficient level of health literacy level. The sufficient health literacy level is highly positive health behaviors such as non-smoking, non-alcohol consumption, normal weight, adequate physical activity and adequate fluid consumption. Among the academicians with sufficient level of health literacy the rate of applying preventive health services such as mammography, Pap smear test, osteoporosis screening, breast self-exam and testicular self-exam is high. The rate of awareness of national health campaigns is also high among those academicians with sufficient literacy in the sub-dimension of promoting help ($p < 0.05$). Among the academicians with sufficient level of literacy in the sub-dimension of prevention against disease, the rate of consulting a physician for check-up purposes has been higher than ever in the last 12 months ($p < 0.05$). By increasing the level of health literacy in academicians, positive health outcomes can be obtained about their health. Thus, positive progress can be made in the role model of academicians and, by extension, in the health of society.

Anahtar kelimeler: Sağlık Okuryazarlığı, Sağlık Davranışları, Akademisyen

Keywords: Health Literacy, Health Behavior, Academician

*Bu çalışma, TDK-2016-6357 proje kodu ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir.

Makale Geliş Tarihi : 05.12.2018
Makale Kabul Tarihi: 24.05.2019

Corresponding Author: Öğr. Gör. Dr. Mehmet DOĞAN,
Erciyes Üniversitesi Halil Bayraktar Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu
E-mail: mehmetdogan@erciyes.edu.tr
Telefon: 0352 207 66 66 /40014

GİRİŞ

Sağlık okuryazarlığı, bireylerin sağlıkla ilgili uygun kararlar alması için gerekli olan temel sağlık bilgisini ve hizmetlerini kazanma, yorumlama ve anlama kapasitesinin düzeyi olarak tanımlanmaktadır (1). Yeterli sağlık okuryazarlığı, bireyin sağlık bakımı hizmetinde, hastalıklardan korunmada ve sağlığın geliştirilmesi ile ilgili konularda bilinçli karar almasına olanak sağlamaktadır (2). Yetersiz sağlık okuryazarlığı, koruyucu sağlık hizmetlerinin daha az kullanımına, semptomatik dönemde sağlık bakımı arayışında gecikmeye, bireyin tıbbi durumunu anlamasında ve tıbbi talimatlara bağlılıkta yetersizliğe, sağlık bakım maliyetlerinde yükselme ve mortalitede artış olarak gösterilmektedir (3-9).

Kişisel tercihler, sosyal ve fiziksel ortamlar, davranışları şekillendirebilir. Bireysel biyoloji (aile öyküsü, kalıtsal durum vb.) ve davranışlar, birbirleriyle ve bireyin sosyal ve fiziksel ortamlarıyla etkileşimi yoluyla sağlığı etkiler. Örneğin; sigara içme, akciğer hücrelerini değiştirerek nefes darlığına neden olurken, kanser bir kişinin sigarayı bırakmasına neden olabilir (10).

Kilolu olma ve fiziksel inaktivite gibi problemlerin dünya genelinde yaygın olarak görülmesi, yaşam tarzı ile ilgili hastalıklarda artışa neden olmaktadır. Dünyanın tüm bölgelerinde; sağlıksız diyet ve aşırı enerji alımı, sigara içme, fiziksel inaktivite gibi değiştirilebilir risk faktörleri, kalp hastalıkları, inme, kanser gibi başlıca kronik hastalıkların sebebi olarak gösterilmektedir (11). Yetersiz sağlık okuryazarlığı olan bireylerin olumsuz sağlık davranışlarına daha yatkın oldukları düşünülmektedir. Sigara, beslenme, alkol, fiziksel aktivite ve kilolu olma gibi davranışsal risk faktörlerini değiştirmeye yönelik olarak sağlık okuryazarlığını artırmak önemlidir (12) Bir sistematik derleme araştırmasında; özellikle orta ila yüksek yoğunluktaki yaşam tarzı müdahaleleriyle, sağlık okuryazarlığında bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (13).

Bu çalışma, Kayseri Erciyes Üniversitesi akademisyenlerinde sağlık okuryazarlığı düzeyinin olumlu sağlık davranışlarıyla ilişkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel türde olan bu araştırma 2016 yılında Erciyes Üniversitesinde akademisyenler üzerinde yapılmıştır. Çalışma için Erciyes Üniversitesi etik kurul onayı alındı. Sağlık okuryazarlığı, sağlık ortamında fonksiyon görebilmek için gereken temel okuma yetisi ve matematiksel yetilere sahip olmayı içeren beceriler bütünü olarak tarif edildiği için çalışmaya, Erciyes Üniversitesi sağlık dışı okullarda görev yapan 1068 akademisyenin tamamı çalışma kapsamına alınmış, 690 (ulaşma oranı % 64.6) akademisyene ulaşılarak anket uygulandı. Sağlık davranışları ve uygulamaları ilgilendiren sorularından oluşan birinci bölüm ve sağlık okuryazarlığı ölçeği sorularından oluşan iki bölümden oluşan anket formu kullanıldı. Çalışma grubuna alınan akademisyenler, araştırmacı tarafından görev yaptıkları okullarında ziyaret edildi. Anket formları kapalı zarflar içerisinde teslim edilip, yine kapalı zarflar içerisinde akademisyenlerden teslim alındı.

"The European Health Literacy Survey" (HLS-EU), Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Projesi 2009-2012 kapsamında, HLS-EU Konsorsiyumu tarafından geliştirilmiş olan ölçeğin Türkçe'ye çevrilmesiyle elde edilmiş olan

"Avrupa Sağlık Okuryazarlığı Türkçe Uyarlaması" (ASO-TR) anketi kullanıldı. Türkiye'de 2010 yılında Pelikan ve arkadaşları tarafından yapılan "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırmasında" ve Sağlık Bakanlığı (SB) tarafından yapılan "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışmasında" Türkçe'ye uyarlanan Sağlık Okuryazarlığı Türkçe Uyarlaması (ASO-TR); 47 sorudan oluşan ölçekte soruların her biri 1 ile 4 arasında puanlanan bir ölçekte (1= çok zor, 2= zor, 3= kolay, 4= çok kolay) değerlendirilmiştir (14,15). Bu ölçek, her bir soruda belirtilen davranışın ne kadar "kolay" ya da "zor" olduğunun kişinin kendi algısına göre değerlendirilmesi ilkesine dayandırılmıştır.

Verilen cevaplar genel sağlık okuryazarlığı, sağlık hizmeti, hastalıktan korunma ve sağlığın geliştirilmesi sağlık okuryazarlığı alt boyutlarının hesaplamaları yapıldı. Hesaplamalar sonunda en düşük 0 (sıfır) ve en yüksek 50 (elli) puandır. Sağlık okuryazarlığı düzeyi karşılaştırılabilir olması amacıyla elde edilen indeks değerlere göre kategorize edilmesiyle: (0-25) puan Yetersiz Sağlık Okuryazarlığı, (>25-33) puan Sorunlu-Sınırlı Sağlık Okuryazarlığı, (>33-42) puan Yeterli Sağlık Okuryazarlığı, (>42-50) puan Mükemmel Sağlık Okuryazarlığı olarak nitelendirildi.

Ölçeğin hesaplama formülüne uygun biçimde, sağlık okuryazarlığı puan ve düzeyi belirlendi. Sağlık okuryazarlığı düzeyi; yeterli (mükemmel/yeterli) ve yetersiz (sınırlı/yetersiz) olarak yeniden sınıflandırıldı. Beden kütle indeksi $25 \text{ kg/m}^2 \leq$ olanlar normal kilolu, günlük sıvı tüketimi 2 litre \geq olanlar yeterli sıvı tüketmiş olarak kabul edildi. Haftada en az 5 gün ve günde en az 30 dakika orta şiddetli ya da şiddetli fiziksel aktivitelerden haftada en az 3 gün ve günde en az 20 dakika olacak şekilde aktivite yaptığını ifade edenler yeterli fiziksel aktivite yapmış olarak kabul edildi.

Veriler SPSS 15.0 programı ile değerlendirildi. Sürekli verilerde ortalama ve standart sapma, kategorik verilerde grupları karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yeterli genel sağlık okuryazarlık düzeyi, son 12 ay içinde kontrol amaçlı hekime başvurma ve sağlık durumunu iyi olarak değerlendirenlerde daha yüksektir ($p < 0.05$). Yeterli genel sağlık okuryazarlığı düzeyinde olanlarda, sigara içmeme, alkol tüketmeme, normal kilolu olma, yeterli sıvı tüketme ve fiziksel aktivite sağlık davranışlarında daha yüksektir. Fakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 1).

Sağlık hizmetleri alt boyutunda yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde olanların, %31.1'i yeterli fiziksel aktivite yapmaktadır. Sağlık hizmetleri alt boyutunda yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyinde olanlar da bu oran % 23.5'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Sağlık hizmetleri alt boyutunda yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde, sağlık durumunu iyi olarak değerlendirenlerde ve kendi kendine testis muayenesi yapanlarda daha yüksektir ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Hastalıktan korunma alt boyutunda yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde olanlarda, son 12 ay içinde kontrol amaçlı hekime başvuranlarda daha yüksektir ($p < 0.05$). Hastalıktan korunma alt boyutunda yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyi, düzenli olarak kronik hastalığını takibini yaptıranlarda, son 12 ay içinde sağlık çalışanına tansiyon

Tablo 1. Akademisyenlerde 'genel sağlık okuryazarlık' düzeyine göre olumlu sağlık davranış özellikleri

| Sağlık davranış özellikleri (n=690) | Yetersiz SOY (n=491) | | Yeterli SOY (n=199) | | X ² | p |
|---|-------------------------|------|------------------------|------|----------------|-------|
| | Sayı | % | Sayı | % | | |
| | Sigara içmeme | 333 | 67.8 | 146 | | |
| Alkol tüketmeme | 400 | 81.5 | 173 | 86.9 | 3.007 | 0.083 |
| Normal kilolu olma | 209 | 42.6 | 90 | 45.2 | 0.408 | 0.523 |
| Sıvı tüketimi | 389 | 79.0 | 160 | 80.4 | 0.165 | 0.685 |
| Fiziksel aktivite | 119 | 24.2 | 62 | 31.2 | 3.504 | 0.061 |
| Düzenli kronik hastalık takibi yaptırma (n=135) | 62 | 62.6 | 24 | 66.7 | 0.186 | 0.666 |
| Son 12 ay içinde kontrol amaçlı hekime başvurma | 210 | 42.8 | 107 | 53.8 | 6.898 | 0.009 |
| Sağlık durumunu iyi olarak değerlendirme | 383 | 78.0 | 171 | 85.9 | 5.621 | 0.018 |
| Öncelikli olarak aile hekimini başvurma | 170 | 34.6 | 63 | 31.7 | 0.557 | 0.456 |
| Son 12 ay içinde sağlık çalışanına tansiyon ölçtürme | 236 | 48.1 | 97 | 48.7 | 0.026 | 0.872 |
| Son 12 ay içinde grip aşısı yaptırma | 35 | 7.1 | 8 | 4.0 | 2.341 | 0.126 |
| Son 12 ay içinde kontrol amaçlı dış hekime gitme | 240 | 48.9 | 109 | 54.8 | 1.968 | 0.161 |
| (1) Kendi kendine testis muayenesi yapma (n= 474) | 50 | 14.6 | 28 | 21.4 | 3.185 | 0.074 |
| (2) Kendi kendine meme muayenesi yapma (n= 216) | 90 | 60.8 | 50 | 73.5 | 3.305 | 0.069 |
| (2) Mamografi çekirme (n= 216) | 19 | 12.8 | 5 | 7.4 | 1.419 | 0.234 |
| (2) Pap smear testi yaptırma (n= 216) | 35 | 23.6 | 17 | 25.0 | 0.047 | 0.829 |
| (2) Osteoporoz taraması yaptırma (n= 216) | 6 | 4.1 | 3 | 4.4 | 0.015 | 0.903 |
| (3) 55 yaş üstünde kolon kanseri taraması için kolonoskopi, sigmoidoskopi veya dışkıda gizli kan baktırma (n= 33) | 13 | 2.6 | 11 | 5.5 | 3.498 | 0.061 |
| Triaj uygulamasını bilme | 57 | 11.6 | 34 | 17.1 | 3.710 | 0.054 |
| Sağlık kampanyalarından haberdar olma | 47 | 9.6 | 35 | 17.6 | 8.688 | 0.003 |

(1) Erkek Akademisyenler, (2) Kadın Akademisyenler, (3) 55 yaş üstü akademisyenler

yonunu ölçtirenlerde daha yüksek olmasına rağmen aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

Sağlığın geliştirilmesi alt boyutunda yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde olanlarda, sigara içmeyenlerin oranı %77.6'dır. Sağlığın geliştirilmesi alt boyutunda yetersiz sağlık okuryazarlığı düzeyinde olanlarda sigara içmeyenlerin oranı %65.3 ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Sağlığın geliştirilmesi alt boyutunda yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyinde olanlarda, yeterli fiziksel aktivite, son 12 ay içinde kontrol amaçlı hekime başvurma ve sağlık durumunu iyi olarak değerlendirenlerde daha yüksektir ve aradaki farklarda istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Sağlık okuryazarlığı; yetersiz fiziksel aktivite, sağlıksız beslenme alışkanlığı, sigara içme ve alkol kullanma gibi değiştirilebilir davranış özellikleriyle, kronik hastalıkların önlenmesinde önemli bir faktördür (13,16). "Avrupa Sağlık Okuryazarlığı" çalışmasında sigara içme, alkol kullanma, fiziksel aktivite ve ağırlık ile yetersiz SOY

düzeyi ilişkili risk faktörleri olarak gösterilmiştir (17). Yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarda yetersiz SOY düzeyine sahip kişilerde sigara içme ve alkol kullanma oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (9, 18-21). Bu çalışmada sigara içmeyen ve alkol tüketmeyen akademisyenlerde yeterli SOY düzeyi daha yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Sınırlı sağlık okuryazarlığı olan bireyler, sağlıklı kalma ve koruyucu sağlık hizmetlerini ile ilgili bilgi eksikliği ve bu hizmetleri kullanmada sorunlar yaşadıkları bildirilmiştir (3). Düşük düzeyde sağlık okuryazarlığı olan bireylerin, ileri evre meme kanseri ile karşılaşmalarının daha fazla olduğu, servikal kanser taramaları hakkında bilgilerinin eksik olduğu, tarama ve önleme müdahaleleri ile ilgilenmelerinin de düşük olduğu bildirilmiştir (22-24). Sınırlı/yetersiz sağlık okuryazarlığı olan grupla yapılan odak grup çalışmasında, bu gruptaki bireylerin kolorektal kanser ve tarama testleri konusunda çok az bilgilerinin olduğu ve bu grup tarafından taramanın yararlarının ve erken tanının kanseri önleyici bir kavram olarak anlaşılmadığı belirtilmektedir (25). Bu çalışmada, kendi kendine testis ve meme muayenesi, pap

Tablo 2. Akademisyenlerde 'sağlık hizmetleri alt boyutunda sağlık okuryazarlık' düzeyine göre olumlu sağlık davranış özellikleri

| Sağlık davranış özellikleri | Yetersiz SOY (n=439) | | Yeterli SOY (n=251) | | X ² | p |
|---|-------------------------|------|------------------------|------|----------------|-------|
| | Sayı | % | Sayı | % | | |
| Sigara içmeme | 302 | 68.8 | 177 | 70.5 | 0.224 | 0.636 |
| Alkol tüketmeme | 359 | 81.8 | 214 | 85.3 | 1.375 | 0.241 |
| Normal kilolu olma | 197 | 44.9 | 102 | 40.6 | 1.168 | 0.260 |
| Yeterli sıvı tüketimi | 341 | 77.7 | 207 | 82.5 | 2.245 | 0.134 |
| Yeterli fiziksel aktivite | 103 | 23.5 | 78 | 31.1 | 4.783 | 0.029 |
| Düzenli kronik hastalık takibi yaptırma (n=135) | 56 | 65.1 | 30 | 61.2 | 0.204 | 0.651 |
| Son 12 ay içinde kontrol amaçlı hekime başvurma | 194 | 44.2 | 123 | 49.0 | 1.489 | 0.222 |
| Sağlık durumunu iyi olarak değerlendirme | 337 | 76.8 | 217 | 86.5 | 9.473 | 0.002 |
| Öncelikli olarak aile hekimini başvurma | 153 | 34.9 | 80 | 31.9 | 0.634 | 0.426 |
| Son 12 ay içinde sağlık çalışanına tansiyon ölçtürme | 206 | 46.9 | 127 | 50.6 | 0.863 | 0.353 |
| Son 12 ay içinde kontrol amaçlı diş hekimine gitme | 34 | 7.7 | 9 | 3.6 | 4.778 | 0.030 |
| (1) Kendi kendine testis muayenesi yapma (n=474) | 211 | 48.1 | 138 | 55.0 | 3.056 | 0.080 |
| (2) Kendi kendine meme muayenesi yapma (n=216) | 47 | 14.2 | 31 | 21.8 | 4.261 | 0.039 |
| (2) Mamografi çektirme (n= 216) | 86 | 61.4 | 54 | 71.1 | 2.001 | 0.157 |
| (2) Pap smear testi yaptırma (n= 216) | 17 | 12.1 | 7 | 9.2 | 0.429 | 0.513 |
| (2) Osteoporoz taraması yaptırma (n= 216) | 29 | 20.7 | 23 | 30.3 | 2.457 | 0.117 |
| (3) 55 yaş üstünde kolon kanseri taraması için kolonoskopi, sigmoidoskopi veya dışkıda gizli kan baktırma (n= 33) | 6 | 4.3 | 3 | 3.9 | 0.014 | 0.905 |
| Son 12 ay içinde kontrol amaçlı diş hekimine gitme | 13 | 3.0 | 11 | 4.4 | 0.961 | 0.327 |
| Triaj uygulamasını bilme | 57 | 13.0 | 34 | 13.5 | 0.044 | 0.834 |
| Sağlık kampanyalarından haberdar olma | 46 | 10.5 | 36 | 14.3 | 2.277 | 0.131 |

(1) Erkek Akademisyenler, (2) Kadın Akademisyenler, (3) 55 yaş üstü akademisyenler

smear testi, osteoporoz taraması ve kolonoskopi yaptıran akademisyenlerde yeterli sağlık okuryazarlık düzeyi daha yüksektir.

"Avrupa Sağlık Okuryazarlığı" çalışmasında, sağlık okuryazarlık düzeyi ile bireylerin kendi sağlıklarıyla ilgili algıları arasında güçlü, kayda değer ilişki olduğu bulunmuştur. Daha sağlıklı olduğunu ifade eden katılımcıların daha yüksek SOY düzeyine sahip olduğu tespit edilmiştir (17). Ülkemizde, Sağlık Bakanlığının yaptığı çalışmada, sağlık okuryazarlık düzeyi ile bireylerin kendi sağlıklarıyla ilgili algıları arasında anlamlı bir ilişki olduğu

bulunmuştur. Genel sağlık durumunu mükemmel olarak tanımlayan katılımcıların %76.7'si yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyindedir (15). Bu çalışmada yeterli SOY düzeyinde olanların %85.9'u sağlık durumunu çok iyi/iyi olduğunu ifade ederken, yetersiz SOY düzeyinde bu oran %78.0'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Ayrıca sağlık durumunu iyi değerlendiren akademisyenlerde, sağlık hizmeti ve sağlığın geliştirilmesi alt boyutlarında yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyi daha yüksek ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05) (Tablo 2 ve Tablo 4).

Tablo 3. Akademisyenlerde 'hastalıktan korunma alt boyutunda sağlık okuryazarlık' düzeyine göre olumlu sağlık davranış özellikleri

| Sağlık davranış özellikleri | Yetersiz SOY (n=473) | | Yeterli SOY (n=217) | | X ² | p |
|--|----------------------|------|---------------------|------|----------------|-------|
| | Sayı | % | Sayı | % | | |
| Sigara içmeme | 332 | 70.2 | 147 | 67.7 | 0.420 | 0.517 |
| Alkol tüketmeme | 386 | 81.6 | 187 | 86.2 | 2.205 | 0.138 |
| Normal kilolu olma | 202 | 42.7 | 97 | 44.7 | 0.241 | 0.624 |
| Sıvı tüketimi | 371 | 78.4 | 177 | 81.6 | 0.892 | 0.345 |
| Fiziksel aktivite | 116 | 24.5 | 65 | 30.0 | 2.266 | 0.132 |
| Düzenli kronik hastalık takibi yaptırma (n=135) | 58 | 60.4 | 28 | 71.8 | 1.553 | 0.213 |
| Son 12 ay içinde kontrol amaçlı hekime başvurma | 200 | 42.3 | 117 | 53.9 | 8.107 | 0.004 |
| Sağlık durumunu iyi olarak değerlendirme | 373 | 78.9 | 181 | 83.4 | 1.948 | 0.163 |
| Öncelikli olarak aile hekimini başvurma | 161 | 34.0 | 72 | 33.2 | 0.049 | 0.825 |
| Son 12 ay içinde sağlık çalışanına tansiyon ölçtürme | 220 | 46.5 | 113 | 52.1 | 1.843 | 0.175 |
| Son 12 ay içinde grip aşısı yaptırma | 27 | 5.7 | 16 | 7.4 | 0.706 | 0.401 |
| Son 12 ay içinde kontrol amaçlı diş hekimine gitme | 235 | 49.7 | 114 | 52.5 | 0.484 | 0.487 |
| (1) Kendi kendine testis muayenesi yapma (n=474) | 47 | 14.2 | 31 | 21.8 | 4.261 | 0.039 |
| (2) Kendi kendine meme muayenesi yapma (n=216) | 87 | 61.7 | 53 | 70.7 | 1.725 | 0.189 |
| (2) Mamografi çekirme (n= 216) | 18 | 12.8 | 6 | 8.0 | 1.126 | 0.289 |
| (2) Pap smear testi yaptırma (n= 216) | 32 | 22.7 | 20 | 26.7 | 0.422 | 0.515 |
| (2) Osteoporoz taraması yaptırma (n= 216) | 7 | 5.0 | 2 | 2.7 | 0.647 | 0.421 |
| (3) 55 yaş üstünde kolon kanseri taraması için kolonoskopi, sigmoidoskopi veya dışkıda gizli | 14 | 3.0 | 10 | 4.6 | 1.204 | 0.273 |
| Triaj uygulamasını bilme | 54 | 11.4 | 37 | 17.1 | 4.124 | 0.042 |
| Sağlık kampanyalarından haberdar olma | 46 | 9.7 | 36 | 16.6 | 6.694 | 0.010 |

(1) Erkek Akademisyenler, (2) Kadın Akademisyenler, (3) 55 yaş üstü akademisyenler

Bu çalışmada katılımcıların sadece %13.2'si acil servisteki triaj uygulamasını bildiklerini ifade etmiştir. Yeterli SOY düzeyinde olanların %17.0'si triaj uygulamasını bilirken, yetersiz SOY düzeyinde olanların %11.6'sı triaj uygulamasını bilmektedir (Tablo 1). Triaj uygulamasını bildiğini ifade eden akademisyenler, hastalıktan korunma ve sağlığın geliştirilmesi alt boyutlarında yeterli SOY düzeyinde daha yüksek ve aradaki farklarda istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 3 ve Tablo 4). Yapılan çalışmalarda düşük sağlık okuryazarlığı olan bireylerde acil servis kullanımında artış olduğu gösterilmiştir (12, 26). Triaj uygulamasını bilmemek, gereksiz olgularla acil servisteki gerçek acil olguların müdahale şansını ve süresini azaltabilir.

Bu çalışmada yeterli SOY düzeyinde olanların %17.6'sı ülkemizde uygulanan sağlık kampanyalarından haberdar iken, yetersiz SOY düzeyinde bu oran %9.6'dır (Tablo 1). Genel, hastalıktan korunma ve sağlığın geliştirilmesi alt boyutlarında yeterli SOY düzeyde olanların

oranı yüksek ve istatistiksel olarak aradaki farklar anlamlıdır (Tablo 1, Tablo 3 ve Tablo 4). "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı" çalışmasında ulusal sağlık kampanyalarından haberdar olanların oranı %13.5'dir (14). Çalışmamıza benzer şekilde ulusal sağlık kampanyalardan haberdar olanların oranı düşüktür.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Akademisyenlerde sağlık okuryazarlığı düzeyi düşüktür. Sağlık okuryazarlığı düzeyini artırmak için,

- Akademisyenlerde sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi ve artırılması yönelik farkındalık çalışmalarının niteliği ve sayısı artırılmalıdır.
- Yapılan farkındalık çalışmaları yanı sıra olumlu tutum ve davranış geliştirmelerine yönelik sağlık eğitimleri planlanmalıdır.
- Akademisyenler ve tüm toplumda, sağlık okuryazarlığını geliştirilmeye ve olumlu tutum ve davranış

Tablo 4. Akademisyenlerde 'sağlığın geliştirilmesi alt boyutunda sağlık okuryazarlık' düzeyine göre olumlu sağlık davranış özellikleri

| Sağlık davranış özellikleri | Yetersiz SOY (n=458) | | Yeterli SOY (n=232) | | X ² | p |
|---|----------------------|------|---------------------|------|----------------|-------|
| | Sayı | % | Sayı | % | | |
| Sigara içmeme | 299 | 65.3 | 180 | 77.6 | 10.979 | 0.001 |
| Alkol tüketmeme | 372 | 81.2 | 201 | 86.6 | 3.207 | 0.073 |
| Normal kilolu olma | 193 | 42.1 | 106 | 45.7 | 0.790 | 0.374 |
| Yeterli sıvı tüketimi | 359 | 78.4 | 189 | 81.5 | 0.895 | 0.344 |
| Yeterli fiziksel aktivite | 108 | 23.6 | 73 | 31.5 | 4.974 | 0.026 |
| Düzenli kronik hastalık takibi yaptırma (n=135) | 58 | 61.7 | 28 | 68.3 | 0.536 | 0.464 |
| Son 12 ay içinde kontrol amaçlı hekime başvurma | 195 | 42.6 | 122 | 52.6 | 6.213 | 0.013 |
| Sağlık durumunu iyi olarak değerlendirme | 352 | 76.9 | 202 | 87.1 | 10.150 | 0.001 |
| Öncelikli olarak aile hekimini başvurma | 162 | 35.4 | 71 | 30.6 | 1.555 | 0.211 |
| Son 12 ay içinde sağlık çalışanına tansiyon ölçtürme | 220 | 48.0 | 113 | 48.7 | 0.048 | 0.867 |
| Son 12 ay içinde grip aşısı yaptırma | 36 | 7.9 | 7 | 3.0 | 6.181 | 0.013 |
| Son 12 ay içinde kontrol amaçlı diş hekimine gitme | 228 | 49.8 | 121 | 52.2 | 0.347 | 0.556 |
| (1) Kendi kendine testis muayenesi yapma (n=474) | 50 | 15.5 | 28 | 18.4 | 0.629 | 0.428 |
| (2) Kendi kendine meme muayenesi yapma (n=216) | 87 | 64.0 | 53 | 66.3 | 0.115 | 0.735 |
| (2) Mamografi çekirme (n= 216) | 18 | 13.2 | 6 | 7.5 | 1.678 | 0.195 |
| (2) Pap smear testi yaptırma (n= 216) | 32 | 23.5 | 20 | 25.0 | 0.060 | 0.807 |
| (2) Osteoporoz taraması yaptırma (n= 216) | 5 | 3.7 | 4 | 5.0 | 0.221 | 0.638 |
| (3) 55 yaş üstünde kolon kanseri taraması için kolonoskopi, sigmoidoskopi veya dışkıda gizli kan baktırma (n= 33) | 10 | 2.2 | 14 | 6.0 | 6.803 | 0.009 |
| Triaj uygulamasını bilme | 52 | 11.4 | 39 | 16.8 | 4.005 | 0.045 |
| Sağlık kampanyalarından haberdar olma | 42 | 9.2 | 40 | 17.2 | 9.580 | 0.002 |

niş kazandırmaya katkı sağlayacak sağlık kampanyalarına yönelik faaliyetler, aktiviteler ve eğitimler düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

- Nielsen-Bohlman L, Panzer MA, Kindig DA. Health Literacy: A Prescription to End Confusion. Institute of Medicine, The National Academies Press, Washington, 2004: 20-65.
- Sorensen K, Van den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. BMC Public Health 2012; 12(80): 1-13.
- Scott TL, Gazmararian JA, Williams MV, Baker DW. Health literacy and preventive health care use among Medicare enrollees in a managed care organization. Med Care 2002; 40(5): 395-404.
- Bennett CL, Ferreira MR, Davis TC, et al. Relation between literacy, race, and stage of presentation among low income patients with prostate cancer. J Clin Oncol 1998; 16:3101-3104.
- Gazmararian JA, Williams MV, Peel J, Baker DW. Health literacy and knowledge of chronic disease. Patient Educ Couns 2003; 51:267-275.
- Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. J Gen Intern Med 1999; 14:267-273.
- Schillinger D, Grumbach K, Piette J, et al. Association of health literacy with diabetes outcomes. JAMA 2002; 288(4): 475-482.
- Weiss BD, Palmer R. Relationship between health care costs and very low literacy skills in a medically needy and indigent Medicaid population. J Am Board Fam Pract 2004; 17:44-47.
- Baker DW, Wolf MS, Feinglass J, et al. Health literacy and mortality among elderly persons. Arch Intern Med 2007; 167(14): 1503-1509.

10. U.S. Department of Health and Human Services. Healthy People 2010: Understanding and Improving Health. <http://www.healthypeople.gov/2010> (04.10.2016).
11. World Health Organization: Global status report on noncommunicable diseases 2010. (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html). WHO Press; 2011.
12. Cho YI, Lee SYD, Arozullah MA, Crittenden KS. Effects of health literacy on health status and health care utilization amongst elderly. *Soc Sci Med* 2008; 66:1809-1816
13. Dennis S, Williams A, Taggart J, et al. Which providers can bridge the Health Literacy Gap in lifestyle risk factor modification education: a systematic review and narrative synthesis. *BMC Fam Pract* 2012; 13: 44
14. Durusu-Tanrıöver M, Yıldırım HH, Demiray-Ready FN, Çakır B ve Akalın HE (2014). Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması, Birinci Baskı, Sağlık-Sen Yayınları, Ankara.
15. Okyay P, Abacıgil F. Sağlık Bakanlığı, "Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenirlik ve Geçerlilik Çalışması." Yayın no:1025, Ankara, 2016: 21-62
16. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO technical report series; 916. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, WHO, Geneva, 2003: p 13-81.
17. Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K. HLS-EU CONSORTIUM (2012): Comparative Report of Health Literacy in Eight EU Member States. The European Health Literacy Survey HLS-EU, Online Publication: <http://www.health-literacy.eu>
18. Tokuda Y, Doba N, Butler JP, Paasche-Orlow MK. Health literacy and physical and psychological well-being in Japanese adults. *Patient Educ Couns* 2009; 75: 411-417.
19. Yılmazel G, Cetinkaya F. Health literacy among schoolteachers in Çorum, Turkey. *EMHJ* 2015; 21 (8): 598-605
20. İkinci S, Eser S, Piyal B, ve ark. Sağlık ön lisans programı öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı durumu (Ankara Üniversitesi Örneği), 15.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, Uludağ Üniversitesi, Bursa, 2 -6 Ekim 2012; ss 674-676.
21. Wolf MS, Gazmararian JA, Baker DW. Health literacy and health risk behaviors among older adults. *Am J Prev Med* 2007; 32(1): 19-24.
22. World Health Organization. Closing the gap in a generation. Health equity through action on the social determinants of health. Commission on Social Determinants of Health Final Report, WHO Press, Geneva, 2008: p 1-5.
23. Lindau ST, Tomori C, Lyons T, et al. The association of health literacy with cervical cancer prevention knowledge and health behaviors in a multiethnic cohort of women. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (5): 938-943.
24. Davis TC, Arnold C, Berkel HJ, et al. Knowledge and attitude on screening mammography among low-literate, low-income women, *Cancer* 1996; 78(9): 1912-1920.
25. Davis TC, Williams MV, Marin E, Parker RM, Glass J. Health literacy and cancer communication. *Cancer J Clin* 2002; 52(3):134-149.
26. Baker DW, Gazmararian JA, Williams MV, et al. Functional health literacy and the risk of hospital admission among Medicare managed care enrollees. *Am J Public Health* 2002; 92(8): 1278-1283.



TEORİDE HAZIRLANAN RASYONLARIN PRATİK UYGULAMADAKİ VARYASYONLARININ ALTI SİGMA METODOLOJİSİ İLE ARAŞTIRILMASI;
2-TMR RASYONLARINDA KULLANILAN YEM HAMMADDELERİNDEKİ BESİN MADDE DEĞİŞKENLİKLERİN BİR SÜT SİĞİRİ ÇİFTLİĞİ ÖRNEĞİNDE İNCELENMESİ
VARIATION COMPARISON OF THEORETICALLY PREPARED DIETS TO THE DIETS PRACTICALLY SERVED TO CATTLE USING SIX SIGMA METHODS;
2-INVESTIGATION OF NUTRIENT VARIATIONS IN FEEDSTUFFS IN TMR RATIOS ONE EXAMPLE ON DAIRY FARM

Selim SIRAKAYA¹, Osman KÜÇÜK²

¹ Aksaray Üniversitesi Teknik Bilimler MYO, Aksaray

² Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Bu araştırma, yaklaşık 1.500 sağmal kapasiteye sahip büyük ölçekli bir süt sığırcılığı çiftliğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında, yem hammaddelerindeki besin madde değişkenlikleri ve bu değişkenliklerin örnek bir toplam karışım rasyonunda (TMR) besin madde hesaplamalarındaki olası etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla, TMR'lerde kullanılan 14 farklı yem hammaddesinin (arpa-ayçiçeği tohumu küspesi-buğday kepeği-çayır otu-çiğit-fiğ hububat otu-fiğ hububat otu silajı-malt posası-dane mısır-mısır silajı-pamuk tohumu küspesi-soya fasulyesi küspesi-yonca-yonca silajı) besin madde yönünden kimyasal analizleri yapılmıştır. Bu bağlamda yem hammaddelerinden, farklı zamanlarda ve sayılarda (toplam 302 adet) olmak üzere, kuru madde (KM), ham protein (HP), ham yağ (HY), ham kül (HK), asit deterjan lignin (ADL), asit deterjan fiber (ADF), nötral deterjan fiber (NDF), asit deterjan ve nötral deterjanda çözülmeyen protein (ADICP, NDICP) analizleri yapılmıştır. Elde edilen veriler altı sigma yaklaşımı ile analiz edilmiştir. Sonuç olarak; deneme süresince (6 ay) her bir hammaddenin kendi içerisinde, besin madde değerleri bakımından önemli seviyelerde değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. Bu değişimlere bağlı olarak, TMR'lerin besin madde hesaplamalarının önemli derecede etkilendiği tespit edilmiştir. Bu nedenle rasyonlarda kullanılan hammaddeler, belirli aralıklarla analiz edilmeli, hammaddeler besin madde değerlerine göre işletmeye alınmalı ve TMR çözümlenmeleri yapılırken olası besin madde varyasyonları dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: TMR, yem hammaddesi, besin madde değişkenliği, süt sığırcılığı

ABSTRACT

This research was carried out in a large-scale dairy cattle breeding complex with about 1.500 milking capacities. Within the scope of the study, changes in the total mixture ratios (TMR) due to nutrient variations in feedstuffs were examined. For this purpose, it is aimed to investigate the effects of 14 different feedstuffs (barley, sunflower seed meal, wheat bran, meadow, cotton seed whole, vetch cereal hay, vetch cereal silage, brewer grain, corn grain, corn silage, cottonseed meal, soybean meal, alfalfa, alfalfa silage) nutrient analyzes were carried out. At different times and in different numbers (302 in total) from each feed raw material, dry matter (DM), crude protein (CP), crude fat (CF), crude ash (CA), acid detergent lignin (ADL), acid detergent fiber (ADF), neutral detergent fiber (NDF), acid and neutral detergent insoluble protein (ADICP, NDICP) analyzes were performed. The obtained data were analyzed through six sigma approach. As a result, it was determined that during the trial (6 months), each raw material varied in levels important in nutritional value within itself. Based on these changes, it has been found that the nutrient content of TMR mixtures is also significantly affected. For this reason, the raw materials used in the rations must be analyzed periodically, raw materials should be placed in storage considering the nutrient values and possible variations should be considered when TMR analyzes are being conducted.

Keywords: TMR, feedstuff, nutrient variability, dairy cattle

*Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2015-6227 kodlu proje ile desteklenmiş olup, 14-16 Ağustos 2017 tarihleri arasında Roma / İtalya'da düzenlenen 3. International Conference on Science, Ecology and Technology kongresinde ise sözlü olarak sunulmuştur.

Makale Geliş Tarihi : 18.09.2018
Makale Kabul Tarihi: 17.09.2019

Corresponding Author: Dr. Öğr. Üyesi Selim SIRAKAYA
Aksaray Üniversitesi Teknik Bilimler MYO, Hacılar Harmanı
12. Bulvar No:2, Aksaray
Tel: 0 536 271 02 68
e-mail: selimsirakaya@hotmail.com

GİRİŞ

Altı sigma; sanayide kayıpları azaltmak, maliyetleri düşürmek, verimliliği artırmak ve müşteri memnuniyetini sağlamak amacıyla, yaygın şekilde kullanılan bir yöntemdir. Olumsuzlukların olduğu ortamlarda iyileştirme fırsatları vardır ve fırsatların olduğu ortamlarda ise altı sigma yaklaşımına başvurulabilmektedir. Bu yaklaşım, sorunların değişkenliğini ortadan kaldıran, hedeflerle yönetimi benimseyen, tam katılımı gerektiren ve sürekli iyileştirme esasına dayanan bilimsel bir metodolojidir. Uzun dönem ve sistematik bakış açısına sahip ve kalıcı çözümler geliştiren altı sigma, sürekli iyileştirme için yürütülen bir faaliyetler dizisidir (1).

Süt ve besi sığırı işletmelerinde, doğru ve sabit uygulamalar ile verim yükseltilebilir veya optimum düzeylerde tutulabilir. Hayvanların yaşam koşulları içerisinde ani ve olumsuz değişiklikler, hayvanların performans değerlerinde düşüşe neden olabilir. İklim (aşırı sıcak veya soğuk çevre ısısı), ahır (padok), bakıcı, sağım zamanı, sosyal grup ve yem değişimi gibi unsurların değişkenlik göstermesi hayvanların verimlerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle sığırlar için uygun koşul ve standartların sağlanması önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Şartların el verdiği ölçüde, standart ve koşulların dışına çıkılmaması tavsiye edilir. Durum gereği, standartların dışına çıkılması gerekiyorsa değişim faaliyetlerinin aşamalı olarak gerçekleştirilmesi son derece önemli bir konu haline gelmektedir.

Hayvanların yaşam döngüsü içerisinde en önemli proseslerden biri yemlemedir. Yemleme, hayvanların verim, performans ve üreme kriterleri açısından önemli olduğu kadar, işletme toplam maliyetlerinin içerisinde büyük bir kısmını (%60-70) oluşturması açısından da önemlidir (2-4). Süt ve besi sığırı işletmelerinde yemlemenin standardize edilmesi ve sürekli kontrol altında tutulması işletmelerin önemli faaliyetleri arasındadır. Bu bağlamda, yem hammaddelerinin besin madde içeriklerinin değişkenliği işletmeler açısından son derece önemlidir. Hayvanların gereksinimine ve hammadde besin değerlerine göre hazırlanan rasyonların doğru hesaplanması, son derece ehemmiyetli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hammaddelerdeki besin madde oranlarının farklı sebeplere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği, sektör paydaşları tarafından bilinen bir durum olmasına rağmen, rasyon hesaplamaları genel olarak literatür verilere göre yapılmaktadır.

Hayvan ihtiyaçlarına göre hazırlanan rasyon karışımlarının besin madde değerlerindeki değişkenliklerin süt üretimi üzerine etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, artan değişkenliklerin süt üretim değerleri açısından olumsuz neticeler meydana getirdiği bazı çalışmalarda gözlemlenmektedir (5-7).

Bu çalışma kapsamında, bir süt sığırı çiftliği örneğinde; kullanılan yem hammaddelerindeki besin madde değişkenlikleri ve bu değişkenliklerin örnek bir TMR karışımında, besin madde değerlerinin hesaplanmasında meydana gelen olası farklar ortaya konulmaya çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Kayseri'nin Develi ilçesinde, yaklaşık 1.500 sağmal baş hayvan kapasitesi olan bir işletmede yürütülmüştür. Çalışma Kasım-Nisan 2015 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. TMR hazırlamada kullanılan yem

hammaddelelerinde, besin maddeleri yönünden kimyasal analizler yapılmış ve besin madde değerlerindeki değişimler tespit edilmiştir. Kimyasal analiz için toplanan yem hammaddeleri, işletme bünyesinde bulunan yem analiz laboratuvarında analiz edilmiştir. Numuneler paralel çalışılmıştır. Her bir numunede kimyasal olarak, KM (8), HP (9), HY (10), HK (11), ADL (12), ADF (12), NDF (13), ADCIP-NDCIP (14) analizleri yapılmıştır. Bu kimyasal analizlere bağlı olarak Tablo 1.'de belirtilen diğer parametreler (NFC, DDM, DMI, TDN_{1x}, ME, NEL, NEM, NEG, NEL_{3x}) hesaplama yoluyla elde edilmiştir. Hesaplama yöntemleri ise NRC 2001'de belirtilen formüllere göre yapılmıştır (15).

Bu kapsamda, toplam 302 adet numunenin her biri için yukarıda bahsedilen kimyasal analizler yapılmış ve elde edilen veriler ile aynı türden hammaddelerin kendi içerisindeki değişimleri değerlendirilmiştir. Bu kapsamda arpa, ayçiçeği tohumu küspesi (ATK), buğday kepeği, çayır otu, çığit, fiğ hububat otu, fiğ hububat otu silajı, malt posası, dane mısır, mısır silajı, pamuk tohumu küspesi (PTK), soya fasulyesi küspesi (SFK), yonca, yonca silajı hammaddelerinin kimyasal analizleri yapılmıştır. Analizi yapılan hammaddelerin numune sayıları yukarıda verilen sıra ile 23-23-20-19-10-17-30-10-15- 49-25-21-29-11 olarak gerçekleşmiştir.

Analizi yapılan yem hammaddelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerlerinin her biri için, aynı içeriğe sahip örnek bir TMR karışımının besin madde hesaplamaları yapılmıştır.

BULGULAR

Yapılan analizler neticesinde hammaddelerin besin madde içeriklerinde önemli farklılıkların olduğu ve bu farklılıkların TMR analiz değerlerindeki değişkenliği önemli derecede etkileyen bir unsur olduğu tespit edilmiştir. Hammadde analiz sonuçlarında her bir değişken için ortalama, standart sapma, standart sapmanın ortalamadan sapma yüzdesi (%CV), minimum ve maksimum değerleri Tablo 1.'de belirtilmiştir.

Hammaddelerin kuru madde değerlerindeki %CV değerleri dikkate alındığında, en fazla %CV değeri %25,80 ile yonca silajı, %22,54 ile fiğ hububat otu silajı ve %16,19 ile mısır silajında görülmektedir. Protein değerleri incelendiğinde en fazla %CV değerleri %24,56 ile fiğ hububat otu, %22,25 ile çayır otu %18,43 ile fiğ hububat otu silajı, %17,06 ile PTK ve %15,92 ile ATK'de görülmektedir. Ham yağ değerindeki %CV değerleri diğer analiz parametrelerine göre oldukça yüksek çıkmıştır. Ham yağ değerleri açısından en yüksek %CV değerine %75,34 ile ATK ve %67,19 ile PTK sahiptir. Ham kül analiz sonuçları da yüksek %CV değerine sahiptir. Ham kül değerinde en yüksek %CV değerleri %49,45 ile buğday kepeği, %40,46 ile mısır ve %34,07 ile malt posasında gerçekleşmiştir. Hammaddelerdeki ADF değeri %CV açısından incelendiğinde SFK %25,06 ile en yüksek değere sahiptir. NDF analiz sonuçlarına göre en yüksek %CV değeri %27,86 ile SFK'ne aittir. ADL değerinde SFK %65,28 ile en yüksek %CV değerine sahiptir. Bu verilerde gözlenen sapmalara bağlı olarak hesaplama yoluyla elde edilen metabolik enerji (ME), net enerji laktasyon (NEL), net enerji verim payı (NEG), net enerji yaşama payı (NEM) gibi hesaplama yolu ile elde edilen parametrelerde de kimyasal analiz sonuçlarına bağlı olarak önemli düzeylerde değişkenlikler görülmektedir.

Tablo 1. Hammadde Analizleri

| | | Arpa n=23 | ATK n=23 | Buğ. Kepeği n=20 | Çayır Otu n=19 | Çiğit n=10 | Fiğ Hub. Otu n=17 | Fiğ Hub. Silajı n=30 | Malt Posası n=10 | Mısır n=15 | Mısır Silajı n=49 | PTK n=25 | SFK n=21 | Yonca n=29 | Yonca Silajı n=11 |
|-----------------|------------|--------------|-------------|------------------------|----------------------|---------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------|-------------------------|-------------|-------------|---------------|-------------------------|
| Kuru Madde% | Ortalama% | 90,33 | 90,44 | 88,61 | 92,53 | 91,54 | 91,35 | 34,25 | 23,99 | 87,48 | 30,32 | 93,01 | 89,56 | 89,86 | 52,06 |
| | ±Std. Sap. | 1,79 | 1,85 | 0,99 | 2,02 | 2,49 | 3,16 | 7,72 | 1,40 | 2,20 | 4,91 | 2,33 | 1,31 | 3,43 | 13,43 |
| | CV% | 1,98 | 2,05 | 1,12 | 2,19 | 2,72 | 3,46 | 22,54 | 5,84 | 2,51 | 16,19 | 2,51 | 1,46 | 3,82 | 25,80 |
| | Minimum | 86,81 | 86,34 | 87,41 | 88,13 | 87,40 | 84,69 | 21,97 | 22,42 | 83,19 | 23,13 | 89,01 | 87,40 | 80,01 | 29,01 |
| | Maksimum | 94,01 | 93,18 | 90,91 | 97,70 | 94,50 | 95,50 | 56,42 | 26,89 | 90,83 | 41,59 | 96,95 | 92,73 | 93,48 | 69,74 |
| Ham Protein% | Ortalama% | 11,55 | 30,15 | 15,83 | 10,33 | 18,27 | 9,65 | 11,18 | 25,22 | 8,92 | 7,58 | 29,96 | 49,39 | 16,46 | 16,45 |
| | ±Std. Sap. | 1,24 | 4,80 | 1,49 | 2,30 | 1,57 | 2,37 | 2,06 | 2,54 | 0,67 | 0,75 | 5,11 | 2,50 | 2,43 | 2,43 |
| | CV% | 10,72 | 15,92 | 9,41 | 22,25 | 8,60 | 24,56 | 18,43 | 10,07 | 7,56 | 9,94 | 17,06 | 5,06 | 14,76 | 14,80 |
| | Minimum | 8,62 | 23,96 | 12,10 | 6,88 | 15,94 | 5,13 | 7,08 | 21,27 | 7,98 | 6,30 | 19,39 | 45,70 | 12,60 | 12,86 |
| | Maksimum | 13,35 | 41,24 | 17,44 | 15,45 | 20,52 | 12,83 | 15,14 | 29,43 | 10,54 | 9,68 | 41,76 | 54,04 | 22,11 | 20,00 |
| Ham Yağ % | Ortalama% | 2,72 | 2,65 | 4,01 | 2,24 | 17,18 | 1,84 | 2,71 | 8,28 | 4,56 | 2,63 | 5,36 | 1,48 | 1,67 | 1,87 |
| | ±Std. Sap. | 1,06 | 2,00 | 0,73 | 0,99 | 1,62 | 0,95 | 0,79 | 2,15 | 0,79 | 0,82 | 3,60 | 0,70 | 0,77 | 0,89 |
| | CV% | 38,88 | 75,34 | 18,31 | 43,99 | 9,40 | 51,40 | 29,15 | 25,93 | 17,34 | 31,32 | 67,19 | 47,65 | 46,09 | 47,30 |
| | Minimum | 1,41 | 0,14 | 2,72 | 0,68 | 15,30 | 0,49 | 1,44 | 5,12 | 3,38 | 0,84 | 0,43 | 0,67 | 0,33 | 0,50 |
| | Maksimum | 6,59 | 6,23 | 5,52 | 4,23 | 21,15 | 4,24 | 4,38 | 12,02 | 5,83 | 4,62 | 10,39 | 3,25 | 3,19 | 3,98 |
| Ham Kül% | Ortalama% | 2,43 | 6,40 | 5,86 | 9,53 | 4,15 | 9,44 | 10,78 | 4,60 | 1,51 | 6,63 | 6,28 | 6,64 | 10,68 | 13,43 |
| | ±Std. Sap. | 0,68 | 1,33 | 2,90 | 2,75 | 0,42 | 2,40 | 2,26 | 1,57 | 0,61 | 1,42 | 1,07 | 1,09 | 2,38 | 2,38 |
| | CV% | 28,21 | 20,73 | 49,45 | 28,80 | 10,21 | 25,40 | 20,96 | 34,07 | 40,46 | 21,38 | 17,11 | 16,42 | 22,24 | 17,71 |
| | Minimum | 0,56 | 3,54 | 2,12 | 5,93 | 3,32 | 5,51 | 3,95 | 3,48 | 1,02 | 3,93 | 3,19 | 4,06 | 6,58 | 10,75 |
| | Maksimum | 4,35 | 9,11 | 16,50 | 17,96 | 4,82 | 13,46 | 16,36 | 8,88 | 3,47 | 11,25 | 8,36 | 9,07 | 16,41 | 17,08 |
| ADF% | Ortalama% | 7,01 | 36,85 | 14,29 | 35,76 | 39,04 | 37,38 | 35,34 | 24,19 | 4,00 | 27,04 | 31,21 | 8,58 | 35,55 | 33,76 |
| | ±Std. Sap. | 1,01 | 7,23 | 1,93 | 3,33 | 3,45 | 2,78 | 3,81 | 1,95 | 0,72 | 3,65 | 3,82 | 2,15 | 5,80 | 6,56 |
| | CV% | 14,47 | 19,61 | 13,51 | 9,32 | 8,84 | 7,45 | 10,79 | 8,08 | 18,09 | 13,50 | 12,22 | 25,06 | 16,33 | 19,43 |
| | Minimum | 5,22 | 23,42 | 10,16 | 30,18 | 33,66 | 32,61 | 27,96 | 22,00 | 2,93 | 20,02 | 22,59 | 5,39 | 21,78 | 24,45 |
| | Maksimum | 9,63 | 47,60 | 18,19 | 42,47 | 45,56 | 43,12 | 45,34 | 28,54 | 5,01 | 33,58 | 36,56 | 12,66 | 47,67 | 44,60 |
| NDF% | Ortalama% | 27,41 | 49,92 | 44,78 | 65,83 | 49,01 | 62,37 | 55,64 | 67,28 | 12,03 | 49,83 | 42,64 | 16,00 | 46,47 | 44,32 |
| | ±Std. Sap. | 2,72 | 8,25 | 6,04 | 6,09 | 3,33 | 3,89 | 4,44 | 3,98 | 1,77 | 5,52 | 5,92 | 4,46 | 6,48 | 8,68 |
| | CV% | 9,91 | 16,53 | 13,49 | 9,25 | 6,79 | 6,24 | 7,99 | 5,91 | 14,68 | 11,08 | 13,89 | 27,86 | 13,95 | 19,59 |
| | Minimum | 21,33 | 32,94 | 32,81 | 49,76 | 43,09 | 54,42 | 45,59 | 59,81 | 9,31 | 40,29 | 28,82 | 9,52 | 36,65 | 34,09 |
| | Maksimum | 32,74 | 61,27 | 54,90 | 72,34 | 55,15 | 69,24 | 71,23 | 70,78 | 14,95 | 60,38 | 51,73 | 26,84 | 58,87 | 58,98 |

ADF: asit deterjan fiber, NDF: nötral deterjan fiber, ±Std. Sap.: standart sapma, CV%: varyasyon katsayısı, n: numune sayısı, ATK: ayçiçeği tohumu küspesi, PTK: pamuk tohumu küspesi, SFK: soya fasulyesi küspesi

Tablo 1. Hammadde Analizleri (devamı)

| | | Arpa n=23 | ATK n=23 | Buğ. Kepeği n=20 | Çayır Otu n=19 | Çiğit n=10 | Fiğ Hub. Otu n=17 | Fiğ Hub. Silağı n=30 | Malt Posası n=10 | Mısır n=15 | Mısır Silağı n=49 | PTK n=25 | SFK n=21 | Yonca n=29 | Yonca Silağı n=11 |
|------------------------------------|------------|--------------|-------------|------------------------|----------------------|---------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------|-------------------------|-------------|-------------|---------------|-------------------------|
| ADICP % | Ortalama% | 0,52 | 1,63 | 0,73 | 0,88 | 1,99 | 0,86 | 1,01 | 2,75 | 0,47 | 0,68 | 2,49 | 0,87 | 1,38 | 1,33 |
| | ±Std. Sap. | 0,16 | 0,39 | 0,32 | 0,28 | 0,71 | 0,34 | 0,30 | 0,26 | 0,15 | 0,29 | 0,73 | 0,30 | 0,36 | 0,55 |
| | CV% | 30,25 | 24,11 | 44,29 | 31,47 | 35,49 | 39,91 | 29,28 | 9,29 | 32,39 | 42,34 | 29,14 | 34,83 | 26,14 | 41,00 |
| | Minimum | 0,29 | 1,18 | 0,25 | 0,50 | 1,36 | 0,40 | 0,20 | 2,30 | 0,30 | 0,20 | 1,32 | 0,40 | 0,77 | 0,69 |
| NDICP % | Ortalama% | 1,63 | 4,03 | 3,09 | 3,97 | 2,70 | 1,82 | 1,94 | 7,68 | 0,97 | 1,36 | 4,52 | 1,31 | 2,89 | 2,81 |
| | ±Std. Sap. | 0,45 | 0,76 | 1,05 | 1,64 | 1,12 | 0,67 | 0,61 | 0,85 | 0,15 | 0,32 | 1,03 | 0,37 | 0,73 | 0,65 |
| | CV% | 27,33 | 18,97 | 34,00 | 41,38 | 41,68 | 36,56 | 31,30 | 11,11 | 15,95 | 23,38 | 22,83 | 28,35 | 25,12 | 23,26 |
| | Minimum | 0,78 | 2,93 | 1,51 | 2,16 | 1,95 | 0,77 | 1,16 | 6,58 | 0,70 | 1,01 | 3,10 | 0,70 | 1,82 | 1,71 |
| ADL% | Ortalama% | 2,34 | 10,97 | 3,87 | 5,95 | 11,69 | 5,52 | 5,05 | 7,63 | 1,03 | 4,60 | 9,73 | 0,65 | 8,21 | 7,92 |
| | ±Std. Sap. | 0,59 | 1,80 | 0,89 | 0,93 | 2,10 | 0,65 | 0,76 | 2,42 | 0,46 | 0,99 | 1,53 | 0,43 | 1,43 | 1,85 |
| | CV% | 25,07 | 16,36 | 23,07 | 15,70 | 17,95 | 11,82 | 15,02 | 31,65 | 44,29 | 21,42 | 15,70 | 65,28 | 17,38 | 23,29 |
| | Minimum | 0,81 | 7,67 | 1,75 | 4,30 | 8,22 | 3,54 | 3,49 | 2,86 | 0,23 | 1,35 | 7,11 | 0,29 | 5,60 | 5,80 |
| NFC% | Ortalama% | 55,90 | 10,88 | 29,52 | 12,06 | 11,39 | 16,69 | 19,69 | | 72,98 | 33,33 | 15,75 | 26,49 | 24,72 | 23,93 |
| | ±Std. Sap. | 3,80 | 6,58 | 6,81 | 4,09 | 1,96 | 5,30 | 4,19 | | 2,06 | 5,74 | 4,56 | 5,14 | 5,51 | 7,75 |
| | CV% | 6,79 | 60,48 | 23,08 | 33,95 | 17,23 | 31,76 | 21,27 | | 2,82 | 17,22 | 28,97 | 19,40 | 22,27 | 32,38 |
| | Minimum | 47,25 | 0,97 | 20,22 | 4,80 | 8,64 | 11,72 | 6,08 | | 68,94 | 21,84 | 6,09 | 16,11 | 14,27 | 8,72 |
| DDM% | Ortalama% | 83,44 | 60,19 | 77,77 | 61,04 | 58,49 | 59,78 | 61,37 | 70,06 | 85,78 | 67,83 | 64,58 | 82,21 | 61,21 | 62,60 |
| | ±Std. Sap. | 0,79 | 5,63 | 1,50 | 2,60 | 2,69 | 2,17 | 2,97 | 1,52 | 0,56 | 2,84 | 2,97 | 1,68 | 4,52 | 5,11 |
| | CV% | 0,95 | 9,35 | 1,93 | 4,25 | 4,60 | 3,63 | 4,84 | 2,17 | 0,66 | 4,19 | 4,60 | 2,04 | 7,39 | 8,16 |
| | Minimum | 81,40 | 51,82 | 74,73 | 55,82 | 53,41 | 55,31 | 53,58 | 66,67 | 85,00 | 62,74 | 60,42 | 79,04 | 51,77 | 54,16 |
| DMI% | Ortalama% | 4,42 | 2,48 | 2,73 | 1,84 | 2,46 | 1,93 | 2,17 | 1,79 | 10,17 | 2,44 | 2,87 | 8,06 | 2,63 | 2,80 |
| | ±Std. Sap. | 0,44 | 0,49 | 0,39 | 0,19 | 0,17 | 0,12 | 0,17 | 0,11 | 1,45 | 0,28 | 0,44 | 2,19 | 0,35 | 0,53 |
| | CV% | 9,97 | 19,65 | 14,46 | 10,60 | 6,85 | 6,34 | 7,81 | 6,35 | 14,27 | 11,38 | 15,46 | 27,14 | 13,45 | 19,00 |
| | Minimum | 3,67 | 1,96 | 2,19 | 1,66 | 2,18 | 1,73 | 1,68 | 1,70 | 8,03 | 1,99 | 2,32 | 4,47 | 2,04 | 2,03 |
| TDN _{1x} % | Ortalama% | 78,65 | 57,09 | 69,85 | 54,10 | 76,35 | 54,78 | 57,06 | 64,98 | 88,26 | 63,60 | 64,52 | 79,74 | 54,48 | 53,07 |
| | ±Std. Sap. | 2,44 | 4,05 | 4,99 | 3,07 | 4,71 | 3,93 | 2,94 | 3,89 | 1,52 | 3,67 | 5,87 | 2,19 | 4,28 | 5,57 |
| | CV% | 3,11 | 7,10 | 7,15 | 5,67 | 6,17 | 7,17 | 5,15 | 5,98 | 1,72 | 5,77 | 9,11 | 2,75 | 7,85 | 10,49 |
| | Minimum | 74,96 | 49,57 | 58,47 | 50,53 | 68,52 | 49,53 | 50,44 | 60,69 | 85,24 | 54,96 | 52,99 | 75,45 | 44,68 | 42,60 |
| ME (Mkal/ kg) | Ortalama% | 3,04 | 2,39 | 2,73 | 1,97 | 3,09 | 1,99 | 2,11 | 2,66 | 3,42 | 2,34 | 2,70 | 3,62 | 2,07 | 2,01 |
| | ±Std. Sap. | 0,11 | 0,22 | 0,22 | 0,13 | 0,22 | 0,17 | 0,13 | 0,17 | 0,07 | 0,16 | 0,26 | 0,10 | 0,19 | 0,26 |
| | CV% | 3,54 | 9,41 | 8,16 | 6,42 | 7,06 | 8,63 | 6,02 | 6,46 | 2,03 | 6,64 | 9,50 | 2,76 | 9,15 | 12,98 |
| | Minimum | 2,89 | 2,05 | 2,22 | 1,79 | 2,72 | 1,76 | 1,78 | 2,46 | 3,28 | 1,98 | 2,21 | 3,42 | 1,63 | 1,52 |
| NEL (Mkal/ kg) | Ortalama% | 3,42 | 2,89 | 3,30 | 2,19 | 3,47 | 2,37 | 2,43 | 3,00 | 3,58 | 2,65 | 3,08 | 3,80 | 2,47 | 2,37 |
| | ±Std. Sap. | 1,95 | 1,49 | 1,73 | 1,20 | 2,05 | 1,21 | 1,29 | 1,71 | 2,22 | 1,45 | 1,72 | 2,35 | 1,26 | 1,22 |
| | CV% | 0,08 | 0,16 | 0,16 | 0,09 | 0,16 | 0,12 | 0,09 | 0,13 | 0,05 | 0,11 | 0,19 | 0,07 | 0,13 | 0,18 |
| | Minimum | 4,06 | 10,54 | 9,16 | 7,49 | 7,95 | 10,02 | 6,95 | 7,35 | 2,31 | 7,55 | 10,94 | 2,98 | 10,53 | 14,99 |
| NEM (Mkal/ kg) | Ortalama% | 1,84 | 1,25 | 1,37 | 1,07 | 1,78 | 1,05 | 1,06 | 1,55 | 2,12 | 1,20 | 1,36 | 2,22 | 0,95 | 0,88 |
| | ±Std. Sap. | 2,24 | 1,84 | 2,14 | 1,35 | 2,35 | 1,48 | 1,52 | 1,96 | 2,34 | 1,68 | 2,00 | 2,48 | 1,55 | 1,48 |
| | CV% | 2,06 | 1,50 | 1,80 | 1,12 | 2,10 | 1,14 | 1,25 | 1,75 | 2,37 | 1,46 | 1,78 | 2,53 | 1,21 | 1,15 |
| | Minimum | 0,09 | 0,20 | 0,19 | 0,12 | 0,18 | 0,16 | 0,12 | 0,15 | 0,06 | 0,14 | 0,22 | 0,08 | 0,18 | 0,25 |
| NEG (Mkal/ kg) | Ortalama% | 4,25 | 13,16 | 10,50 | 10,64 | 8,49 | 14,13 | 9,44 | 8,40 | 2,33 | 9,53 | 12,47 | 3,09 | 14,68 | 21,43 |
| | ±Std. Sap. | 1,94 | 1,20 | 1,36 | 0,95 | 1,79 | 0,92 | 0,94 | 1,57 | 2,26 | 1,13 | 1,35 | 2,37 | 0,79 | 0,68 |
| | CV% | 2,38 | 1,94 | 2,27 | 1,33 | 2,41 | 1,49 | 1,54 | 2,03 | 2,50 | 1,74 | 2,10 | 2,67 | 1,58 | 1,49 |
| | Minimum | 1,40 | 0,91 | 1,17 | 0,56 | 1,43 | 0,58 | 0,68 | 1,13 | 1,66 | 0,87 | 1,15 | 1,79 | 0,64 | 0,59 |
| NEL _{3x} (Mkal/ kg) | Ortalama% | 0,07 | 0,18 | 0,16 | 0,11 | 0,15 | 0,15 | 0,11 | 0,13 | 0,05 | 0,13 | 0,20 | 0,06 | 0,16 | 0,23 |
| | ±Std. Sap. | 5,29 | 19,38 | 14,04 | 19,52 | 10,58 | 25,53 | 15,86 | 11,39 | 2,75 | 14,34 | 16,94 | 3,57 | 25,40 | 38,66 |
| | CV% | 1,30 | 0,64 | 0,78 | 0,41 | 1,17 | 0,38 | 0,39 | 0,97 | 1,56 | 0,57 | 0,77 | 1,66 | 0,25 | 0,15 |
| | Minimum | 1,66 | 1,29 | 1,58 | 0,75 | 1,70 | 0,90 | 0,95 | 1,38 | 1,76 | 1,12 | 1,43 | 1,90 | 0,98 | 0,90 |
| NEL _{3x} (Mkal/ kg) | Ortalama% | 1,75 | 1,33 | 1,56 | 1,06 | 1,85 | 1,07 | 1,15 | 1,53 | 2,00 | 1,30 | 1,55 | 2,13 | 1,12 | 1,08 |
| | ±Std. Sap. | 0,07 | 0,14 | 0,15 | 0,08 | 0,15 | 0,11 | 0,08 | 0,12 | 0,05 | 0,10 | 0,17 | 0,06 | 0,12 | 0,17 |
| | CV% | 4,16 | 10,85 | 9,41 | 7,78 | 8,13 | 10,41 | 7,20 | 7,56 | 2,37 | 7,79 | 11,26 | 3,04 | 10,91 | 15,55 |
| | Minimum | 1,65 | 1,11 | 1,22 | 0,94 | 1,60 | 0,92 | 0,93 | 1,39 | 1,91 | 1,06 | 1,21 | 2,00 | 0,84 | 0,77 |
| NEL _{3x} (Mkal/ kg) | Ortalama% | 2,02 | 1,65 | 1,93 | 1,20 | 2,13 | 1,32 | 1,36 | 1,76 | 2,11 | 1,50 | 1,80 | 2,24 | 1,38 | 1,32 |
| | ±Std. Sap. | | | | | | | | | | | | | | |
| | CV% | | | | | | | | | | | | | | |
| | Minimum | | | | | | | | | | | | | | |

ADICP: asit deterjanda çözünmeyen protein, NDICP: nötral deterjanda çözünmeyen fiber, ADL: asit deterjan lignin, NFC: fiber olmayan karbonhidratlar, DDM: sindirilebilir kuru madde, DMI: kuru madde tüketimi (vücut ağırlığı yüzdesi), TDN: toplam sindirilebilir besinler, ME: metabolik enerji, NEL: net enerji laktasyon, NEM: net enerji yaşama payı, NEG: net enerji verim payı, *Hesaplanan değerlerin formülleri (NFC, DDM, DMI, TDN, ME, NEL, NEM, NEG, NEL_{3x}) NRC 2001'den alınmıştır.

Tablo 1.'de görüldüğü üzere, hammaddelerin analiz değerleri ve bu değerlere bağlı olarak hesaplanan parametrelerdeki dalgalanmalar, TMR hesaplamalarında yüksek düzeylerde değişkenliklere sebep olmaktadır. Örnek olarak aynı türden hammaddelerin ham protein analiz sonuçlarına bakıldığında, analiz değerlerinin birbirinden oldukça farklı olduğu ortaya çıkmaktadır. Ham protein değeri için bazı hammaddelerin minimum ve maksimum değerleri; ATK %23,96-41,24, çayır otu % 6,88-15,45, fiğ hububat otu %5,13-12,83, fiğ hubat otu silajı %7,08-15,14, malt posası %21,27-29,43, PTK % 19,39-41,76, SFK %45,70-54,04, yonca %12,60-22,11, yonca silajı %12,86-20,00 olarak gerçekleşmiştir. Kimyasal analiz sonuçlarındaki değişkenlikler, hesaplama yoluyla elde edilen diğer parametreler içinde önemli düzeyde varyasyona sebep olmaktadır.

TMR'lerin hazırlanmasında hammadde analiz değerlerinin önemini vurgulamak adına, hammadde analizleri tablosundaki (Tablo 1) ortalama, minimum ve maksimum analiz değerleri aynı TMR formülasyonu için, yem matris hesaplama tablosuna konulmuş ve sağmal hayvanlar için hazırlanan bir TMR karışımının çözümü yapılmıştır. Tablo 1.'de belirtilen ortalama, minimum ve maksimum hammadde analiz değerleri ile yapılan çözümlemede (Tablo 2), sağmal TMR %ham protein değeri verilen sıra ile %16,24-%14,15- %18,63 ve yine aynı sıra ile ham proteinin miktar değerleri 3.857-2.958-5.067 gram olarak hesaplanmıştır. Hayvan başı hesaplanan kuru madde miktarı ise ortalama, minimum ve maksimum olarak verilen sıra ile 23,75-20,91-27,20 kg. hesap edilmiştir. Diğer besin değerleri için yapılan çözümlemede minimum ve maksimum değerleri; TDN için %64,22- %76,47 NEL için 1,56-1,94 mkal/kg ADF için %14,32-%27,17 NDF için %29,28-%47,38 olarak hesap edilmiştir. Aynı içeriğe sahip TMR için, farklı hammadde analiz değerleri ile yapılan bu hesaplamalarda görüldüğü üzere, TMR besin madde değeri çözümleme sonuçları, bu durumdan çok fazla etkilenmektedir. Bu nedenle kullanılan yemlerin analiz değerlerinin doğru olarak bilinmesi, doğru besin madde değerlerine sahip TMR'lerin hazırlanması açısından son derece önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

nedenle yem hammaddelerinin, besin madde içeriklerinin gerçek değerleri bilinmeli, bu içeriklerdeki değişimlere göre TMR karışımları düzenlenmelidir. Ancak bu şekilde kârlı ve verimli bir TMR hazırlama yönetimi söz konusu olabilmektedir.

Çalışma boyunca, hasat zamanı depolara konulan ve satın alma yolu ile farklı zamanlarda işletmeye giriş yapan hammaddelerin analizleri yapılmıştır. İşletmenin hayvan besleme yöneticileri, hammadde analiz değerleri ve maliyetlerine göre gereksinim oldukça TMR karışım oranlarında gerekli düzenlemeleri yapmaktadırlar. Bu çalışmada hammadde besin değerlerindeki varyasyonların etkisini doğru görebilmek için, aynı içeriğe sahip örnek bir TMR üzerinde değerlendirme yapılmıştır.

Çalışma süresi içerisinde, yapılan laboratuvar analizlerinden elde edilen veriler neticesinde, yem hammaddelerindeki besin madde içeriklerinin önemli düzeylerde değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir.

Hammaddelerin besin madde değişkenlikleri, varyasyon katsayısı (%CV) değeri üzerinden incelenmiştir. Kuru madde değeri bakımından en fazla varyasyon yonca silajı (%25,80), fiğ hububat otu silajı (%22,54) ve mısır silajında (%16,19), ham protein bakımından en fazla varyasyon fiğ hububat otu (%24,56), çayır otu (%22,25) ve fiğ hububat otu silajında (%18,43) görülmüştür. Ham yağ ve ham kül değerlerindeki %CV değerleri, diğer besin maddelerine oranla daha fazla bulunmuştur. Kimyasal analiz neticesinde tespit edilen besin değerlerine bağlı olarak, hesaplama yolu ile elde edilen diğer parametrelerde de önemli ölçülerde değişkenlikler meydana gelmiştir.

TMR'lerde kullanılan hammaddelerin besin madde analizleri her partide (satın alımda) ve her ürün deposunda önemli oranlarda değişkenlik göstermiştir. Hammaddelerdeki analiz değerlerinin değişkenliği, bu çalışma sonuçlarına paralel olarak NRC'de (16) bildirilen hammadde analiz tablolarında da açıkça görülebilmektedir. Tablo 1.'de belirtilen analiz sonuçlarının maksimum-minimum değerleri için yapılan TMR çözümlemelerinde aynı TMR için hayvan başı kuru madde miktarında 6,29 kg. (27,20-20,91) ham protein miktarında ise 2.109 gr. (5.06-2.958) fark çıkmıştır. TMR %ham protein çözüm-

Tablo 2. TMR besin değeri çözümlemesi

| Hammadde Analiz Değerleri | Kuru Madde (kg.) | Kuru Madde (%) | Ham Protein (gr.) | Ham Protein (%) | TDN (%) | NEL (mcal/kg) | ADF (%) | NDF (%) |
|---------------------------|------------------|----------------|-------------------|-----------------|---------|---------------|---------|---------|
| Ortalama | 23,75 | 53,61 | 3.857 | 16,24 | 69,96 | 1,74 | 20,71 | 37,18 |
| Minimum | 20,91 | 47,20 | 2.958 | 14,15 | 64,22 | 1,56 | 14,32 | 29,28 |
| Maksimum | 27,20 | 61,39 | 5.067 | 18,63 | 76,47 | 1,94 | 27,17 | 47,38 |

TMR besin madde hesaplanması için, ortalama - minimum - maksimum hammadde analiz değerleri Tablo 1'den alınmıştır. TMR içeriği (hayvan başı/kg); mısır: 4 - arpa:3 - soya fasulyesi küspesi: 2,8 - pamuk tohumu küspesi: 0,5 - buğday kepeği: 1 - çiyit: 1 - mısır silajı: 21 - yonca silajı: 1,5 - yonca: 4 - fiğ hububat otu: 0,5 - fiğ hububat silajı: 0,5 - malt posası: 4

TARTIŞMA

Süt ve besi sığırcılığı işletmelerinde en önemli faaliyetlerden biri TMR hazırlama sürecidir. Hayvanların gereksinimlerini karşılama ve optimum verim elde etme noktasında, doğru TMR'yi hazırlamak için bir çok unsur bulunmaktadır. Bu unsurlar içerisinde TMR'de kullanılan yem hammaddelerinin besin madde içeriklerinin doğru olarak bilinmesi önemli bir rol oynamaktadır. Bu

lemesinde, hammaddelerin minimum ve maksimum değerleri için verilen sıra ile %14,15 ve %18,63 olarak hesap edilmiştir. Bu farklar diğer besin madde ve enerji değerleri içinde önemli seviyelerde meydana gelmektedir. Meydana gelebilecek olası farklar diğer parametreler için de hesaplanarak Tablo 2.'de gösterilmiştir. Hammaddelerin analiz değerlerini doğru olarak bilmeyen bir işletme, hayvanlarını hedeflediği değerlerin altında ya

da üzerinde besleme riski ile karşı karşıyadır. Süt ve besi sığırı işletmeleri aşırı ya da eksik besleme neticesinde; hayvan sağlığı ve verimliliği bakımından, ekonomik anlamda karşılaşılabilecekleri olumsuz etkileri göz önünde bulundurmaldırlar.

TMR hazırlamada kullanılan ve her alımda yenilenen hammaddelerin besin madde değerlerinde değişkenliklerin olması beklenen ve bilinen bir durumdur. Ancak bu çalışma kapsamında örnek bir işletme ve örnek bir TMR karışımında, bilinen bu değişkenliklerin önemli seviyelerde olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmış ve konunun önemine vurgu yapılmak istenmiştir. Sonuç olarak bu değişkenliklerin TMR besin madde hesaplamalarını önemli seviyelerde etkilediği tespit edilmiştir. Bu nedenle işletmeler, hammaddelerin gerçek besin değerlerini tespit etmeli ve hammaddelerin besin madde değişkenliklerine bağlı olarak TMR hesaplamalarında meydana gelebilecek hatalı sonuçları minimize etmeye çalışmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Işığıcok E. Altı Sigma Karakuşaklar İçin Hipotez Testleri Yol Haritası (Genişletilmiş 2. Baskı). Mar-mara Kitapevi, Bursa 2011; ss 108-109.
2. Yalçın S, Şehu A. Rasyon, Hayvan Beslenme ve Beslenme Hastalıkları (geliştirilmiş 5. Baskı). Pozitif, Ankara, 2011; ss 699.
3. Deniz S. Rasyon Hazırlama, Rasyon, Hayvan Beslenme ve Beslenme Hastalıkları. Medipres Matbacılık, Malatya 2008; ss 461.
4. California Department of Food and Agriculture, "California Cost Of Milk Production 2015 Annual", CFDA, Sacramento 2016; pp 7-14.
5. Friggens N, Emmans GC, Robertson S, et al. The lactational responses of dairy cows to amount of feed and to the source of carbohydrate Energy. J. Dairy Sci 1995; 78:1734-1744.
6. Stone B. Reducing the variation between formulated and consumed rations. WCDS Adv. in Dairy Technol 2008; 20:145-162.
7. Weiss WP, Shoemaker D, McBeth L, Yoder P, St-Pierre NR. Within farm variation in nutrient composition of feeds, Tri-State Dairy Nutrition Conference, The Ohio State Universty, Wooster 24-25 April 2012; pp 103-117.
8. Kutlu HR. Yem Değerlendirme ve Analiz Yöntemleri, Ders Notu. Adana 2008; ss 51.
9. Protein (Crude) Determination in Animal Feed: Copper Catalyst Kjeldahl Method. (984.13) Official Methods of Analysis. 1990. Association of Official Analytical Chemists. 15th Edition.
10. Fat (Crude) or Ether Extract in Animal Feed. (920.29) Official Methods of Analysis. 1990. Association of Official Analytical Chemists. 15th Edition.
11. Ash of Animal Feed. (942.05) Official methods of Analysis. 1990. Association of Official Analytical Chemists, 15th Edition.
12. Fiber (Acid Detergent) and Lignin in Animal Feed. (973.18) Official Methods of Analysis. 1990. Association of Official Analytical Chemists. 15th Edition.
13. Goering, H.K. and P.J. Van Soest. 1970. Forage fiber analysis (apparatus, reagents, procedures, and some applications). USDA Agricultural Research Service. Handbook number 379 as modified by D.R. Mertens (1992, Personal Communication)
14. Goering HK, Van Soest PJ. Forage fiber analysis (apparatus, reagents, procedures, and some applications). USDA Agricultural Research Service, 1970, Agriculture Handbook No. 379.
15. Nutrient Requirements of Dairy Cattle, Seventh Edition, Subcommittee on Dairy Cattle Nutrition Committee on Animal Nutrition Board on Agriculture and Natural Resources National Research Council. National Academy Press, Washington D.C., 2001; pp 13-25.
16. Nutrient Requirements of Dairy Cattle, Seventh Edition, Subcommittee on Dairy Cattle Nutrition Committee on Animal Nutrition Board on Agriculture and Natural Resources National Research Council. National Academy Press, Washington D.C., 2001; pp 283-314.



KONJENİTAL MAKSİLLER LATERAL DIŞ EKSİKLİĞİ VE KESİCİ DIŞ KONUMLARININ YÜZ YUMUŞAK DOKU KALINLIKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ
THE EFFECT OF MISSING LATERAL INCISOR AND INCISOR TOOTH POSITIONS ON LOWER FRONT FACE SOFT TISSUE THICKNESS

Taner ÖZTÜRK¹, Kübra Gülnur TOPSAKAL², Ahmet YAĞCI¹

¹Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı, Kayseri

²Kayseri Nimet Bayraktar Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Kayseri

ÖZ

Diş eksikliği olmayan normal hastalar ile konjenital üst çene lateral diş eksikliğine sahip hastaları alt ve üst çene kesici diş konumlarının ve yumuşak doku kalınlıkları açısından değerlendirmek ve karşılaştırmaktır. Bu retrospektif çalışmada yaşları 13-25 yaşları arasındaki 108 bireyin tedavi öncesi lateral sefalometrik ve panoramik radyografilerinden oluşturuldu. Sert ve yumuşak doku noktalarının belirlenmesi ve ölçümler bilgisayar kullanılarak yapıldı. On dört doğrusal ve on iki açısal ölçüm, sert doku ve yumuşak doku profilinin değerlendirilmesinde kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 24.0 programı kullanılarak normal dağılım gösteren parametreler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve normal dağılmayan parametreler için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında konjenital üst çene lateral kesici diş eksikliği olan gruplar ile olmayan normal grup arasında özellikle üst dudak kalınlıkları ile çene ucu kalınlığı arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Üst çene lateral kesici diş eksikliği olan bireylerde yüzün dik yön boyutlarının daha küçük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Diş eksikliği olması kesici diş konumlarının ve hastanın dik yön yüz boyutunu etkileyerek yumuşak doku kalınlıkları üzerinde etkili olmaktadır. Tedavi öncesinde, alt ve üst keserlerin konumu, yumuşak doku kalınlıkları ve diş eksikliği durumuna göre tedavi planı belirlenmelidir.

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate and compare patients with missing maxillary lateral incisor teeth with normal patients in terms of lower and upper incisor teeth positions and facial soft tissue thickness. This retrospective study consisted of lateral cephalometric and panoramic radiographs of 108 subjects (29 males, mean age 15.85 ± 2.32 years; mean age: 15.42 ± 3.15 years) without orthodontic treatment. Individuals were divided into 4 groups (skeletal Class I, II and III individuals with missing maxillary lateral incisor and skeletal class I normal group with no missing) with 27 patients in each group according to the ANB angle. Fourteen linear and twelve angular measurements were used to assess the hard tissue and soft tissue profile. For the statistical analysis of the obtained data, One-Way Variance Analysis (ANOVA) was used for parametric parameters and Kruskal-Wallis analysis for non-parametric parameters using SPSS 24 program. When the intergroup evaluation was performed, there was a significant difference between the thickness of the upper lip and the thickness of chin between the groups with congenital maxillary lateral incisor deficiency group and the normal group ($p<0.05$). It was determined that the vertical dimensions of the face were smaller in the individuals with missing maxillary lateral incisor ($p<0.05$). The missing of maxillary lateral incisor affects the soft tissue thicknesses by influencing the incisor positions and the vertical dimensions of the patient.

Anahtar kelimeler: maksiler lateral kesici diş eksikliği, sefalometrik analiz, kesici diş konumları

Keywords: maxillary lateral incisor teeth deficiency, cephalometric analysis, incisor teeth positions

GİRİŞ

Doğumsal olarak üst çene lateral kesici dişlerden birinin veya ikisinin eksik olması daimî dentisyonda, üst çene dental ark boyutlarında ve buna bağlı olarak mandibular dental ark boyutlarında bir uyumsuzluk meydana getirir (1). Daimî dentisyonda üçüncü molar dişlerden sonra eksikliği en fazla görülen dişler üst çene lateral kesici dişlerdir (1-3). Daimî dentisyon tamamlandıktan sonra tam olarak ortaya çıkan bu uyumsuzluk, kapsamlı ortodontik tedavi sonrası eksik olan dişin yerinin protetik veya restoratif yaklaşımlarla kapatılması ile düzeltilir (4). Müller ve arkadaşlarının çalışmasında 1 veya 2 dişin eksik olduğu durumlarda, eksikliği en çok görülen dişlerin üst çene ikinci lateral kesici dişler olduğu bulunmuştur (5). Altuğ ve arkadaşlarının çalışmasında Türk toplumunda eksikliği en sık görülen dişlerin % 1,74'lük oran ile üst çene lateral kesici dişler olduğu ve bayanlarda eksikliğin daha sık görüldüğü bulunmuştur. Bu vakaların %72'sinin çift taraflı, %28'sinin ise tek taraflı olduğu belirlenmiştir (6). Türk toplumunda yapılan diğer bir çalışmada çift taraflı diş eksiklikleri tek taraflı eksikliklere göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (7). Miloğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise Türk toplumundaki herhangi bir daimî diş eksikliğinin oranının %4,6 olduğu ve en fazla eksikliği görülen dişlerin üst çene lateral kesici dişler olduğu bulunmuştur (8). Diğer doğumsal diş eksikliklerinde olduğu gibi üst çene lateral kesici diş eksikliğinin etiolojisinde de genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (9-12). Üst çene lateral kesici diş eksikliği olan vakaların bir bölümünde yetişkin bireyler süt kaninler düşmemiş olarak yerinde görülebilirken, birçok vakada süt kanin dişi daimî kaninler mesialinden sürmüş olsa bile ergenliğin sonuna doğru kaybedilirler. Daha az sıklıkla, daimî kanin normal pozisyonunda sürerse, süt lateral diş ağızda kalabilir (10). Ortodontik tedavi ihtiyacı olan olguların tanı ve tedavi planlaması sırasında dudak ve yumuşak doku pozisyonlarındaki değişikliklerin belirlenmesi bir gerekliliktir. Çünkü bireylerin ortodontik tedavi sonrası dudak değişikliklerine burun veya çene değişikliklerinden daha fazla odaklanma eğilimi vardır (13). Ortodontik tedavi, yüzün diğer yumuşak doku özelliklerinden farklı olarak dudakların ve yumuşak dokunun pozisyonunu ve konturunu dramatik olarak değiştirme potansiyeline sahiptir (14). Yüzün yumuşak doku yapısı kadın ve erkek bireyler arasında farklılık göstermektedir. Çelikoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında Türk bireylerdeki yumuşak doku kalınlığı miktarları değerlendirilmiş ve erkeklerde yumuşak doku kalınlığının kadınlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (15).

Doğumsal diş eksikliği olan vakalar ve normal vakalar arasında yapılan yumuşak doku ölçümlerinde bireyler arasında fark olmadığını belirten araştırmalar mevcuttur (16,17). Ancak Ogaard ve Krogstad'ın çalışmasında diş eksikliği olan bireylerin alt ve üst dudak konumlarının normal bireylerle göre daha geride olduğu ancak diğer yumuşak doku özelliklerinin etkilenmediği bildirilmiştir (18). Bondarets'in çalışmasında diş eksikliği olan bireylerde ön yüz yüksekliğinde azalma olması nedeni ile hipodiverjan yüz tipi ve yaşlı yüz görünümüne sahip oldukları bildirilmiştir (19). Çoğu çalışmada premolar çekimli vakalarda üst kesici dişlerin geriye alınmasına karşı dudak cevabını ortaya koymak için belli oranlar ortaya atılmıştır. Üst çene kesici dişlerin

geriye doğru alınması ile üst dudağın en ön noktasının geriye doğru hareketi arasında oranın 1.2: 1 ila 3.2: 1 arasında değiştiği bildirilmiştir (20-22). Ricketts "ortak ortodontik problem" için tedavi edilen 1000 hastadan oluşan bir örnek grubunu gözlemlemiş ve üst dudağın kalınlığında, üst çene kesici dişlerin her 3 mm'lik geriye alınması için ortalama 1 mm'lik bir artış olduğunu bildirmiştir (23).

Ortodontik tedavi ve/veya ortodontik-cerrahi tedavi yapılacak olan hastalarda yumuşak doku yapısının değerlendirilmesi hem teşhis hem de tedavi planlamasında önemli rol oynamaktadır. Uyumlu yüz estetiği ve optimal fonksiyonel oklüzyon eldesinde hem sert doku normları hem de yumuşak doku normları dikkate alınmalıdır (24-26). Çoğu araştırmacı farklı çalışmalarda farklı etnik ve ırksal gruplar için sefalometrik normlar olduğu belirlemiş ve aralarında farklılık olduğu için birçok sefalometrik standart geliştirmiştir (27-33). Bu çalışmalar, 1 grup için normal ölçümlerin, diğer tüm ırklar veya etnik gruplar için normal sayılmaması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, her ırksal popülasyon için bireysel standart değerler geliştirmek önemlidir. Farklı ırk grupları kendi yapısal özelliklerine göre tedavi edilmelidir (30-32). Sert doku yapısının değişiminin yumuşak doku yapısına etkisinin oranı genellikle ortodontik-cerrahi tedavinin cerrahi aşamasının planlanmasında görselleştirilmiş tedavi hedefleri için hesaplanır (34). Bununla birlikte cerrahi sonuçların tahmin edilmesi için yumuşak doku yapısının karakteristiklerinin kesin analizine ihtiyaç vardır (24,32).

Bu retrospektif çalışmanın amacı iki taraflı konjenital üst çene lateral kesici diş eksikliği olan hastalarda iskeletsel sınıflar arasında yumuşak doku yapısı ve kesici diş konumlarının arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi ve konjenital diş eksikliği olan hastalar ile eksiklik olmayan normal hastalar arasında bir farklılık olup olmadığının belirlenmesidir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmada kullanılacak birey sayısının belirlenmesi için yapılan güç analizi ile %5 hata payı, 0,33 etki büyüklüğünde %80 güç düzeyine ulaşmak için en az 108 gözlem biriminin yeterli olacağı (G*Power 3.1.9.2, Duesseldorf, Almanya) belirlenmiştir. Çalışmanın materyali, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na tedavi olmak üzere başvurmuş olan 13-25 yaşları arasındaki 5850 bireyden seçilen 108 bireyin (29 erkek, yaş ortalaması 15,85±2,32 yıl; 75 kız, yaş ortalaması 15,42±3,15 yıl) başlangıç lateral sefalometrik ve panoramik radyografilerinden oluşturuldu. Radyografileri çalışmaya dâhil edilen bireylerin, çalışmaya dâhil edilme kriterleri Steiner'in tanımladığı ANB açısına göre iskeletsel Sınıf I, II ve III ve Angle Sınıflamasına göre dişsel Sınıf I, II ve III kapanış göstermesi, geçirilmiş ortodontik, ortognatik veya protetik tedavi olmamasına, kraniofasial anomalisi bulunmamasına, yüz travması hikâyesi bulunmamasına ve üst çene lateral kesici diş eksikliğinin çift taraflı olmasına dikkat edildi (35,36). Çalışmadan hariç tutulma kriterleri ise; kraniofasial deformite olması, konjenital bir anomali bulunması, yüz travması hikayesi bulunması, daha önce ortodontik, ortognatik veya protetik tedavi görmüş olması, posterior ve/veya anterior çapraz kapanış bulunması, lateral kesici diş harici başka daimî diş eksikliği bulun-

masıdır.

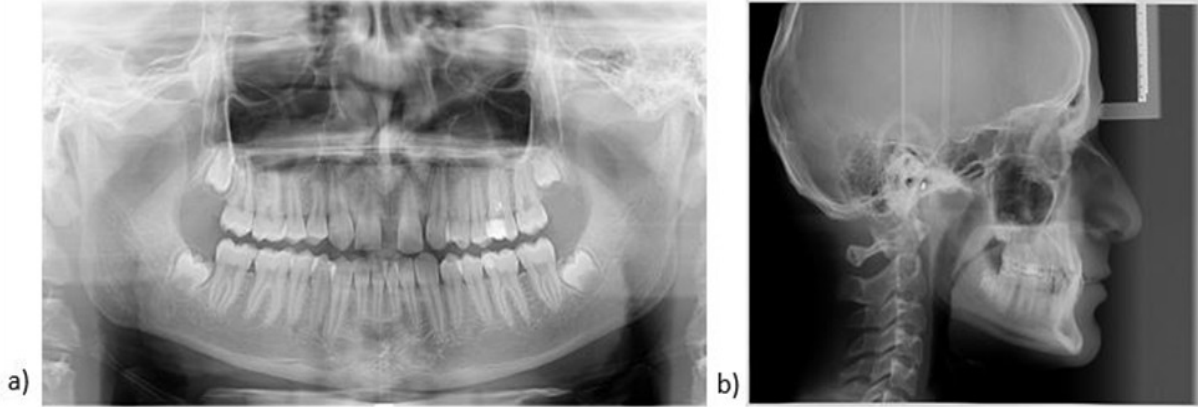
Alınan tüm sefalometrik radyografiler aynı cihazda ve aynı operatör tarafından dişler sentrik oklüzyonda, dudaklar istirahat pozisyonunda ve hasta doğal baş pozisyonunda (kişi ayakta dik durarak ufukta bir nesneye bakar gibi durduğu, dudakların istirahat konumunda olduğu tekrarlanabilir ve gerçekçi bir pozisyon) çekildi (37-41). Sert ve yumuşak doku noktalarının belirlenmesi ve ölçümler bilgisayar üzerinde Dolphin version 11.5 (Dolphin Imaging and Management Solutions, Los Angeles, California, USA) radyografik görüntü analiz programı kullanılarak yapıldı.

Hastaların konjenital lateral kesici diş eksikliğinin belirlenmesinde panoramik radyografiler kullanıldı (Şekil 1).

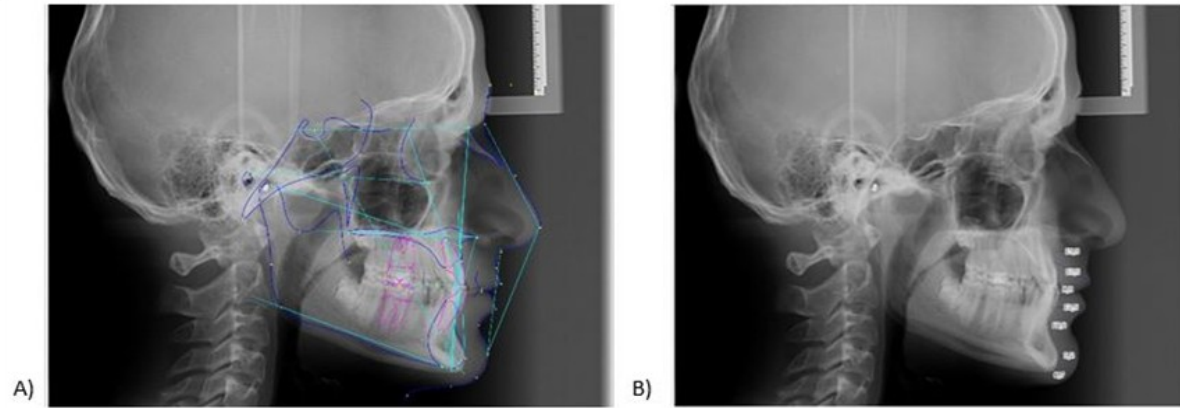
Şekil 2A ve B'de gösterilmiştir (Tablo I).

İstatistiksel Yöntem

Tüm istatistiksel analizler, bilgisayar üzerinde SPSS istatistiksel analiz programı kullanılarak gerçekleştirildi (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, Windows, sürüm 24.0). Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testi ile, Varyans homojenliği varsayımı ile Levene Testi ile incelenmiştir. ANB açısına ve konjenital lateral kesici diş eksikliği olması/olmamasına göre belirlenen tüm gruplarda, normal dağılan değişkenlerin ölçüm değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ise ortanca, %25'lik ve %75'lik değerleri hesaplandı. Gruplar arasındaki istatistiksel olarak an-



Şekil 1. Hastaların gruplara ayrılmasında kullanılan a) panoramik ve b) lateral sefalometrik radyografiler.



Şekil 2. A) Sefalometrik analizin yapıldığı görüntü. B) Yumuşak doku kalınlıkları ölçümleri lateral sefalometrik radyografi üzerinde yapılmıştır.

Konjenital lateral kesici diş eksikliği bulunan hastalar ANB açısının değerine göre kendi içerisinde iskeletsel Sınıf I ($0 < ANB < 4^\circ$) ve dişsel Sınıf I (a), iskeletsel Sınıf II ($ANB > 4^\circ$) ve dişsel Sınıf II (b), iskeletsel Sınıf III ($ANB < 0^\circ$) ve dişsel Sınıf III (c) olarak ve her grupta 26 hasta olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Konjenital lateral eksikliğinin sert ve yumuşak doku yapısını nasıl etkilediğinin belirlenmesi için iskeletsel ve dişsel Sınıf I maloklüzyona ve dâhil etme kriterlerine sahip 26 hasta kontrol grubu (d) olarak belirlenmiştir. On dört doğrusal ve on iki açısız ölçüm, sert doku ve yumuşak doku profilinin değerlendirilmesinde kullanıldı (Şekil 2). Kullanılan anatomik noktalar, açı ve uzunluk ölçümleri

lamalı olan farklılıkları saptamak için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyindeki normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak farklılık bulunan gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Post-Hoc analiz olarak Tukey testi kullanılmış ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Yumuşak doku ölçümleri ve kesici diş pozisyon ölçümleri arasındaki korelasyon ilişkisini tanımlamak için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyindeki normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon analizi ve normal dağılmayan değişkenler için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Tablo I. Kullanılan açısal ve doğrusal ölçümler

| Yapılan Ölçüm | | Tanımı |
|--------------------|------------------|---|
| A-Sn | (mm) | Sert doku A noktası ile Subnasale noktası arasındaki doğrusal mesafe |
| Prost-Ls | (mm) | Prosthion ve üst dudakın en ön noktası arasındaki doğrusal mesafe |
| U1-Sto | (mm) | Üst ve alt dudakın keşişim noktası ile üst kesici diş arasındaki doğrusal en kısa mesafe |
| Infradentale-L1 | (mm) | Infradentale noktası ile alt dudakın vermilyon sınırı arasındaki doğrusal mesafe |
| B-LabM | (mm) | Sert doku B noktası ile labiomenta sulcusun en derin noktası arasındaki doğrusal mesafe |
| Pog-Pog' | (mm) | Sert doku Pog noktası ile yumuşak doku Pog noktası arasındaki doğrusal mesafe |
| Gn-Gn' | (mm) | Sert doku Gn noktası ile yumuşak doku Gn noktası arasındaki doğrusal mesafe |
| U1/SN | (⁰) | Üst çene kesici dişin uzun ekseninin ön kafa kaidesi düzlemi ile yaptığı açı |
| U1/PP | (⁰) | Üst çene kesici dişin uzun ekseninin sella üst çene düzlemi ile yaptığı açı |
| U1-NA | (mm) | Üst çene kesici dişin kesici kenar noktasının nasion ve A noktalarından geçen doğru NA doğrusuna olan uzaklığı |
| U1/NA | (⁰) | Üst çene kesici dişin uzun eksenini ile nasion ve A noktalarından geçen NA doğrusu arasındaki açı |
| L1-APog | (mm) | Alt çene kesici dişin kesici kenar noktasının A ve Pog noktalarından geçen APog doğrusuna olan uzaklığı |
| IMPA | (⁰) | Alt çene kesici dişin uzun eksenini ile alt çene düzlemi arasında oluşan açı |
| L1-NB | (mm) | Alt çene kesici dişin kesici kenar noktasının nasion ve B noktalarından geçen doğru NB doğrusuna olan uzaklığı |
| L1/NB | (⁰) | Alt çene kesici dişin uzun eksenini ile nasion ve B noktalarından geçen NB doğrusu arasındaki açı |
| Nazolabial açı | (⁰) | Kolumella, subnasale ve üst dudakın en ön noktası arasındaki açı |
| Üst dudak-E (ÜD-E) | (mm) | Üst dudakın en ön noktasının burun ucu ve çene ucu arasından geçen E doğrusuna uzaklığı |
| Alt dudak-E (AD-E) | (mm) | Alt dudakın en ön noktasının burun ucu ve çene ucu arasından geçen E doğrusuna uzaklığı |
| SNA | (⁰) | SN düzlemi ile NA doğrusu arasındaki kraniuma doğru oluşan açı |
| SNB | (⁰) | SN düzlemi ile NB doğrusu arasındaki kraniuma doğru oluşan açı |
| ANB | (⁰) | SNA açısından SNB açısının çıkarılması ile elde edilen NA ve NB doğrusu arasındaki açı |
| NA | (mm) | Nasiondan geçen perpendiküler doğru ile A noktası arasındaki uzaklık |
| NPog | (mm) | Nasiondan geçen perpendiküler doğru ile Pog noktası arasındaki uzaklık |
| Y-Eksen Açısı | (⁰) | Sella ve gnathion noktalarını birleştiren doğrunun Frankfort Horizontal düzlemi ile keşişmesi sonucu oluşan açı |
| SN/GoGn | (⁰) | SN düzlemi ile mandibular düzlem arasındaki açı |
| SN/PP | (⁰) | SN düzlemi ile üst çene düzlemi arasındaki açı |

Metot Hatası

30 adet rastgele seçilen sefalometrik film, gözlemci içi güvenilirliğin ölçülmesi ve metot hatasının belirlenmesi amacıyla bir ay sonra aynı araştırmacı (T.O.) tarafından yeniden analiz edildi. Tekrarlayan ölçümlerin güvenilirliği normal dağılım değişkenler için Pearson Korelasyon analizi, normal dağılmayan değişkenler için Spearman Korelasyon Analizi ile incelenmiştir. Tekrarlanan ölçümler arasında anlamlılık olup olmadığı Paired t-test (eşleştirilmiş örneklem için t test) ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Radyografisi taranan 5850 bireyden bilateral lateral kesici diş eksikliği olan 108 hasta ile %1,84 oranında

görüldüğü ve bu hastaların %69'luk bir oran ile 75 bireyinin bayan olduğu belirlenmiştir. Ancak lateral sefalometrik radyografiler üzerinde yapılan ölçümlerde kız ve erkek bireyler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ölçümlerde fark bulunmadığından gruplar birleştirilmiştir. ANB açısının değerine göre oluşturulan gruplarda, konjenital maksiller lateral kesici eksikliği olan Sınıf 1 maloklüzyon grubunda ortalama ANB ölçümü $1,87 \pm 1,11^0$; Sınıf 2 maloklüzyon grubunda ortalama ANB ölçümü $5,79 \pm 1,60^0$; Sınıf 1 maloklüzyon grubunda ortalama ANB ölçümü $-2,16 \pm 1,49^0$; konjenital maksiller lateral kesici eksikliği olmayan normal Sınıf 1 maloklüzyon grubunda ortalama ANB ölçümü $2,37 \pm 1,31^0$ olarak hesaplanmıştır (Tablo II a).

Tablo II a ve b'de her gruba ait dentoalveolar ve yumu-

şak doku ölçümlerinin ortalama ve standart sapma ve gruplarda her bir ölçüm için maloklüzyon ve konjenital maksiller lateral kesici diş eksikliği farkının önemini belirten p değerleri görülmektedir. Ölçümlerin güvenilirliği için gerçekleştirilen Spearman ve Pearson korelasyon katsayısı değeri 0,949 ile 0,955 arasında bulunarak, güvenilirlik yüksek olarak değerlendirilmiştir. İlk ve tekrarlayan ölçümlerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Gruplar arası değerlendirme yapıldığında konjenital üst çene lateral kesici diş eksikliği olan gruplar ile olmayan normal grup arasında üst dudak kalınlığında (Prost-Ls) ($p=0,035$), U1-Sto ($p<0,001$), yumuşak doku çene ucu kalınlığında (Gn-Gn') ($p<0,001$), SNB açısından ($p=0,001$), ANB açısından ($p<0,001$), NA ($p=0,004$) ve NPog ($p<0,001$) uzaklıklarında, Y-ekseni açısından ($p=0,025$), üst kesici dişin NA doğrusu ile yaptığı açı ($p=0,011$) ve NA doğrusuna uzaklığında ($p=0,013$), alt kesici dişin APog doğrusuna olan uzaklığında ($p=0,015$) ve alt kesici dişin NB doğrusuna olan uzaklığında ($p=0,048$) ve NB doğrusu ile yaptığı açıda ($p=0,045$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur (Tablo II a ve b).

Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde (Tablo II a), üst dudak kalınlığının (Prosthion-Ls) lateral eksikliği olan Sınıf 2 maloklüzyon grubunda Sınıf 1 maloklüzyona grubundan daha kalın olduğu, U1-Sto arası mesafenin Sınıf 1 maloklüzyon grubunda Sınıf 2 maloklüzyon grubundan daha fazla olduğu ($p=0,011$) bulunmuştur. ANB açısı lateral eksikliği olan Sınıf 2 grubunda tüm gruplardan daha büyük bulunurken Sınıf 3 grubunda ise diğer tüm gruplardan daha küçük bulunmuştur (Tablo II a). Üst dudak kalınlığı, U1-Sto mesafesi, yumuşak doku çene ucu kalınlığı, SNB, NPog, U1-NA, U1/NA, L1-APog değerleri lateral kesici diş eksikliği olan Sınıf 3 maloklüzyon grubunda Sınıf 2 maloklüzyon grubundan daha büyük iken ANB, NA, SN-GoGn ve L1-NB mesafesi daha küçük bulunmuştur. ($p<0,05$).

Yumuşak doku değişkenleri ile kesici konumları arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirilmiş ve Tablo III'te sunulmuştur. A-Sn mesafesi ile üst dudak kalınlığı ($r=0,666$, $p<0,05$) orta derecede, U1-Sto mesafesi ($r=0,402$, $p<0,05$) orta derecede, Infradentale-L1 mesafesi ($r=0,451$, $p<0,05$) orta derecede, yumuşak doku çene ucu kalınlığı ($r=0,248$, $p<0,05$) arasında zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki olduğu belirlenmiştir. Üst dudak kalınlığı ile U1-Sto mesafesi ($r=0,764$, $p<0,05$) güçlü düzeyde, infradentale-L1 mesafesi ($r=0,466$, $p<0,05$) orta düzeyde, yumuşak doku çene ucu kalınlığı ($r=0,491$, $p<0,05$) orta düzeyde ve üst dudak-E doğrusu uzaklığı arasında ($r=0,257$, $p<0,05$) zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki olduğu belirlenmiştir. U1-Sto mesafesi ile infradental-L1 mesafesi ($r=0,327$, $p<0,05$) orta düzeyde ve yumuşak doku çene ucu kalınlığı arasında ($r=0,422$, $p<0,05$) orta düzeyde pozitif yönde ilişki olduğu belirlenmiştir. Infradentale-L1 mesafesi ile IMPA açısı arasında ($r=0,252$, $p<0,05$) zayıf, üst dudak-E doğrusu mesafesi ($r=0,353$, $p<0,05$) zayıf ve alt dudak-E doğrusu mesafesi arasında ($r=0,225$, $p<0,05$) zayıf düzeyde pozitif yönde ilişki olduğu, nazolabial açı ile arasında ise ($r=-0,226$, $p<0,05$) zayıf düzeyde negatif yönde ilişki olduğu belirlenmiştir. B-LabM mesafesi ile Pog-Pog' mesafesi arasında ($r=0,683$, $p<0,05$) güçlü, L1-NB mesafesi arasında ($r=0,243$, $p<0,05$) zayıf düzeyde pozitif yönde iliş-

ki olduğu, nazolabial açı ile arasında ($r=-0,261$, $p<0,05$) zayıf düzeyde negatif yönde ilişki olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde insanların yüz estetiği ile ilgili şikayetleri giderek arttığı için ortodontistlerin bu problemleri doğru bir şekilde tanımlayabilmek ve tedavi planı oluşturabilmesi için yumuşak dokulara ait normları bilmesi ve doğru değerlendirebilmesi bir gereklilik olmuştur. Bu nedenle lateral sefalometrik filmlerden yapılan sert doku ile ilgili detaylı analize yumuşak doku değişkenlerinin dahil edilmesi ve yumuşak doku profilinin doğru değerlendirilebilmesi için bir farklılık oluşturulmaktadır. Lateral sefalometrik filmler üzerinde yalnızca sagittal düzlemde olmak üzere yumuşak doku noktaları kolay bir şekilde görülerek belirlenebilir (40). Güngör tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde kız ve erkek bireyler arasında bir farklılık bulunmamıştır (7).

Bu çalışmada sağ ve sol taraf olmak üzere her iki üst çene lateral kesici dişin eksikliğinin görüldüğü hastalarda alt ön yüzdeki yumuşak doku kalınlığını değerlendirmeyi ve retrospektif olarak lateral sefalometrik görüntüleri kullanarak farklı maloklüzyon grupları arasındaki değerleri karşılaştırmayı amaçladık; bu değerlendirme daha önce literatürde bildirilmemiştir. Çalışma için taranan hastalardaki bilateral lateral kesici diş eksikliği görülme oranının ve cinsiyetler arası görülme sıklığının daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde olduğu görülmüştür (1,6-8). Çalışmaya dahil edilen hastaların maloklüzyon dağılımı, kronolojik yaşları ve sagittal ilişkiler üzerinde istatistiksel olarak iyi bir şekilde eşleştirilmiştir. Doğumsal lateral eksikliği olan hastalarda maloklüzyon ilişkisinin bulgulara etkisini ortadan kaldırmak için maloklüzyon gruplarında ayrı ayrı karşılaştırmalar yapılmıştır.

Sagittal iskeletsel değişkenler ve kesici diş pozisyonları değerlendirildiğinde diş eksikliği olan hastalar ile normal hasta grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bunun nedeni ise eksiklik olan hastaların maloklüzyon gruplarının farklı oluşudur. Diş eksikliği olan hastalar grup içi olarak değerlendirildiğinde SNB ve ANB açıları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Ayrıca yapılan çalışmalarda diş eksikliği olan hastaların diş boyutlarının normal bireylerin diş boyutlarından daha küçük olduğu daha önce belirtilmiştir (7,16,42). Bu dişlerin arasında daha fazla boşluklar olmasını ve kesici dişlerin daha geride konumlanmasını açıklamaktadır. Geride konumlanan dişlerin yumuşak doku yapıları üzerindeki desteği azalmakta ve doku kalınlıkları artmaktadır (21,23). Göyenc tarafından yapılan çalışmada bilateral olarak üst çene lateral kesici diş eksikliğine sahip bireylerin diş boyutları ile eksiklik olmayan normal bireylerin diş boyutlarını karşılaştırmış ve üst çene premolar dişler ile birinci molar dişlerin eksiklik olan bireylerde daha küçük olduğunu bildirmiştir (16). Dişlerin mesiodistal olarak çaplarını belirlediği ve dişlerin birbirlerine göre büyüklüklerinin değerlendirildiği analiz Bolton Analizi'dir. Ortodontik tedavi sonunda ideal bir tedavi sonucu için uygun overjet ve overbite eldesinin sağlanması için dişlerin birbirlerine göre boyutlarının belirlenerek tedavinin planlanması son derece önemlidir (43). İdeal bir tedavinin eldesi ile yumuşak dokuların görünümü de ideale yakın olacaktır.

Tablo II a. Normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri ile grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar.

| | Lateral Eksikliği Olan | | | Lateral Eksikliği Olmayan | | p | Grup içi karşılaştırmalar, p değerleri | | | | | | |
|----------------------|------------------------|---------------|---------------|---------------------------|--|-------------------|--|-------------------|-------|-------------------|-------|-------------------|--|
| | Sınıf 1 (a) | Sınıf 2 (b) | Sınıf 3 (c) | Normal (d) | | | a-b | a-c | a-d | b-c | b-d | c-d | |
| | Ort.±SS. | Ort.±SS. | Ort.±SS. | Ort.±SS. | | | | | | | | | |
| Yaş (yıl) | 15,78 ± 2,43 | 16,29 ± 3,64 | 15,56 ± 3,12 | 14,54 ± 2,26 | | 0,189 | 0,192 | 0,499 | 0,614 | 0,235 | 0,974 | 0,993 | |
| A-Sn (mm) | 16,23 ± 2,33 | 15,55 ± 1,65 | 16,15 ± 2,14 | 15,46 ± 1,78 | | 0,375 | 0,114 | 0,516 | 0,124 | 0,897 | 0,063 | 0,103 | |
| Prosthion-Is (mm) | 15,05 ± 2,82 | 13,23 ± 2,21 | 15,23 ± 1,85 | 14,01 ± 1,79 | | 0,035 | 0,021 | 0,681 | 0,003 | 0,013 | 0,990 | 0,005 | |
| Infradentale-L1 (mm) | 14,33 ± 1,82 | 15,11 ± 1,72 | 14,00 ± 1,76 | 14,93 ± 2,10 | | 0,116 | 0,246 | 0,337 | 0,279 | 0,998 | 0,054 | 0,946 | |
| Gn-Gn' (mm) | 7,31 ± 1,45 | 6,48 ± 1,74 | 7,94 ± 1,21 | 8,36 ± 1,59 | | <i>p<0,001</i> | 0,804 | 0,858 | 0,008 | 0,003 | 0,007 | 1,000 | |
| SNA (°) | 80,95 ± 3,33 | 80,43 ± 3,80 | 78,42 ± 4,09 | 80,38 ± 3,80 | | 0,084 | 0,129 | 0,057 | 0,737 | 0,798 | 0,776 | 0,111 | |
| SNB (°) | 79,13 ± 3,27 | 74,63 ± 3,88 | 80,68 ± 4,11 | 78,03 ± 3,90 | | 0,001 | 0,077 | 0,939 | 0,025 | 0,022 | 0,999 | 0,017 | |
| ANB (°) | 1,87 ± 1,11 | 5,79 ± 1,60 | -2,16 ± 1,49 | 2,37 ± 1,01 | | <i>p<0,001</i> | 0,031 | <i>p<0,001</i> | 0,045 | <i>p<0,001</i> | 0,001 | 0,001 | |
| NA (mm) | -1,16 ± 3,70 | 0,70 ± 3,51 | -2,22 ± 3,14 | 0,65 ± 3,11 | | 0,004 | 0,589 | 0,046 | 0,151 | 0,004 | 0,846 | <i>p<0,001</i> | |
| SN/GoGn (°) | 31,25 ± 6,20 | 34,97 ± 8,06 | 29,91 ± 6,46 | 34,17 ± 3,75 | | 0,047 | 0,057 | 0,321 | 0,076 | 0,029 | 0,999 | 0,024 | |
| U1/SN (°) | 101,92 ± 8,24 | 100,83 ± 6,55 | 104,00 ± 6,78 | 103,24 ± 7,10 | | 0,400 | 0,521 | 0,890 | 0,605 | 0,417 | 0,905 | 0,849 | |
| U1/PP (°) | 109,72 ± 7,84 | 108,98 ± 6,94 | 112,25 ± 5,89 | 110,42 ± 4,97 | | 0,311 | 0,612 | 0,867 | 0,335 | 0,349 | 0,997 | 0,485 | |
| U1-NA (mm) | 3,19 ± 2,55 | 3,16 ± 3,14 | 4,77 ± 2,17 | 3,44 ± 2,79 | | 0,013 | 0,491 | 0,082 | 0,661 | 0,132 | 0,734 | 0,010 | |
| U1/NA (°) | 21,30 ± 8,06 | 20,80 ± 6,58 | 25,58 ± 5,52 | 21,93 ± 5,65 | | 0,011 | 0,432 | 0,036 | 0,293 | 0,047 | 0,984 | 0,020 | |
| L1-APog (mm) | 0,88 ± 2,33 | 0,63 ± 2,90 | 2,75 ± 2,28 | 1,67 ± 2,13 | | 0,015 | 0,378 | 0,030 | 0,693 | 0,027 | 0,881 | 0,184 | |
| IMPA (°) | 88,30 ± 7,12 | 91,15 ± 9,35 | 87,00 ± 7,08 | 90,79 ± 6,82 | | 0,160 | 0,807 | 0,079 | 0,765 | 0,160 | 0,997 | 0,259 | |
| ÜD-E (mm) | -4,03 ± 2,48 | -3,79 ± 3,30 | -5,51 ± 2,90 | -3,65 ± 1,87 | | 0,051 | 0,817 | 0,065 | 0,854 | 0,146 | 1,000 | 0,139 | |

İstatistiksel Anlamlılık düzeyi: *p<0,05* olarak kabul edilmiştir.

Tablo II b. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortalanca, %25'lik ve %75'lik değerler ile grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar.

| | Lateral Eksikliği Olan | | | | | | Lateral Eksikliği Olmayan | | | | | | p | Grup içi karşılaştırmalar, p değerleri | | | | | | | |
|--------------|------------------------|--------|--------|-------------|--------|--------|---------------------------|--------|--------|------------|--------|--------|-------------------|--|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|--|--|
| | Sınıf 1 (a) | | | Sınıf 2 (b) | | | Sınıf 3 (c) | | | Normal (d) | | | | a-b | a-c | a-d | b-c | b-d | c-d | | |
| | Ortalanca | %25 | %75 | Ortalanca | %25 | %75 | Ortalanca | %25 | %75 | Ortalanca | %25 | %75 | | | | | | | | | |
| U1-Sto (mm) | 6,00 | 4,65 | 6,93 | 4,30 | 2,70 | 5,90 | 7,55 | 5,80 | 8,80 | 5,30 | 3,40 | 6,30 | <i>p<0,001</i> | 0,011 | 0,009 | 0,046 | <i>p<0,001</i> | 0,558 | 0,001 | | |
| B-1abM (mm) | 10,17 | 9,20 | 11,00 | 10,60 | 9,70 | 13,60 | 10,30 | 9,70 | 11,10 | 10,50 | 9,90 | 11,00 | 0,129 | 0,081 | 0,355 | 0,114 | 0,206 | 0,466 | 0,312 | | |
| Pog-Pog (mm) | 10,95 | 9,75 | 11,95 | 11,85 | 10,50 | 13,40 | 11,75 | 10,40 | 12,60 | 11,70 | 10,80 | 12,10 | 0,075 | 0,060 | 0,047 | 0,040 | 0,667 | 0,620 | 0,782 | | |
| NPog (mm) | -1,30 | -4,75 | 1,85 | -7,50 | -11,70 | -0,70 | 1,55 | -1,30 | 5,30 | -4,20 | -5,60 | -2,20 | <i>p<0,001</i> | 0,010 | 0,099 | 0,199 | 0,001 | 0,009 | 0,017 | | |
| Y-Axis (°) | 58,67 | 56,90 | 61,90 | 60,30 | 56,70 | 62,70 | 57,00 | 54,20 | 60,10 | 60,70 | 58,50 | 62,20 | 0,025 | 0,089 | 0,197 | 0,225 | 0,047 | 0,144 | 0,025 | | |
| SN/PP (°) | 7,90 | 5,90 | 10,30 | 9,70 | 6,60 | 10,60 | 8,00 | 5,80 | 10,60 | 7,20 | 5,40 | 9,50 | 0,606 | 0,419 | 0,918 | 0,546 | 0,304 | 0,183 | 0,694 | | |
| CoA (mm) | 78,85 | 73,90 | 82,35 | 78,70 | 77,20 | 83,80 | 76,50 | 70,50 | 82,20 | 79,54 | 74,90 | 82,60 | 0,032 | 0,365 | 0,185 | 0,889 | 0,064 | 0,264 | 0,284 | | |
| CoGn (mm) | 111,30 | 105,25 | 114,90 | 107,40 | 102,30 | 113,20 | 113,85 | 105,50 | 117,50 | 110,53 | 105,30 | 115,00 | 0,043 | 0,098 | 0,627 | 0,687 | 0,061 | 0,268 | 0,411 | | |
| L1-NB (mm) | 3,40 | 1,25 | 4,60 | 4,00 | 2,50 | 4,70 | 2,35 | 1,10 | 3,60 | 3,50 | 2,90 | 4,80 | 0,048 | 0,478 | 0,210 | 0,082 | 0,048 | 0,573 | 0,004 | | |
| L1/NB (°) | 22,55 | 15,75 | 25,00 | 22,30 | 19,30 | 27,50 | 19,85 | 16,90 | 22,30 | 22,40 | 20,30 | 26,30 | 0,045 | 0,632 | 0,256 | 0,219 | 0,090 | 0,484 | 0,015 | | |
| NIA (°) | 110,50 | 104,45 | 116,67 | 105,95 | 96,53 | 118,80 | 106,15 | 93,00 | 113,60 | 111,40 | 107,40 | 119,20 | 0,169 | 0,341 | 0,155 | 0,560 | 0,827 | 0,139 | 0,086 | | |
| AD-E (mm) | -1,75 | -3,80 | -0,35 | -1,85 | -3,30 | 0,50 | -1,80 | -3,20 | -0,30 | -2,70 | -3,90 | -1,10 | 0,035 | 0,590 | 0,888 | 0,047 | 0,527 | 0,382 | 0,636 | | |

İstatistiksel Anlamlılık düzeyi: *p<0,05* olarak kabul edilmiştir.

Tablo III. Konjenital maksiller lateral kesici diş eksikliği grubu için yumuşak dokü kalınlığı ve kesici konumlarına ait korelasyon matrisi.

| | A-Sn | Prost-Is | U1-Sto | Id-I1 | B-LabM | Pog-Pog' | Gn-Gn' | U1/SN | U1/PP | U1-NA | U1/NA | L1-APog | IMPA | L1-NB | L1/NB | NLA | ÜD-E | AD-E |
|----------|--------|----------|--------|---------|---------|----------|--------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|------|--------|------|
| A-Sn | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prost-Is | 0,666* | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| U1-Sto | 0,402* | 0,764* | 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Id-I1 | 0,451* | 0,466* | 0,327* | 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| B-LabM | 0,029 | -0,133 | -0,037 | 0,252 | 1 | | | | | | | | | | | | | |
| Pog-Pog' | 0,049 | -0,100 | 0,094 | 0,169 | 0,683* | 1 | | | | | | | | | | | | |
| Gn-Gn' | 0,248* | 0,491* | 0,422* | 0,052 | -0,143 | 0,092 | 1 | | | | | | | | | | | |
| U1/SN | 0,138 | 0,139 | 0,035 | 0,192 | 0,039 | 0,035 | 0,152 | 1 | | | | | | | | | | |
| U1/PP | 0,154 | 0,174 | 0,032 | 0,133 | 0,038 | 0,042 | 0,158 | 0,874* | 1 | | | | | | | | | |
| U1-NA | 0,025 | 0,028 | -0,139 | 0,123 | 0,082 | 0,054 | 0,040 | 0,646* | 0,552* | 1 | | | | | | | | |
| U1/NA | 0,131 | 0,147 | 0,062 | 0,107 | 0,017 | 0,020 | 0,128 | 0,845* | 0,846* | 0,806* | 1 | | | | | | | |
| L1-APog | -0,026 | 0,006 | 0,025 | -0,178 | 0,119 | 0,042 | -0,044 | 0,112 | 0,206 | 0,257* | 0,299* | 1 | | | | | | |
| IMPA | 0,222 | 0,123 | 0,084 | 0,252* | -0,006 | -0,095 | 0,089 | -0,010 | -0,037 | -0,051 | -0,072 | 0,119 | 1 | | | | | |
| L1-NB | 0,048 | -0,040 | -0,119 | -0,036 | 0,243* | 0,110 | -0,168 | -0,144 | -0,005 | -0,195 | -0,079 | 0,684* | 0,345* | 1 | | | | |
| L1/NB | 0,088 | -0,039 | 0,016 | 0,127 | 0,143 | -0,035 | -0,139 | -0,011 | 0,073 | -0,067 | -0,025 | 0,531* | 0,738* | 0,719 | 1 | | | |
| NLA | 0,079 | -0,016 | -0,014 | -0,226* | -0,261* | -0,172 | -0,114 | -0,418* | 0,224* | 0,534* | 0,301* | 0,091 | 0,050 | 0,042 | 0,097 | 1 | | |
| ÜD-E | 0,168 | 0,257* | 0,144 | 0,353* | 0,031 | -0,092 | -0,100 | -0,229* | -0,102 | -0,013 | -0,054 | 0,102 | 0,348* | 0,446* | 0,378* | 0,03 | 1 | |
| AD-E | 0,100 | 0,127 | 0,077 | 0,225* | 0,163 | -0,001 | -0,196 | -0,130 | -0,005 | -0,116 | -0,019 | 0,550* | 0,186 | 0,687* | 0,512* | 0,00 | 0,628* | 1 |

İstatistiksel anlamlılık düzeyi * p<0,05 olarak belirlenmiştir. Normal dağılım gösteren parametreler için Pearson korelasyon katsayısı ve normal dağılmayan parametreler için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Daha önce diş eksikliği ile ilgili yapılmış çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda alt ön yüz yumuşak doku kalınlıklarında farklılık olduğu ortaya konmuştur (2,4,15). Yumuşak doku çene ucu kalınlığı haricinde alt çene bölgesi yumuşak doku kalınlıklarında anlamlı bir farklılık olmadığı halde üst dudak kalınlığı ile U1-Sto mesafesinde farklılık olduğu ve bu değişkenlerin diş eksikliği olan bireylerde daha büyük olduğu görülmüştür. Çene ucu kalınlığı ile üst dudak kalınlığı arasında pozitif ve normal bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu da üst bölgeden başlayarak alt bölgeye doğru yumuşak doku kalınlıklarının birbirleriyle ilişkisi olduğunu göstermektedir. Alt ve üst kesici diş konumlarının normal bireylere göre daha geride konumlanması önceki çalışmalara benzerlik göstermektedir (16,18,33,44). IMPA açısı ile alt dudak kalınlığı arasındaki pozitif ilişki haricinde kesici dişlerin pozisyonları ile yumuşak doku kalınlıkları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu da ortodontik tedavi ile değişen alt kesici diş konumlarının yumuşak doku üzerinde az miktarda bir etkisi olduğu göstermektedir. Woodworth ve arkadaşlarının aksine diş eksikliği olan grup ile normal grup arasında nazolabial açı yönünden herhangi bir farklılık bulunmamıştır (45). Ancak bu çalışmaya benzer şekilde nazolabial açı ile üst çene kesici diş pozisyonları arasında negatif yönlü normal bir ilişki olduğu görülmüştür. Diş eksikliği olan hastalar grup içinde değerlendirildiğinde iskeletsel ve dişsel Sınıf 2 hastalarının üst dudak kalınlığı ve U1-Sto mesafesinin diğer sınıflardan farklı olarak küçük olduğu bulunmuştur. Bu durumda diş eksikliği olan bireylerde kesici dişler bir miktar önde olacak şekilde planlama yapılabilir. Diş eksikliği olan iskeletsel ve dişsel Sınıf 2 hastalarında çene ucu yumuşak doku kalınlığının belirgin şekilde daha az olduğu görülmüştür. Bu alt çenenin geride konumlanmasından kaynaklanmaktadır. Alt ve üst çene kesici diş açılarında gruplar arasında farklılık bulunmasına rağmen Qgaard ve Krogstad'tan farklı olarak dudak pozisyonlarında bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur (18).

SONUÇ

Diş eksikliği olması alt ve üst çene kesici diş konumlarını ve hastanın dik yön yüz boyutlarını etkileyerek yumuşak doku kalınlıkları ve profili üzerinde etkili olmaktadır. Üst çene lateral kesici diş eksikliği her iki çenedeki kesici dişlerin geride konumlanmasına, yüzün dik yön boyutlarının azalmasına ve sonuç olarak yumuşak doku yapılarının kalınlaşmasına neden olmaktadır. Diş eksikliği olması ve yumuşak doku kalınlıklarının ilişkileri açısından cinsiyetler arasında fark yoktur. Üst çene lateral kesici diş eksikliği üst dudak kalınlıklarını etkilerken alt dudak kalınlıkları üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Tedavi öncesinde, alt ve üst keserlerin konumu, yumuşak doku kalınlıkları ve diş eksikliği durumunu da göz önünde bulundurarak kapsamlı bir tedavi planı belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Celikoglu M, Kamak H, Yildirim H, ve ark. Investigation of the maxillary lateral incisor agenesis and associated dental anomalies in an orthodontic patient population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17:e1068.

2. Fekonja A. Hypodontia in orthodontically treated children. *Eur J Orthod* 2005; 27:457-460.
3. Kazanci F, Celikoglu M, Miloglu O, ve ark. Frequency and distribution of developmental anomalies in the permanent teeth of a Turkish orthodontic patient population. *J Dent Sci* 2011; 6:82-89.
4. McNeill RW, Joondeph DR. Congenitally absent maxillary lateral incisors: treatment planning considerations. *Angle Orthod* 1973; 43:24-29.
5. Muller T, Hill I, Petersen A, Blayney J. A survey of congenitally missing permanent teeth. *J Am Dent Assoc* 1970; 81:101-107.
6. Altug-Atac AT, Erdem D. Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 131:510-514.
7. Güngör AY. Konjenital diş eksikliğine sahip hastaların kraniofasiyal özelliklerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta 2009.
8. Celikoglu M, Kazanci F, Miloglu O, ve ark. Frequency and characteristics of tooth agenesis among an orthodontic patient population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15:e797-801.
9. Nunn J, Carter N, Gillgrass T, et al. The interdisciplinary management of hypodontia: background and role of paediatric dentistry. *Br Dent J* 2003; 194-245.
10. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Contemporary orthodontics-e-book: Elsevier Health Sciences 2014.
11. Arte S, Nieminen P, Apajalahti S, et al. Characteristics of incisor-premolar hypodontia in families. *J Dent Res* 2001; 80:1445-1450.
12. Cobourne M. Familial human hypodontia—is it all in the genes? *Br Dent J* 2007; 203:203.
13. Burcal RG, Laskin DM, Sperry TP. Recognition of profile change after simulated orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45:666-670.
14. Hodges A, Rossouw PE, Campbell PM, et al. Prediction of lip response to four first premolar extractions in white female adolescents and adults. *Angle Orthod* 2009; 79:413-421.
15. Celikoglu M, Buyuk SK, Ekizer A, et al. Assessment of the soft tissue thickness at the lower anterior face in adult patients with different skeletal vertical patterns using cone-beam computed tomography. *Angle Orthod* 2014; 85:211-217.
16. Göyüncü Y. Farklı sayıda kongenital diş eksikliğine sahip bireylerin dişsel ve iskeletsel olarak değerlendirilmesi. *Türk Ortodonti Dergisi* 1993; 6:134-140.
17. Yüksel S, Üçem T. The effect of tooth agenesis on dentofacial structures. *Eur J Orthod* 1997; 19:71-78.
18. Øgaard B, Krogstad O. Craniofacial structure and soft tissue profile in patients with severe hypodontia. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 108:472-477.
19. Bondarets N, McDonald F. Analysis of the vertical facial form in patients with severe hypodontia. *Am J Phys Anthropol* 2000; 111:177-184.
20. Diels RM, Kalra V, DeLoach Jr N, et al. Changes in soft tissue profile of African-Americans following

- extraction treatment. *Angle Orthod* 1995; 65:285-292.
21. Kusnoto J, Kusnoto H. The effect of anterior tooth retraction on lip position of orthodontically treated adult Indonesians. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120:304-307.
 22. Ramos AL, Tatsuei Sakima M, dos Santos Pinto A, et al. Upper lip changes correlated to maxillary incisor retraction—a metallic implant study. *Angle Orthod* 2005; 75:499-505.
 23. Ricketts R. Cephalometric Synthesis-An Exercise. *Am J Orthod* 1960; 46:647-73.
 24. Kamak H, Celikoglu M. Facial soft tissue thickness among skeletal malocclusions: is there a difference? *Korean J Orthod* 2012; 42:23-31.
 25. Arnett GW, Bergman RT. Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning - Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 103:299-312.
 26. Arnett GW, Bergman RT. Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning - Part II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 103:395-411.
 27. Miyajima K, Mcnamara Jr JA, Kimura T, et al. Craniofacial structure of Japanese and European-American adults with normal occlusions and well-balanced faces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110:431-438.
 28. Alcalde RE, Jinno T, Pogrel MA, Matsumura T. Cephalometric norms in Japanese adults. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56:129-134.
 29. Paek I-C, Bowman D, Klapper L. A cephalometric study of of Korean adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1989; 96:54-59.
 30. Basciftci FA, Uysal T, Buyukerkmen A. Craniofacial structure of Anatolian Turkish adults with normal occlusions and well-balanced faces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004; 125:366-372.
 31. Bacon W, Girardin P, Turlot JC. A comparison of cephalometric norms for the African Bantu and a Caucasoid population. *Eur J Orthod* 1983; 5:233-240.
 32. Nanda R, Nanda RS. Cephalometric study of the dentofacial complex of North Indians. *Angle Orthod* 1969; 39:22-28.
 33. Endo T, Ozoe R, Yoshino S, et al Hypodontia patterns and variations in craniofacial morphology in Japanese orthodontic patients. *Angle Orthod* 2006; 76:996-1003.
 34. Cha K-S. Soft-tissue thickness of South Korean adults with normal facial profiles. *Korean J Orthod* 2013; 43:178-185.
 35. Steiner CC. Cephalometrics in clinical practice. *Angle Orthod* 1959; 29:8-29.
 36. Angle EH. Treatment of Malocclusion of the Teeth: Angle's System. Greatly Enl. and Entirely Rewritten, with Six Hundred and Forty-one Illustrations. SS White Dental Manufacturing Company, New Jersey 1907.
 37. Lundström F, Lundström A. Natural head position as a basis for cephalometric analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992; 101:244-247.
 38. Uysal T, Yagci A, Basciftci FA, Sisman Y. Standards of soft tissue Arnett analysis for surgical planning in Turkish adults. *Eur J Orthod* 2009; 31:449-456.
 39. Gul Amuk N, Topsakal KG, Baser Keklikci H. Effects of Different Head Positioning Methods on Facial Soft Tissue Analysis Using Stereophotogrammetry. *J Oral Maxillofac Surg* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.02.018>.
 40. Malkoç S, Demir A, Uysal T, et al. Angular photogrammetric analysis of the soft tissue facial profile of Turkish adults. *Eur J Orthod* 2008; 31:174-179.
 41. Ghaleb N, Bouserhal J, Bassil-Nassif N. Aesthetic evaluation of profile incisor inclination. *Eur J Orthod* 2010; 33:228-235.
 42. McKeown H, Robinson D, Elcock C, et al. Tooth dimensions in hypodontia patients, their unaffected relatives and a control group measured by a new image analysis system. *Eur J Orthod* 2002; 24:131-141.
 43. Othman SA, Harradine NWT. Tooth-size discrepancy and Bolton's ratios: a literature review. *J Orthod* 2006; 33: 45-51.
 44. Endo T, Ozoe R, Kojima K, et al. Congenitally missing mandibular incisors and mandibular symphysis morphology. *Angle Orthod* 2007; 77:1079-1084.
 45. Woodworth DA, Sinclair PM, Alexander RG. Bilateral congenital absence of maxillary lateral incisors: a craniofacial and dental cast analysis. *Am J Orthod* 1985; 87:280-293.



***PAKLİTAKSEL'İN OLUŞTURDUĞU TESTİS HASARI ÜZERİNE RESVERATROL'ÜN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ**
INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF RESVERATROL ON THE TESTES DAMAGE CREATED BY PACLITAXEL

Pınar BİLGİCİ¹, Esra BALCIOĞLU¹, Birkan YAKAN¹

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Çalışmamızda kemoterapötik etkiye sahip olan Paklitaksel (PAC)'in sıçanların testisi üzerinde oluşturduğu hasarda antioksidatif etkiye sahip olan Resveratrol (RES)'ün koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmada Wistar albino türü erkek sıçanlar her grupta 10'ar hayvan olacak şekilde kontrol, PAC (10mg/kg), RES (10mg/kg) ve PAC+RES (10mg/kg+10 mg/kg) olarak 4 gruba ayrıldı. Dokuların genel yapısının değerlendirilmesi için Hematoksilin&Eozin ve apoptozisi değerlendirmek için TUNEL metodu kullanıldı. Biyokimyasal olarak testis dokusunda malondialdehide (MDA), katalaz (CAT) ve süperoksitdismutaz (SOD) değerlerine bakıldı.

Sonuç olarak, dokular histopatolojik olarak değerlendirildiğinde diğer gruplardan farklı olarak PAC grubunda epitelde düzensizlikler ve nekrotiktübüllerin sayısında artış, bağ dokusu alanlarında genişleme gözlemlendi. TUNEL yöntemi sonuçlarına göre PAC grubunda TUNEL pozitif hücre sayısı kontrol, RES ve PAC+RES gruplarıyla kıyaslandığında artış tespit edildi. Testis dokusundaki MDA, CAT ve SOD değerleri kıyaslandığında ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Sonuçta PAC birçok organı etkilediği gibi testis dokusunda da çok ciddi hasarlar oluşturmaktadır. Bu hasarı engellemek için PAC kullanımı sırasında RES'ün de kullanılması testiste koruyucu ve düzeltici olabilir.

ABSTRACT

In our study, it was investigated whether or not protective effect of the Resveratrol (RES), which has antioxidative effect in the damage on the testes of rats by Paclitaxelin (PAC), which has chemotherapeutic effect.

In the study, Wistar albino rats were divided into 4 groups as control, PAC (10 mg/kg), RES (10 mg / kg) and PAC+RES (10 mg/kg+10 mg/kg). General structure and properties determination for Hematoxylin&Eosin and apoptosise valuate was used to the TUNEL method. Malondialdehyde (MDA), catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) values were measured on the testes tissue as biochemical parameters.

As a result, histopathologically, thenumber of germinal epithelial irregularities and necrotic tubules was in creased in the PAC group, and enlargement of the connective tissue are as was observed, unlike the other groups. According to the results of the TUNEL method, the number of tunel-positive cells in the PAC group increased when compared to all other groups. When MDA, CAT and SOD values were evaluated biochemically, there was no significant difference between the groups ($p>0,05$). As a result, PAC affects many organs and causes serious damage to the testis tissue. To prevent this damage, the use of RES during the use of PAC may be protective and corrective in the testicle.

Anahtar kelimeler: Paklitaksel, Resveratrol, sıçan, testisler.

Keywords: Paclitaxel, Resveratrol, rat, testes.

*Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TLY-2016-6810 nolu proje ile desteklenmiş olup, 10-13.05.2018 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 14.Ulusal Histoloji ve Embriyoloji kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Makale Geliş Tarihi : 11.06.2018
Makale Kabul Tarihi: 15.08.2019

Corresponding Author: Pınar BİLGİCİ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
e-mail: pinar.cnsbilgici@gmail.com

GİRİŞ

PAC meme, ovaryum, akciğer, baş-boyun ve özofagus kanserleri gibi epiteliyal orjinli kanserlerin tedavisinde kullanılan taksan grubu bir kemoterapotik ajandır. PAC anti-tümör özelliğini mikrotübüller üzerinden göstermektedir. Aynı zamanda, apoptozis işlemini bloke eden bcl-2 adında bir proteine de bağlanmaktadır. Bu nedenle PAC, bölünen hücrelerin ortadan kaldırılması üzerinde çift yönlü bir rol üstlenmektedir (1-4). Antioksidanlar lipid peroksidasyonunu engellemeleri yanında protein, nükleik asitler ve karbonhidratların litik enzimlerden korunmasını sağlarlar (5).

RES; travmatik zedelenme, UV ışığına maruz bırakılma ya da mantar enfeksiyonuna yanıt olarak bazı bitkiler tarafından sentezlenen non-flavonoid yapıda polifenolik bir fitoaleksindir (6,7). RES'ün germ hücreleri ve spermatozonlar üzerinde doz değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada RES'ün lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterdiği ve semenin kriyopreservasyonu ya da İn Vitro Fertilizasyon ve İntra Sitolazmik Sperm Enjeksiyonu (mikroenjeksiyon) gibi mekanik teknikler için spermleri reaktif oksijen türevlerinin saldırılarına karşı daha iyi koruyabilen özelliği sebebiyle yeni sperm kültür medyumlarına eklenmesinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı yeni tedavi yöntemlerinden yola çıkarak, kemoterapotik bir ilaç olarak kullanılan PAC'in testis üzerinde oluşturması muhtemel hasarlarının RES kullanarak ne kadar önlenilebileceğini araştırmaktır.

Tablo I:JohnsenTestiküler Biyopsi Skorlaması (JTBS)

| Skor | Histolojik Bulgular | Skor | Histolojik Bulgular |
|------|--|------|--|
| 1 | Tübüler kesitte hiçbir hücre yoktur. | 6 | Az sayıda (5/ tübül) spermatid mevcuttur. |
| 2 | Sadece sertoli hücreleri vardır. | 7 | Farklanma işareti olmaksızın fazla sayıda spermatid vardır. |
| 3 | Germ hücreleri olarak sadece spermatogonyumlar vardır. | 8 | Olgun spermatozoa olmaksızın geç spermatidler mevcuttur. |
| 4 | Az sayıda (5/ tübül) spermatosit vardır. | 9 | Az sayıda (5/ tübül) spermatozoa vardır. |
| 5 | Fazla sayıda spermatosit mevcuttur. | 10 | Fazla sayıda spermatozoanın görüldüğü tam spermatogenez mevcuttur. |

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, her grupta 10 adet olacak şekilde Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde (DEKAM) yetiştirilen ortalama 60 günlük Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanılmıştır. Grup 1'e (kontrol grubu) 4 hafta boyunca her gün serum fizyolojik i.p. olarak verildi. Grup 2'ye haftada 1 gün PAC (10 mg/kg) tek doz i.p. olarak 4 hafta boyunca (toplam 4 doz) uygulandı. Grup 3'e deneyin başlangıcından itibaren 4 hafta boyunca her gün RES (10mg/kg) i.p. olarak yapıldı. Grup 4'e ise deneyin başlangıcından itibaren haftanın 7 günü RES (10mg/kg) ve 7. gün PAC (10mg/kg) i.p. olarak 4 hafta boyunca yapıldı (9).

Dekapitasyon işleminden sonra alınan testis dokusuna rutin histolojik doku takibi yöntemi uygulandı. Dokuların genel yapı ve özelliklerinin belirlenmesi için Hematoksilin&Eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikros-

kobu (OLYMPUS BX51) altında incelendi. Biyokimyasal parametre olarak testis dokusunda malondialdehide (MDA), katalaz (CAT) ve süperoksitdismutaz (SOD) değerlerine bakıldı.

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurul Başkanlığının 02 sayılı toplantı ve 16/044 numaralı Etik Kurul onayı doğrultusunda yapıldı ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Komisyonu tarafından (TYL-2016-6810) desteklendi.

JohnsenTestiküler Biyopsi Skoru (JTBS)

Bu skorlamaya göre, hasarlanmaya neden olan herhangi bir olay sonrasında, seminifer tübülün içindeki hücrelerin dağılımı belli bir sıra takip ederek progresif bir şekilde kaybolur. Dolayısıyla seminifer tübüllerdeki hasarlanmanın derecesinin değerlendirilmesinde JTBS kullanıldı (Tablo I). Histolojik incelemelerin sonuçları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalında bulunan iki uzman histolog tarafından yapıldı. Her gruptan rastgele seçilmiş 10 farklı preparattan 20'er farklı tübül 20'lik objektifle iki kör gözlemci tarafından incelendi. Her grup için ayrı ayrı 100 adet tübül Tablo I de belirtilen kriterlere göre değerlendirildi.

TUNEL Yöntemi

Parafin bloklardan 4-5 µm'lik kesitler polilizin kaplı lamlara alındı. Apoptoz pozitif hücrelerin belirlenmesi için InSitu Cell DeathDetection Kit, Fluorescein,

(Cat:11684795910) kullanıldı. Hazırlanan lamlar standart histolojik yöntemler kullanılarak ksilol ile parafini uzaklaştırıldı ve dereceli alkol serilerinden geçirilip preparatlar distile su ile 3 defa ikişer dakika yıkandı. PBS ile iki defa 5 er dakika yıkama işlemi gerçekleştirildi. 10 dakika asit alkolde -20 °C de bekletildi. Tekrardan iki defa PBS de 5 er dakika yıkandı. Equabritionbuffer solüsyonundan damlattıktan sonra karanlık ortamda 5 dakika bekletildi. Önceden hazırlanan ReaksiyonBuffer-TDT enzim solüsyonu dokular üzerine damlatılarak karanlık tank içerisinde 37 °C de etüvde 1 saat bekletildi. Daha sonra preparatlar üzerine stop buffer damlatılarak tekrardan 37 °C de 10 dakika etüvde muamele edildi. Etüvden çıkan doku örnekleri 2 defa 5 er dakika PBS de yıkandı. Önceden hazırlanan bloking solüsyonu preparatlar üzerine damlatıp 20 dakika oda sıcaklığında daha sonra 10 dakika etüvde bekletildi. Etüvden alınan

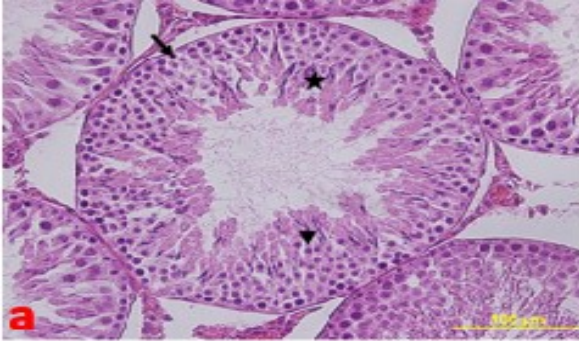
dokular tekrardan iki defa 5 er dakika PBS ile yıkandı ve 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) ile zıt boyama yapılan dokular Olympus BX51 floresan mikroskopta 450-500 nm dalga boyunda 40X büyütmede görüntüledi. Enine kesilmiş testis dokularındaki immunreaktif hücrelerin sayısı özel bir oküler yardımıyla her örneğin en az beş bölümden 4 ila 5 alandan (1x1mm) gözlem yapılarak elde edildi.

Malondialdehit, Süperoksitdismütaz ve Katalazaktivite tayini

Deney sonunda -80°C derecede saklanan doku örnekleri oda ısısında bir süre bekletildikten sonra PBS içinde homojenize edildi. Daha sonra soğutmalı santrifüjde +4 derecede 12000 rpm de 30 dakika santrifüj edildi ve süpernatantları alındı. Alınan süpernatantlara aktif diagnostik laboratuvarından temin edilen MDA kiti (RatMDA ELISA Kit. 96 platesenredbio Seri:201-11-0157), SOD kiti (RatSOD ELISA Kit. 96 platesenredbio Seri:201-11-0169) ve CAT kiti (RATMDA ve RatCATELISA Kit. 96 platesenredbio Seri:201-11-5106) uygulanarak Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda analizleri yapıldı. Doku örneklerinin sonuçları nmol/mg protein olarak, serum örneklerinin sonuçları ise, nmol/ml olarak verildi.

İstatistiksel analiz

Tüm analizlerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 22 paketdeneme programı kullanıldı. Veriler ortalama ±standart hata olarak gösterildi. Grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ile test edildi. Normal dağılım gösterdiği belirlenen değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (Anova), Gruplar arasındaki farklılığın önem kontrolü ise Tukey testi ile yapıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



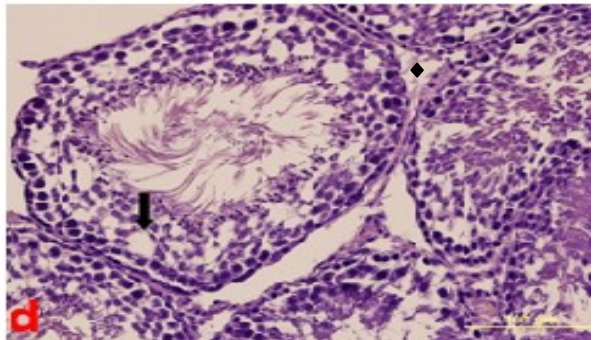
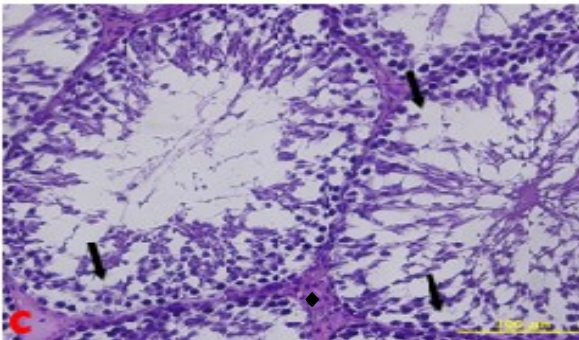
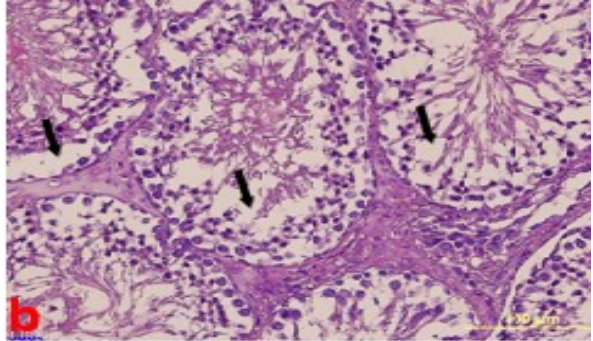
BULGULAR

Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubuna ait testis dokusu tunika albuginea adı verilen sıkı bağ dokudan yapılmış bir kapsül ile çevrilmiş durumdaydı. Bu katman organın içine doğru septula testis adı verilen bağ dokusu bölmeleri göndererek intertisyel alanları meydana getirmişti. Seminifer tübülepitelinin çoğunluğunu oluşturacak şekilde değişik gelişim aşamalarında spermatogenik hücreler ve sertoli hücreleri gözlenmekteydi (Şekil I). PAC grubuna ait testis dokusu kontrol grubuna benzer olarak dıştan kalın bir bağ dokusu olan tunika albuginea ile çevrilmişti. Geniş intertisyel bağ dokusunun çevrelediği seminifer tübül yapılarında da belirgin düzensizlikler, tübüller çevreleyen bazal membran yapısında yer yer incelme alanları ve kıvrımlar gözlendi (Şekil I). Seminifer tübülü oluşturan spermatogenik hücre serisinde intersellüler boşluklar ve bazalden apikale doğru dizilim gösteren hücre serilerinde kayıplar izlendi. PAC grubunda nekrotik seminifer tübül yapılarına rastlandı (Şekil I). PAC+RES' ün birlikte verildiği gruplarda testis dokusu histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, diğer gruplarla benzer olarak kalın bir bağ dokusu olan tunika albuginea ile çevrilmişti. İntertisyel alandaki bağ dokusu bölmeleri PAC grubundakine göre incelmış olarak belirlendi. Bazal membran yapısındaki incelme bölgeleri ve kıvrımlar gözlenmedi (Şekil I). RES grubuna ait testis dokusu da kontrol grubunda olduğu gibi dıştan kalın bir bağ dokusu olan tunika albuginea ile çevrilmiş durumdaydı. Seminifer tübüller etrafındaki bağ dokusu alanlarında genişlemeler ve düzensizlikler gözlendi (Şekil I).

TUNEL Analiz Sonuçları

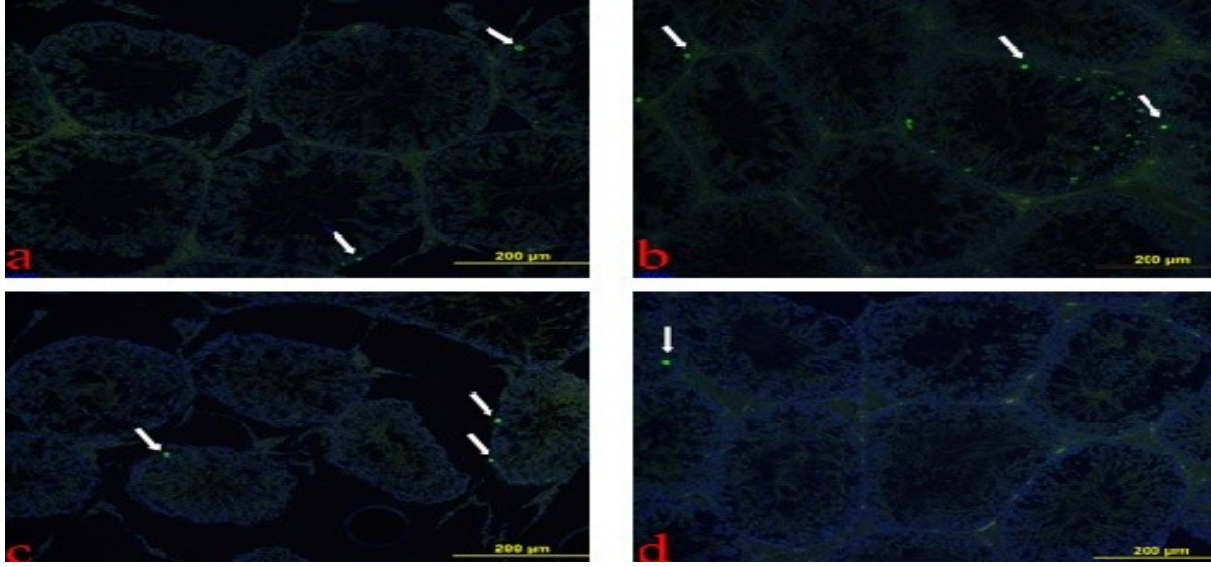
Apoptotik hücreler genellikle spermatogenetik seriye ait hücrelerde belirlendi. Kontrol, RES ve PAC+RES gruplarında apoptotik hücreler sıklıkla



Şekil I: Kontrol (a), PAC (b), PAC+RES (c) ve RES (d). Seminifer tübüllerdeki hücre kayıpları (ok), intertisyel bağ dokusu alanları (elmas başı), Spermatid (ok başı) ve spermatogenik seri (yıldız), H&E, 40X.

spermatogonyum ve primer spermatosit hizasında gözlenirken, PAC grubunda seminifer tübül lümenini çevreleyen hücre serisinin tamamında gözlemlendi (Şekil II).

Seminifer tübüllerdeki germinalepitelin değerlendirildiği JTBS sonuçlarına göre kontrol, PAC, RES ve PAC+RES grupları için elde edilen veriler istatistiksel olarak de-



Şekil II: Kontrol (a), PAC(b), PAC+RES (c) ve RES(d).Apoptotik pozitif hücreler (ok), TUNEL metodu, 20X.

Apoptotik hücre sayımı sonuçlarına göre kontrol grubu, PAC+RES grubu ve RES grubu arasında anlamlı fark olmamasına rağmen ($p>0,05$), PAC uygulanan gruptaki apoptotik hücre sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,05$) (Tablo II).

Biyokimyasal Bulgular

Tablo II: Apoptotik Hücre Sayım Sonuçları.

| | Kontrol grubu | RES grubu | PAC grubu | PAC+RES grubu | p değeri |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| TUNEL pozitif hücre sayısı | 0,22±0,57 ^a | 0,80±1,26 ^a | 1,55±2,73 ^b | 1,71±2,68 ^b | 0,001 |

Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. ^{a,b} : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Elde edilen testis dokusunda MDA, CAT ve SOD enzim aktiviteleri biyokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Tablo III'de görüldüğü gibi elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık be-

TARTIŞMA

Erkek infertilitesi ve sterilitesi kemoterapötik ilaçların üreme sisteminde ortaya çıkardığı olumsuz sonuçlardan birisidir. Testisteki Leydig ve Sertoli hücreleri kısmen

Tablo III: Doku örneklerinde ortalama CAT, SOD ve MDA ölçüm sonuçları

| | n | Kontrol grubu | RES grubu | PAC grubu | PAC+RES grubu | p değeri |
|------------|----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| CAT | 10 | 4,22±0,62 ^a | 4,43±1,61 ^a | 4,40±1,29 ^a | 5,73±4,39 ^a | 0,59 |
| MDA | 10 | 0,18±0,06 ^a | 0,20±0,06 ^a | 0,16±0,09 ^a | 0,30±0,41 ^a | 0,53 |
| SOD | 10 | 0,32±0,07 ^a | 0,30±0,12 ^a | 0,33±0,06 ^a | 0,45±0,43 ^a | 0,57 |

Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. ^{a,b} : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

lirilenmemiştir ($p>0,05$).

Johnsen Testiküler Biyopsi Skoru (JTBS) Sonuçları

kemoterapötik ilaçlara dirençli iken, spermatojenik hücreler bu ilaçlara duyarlılık göstermektedir. Yapılan

Tablo IV: Johnsen Testiküler Biyopsi Sonuçları (JTBS).

| | Kontrol grubu | RES grubu | PAC grubu | PAC+RES grubu | p değeri |
|------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| | n=10 | n=10 | n=10 | n=10 | |
| JTBS | 9.16 ±0.80 ^a | 8.85±0.84 ^a | 6.26±1,24 ^b | 6.93±1.09 ^b | 0.001 |

Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. ^{a,b} : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

çalışmalarda kemoterapötiklerin genellikle oksidatif stresle ilişkili veya ilişkisiz DNA hasarı oluşturma mekanizmasıyla, erkek üreme sisteminde yan etkilere sebep olduğu ve dolayısıyla da farklı yapıdaki birçok antioksidan maddenin bu kemoterapötikler üzerinde koruyucu rollere sahip olduğu bildirilmektedir (9-13).

Bizim çalışmamızda da, kemoterapötik bir ajan olan PAC uygulanan grupta testisin seminifer tübüllümenine yakın alanlarda intersellüler boşluklar ve yer yer hücre kayıpları izlendi. Bazı seminifer tübüllerde nekroz, aynı zamanda tübüllerin kontürlerinde ve germinal epitelinde düzensizlikler olarak gözlemlendi. Sadece PAC uygulanan sıçanların testis dokularında germinal epitelde vakuol oluşumu ve spermatojenik hücrelerde dejeneratif değişiklikler tespit edildi.

Aynı zamanda tek doz PAC (10 mg/kg) uygulaması, sıçan testislerinde önemli ölçüde hasar oluşturdu. Bu hasar çoğunlukla spermatojenik seri hücrelerinde dağılım şeklinde gözlemlendi. TUNEL yöntemi ile apoptotik hücre sayımı sonuçlarına göre kontrol grubu, PAC+RES grubu ve RES grubu arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, PAC uygulanan gruptaki apoptotik hücre sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi (Tablo III). PAC' in seminifer tübül epitelinde meydana getirdiği hasarın antioksidan etkinliği olan RES tarafından azaltıldığı tespit edildi. Bizim elde ettiğimiz deney sonuçları benzer çalışmalarda sıçan testis dokusunda PAC'in oluşturduğu hasar ile paralellik göstermektedir. Dygai ve ark. PAC uyguladıkları sıçan testis dokularında kontrol grubu ile kıyasladıklarında spermatogonyum sayılarının azaldığını ve Sertoli hücre sayısının artış gösterdiğini ve total sperm sayısının PAC uygulanan deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığını göstermişlerdir (14).

RES'in antioksidan aktiviteye sahip olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır. RES, hücre membranlarını koruyarak yaşayan hücrelerde oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmaktadır (15-18). Zhao Y. ve ark. yaptıkları bir çalışmada antioksidan olarak RES verilen diyabetik sıçanlar ile diyabetik kontrol grubunun testis dokularını TUNEL metodu ile karşılaştırıldığında apoptotik hücre sayısının RES verilen diyabetik sıçanlarda azaldığını göstermiştir (19).

Eleawa ve ark. Cisplatin toksisitesi ile testis dokusunda oluşturdukları hasarın RES ile engellenmesini inceledikleri bir çalışmada Cisplatin ve RES'in birlikte uygulandığında sperm parametrelerinde artış, seminifer tübül epitelinde cisplatin grubuna göre düzelmeler saptamışlardır (20). Mendes ve ark. varikoselolgulü sıçan testis dokularına RES uygulayarak sperm motilitesinde artış, TUNEL pozitif hücre sayısında azalma belirlemişlerdir (21).

Bizim yaptığımız çalışmada da PAC ile oluşturulan hasarı engellemek için deney gruplarına 10 mg/kg RES uy-

gulandı. PAC ile birlikte RES uygulanan sıçanların testis dokularındaki seminifer tübüllerin, PAC uygulanan gruba kıyasla kısmen normal morfolojiye sahip olduğu gözlemlendi. İnterstisyel alandaki Leydig hücrelerinde sayıca artış ve morfolojik olarak düzelme işaretleri saptandı. Tubuli seminiferi kontorti kesitleri normale oldukça yakındı ve Sertoli hücrelerinde düzelme belirgin olarak izlendi. Bazal membran ve spermatojenik seri hücrelerinin de normale yakın olduğu tespit edildi. JTBS skorlamasına göre PAC ile RES verilen grupta sadece PAC verilen gruba göre düzelme olduğu gözlemlendi ve RES uygulamasının seminifer tübüllerde istatistiksel olarak anlamlı bir koruma sağladığı tespit edildi. Ayrıca PAC uygulanan gruptaki apoptotik pozitif hücre sayısı RES ve PAC'in birlikte uygulandığı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (Tablo III).

Bu çalışma sonuçları göstermiştir ki PAC birçok organı etkilediği gibi testis dokusunda da çok ciddi histopatolojik hasarlar oluşturmaktadır. Bu hasarı engellemek için koruyucu amaçlı olarak verilen RES'in testiste koruyucu ve düzeltici olabileceği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu çalışma doğrultusunda RES'in kemoterapötik ajanlarla birlikte uygulanması halinde testis hasarını azaltabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Singla A, Garg A, Aggarwal D. Paclitaxel and its formulations. International Journal of Pharmaceutics 2001; 179-192.
2. Terwogt JMM, Nuijen B, Huinink T, et al. Alternative formulation of paclitaxel. Cancer Treatment Reviews 1997; 87-95.
3. Adams JD, Flora K, Goldspiel BR, et al. Taxol: a history of pharmaceutical development and current pharmaceutical concerns. J. Nat. Cancer Inst. Monogr 1993; 141-147.
4. Lee WL, Shiao JY, Shyur LF. Taxol, camptothecin and beyond for cancer therapy. Advances in Botanical Research 2012; 62.
5. Jiang H, Zhang L, Kuo J, et al. Resveratrol induced apoptotic death in human U251 glioma cells. Mol. Cancer Ther 2005; 4:554-561.
6. Fremont L. Biological effects of resveratrol. Life Sci 2000; 66: 663-673.
7. Gerogiannaki-Christopoulou M, Athanasopoulos P, Kyriakidis N, et al. Trans-resveratrol in wines from the major greek red and white grape varieties. Food Control 2006; 17 :700-706.
8. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. The Lancet 2003; 341 :1103-1104.
9. Masayuki F, Noriko Y, BaoTing Z. Resveratrol

- attenuat estheanticancerefficacy of paclitaxel in human breast cancer cells in vitro and in vivo. *European Journal Of Cancer* 2010; 46:1882-1891.
10. Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275- 218.
 11. Demirci U, Benekli M, Büyükberber S, ve ark. Late side effects of cancer therapy. *Int J Hematol Oncol* 2010;4: 250-261.
 12. Ragheb AM, Sabanegh ES. Male fertility-implications of anticancer treatment and strategies to mitigate gonadotoxicity. *Anticancer Agents Med Chem* 2010; 10:92-102.
 13. Schrader M, Müller M, Straub B, et al. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic, basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol* 2001;15: 611-617.
 14. Meistrich ML. Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 2: 261-266.
 15. Dygai AM, Chikoskii AV, Zhdanov GN, et al. Responses of spermatogenous tissue and mechanisms of their development. Upon Cytostatic Exposure 2015; 159:743-746.
 16. Hattori R, Otani H, Maulik N, et. al. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:1988-1995.
 17. Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275- 218.
 18. Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, et al. Testicular function following chemo-radiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 2-6.
 19. Zhao Y, Song W, Wang Z, et. al. Resveratrol attenuates testicular apoptosis in type 1 diabetic mice: Role of Akt-mediated Nrf2 activation and p62-dependent Keap1 degradation. *Redox Biology* 2018; 14: 609-617.
 20. Eleawa SM, Alkhateeb MA, Alhashem FH, et al. Resveratrol reverses cadmium chloride induced testicular damage and subfertility by down regulating p53 and Bax and upregulating gonadotropins and Bcl-2 gene expression. *The Journal of Reproduction and Development* 2014; 60:115-127.
 21. Mendes TB, Paccola CC, Oliveira Neves FM, et al. Resveratrol improves reproductive parameters of adult rats varicocele in peripuberty. *Society for Reproduction and Fertility* 2016; 152:23-35.



***GEBELERİN UYKU ÖZELLİKLERİNİN PRENATAL BAĞLANMA İLE İLİŞKİSİ
RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP CHARACTERISTICS AND PRENATAL ATTACHMENT IN PREGNANCY**

Gülçin NACAR¹, Sermin TİMUR TAŞHAN¹

¹İnönü Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Doğum, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

ÖZ

Araştırma gebelerin uyku özelliklerinin prenatal bağlanma ile ilişkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırma ilişki arayıcı tanımlayıcı olarak planlanmıştır. Araştırma, Aralık 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında Türkiye'nin doğusundaki bir devlet hastanesinde yürütülmüştür. Araştırmanın örneklemini, güç analizine göre 0,05 etki büyüklüğünde ve %5 yanlıgı düzeyi ile belirlenen %95 güven aralığında %98 oranla evreni temsil gücüne sahip 977 gebe oluşturmuştur. Verilerin elde edilmesinde "Katılımcı Bilgi Formu", "Kadın Sağlığı İnisyatifi Uykusuzluk Ölçeği (KSİÜÖ)" ve "Prenatal Bağlanma Envanteri (PBE)" kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede; yüzde, ortalama, standart sapma, bağımsız gruplarda t testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA), bonferoni ve lojistik regresyon analizleri kullanılmıştır. Araştırmada gebelerin %66,7'sinin uykusuzluk problemi olduğu, %52,4'ünün 7 saatten az uyuduğu, % 85,4'ünün gebelik dönemindeki uyku alışkanlığında değişiklik olduğu bulunmuştur. Araştırmada öğrenim durumunun, bebeğin cinsiyetinin, gebelik trimesterinin uykusuzluk için önemli yordayıcılar olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Gebelerin uyku süresi azaldıkça prenatal bağlanma düzeylerinin arttığı görülmüştür (p: 0.022). Gebelikte uyku süresi ile prenatal bağlanma birlikte değerlendirilmeli ve anne, bebek sağlığı için gerekli önlemler alınmalıdır.

ABSTRACT

The study has been conducted to determine the relationship between sleep characteristics and prenatal attachment of pregnant women. The research was planned as a descriptive and relation-seeking study. The study was conducted between December 2016 and June 2017 in a state hospital in the eastern part of Turkey. The study sample was comprised of 977 pregnant women according to the power analysis, who were in a 95% confidence interval, (which was determined with a 5% level of significance), who represented the population with the level of 98%, and whose effect size was 0.05. The Information Form, the Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale and the Prenatal Attachment Inventory were used for data collection. For statistical evaluation, percentage distributions, arithmetic means, standard deviations, independent t-test, one-way analysis of variance (ANOVA), bonferoni and logistic regression analysis were used. It was found that 66.7% of the pregnant women had insomnia problem, 52.4% of them slept each day fewer than 7 hours, 86.7% of them reported that they had experienced a change in their sleep patterns in pregnancy. In the study, it was determined that education status, gender of the baby were important predictors of insomnia (p<0.05). It was observed that the prenatal attachment level increased as the duration of sleep decreased (p: 0.022). Sleep duration and prenatal attachment should be evaluated together in pregnancy and necessary precautions for maternal and infant health should be taken.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Prenatal Bağlanma, Uyku, Uykusuzluk

Keywords: Insomnia, Pregnancy, Prenatal Attachment, Sleep

*Çalışma 5.Ululararası 16. Ulusal Hemşirelik Kongresi (4-9 Kasım 2017)'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur. -Araştırmanın tüm giderleri araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

Corresponding Author: Arş.Gör. Gülçin NACAR, İnönü Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Doğum, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 44280, Malatya,
E-mail: gulcin.nacar@gmail.com
Orcid ID: http://orcid.org/0000-0003-1427-9922
Orcid ID: http://orcid.org/0000-0003-3421-0084

Makale Geliş Tarihi : 02.04.2019
Makale Kabul Tarihi: 04.12.2019

GİRİŞ

Gebelik dönemi bir dizi hormonal, fiziksel ve psikolojik değişikliklerle karakterize, gebe ve ailesi için ciddi biyo-psikososyal adaptasyon gerektiren bir yaşam dönemidir. Gebelikte meydana gelen psikolojik ve fiziksel faktörler uyku bozukluklarına neden olabilmektedir (1). Amerika Ulusal Uyku Derneğinin (National Sleep Foundation) verilerine göre gebelerin %79,0' u uyku problemi yaşamaktadır (2). Ülkemizde yapılan çalışmalar ise gebelerin %39-86' sının uyku problemi yaşadığını göstermiştir (3-5).

Uyku sorunları kısa ya da uzun vadede anne ve bebek sağlığı için risk oluşturabilmektedir. Yapılan çalışmalar uyku bozukluklarının yorgunluk, yaşam kalitesinin düşmesi, kazalar, intrauterin gelişme geriliği, preterm eylem, uzamış doğum eylemi, düşük doğum ağırlıklı bebek, sezaryen doğum oranında artış, gebelik döneminde ve sonrasında depresyon, gestasyonel diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, preeklamsi ve eklamsi, aile ve sosyal ilişkilerde bozulma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6-11).

Gebelikte anne ve doğmamış bebeği arasında gelişen eşsiz ilişkiye prenatal bağlanma denmektedir. Gebelik ilerledikçe kadın, fetüsü kendinden farklı, yeni bir birey gibi algılamakta ve fetüs hem kadının bir parçası hem de bağımsız bir birey olarak sevilir hale gelmektedir (12). Gebelik sürecinde gebe ve fetüs arasındaki bağlanma bebekle kurulan ilk önemli ilişkidir ve doğum sonrasında anne-çocuk arasındaki ilişkide belirleyici olmaktadır (13).

Yapılan çalışmalar prenatal bağlanmanın; yaş, eğitim, annenin çalışma durumu, gelir düzeyi, gebelik sayısı, çocuk sayısı, daha önceki gebelik kaybı, evlilik süresi, evlilik ilişkisi, gebeliğin istenme ve planlanma durumu, bebeğin cinsiyeti, gestasyonel yaş, sağlık kontrollerine gitme durumu, sosyal destek ve gebenin depresif duyu durumundan etkilendiğini göstermiştir (14-17). Sağlıklı bir prenatal bağlanma annenin biyo-psiko-sosyal iyilik hali ile ilişkilidir (12). Gebelikteki uyku problemleri de biyo-psiko-sosyal iyilik halini etkileyen önemli bir diğer faktördür (18,19). Bu ilişki uykusuzluk ile prenatal bağlanma arasında da bağ olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu iki kavramın ilişkisini ortaya çıkaracak literatür bulunmamaktadır. Bu nedenle bu araştırma iki kavram arasındaki ilişkiyi ortaya çıkararak anne ve bebek bağlanma probleminin çözümünde yol gösterici olacaktır. Bu çalışmanın amacı, gebelikteki uyku sorununun prenatal bağlanma üzerine etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı tipte olan araştırma, ülkenin doğusundaki bir devlet hastanesinin gebe polikliniğine başvuran gebeler ile Aralık 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırmanın evrenini, araştırmanın yapıldığı tarihlerde ilgili hastanenin gebe polikliniklerine başvuran 10.036 gebe oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemini, yapılan güç analizine göre 0.05 etki büyüklüğünde ve %5 yanılı düzeyi ile belirlenen %95 güven aralığında %98 oranla evreni temsil gücüne sahip 977 gebe oluşturmuştur.

Araştırmada gebe polikliniğine başvuran ve araştırmaya alınma kriterlerini uyan gebeler, evrenden olasılıksız rastlantısal örnekleme yöntemi ile örnekleme sayısına ulaşıncaya kadar araştırmaya alınmaya devam edilmiş-

tir.

Araştırmaya alınma kriterleri;

- 18-35 yaş arasında olma,
- Tekil ve sağlıklı gebeliğe sahip olma,
- Gebeliği 20. haftadan büyük olma,
- Spontan (kendiliğinden) gebe kalmış olma,
- Gebeliğinde herhangi bir risk faktörü (preeklamsi, gestasyonel diyabet intrauterin gelişme geriliği vb.) taşımama,
- Herhangi bir sistemik (Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar vb.), ve psikiyatrik hastalığı bulunmamadır.

Veriler, araştırma kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden gebelerden hafta içi Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günlerinde toplanmıştır. Gebelerin dik-katlerinin dağılmaması için anket formları muayene sonrası, yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Veriler gebelerin kendilerini güvende hissetmeleri ve sorulara rahat cevap verebilmeleri için poliklinikte bulunan aile planlaması odasında toplanmıştır.

Verilerin toplanmasında, araştırmacı tarafından literatürden yararlanılarak oluşturulan "Katılımcı Tanıtım Formu" (2, 5, 12, 14, 17), "Kadın Sağlığı İnisiyatifi Uykusuzluk Ölçeği (KSİUÖ)" ve "Prenatal Bağlanma Envanteri (PBE)" kullanılmıştır. Formların anlaşılabilirliğini değerlendirmek üzere 10 gebe üzerinde ön uygulama yapılmıştır. Ön uygulama sonrası katılımcı tanıtım formunda değişiklik yapılmamıştır.

Katılımcı Tanıtım Formu

Araştırmacı tarafından literatürden yararlanılarak geliştirilen bu form gebelerin sosyo-demografik özellikleri (yaş, eğitim düzeyi, gelir düzeyi, meslek, evlilik süresi), obstetrik özellikleri (gebelik sayısı, gebelik haftası), uyku alışkanlıkları (ortalama uyku süresi, gebelikten önceki uyku ile şimdiki uyku arasındaki fark, uykusuzluk problemlerine neden olan rahatsızlıklar) ve gebeliğe ilişkin özelliklerini içeren (gebeliğin planlanma durumu, gebelik kaybı, bebeğin cinsiyeti, sağlık kontrollerine düzenli gitme, gebelikte sigara kullanma durumu) sorularından oluşmaktadır.

Kadın Sağlığı İnisiyatifi Uykusuzluk Ölçeği (KSİUÖ)

Levine ve ark. (2003) tarafından geliştirilen ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Timur ve Şahin (2009) tarafından yapılmıştır. Ölçek 5 sorudan oluşan likert tipte bir ölçektir. Ölçekteki ilk 4 soru uykusuzluğun başlayışı, uykuyu sürdürmemeye ve sabahları erken uyanma durumunu belirlemektedir. Son soru ise uyku kalitesiyle ilişkilidir. Her bir soruya verilen yanıt son 4 haftada ve her haftadaki sıklık düşünülerek bireyin deneyimlerine göre cevaplanmaktadır. KSİUÖ' de her bir madde 0'dan 4'e kadar puanlanmış olup verilen yanıtla göre değerlendirme yapılmaktadır. KSİUÖ' de ilk 4 soruda 0 puan uykusuzlukla ilişkili hiç sorun yaşanmadığını göstermektedir. 4 puan ise uykusuzlukla ilişkili haftada 5 kez ya da daha fazla sorun yaşandığını göstermektedir. Ölçekten alınan en yüksek puan uykusuzluk belirtilerinin en büyük derecesini göstermektedir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 20'dir. Ölçekten 10 ve üzeri puan alınması uykusuzluk

problemini göstermektedir. Timur ve Şahin'in (2009) yaptığı çalışmada KSIÜÖ Cronbach Alpha değeri 0,85 bulunmuştur (20). Araştırmamızda ölçeğin Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı 0,77 bulunmuştur.

Prenatal Bağlanma Envanteri (PBE)

Prenatal Bağlanma Envanteri, 1993 yılında Mary Muller tarafından geliştirilmiştir. Yılmaz ve Beji tarafından 2009 yılında Türkçeye uyarlanmıştır. Gebelik boyunca kadınların yaşadıkları düşünceleri, duyguları, durumları açıklamak ve bebeğe prenatal dönemdeki bağlanma düzeylerini belirlemek amacıyla geliştirilen ölçek 21 maddeden oluşmaktadır. Her madde 1 ile 4 arasında puan alabilen dörtlü likert tiptedir. Ölçekten en az 21 en fazla 84 puan alınabilmektedir. Gebenin aldığı puanın artması bağlanma düzeyinin de arttığını göstermektedir. 1: Hiçbir zaman, 2: Bazen, 3: Sık sık, 4: Her zaman şeklinde puanlanmaktadır. Yılmaz ve Beji ölçeğin Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısını 0,84 olarak saptamıştır (21). Araştırmamızda ölçeğin Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı 0,73 bulunmuştur.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 23.0 paket programı kullanılarak bilgisayar ortamında gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede; yüzde, ortalama, standart sapma, bağımsız gruplarda t testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA), bonferoni ve multiple linear regresyon analizleri kullanılmıştır. Bivariate analiz sonuçlarına göre anlamlı olan değişkenlerle (gelir, öğrenim durumu, gebelik trimesteri, çalışma durumu, bebeğin cinsiyeti, gebelik kaybı, gebeliğin planlı olma durumu ve sigara içme) oluşturulan lojistik regresyon analizine göre uykusuzluk için risk oluşturan değişkenler belirlenmiştir. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilecektir.

Araştırmanın Etik İlkeleri

Araştırmaya başlamadan önce, Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma ve Yayın Etik Kurulu'ndan etik onay (2016/16-10) ve Hastane Başhekimliğinden yazılı izin alınmıştır. Araştırmaya katılacak gebelere araştırma hakkında bilgi verilerek, bireysel bilgilerinin korunacağı ve istedikleri zaman araştırmadan çekilebilecekleri belirtilerek gönüllü olanlar araştırmaya dahil edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmada gebelerin yaş ortalamasının 28.72 ± 5.75 olduğu, %36' sinin lise mezunu, %83,9'unun çalışmadığı ve %62,6'sının gelirinin giderine denk olduğu görülmüştür. Gebelerin %73,4'ünün 2 ve daha fazla gebelik geçirdiği, %82,5'inin gebeliğinin ikinci trimesterinde olduğu, %74' ünün gebeliğinin planlı olduğu, %57,8'inin erkek bebeğe sahip olduğu, %74,4'ünün herhangi bir gebelik kaybı yaşamadığı, %95,5'sinin sağlık kontrollerine düzenli olarak gittiği ve %83,3'ünün sigara içmediği saptanmıştır (Tablo 1).

Araştırmada öğrenim ve gelir düzeyi yükseldikçe KSIÜÖ puan ortalamasının düştüğü görülmüştür ($p < 0.001$). Yapılan Bonferroni analizi sonucunda öğrenim durumunda farklılığın okuryazar değil/ okuryazar/ ilkököl grubundan, gelir düzeyinde ise farklılığın geliri giderinden fazla olan gruptan kaynaklandığı bulunmuştur. Araştırmada gebeliği plansız olan, bebeğinin cinsiyeti

kız olan, sigara içen, gebeliğinin üçüncü trimesterinde olan ($p < 0.001$) ve daha önce gebelik kaybı yaşayan ($p < 0.05$) gebelerin KSIÜÖ puan ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 1).

Araştırmada yaş, gebelik sayısı ve düzenli sağlık kontrolü yaptırma ile KSIÜÖ puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Araştırmada gebelerin %66,7'sinin uykusuzluk problemi olduğu, %52,4'ünün 7 saatten az uyuduğu ve %85,4'ünün gebelikte uyku alışkanlığında değişiklik olduğu bulunmuştur. Gebelere göre uykusuzluğa yol açan nedenler, %59,4 ile gece sık tuvalete gitme, %51,4 ile uyurken rahat pozisyon alamama ve %37,2 ile uyurken bacaklarda seyirme/sıçramadır (Tablo 2).

Araştırmada 7 saatten daha az uyuyan gebelerin PBE puan ortalamalarının (44.80 ± 10.67) daha fazla uyuyanlara göre (43.23 ± 10.63) yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Gebelerin uykusuzluk problemi yaşama durumu ve uyku alışkanlığında değişiklik olma durumu ile PBE puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Araştırmada gebelerin uykusuzluk problemi ile ilişkili bulunan algılanan aylık gelir durumu, öğrenim durumu, çalışma durumu, bebeğin cinsiyeti, gebelik kaybı yaşama durumu, gebeliğin planlı olma durumu, sigara içme durumu ile yapılan lojistik regresyon analizi sonucu Tablo 4' te gösterilmektedir. Analiz sonucuna göre gebenin eğitim düzeyinin okuryazar değil/okuryazar/ilkököl olmasının (OR:0.69), gebenin üçüncü trimesterde olmasının (OR:2.14) ve bebeğin cinsiyetinin kız olmasının (OR:1.48) uykusuzluk için önemli risk etkenleri olduğu saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Prenatal bağlanma anne ile fetus arasında gebeliğin erken dönemlerinde oluşmaya başlayan annenin fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halinden etkilenebilen bir süreçtir (22, 23). Gebelikte uyku problemleri yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (6, 7). Gebelikte uyku özelliklerinin prenatal bağlanma ile ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan araştırmanın bulguları ilgili literatür ile tartışılmıştır.

Uykusuzluk gebelikte sıkça karşılaşılan anne ve fetusu olumsuz etkileyen bir problemdir. Preeklamsi, preterm eylem, sezaryen doğum, uzun ve zor doğum eylemi, doğum sırasında daha fazla ağrı hissetme, annede depresyon ile uykusuzluk problemi ilişkili bulunmuştur (6, 7). Araştırmada da gebelerin üçte ikisinin uykusuzluk problemi yaşadığı saptanmıştır (Tablo 2). Mindell ve arkadaşları (2015) da araştırmamıza benzer olarak gebelerin %57'sinde uykusuzluk semptomları olduğunu belirtmiştir (24). Roman-Galvez ve arkadaşlarının (2018) kohort çalışmasında gebelerin birinci trimesterde %44,2'sinin, ikinci trimesterinde %46,3 ve üçüncü trimesterinde %63,7'sinin uykusuzluk sorunu yaşadıklarını bulmuştur (25). Bulgumuz Mindell ve arkadaşları ile Roman-Galvez ve arkadaşlarının bulgusu ile benzerlik göstermektedir.

Araştırmada gebelerin büyük bir kısmı uyku kalitesinde düşme olduğunu belirtmiş ancak yaklaşık yarısı 7 saatten daha az uyuduğunu ifade etmiştir (Tablo 2). O'Brien ve arkadaşları (2013) yapıları çalışmada uyku kalitesi ile uyku süresi arasında korelasyon olmadığını göster

Tablo 1. Gebelerin bazı tanıtıcı özelliklerine göre dağılımı ve KIUÖ puan ortalamasına göre karşılaştırılması

| | N | % | KIUÖ ±SS | Test Değeri |
|---|-----|------|-------------|-----------------------------------|
| Yaş | | | | |
| ≤35 | 836 | 85.6 | 11.66±4.9 | t = - 0.54 |
| >35 | 141 | 14.4 | 11.91±6.5 | p = 0.587 |
| Öğrenim Durumu | | | | |
| Okuryazar değil/ Okuryazar/ İlkokul | 257 | 26.3 | 13.16±5.2 | F =14.42 p < 0.001 |
| Ortaokul | 206 | 21.1 | 11.13±5.9 | |
| Lise /Üniversite | 514 | 52.6 | 11.19±4.7 | |
| Gelir Durumu | | | | |
| Gelir giderden az | 186 | 19.0 | 12.38±5.06 | F = 7.98 p < 0.001 |
| Gelir gidere denk | 612 | 62.6 | 11.88±5.31 | |
| Gelir giderden fazla | 179 | 18.3 | 10.37±5.58 | |
| Çalışma Durumu | | | | |
| Evet | 156 | 16 | 10.26±4.38 | t = - 3.80 p < 0.001 |
| Hayır | 821 | 84 | 11.97±5.27 | |
| Gebelik Sayısı | | | | |
| 1 | 260 | 26.6 | 11.45±5.06 | t = - 0.90 p = 0.371 |
| ≥2 | 717 | 73.4 | 11.79±5.22 | |
| Gebelik Trimesteri | | | | |
| İkinci Trimester | 171 | 17.5 | 9.04±4.00 | t = 9.01 p < 0.001 |
| Üçüncü Trimester | 806 | 82.5 | 12.26±5.22 | |
| Gebeliğin Planlı Olma Durumu | | | | |
| Evet | 734 | 75.1 | 11.27±4.82 | t = -4.48 p < 0.001 |
| Hayır | 243 | 24.9 | 12.97±5.96 | |
| *Bebeğin Cinsiyeti (n:952) | | | | |
| Kız | 387 | 36.9 | 12.58±5.46 | t = 4.27 p < 0.001 |
| Erkek | 565 | 57.8 | 11.15±4.84 | |
| Gebelik Kaybı | | | | |
| Evet | 249 | 25.5 | 12.34±5.26 | t = 0.26 p = 0.024 |
| Hayır | 728 | 74.5 | 11.48±5.13 | |
| Düzenli Olarak Sağlık Kontrolüne Gitme | | | | |
| Evet | 933 | 95.5 | 11.71±5.14 | t = 0.26 p = 0.797 |
| Hayır | 44 | 4.5 | 11.50±5.99 | |
| Sigara İçme | | | | |
| Evet | 71 | 7.3 | 13.92±4.85 | F = 9.56 p < 0.001 |
| Hayır | 814 | 83.3 | 11.65±5.23 | |
| Gebe Kalınca Bıraktım | 92 | 9.4 | 10.41±4.35 | |

*Bebeğin cinsiyetini bilenler cevaplandırmıştır.

Tablo 2. Gebelerin uyku alışkanlıklarına göre dağılımı

| Uyku Alışkanlığı | n | % |
|---|-----|------|
| KSIÜÖ | | |
| Uykusuzluk Var (≥ 10) | 652 | 66.7 |
| Uykusuzluk Yok (< 10) | 325 | 33.3 |
| Uyku süresi/günde (saat) | | |
| < 7 | 511 | 52.4 |
| ≥ 7 | 465 | 47.6 |
| Gebelikte Uyku Alışkanlığında Değişiklik | | |
| Uyku kalitesinde düşme | 834 | 85.4 |
| Değişiklik yok | 143 | 4.6 |
| *Uykusuzluğa Yol Açan Nedenler | | |
| Gece sık tuvalete gitme | 580 | 59.4 |
| Uyurken rahat pozisyon alamama | 502 | 51.4 |
| Uyurken bacaklarda seğirme/sıçrama | 363 | 37.2 |
| Psikolojik problemler | 127 | 13.0 |
| Ağrı (Bel, bacak, kasık, sancı) | 83 | 8.5 |

*Birden fazla cevap verilmiştir.

Tablo 3. Gebelerin uyku alışkanlıklarına göre PBE puan ortalamasının karşılaştırılması

| Uyku Alışkanlıkları | PBE | İstatistiksel Test Ve Anlamlılık |
|---|-------------------|----------------------------------|
| KSIÜÖ | | |
| Uykusuzluk Var (≥ 10) | 44.17 \pm 10.92 | t = - 0.45 |
| Uykusuzluk Yok (< 10) | 43.84 \pm 10.17 | p = 0.645 |
| Uyku Süresi/günde (saat) | | |
| < 7 | 44.80 \pm 10.67 | t = 2.30 |
| ≥ 7 | 43.23 \pm 10.63 | p = 0.022 |
| Gebelikte Uyku Alışkanlığında Değişiklik | | |
| Uyku kalitesinde düşme | 43.93 \pm 10.62 | t = - 0.90 |
| Değişiklik yok | 44.80 \pm 11.02 | p = 0.368 |

Tablo 4. Gebelerin uykusuzluk problemi ile ilişkili risk faktörlerinin analizi*

| KSIÜÖ risk faktörleri | β | SE ^a | df ^b | p | OR ^c | %95 CI ^d | |
|---|---------|-----------------|-----------------|--------------|-----------------|---------------------|-----------|
| | | | | | | Alt Değer | Üst Değer |
| Gelir (referans: İyi) | | | | | | | |
| Kötü | 0.30 | 0.24 | 1 | 0.214 | 1.35 | 0.838 | 2.205 |
| Orta | 0.28 | 0.19 | 1 | 0.145 | 1.32 | 0.907 | 1.946 |
| Öğrenim durumu (referans: Ortaokul ve üzeri) | | | | | | | |
| Okuryazar değil/ Okuryazar/ İlkokul | -0.37 | 0.18 | 1 | 0.041 | 0.69 | 0.485 | 0.985 |
| Gebelik trimesteri (referans: İkinci trimester) | | | | | | | |
| Üçüncü trimester | 0.76 | 0.18 | 1 | 0.000 | 2.14 | 1.507 | 3.048 |
| Çalışma durumu (referans: Evet) | | | | | | | |
| Hayır | 0.03 | 0.20 | 1 | 0.879 | 1.03 | 0.689 | 1.545 |
| Bebeğin cinsiyeti (referans: Erkek) | | | | | | | |
| Kız | 0.39 | 0.14 | 1 | 0.007 | 1.48 | 1.111 | 1.980 |
| Gebelik kaybı (referans: Evet) | | | | | | | |
| Hayır | 0.12 | 0.16 | 1 | 0.461 | 1.13 | 0.815 | 1.569 |
| Gebeliğin planlı olma durumu (referans: Hayır) | | | | | | | |
| Evet | 0.04 | 0.17 | 1 | 0.810 | 1.04 | 0.737 | 1.479 |
| Sigara içme (referans: Hayır, gebe kalınca bıraktım) | | | | | | | |
| Evet | 0.62 | 0.32 | 1 | 0.058 | 1.86 | 0.980 | 3.532 |
| Constant | -0.17 | 0.32 | 1 | 0.579 | .83 | 0.838 | 2.205 |

*Lojistik Regression Analizi, Standart hata; df: Serbestlik derecesi; OR: Odd's ration CI: Güven aralığı

miştir (26). Lee ve Gay (2017) Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksini kullandıkları çalışmalarında gebelerin % 68'nin uyku kalitesinde düşme olduğunu ve ortalama uyku süresinin 6.9 ± 1.1 olduğunu belirtmiştir (27). Borodulin ve arkadaşlarının (2010) araştırmalarında da gebelerin yarıdan fazlası 7-8 saat uyduğunu ifade ederken, %56'sı uyku kalitesinin kötü olduğunu belirtmiştir (28). Bulgumuz O'Brien ve arkadaşları (2013), Lee ve Gay (2017), Borodulin ve arkadaşlarının (2010) çalışmaları ile benzerdir.

Araştırmada gebeler uykusuzluğa neden olan etkenleri sırasıyla en çok gece sık tuvalete gitme, uyurken rahat pozisyon alamama, uyurken bacaklarda seğirme/sıçrama, psikolojik problemler ve ağrı (Bel, bacak, kısıp, sancı) şeklinde sıralamıştır (Tablo 2). Mindell ve arkadaşları (2015) araştırmalarında gebelerin uykusuz geceler geçirmelerine neden olduğunu düşündükleri etmenlerin sık sık tuvalete gitme, uyumak için rahat bir pozisyon alamama, pelvik/kalça/bel ağrısı, reflü, bacaklarda kramp, psikolojik problemler (doğuma ilişkin korku, bebeğe ilişkin endişe vb.) olduğu gösterilmiştir (24). Polo-Kantola ve arkadaşları (2017) uyku bozukluğunun nedenlerini nokturi, fetal hareketler, sırt ağrısı, huzursuz bacak sendromu, bacaklarda kramp ve mide yanması şeklinde sıralamıştır (29). Bulgumuz Mindell ve arkadaşları (2015) ile Polo-Kantola ve arkadaşları (2017) araştırmalarını destekler niteliktedir.

Araştırmada eğitim ve gelir düzeyi düşük olan, çalışan, gebeliğinin üçüncü trimesterinde olan, gebeliği plansız olan, daha önce gebelik kaybı yaşayan, bebeğinin cinsiyeti kız olan, sigara içen gebelerin daha fazla uykusuzluk problemi yaşadığı bulunmuştur (Tablo 1). Ayrıca yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda gebenin eğitim düzeyinin okuryazar değil/okuryazar/ilkokul olmasının, gebeliğin üçüncü trimesterde olmasının ve bebeğinin cinsiyetinin kız olmasının uykusuzluk için önemli risk etkenleri olduğu saptanmıştır (Tablo 4). Mourady ve arkadaşları (2017) Lübnan'da yaptıkları çalışmada düşük eğitim düzeyinin uykusuzluk skorlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (30). Polo-Kantola ve arkadaşlarının (2017) Finlandiya'da yaptıkları çalışmada eğitim düzeyinin uykusuzluk için önemli bir prediktör olduğunu saptamıştır (29). Abbott ve arkadaşları (2014) üçüncü trimesterde olan daha fazla insomnia deneyimlediklerini belirtmiştir (31). Sedov ve arkadaşları (2018) yaptıkları metaanaliz çalışmasında gebelerin uyku kalitesinin üçüncü trimesterde ikinci trimestere göre 1,68 kat düştüğünü saptamıştır (32). Xu ve arkadaşları (2017) da üçüncü trimesterde olmanın insomnia için risk faktörü olduğunu bulmuştur (33).

Toplumsal cinsiyet ayrımcılığının intrauterin döneme yansımaları erkek bebeklerin soyun devamını sağlayacağı gerekçesi ile daha fazla kabul görmesidir (34). Koyun ve Demir (2013) gebelerin dörtte birinin fetüsün istenmeyen cinsiyette olmasının gebeliği devam ettirme isteğini ve gebeliğe uyumu değiştireceğini saptamıştır (35). Pınar ve arkadaşları (2014) da gebeliğini istemeyen gebelerin uyku kalitesinin daha düşük olduğunu göstermiştir (3). Araştırmada bebeğinin cinsiyeti kız olan gebelerin daha fazla uykusuzluk problemi yaşamasının, ülkemizin sıklıkla benimsediği toplumsal cinsiyet kalıplarının (34, 36) bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Prenatal bağlanmayı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Özellikle fetal hareketlerin hissedilmesi, ultrasonografik muayenelerde fetüsün varlığının onaylanması ve annenin fetüsü ayrı bir birey olarak görmeye başlamasıyla bağlanmanın güçlendiği bilinmektedir (12). Araştırmada gebelerde uykusuzluk problemi bulunma ve uyku alışkanlığında değişiklik olma durumu ile prenatal bağlanma düzeyi arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ancak 7 saatten daha az uyuyan gebelerin prenatal bağlanma düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 3). Uykusuzluğa neden olan faktörlerden bir tanesi de gebenin yaşamış olduğu stresörlerdir. Özellikle son trimesterde annelerin birçoğu doğumda bir sorunla karşılaşacağı ve bebeğini kaybedeceği kaygısı yaşar. Gebenin yaşamış olduğu bebeğini kaybetme korkusu uykusuzluk problemi ile yakından ilişkilidir (1, 37). Bebeği kaybetme korkusu, gebenin prenatal bağlanma düzeyinin artmasına da neden olur. Asplin ve arkadaşları (2015) fetüslerinde malformasyon bulunan gebelerle yaptığı çalışmada prenatal bağlanma düzeylerinin çok yüksek olduğunu göstermiştir (38). Ayrıca geçmişte gebelik kaybı yaşayan gebelerin mevcut gebeliğin son bulma kaygısı yaşadığı ve prenatal bağlanmalarının daha yüksek olduğu görülmüştür (39). Bu nedenle uyku süresi 7 saatin altına düşen gebelerin prenatal bağlanma düzeyinin arttığı düşünülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak araştırmada gebelerin büyük bir kısmının uykusuzluk problemi olduğu ve öğrenim durumunun, gebelik trimesterinin ve bebeğinin cinsiyetinin uykusuzluk için önemli yordayıcılar olduğu saptanmıştır. Prenatal bağlanma ile uyku süresi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda; sağlık çalışanları gebelerde uykusuzluğa neden olan faktörleri bilmeli ve rutin izlemlerde dikkatlice tarama yapılmalıdır. Ayrıca uyku süresi ile prenatal bağlanma birlikte değerlendirilmeli ve anne ve bebek sağlığı için gerekli önlemler alınmalıdır. Uykusuzluk ve prenatal bağlanma arasındaki ilişkiyi inceleyen toplum temelli daha büyük gruplarda araştırmaların yapılması önerilebilir. Araştırmanın kronik hastalığı, psikiyatrik hastalığı ve gebelik komplikasyonu bulunan farklı gruplarda incelenmesine ve prenatal bağlanmayı etkileyen diğer faktörlerin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmanın Kısıtlılıkları

Araştırmanın sınırlılıkları; uykusuzluk problemi ve prenatal bağlanmanın kadınların kendi beyanlarına bağlı olarak ölçülebilirliği, araştırmanın sadece sağlıklı gebelerle yapılmış olması ve prenatal bağlanmayı etkileyebilecek farklı değişkenlerin incelenmemesidir.

KAYNAKLAR

1. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. 11. baskı. Ankara: Sistem Ofset Matbaacılık; 2012. s.169-196.
2. Rezaei E, Moghadam ZB, Saraylu K. Quality of life in pregnant women with sleep disorder. J Family Reprod Health 2013; 7: 87-93.

3. Pınar ŞE, Arslan Ş, Polat K, Çiftçi D, Cesur B, Dağlar G. Gebelerde uyku kalitesi ile algılanan stres arasındaki ilişkinin incelenmesi. *DEUHYO ED* 2014; 7: 171-7.
4. Taşkıran N. Gebelik ve uyku kalitesi. *TJOD* 2011; 8: 181-187.
5. Çoban A, Yanikkerem UE. Gebelerde uyku kalitesi ve yorgunluk düzeyi. *Ege Tıp Dergisi* 2010; 49: 87-94.
6. Palagini L, Gemignani A, Banti S, Manconi M, Mauri M, Riemann D. Chronic sleep loss during pregnancy as a determinant of stress: Impact on pregnancy outcome. *Sleep Med* 2014; 15: 853-859.
7. Chang JJ, Pien GW, Duntley SP, Macones GA. Sleep deprivation during pregnancy and maternal and fetal outcomes: Is there a relationship? *Sleep Med Rev* 2010; 14: 107-114.
8. Rezaei E, Moghadam ZB, Hagani H. The effect of sleep health behavioral education on the depression of pregnant women with sleep disorders: A randomized control trial. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17: 1-8.
9. Okun ML, Kline CE, Roberts JM, Wettlaufer B, Glover K, Hall M. Prevalence of sleep deficiency in early gestation and its associations with stress and depressive symptoms. *J Womens Health* 2013; 22: 1028-1037.
10. Rahman A, Bunn J, Loval H, Creed F. Association between antenatal depression and low birthweight in a developing country. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 481-486.
11. Ferraro ZM, Chaput JP, Gruslin A, Adamo KB. The potential value of sleep hygiene for a healthy pregnancy: A brief review. *ISRN Family Med* 2014; 17: 1-7.
12. Yılmaz D. Prenatal anne - bebek bağlanması. *HEAD* 2013; 10: 28-33.
13. Muller ME. Development of the prenatal attachment inventory West *J Nurs Res* 1993; 15:199-211.
14. Reed O. The Effect of maternal factors on prenatal attachment. Department of Psychology [Undergraduate honors thesis]. Redlands: University of Redlands; 2014.
15. Rifkin JB. Prenatal attachment during antepartum hospitalization: Associations with pregnancy planning, partner relationship, and postpartum depression and anxiety [Ph.D. thesis]. Texas: The University of Texas; 2007.
16. Elkin N. Gebelerin prenatal bağlanma düzeyleri ve bunları etkileyen faktörler. *Sted* 2015; 24: 230-236.
17. Yılmaz SD, Beji NK. Gebelerin stresle başa çıkma, depresyon ve prenatal bağlanma düzeyleri ve bunları etkileyen faktörler. *Genel Tıp Derg* 2010; 20: 99-108.
18. Hung HM, Ko SH, Chen CH. The association between prenatal sleep quality and obstetric outcome. *J Nurs Res* 2014; 22: 147-53.
19. Kempler L, Sharpe L, Bartlett D. Sleep education during pregnancy for new mothers. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 155-165.
20. Timur S, Şahin NH. Effects of sleep disturbance on the quality of life of Turkish menopausal women: A population-based study. *Maturitas* 2009; 64: 177-181.
21. Yılmaz SD, Kızılkaya Beji N. Prenatal bağlanma envanteri' nin Türkçe'ye uyarlanması: Güvenirlik ve geçerlilik çalışması. *Anadolu Hem Sağ Bil Derg* 2013; 16: 103-9.
22. Akarsu RH, Tuncay B, Alsaç SY. Anne-bebek bağlanmasında kanıt dayalı uygulamalar. *GÜSB D* 2017; 6 (4): 275-279.
23. Mutlu C, Yorbık Ö, Tanju İA, Çelikel F, Sezer RG. Doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrası etkenlerin annenin bağlanması ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2015; 16: 442-450.
24. Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med* 2015; 16: 483-488.
25. Roman-Galvez RM, Amezcua-Prieto C, Salcedo-Bellido I, Martinez-Galiano JM, Khan KS, Buenocavanillas A. Factors associated with insomnia in pregnancy: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 221: 70-75.
26. O'Brien LM, Owusu JT, Swanson LM. Habitual snoring and depressive symptoms during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13: 2-7.
27. Lee KA, Gay CL. Improving Sleep for Hospitalized Antepartum Patients: A non-randomized controlled pilot study. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(12): 1445-1453.
28. Borodulina K, Evenson KR, Monda K, Wen F, Herring AH, Dole N. Physical activity and sleep among pregnant women. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010 24: 45-52.
29. Polo-Kantola P, Aukia L, Karlsson H, Karlsson L, Paavonen EJ. Sleep quality during pregnancy: Associations with depressive and anxiety symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 198-206.
30. Mourady D, Richa S, Karam R, et al. Associations between quality of life, physical activity, worry, depression and insomnia: A cross-sectional designed study in healthy pregnant women. *PLoS One* 2017; 12 (5): 1-15.
31. Abbott SM, Attarian H, Zee PC, Boshes BT, Boshes VT. Sleep disorders in perinatal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 159-168.
32. Sedov ID, Cameron EE, Madigan S, Tomfohr-Madsen LM. Sleep quality during pregnancy: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 168-176.
33. Xu X, Liu D, Zhang Z, Sharma M, Zhao Y. Sleep duration and quality in pregnant women: A cross-sectional survey in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017; 14: 817-831.
34. Bal MD. Toplumsal cinsiyet eşitsizliğine genel bakış. *KASHED* 2014; 1 (1): 15-28.
35. Koyun A, Demir Ş. Fetüsün annelik rolüne ve gebeliğe ilişkin düşüncelere etkisi. *GÜSB D* 2013; 2 (4): 460-469.
36. Şimşek H. Toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin kadın üreme sağlığına etkisi: Türkiye örneği. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 25 (2): 119-126.
37. Çalık KY, Aktaş S. Gebelikte Depresyon: Sıklık, risk faktörleri ve tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011; 3: 142-162.
38. Asplin N, Wessel H, Marions L, Öhman SG. Maternal emotional wellbeing over time and attachment to the fetus when a malformation is detected. *Sexual &*

- Reproductive Healthcare 2015; 6: 191-195.
39. Krkc , Kukul K. Perinatal kayıp ve ebeveynlere yansımı. Dicle Tıp Dergisi 2010; 37 (4): 429-433.





CİVAN PERÇEMİ (*Achillea millefolium*)'nin DİYABETİK SIÇANLARIN KARACİĞER DOKUSUNDAKİ ANTİOKSİDAN ENZİMLER ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF CIVAN PERCEMI (*Achillea millefolium*) ON ANTIOXIDANT ENZYMES IN LIVER TISSUE OF DIABETIC RATS

Mustafa NİSARİ¹

¹Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri

ÖZ

Amaç: Civan perçemi (CP) antioksidan, antibakteriyel, diüretik ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Çalışmamızda, streptozotosinle diyabet oluşturulan sıçan karaciğer dokularında MDA seviyesi ve antioksidan enzim aktivitesi üzerine CP'nin koruyucu etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 250-300 gr 40 adet erkek Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Kontrol grubu, Diyabet grubu ve CP ile tedavi edilen diyabet grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sıçanlarda diyabet oluşturmak için tek doz 60 mg/kg streptozotosin (STZ) intraperitoneal olarak enjeksiyon yapıldı. Tedavi grubuna ise 6 hafta süre ile 250 mg/kg/gün CP verildi. Deneyin sonunda bütün hayvanlar sakrifiye edildi.

Bulgular: Çalışma sonucunda streptozotosinle diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında diyabet oluşturulan sıçanların karaciğer dokusundaki lipid peroksidasyon ürünü (MDA) ve SOD enzim aktivitesinde, CAT ve GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu gözlemlendi ($p<0.001$, sırası ile). Bununla birlikte diyabetik sıçanlarda 6 hafta CP tedavisi sonrası, doku MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken, GST ve CAT enzim aktivitelerinde anlamlı bir artış ($p<0.001$, sırası ile) olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Diyabette oksidatif stresin indüklenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada CP'nin antioksidan enzim aktivitelerinde artışa neden olduğundan diyabet durumunda lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Objective: *Archilia millefolium* (CP) has antioxidant, antibacterial, diuretic and anti-inflammatory effects. In this study, the protective effect of CP on MDA level and antioxidant enzyme activity in rat liver tissues induced by streptozotocin was investigated.

Materials and Methods: Forty male Wistar albino rats were used in the study. The control group was divided into three groups: Diabetes group and CP treated diabetes group. A single dose of 60 mg/kg streptozotocin (STZ) was injected intraperitoneally to induce diabetes in rats. The treatment group received 250 mg/kg / day CP for 6 weeks. At the end of the experiment, all animals were sacrificed.

Results: As a result of the study, it was observed that there was a statistically significant difference in lipid peroxidation product (MDA) and SOD enzyme activity, CAT and GSH levels in liver tissue of diabetic rats compared with control group in streptozotocin-induced diabetic rats ($p<0.001$, respectively). However, a statistically significant decrease was observed in tissue MDA levels after 6 weeks of CP treatment in diabetic rats, but a significant difference was observed in GST and CAT enzyme activities ($p<0.001$, respectively).

Conclusions: Induction of oxidative stress in diabetes is thought to be important. This study shows that CP may have protective effects against lipid peroxidation in diabetic patients because it causes an increase in antioxidant enzyme activities.

Anahtar kelimeler: *Archilia millefolium*, STZ, Sıçan

Keywords: *Archilia millefolium*, STZ, Rat

GİRİŞ-AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), pankreas beta hücreleri tarafından insülin salgılanmasının bozulduğu veya dokuların insüline duyarlılığının azaldığı metabolik bir hastalıktır (1). Hiperglisemi ile karakterize olan ve en sık görülen endokrin hastalıklardan biridir (2). Hiperglisemi, genel oksidatif ortamın ilerlemesine ve beslenmesine katkıda bulunur. Yapılan pek çok deneysel ve klinik çalışmalar oksidatif stresin diyabet patofizyolojinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (3). Oksidatif stres, diyabetik hastalarda doku hasarına neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretilmesine neden olur. Superoksit (O₂⁻) ve hidroksil (OH) hücre içi sinyalleşmeye doğal olarak katılan reaktif oksijen türleri (ROS) olarak bilinir. Diyabetde hiperglisemi, hücreler ROS seviyelerinin yükselmesine neden olan aşırı ROS üretimini indükler. Yüksek kan glukozu, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH) üretimini indükler, bu da ROS üretiminin ana aktivatörü olan sitokrom P450 benzeri aktivitenin aktivasyonuna yol açar (4). Ayrıca, yüksek kan glikozu proteinlerin aşırı üretilmesine neden olur ve bu da doku hasarına ve ROS üretimini arttıran patolojik değişikliklere neden olur (5).

Bitkisel ilaçlar, binlerce yıldır hastalığın tedavisi veya önlenmesi için kullanılmıştır (6). Son yıllarda, modern tıp, sentetik farmasötik kimyasındaki gelişmeler nedeniyle kayda değer bir büyüme göstermiştir; bununla birlikte, birçok ilacın yan etkileri bulunmakta (7). Bu nedenle birçok yeni araştırma, tıbbi bitkilerin ve bunların aktif bileşenlerinin terapötik etkilerine odaklanmıştır (8). Dolayısıyla doğal bitki kaynaklı antioksidanlar ticari veya besin takviyeleri olarak kullanılmıştır. Fenolik bileşikler antioksidan içeren ana bileşikler olup çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren sekonder metabolitlerdir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan onarım sistemi tarafından nötralizasyonu arasındaki dengesizlik, doğrudan veya dolaylı olarak pek çok hastalıkla bağlantılı olan oksidatif strese neden olmaktadır. Antioksidanlar serbest radikalleri ve ROS'leri temizleyebilir ve insan vücudunun oksidatif strese karşı korunmasını sağlayabilir. Bununla birlikte, bu sistemler oksidatif stres kaynaklı hasarı her zaman tamamen önleyemez. Bu nedenle, antioksidanlarla takviyenin, birçok kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisine uygulanabilir bir yaklaşım sağladığına inanılmaktadır (9,10).

Son zamanlarda pek çok hastalığın tedavisinde bitki ekstrelerinin kullanımı gün geçtikçe artmakta olup bu bitki ekstrelerinden biri de Civan perçemi (*Achillea millefolium*)'dir. *Achillea millefolium* L. (civanperçemi) Avrupa'da aile hekimliğinde yaygın olarak kullanılan bir çiçekli bitkidir. *A. millefolium*'da fenolik bileşikler, özellikle klorojenik ve dikaffeoilkinik asitler (DCQA) ve flavonoidler gibi doğal olarak oluşan bazı biyoaktif bileşikler bulunmakta ve uçucu yağ fraksiyonunun özelliğinin sağlık açısından yararlı olduğunu göstermiştir (11). Ayrıca, *Achillea* cinsinin flavonoidleri ve toplam fenolik içeriği ile ilgili önemli bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (12). Bu aktiviteyi hidroalkolik ekstraktının radikal temizleyici özelliğinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (13).

Yapılan çalışmalarda CP'nin serbest radikallere ve reaktif oksijen türlerine karşı güçlü bir antioksidan olduğu

gösterilmiştir (11). Civan perçemi; antiinflamatuvar, hipoglisemik, antioksidan, yara iyileştirici ve antimikrobiyal aktivitelere sahiptir. Bu çalışmada, streptozotosinle diyabet oluşturulmuş sıçan karaciğer dokularında MDA seviyesi ve antioksidan enzim aktivitesi üzerine CP'nin koruyucu etkisi araştırıldı.

GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 19/146 nolu onay alındıktan sonra başlatılmış ve çalışma süresince yapılan tüm işlemler etik kurul yönergesinde belirtilen kurallara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada Wistar albino türü erkek sıçanlar kullanıldı. Kafesler içinde tutulan sıçanlara günün normal düzeyinde 21°C ve 12 saatlik aydınlık/karanlık ortamında su ve besin ihtiyaçları sağlandı. Glukometre ile kuyruk kanında başlangıç açlık kan şekeri ve vücut ağırlıkları hassas tartıyla ölçüldü.

Civan perçeminin hazırlanışı

Çalışmada kullanılacak olan CP bitkisinin toprak üstü kısmı Erciyes Üniversitesi İncesu Kampüsünden toplandı. Bitkiye ait örnekler, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda muhafaza edilmektedir. Bitkisel materyalin toprak üstü kısmı (300 g) su ile masere edilerek çalkalamalı su banyosunda 37°C'de 24 saat süreyle üç kez ekstre edildi. Elde edilen ekstreler vakum altında rotavaporda (37-38°C) yoğunlaştırılarak liyofilize edilerek analiz anına kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

Çalışma Grupları

Her grupta 15 sıçan olacak şekilde 3 grup oluşturuldu.

1-Kontrol grubu (K): Bu gruptaki sıçanların kan glikoz değerleri normal sınırlar içinde olup, ağırlıkları belirlendikten sonra 6 hafta boyunca ayrı kafeslerde bekletildi.

2-Diyabet Grubu (D): Diyabet, tek doz intraperitoneal streptozotosin (STZ, 60 mg/kg) injeksiyonu ile oluşturuldu.

Enjeksiyondan 48 saat sonra deneklerin kuyruklarından alınan kan örneklerine göre kan glukoz konsantrasyonları ölçüldü. Kan şekeri 300 mg/dl üzerinde olan hayvanlar diyabetik kabul edildi.

3-Diyabet+Civan perçemi Grubu (D+CP): Diyabet oluşturulan sıçanlara 3. günden itibaren 6 hafta süre ile 200 mg/kg/gün Civan perçemi intraperitoneal olarak verildi.

Son uygulamadan 24 saat sonra sıçanlara anestezi uygulanarak karaciğer dokuları çıkarıldı. Dokular, soğuk serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra analiz gününe kadar

-80 °C'de saklandı.

Karaciğer doku hücrelerinin homojenize edilmesi

Karaciğer dokuları 500 mg doku 1/10 oranında (w/v) serum fizyolojik ile cam-cam homojenizatör kullanılarak homojenize edildi. Homojenat soğutmalı santrifüjde 12.000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Supernatantların bir kısmı MDA analizi ve protein tayini için ayrıldı. Kalan supernatantlar 5/3 (v/v) etanol/

kloroform karışımı ile 1/1 oranında karıştırıldı. Soğutmalı santrifüjde 12.000 rpm'de 20 dakika tekrar santrifüj edildi. Üst tabaka CAT, SOD ve GST enzim aktivitesi için ayrıldı.

Sıçan karaciğer doku örneklerinde Malondialdehit (MDA) tayini

Malondialdehid tayini, tiyobarbitürik asit metodu (TBA) kullanılarak lipid peroksidasyonunu belirlemek için yapıldı (14). Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ölçümleri, asit pH'da 532 nm'de maksimum absorbans ile birlikte pembe bir pigment oluşturan MDA'nın tiyobarbitürik asit ile tepkimesine dayanılarak ve 1,1,3,3-tetraetoksipropanın standart MDA çözeltisi olarak kullanıldığı reaksiyona dayanarak yürütüldü. MDA sonuçları nmol/mL olarak gösterildi.

Sıçan karaciğer doku örneklerinde Katalaz (CAT) aktivitesinin ölçümü

Aebi (15) tarafından tanımlanan yöntem kullanıldı. Numune ve kör olarak işaretlenmiş 2 ayrı deney tüpüne alındı. Numune tüpünde doku süpernatantı tamponlanmış H₂O₂ çözeltisi ilave edilerek daha önce 240nm'de A=0 ayarı yapıp saniyede 0,1,2. ve 3. dakikada absorbans okundu. Kör tüpünde fosfat tamponu ve doku süpernatantı ilave edilerek karıştırıldı. 30 saniye sonra 240 nm'de absorbansları okunarak kaydedildi. Kör tüpü H₂O₂ içermemektedir. Sonuçlar bu deney için ekstinksiyon katsayısı 0.004 (0.00394) mM⁻¹/mm⁻¹'dir. CAT aktivitesi doku için IU/mg protein cinsinden hesaplandı.

Sıçan karaciğer doku örneklerinde Süperoksit Dismutaz (SOD) aktivitesinin ölçümü

Durak ve ark. (16) tarafından tanımlanan yöntem kullanıldı. Bu metoda göre 2.9 ml reaktif karışımına 50 µl süpernatant ve 50 µl XO çözeltisi eklendi. 25°C'de 20 dakika inkübasyondan sonra tüplere 0,8 mM CuCl₂'den 1 ml eklendi ve 560 nm'de örneklerin absorbansları okundu. %50 inhibisyonu 1U aktivite kabul edilerek hesap yapıldı. SOD enzim aktivitesi ölçümünde, elde edilen sonuçlar U/mg protein şeklinde ifade edildi.

Sıçan karaciğer doku örneklerinde Glutatyon-S-Transferaz (GST) aktivitesinin ölçümü

GSH-ST aktivite yöntemi Habigve ark. (17) tarafından tanımlandığı şekilde yapıldı. GSH-CDNB kompleksinin oluşması nedeniyle 340 nm'de absorbans değişikliklerinin ölçülmesine dayanıyordu. Glutatyon-S-transferaz aktivitesinin bir birimi, deney koşulları altında 1 mmol CDNB-GSH konjüğü üreten enzim miktarı olarak ta-

Tablo 1: CP ekstraktının karaciğer oksidatif stres markerleri üzerindeki etkisi

| | Kontrol | D grubu | D+CP grubu | p |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| SOD (U/min/mg protein) | 11,28 ± 1,63 ^a | 16,89 ± 2,91 ^b | 23,73 ± 1,11 ^c | p<0.001 |
| CAT (U/min/mgprotein) | 1,82± 1,34 ^a | 2,89±1,39 ^b | 10,24± 6,12 ^c | p<0.001 |
| mol/mg protein | 29,191± 8,89 ^a | 25,48±2.61 ^b | 45,25 ±15,68 ^b | p<0.001 |
| mol/mgprotein) | 1,71 ± 0,41 ^a | 8.53 ± 0,19 ^b | 1,83 ± 0,21 ^a | p<0.001 |

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırda yer alan aynı harfler gruplar arasındaki benzerliği, farklı harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir. D: Diyabet Grubu, D+CP: Diyabet+Civan perçemi grubu.

nımlandı. Sonuçlar IU/mL cinsinden ifade edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiği olarak ortalama ve standart sapma verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi kullanıldı, çoklu karşılaştırmalarda Tukey ve Tamhane testleri kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Civan perçemi'nin karaciğer dokusundaki oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gruplar arası elde edilen SOD düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile hem D grubu hem de D+CP grupları arasında anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı (p<0.001). Benzer şekilde SOD değerleri bakımından D grubu ile D+CP grubu arasında da anlamlı fark vardı. Diyabetli hayvanlara CP uygulaması bu SOD değerlerinde daha fazla artışa neden olduğu gözlemlendi.

Gruplar arası elde edilen Karaciğer CAT düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile hem D grubu hem de D+CP grupları arasında anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı (p<0.001). Diyabetli hayvana CP verilmesiyle antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı fark olduğu görüldü.

Gruplar arası elde edilen GSH düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile hem D grubu hem de D+CP grupları arasında anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı (p<0.001). Diyabetli hayvana CP verilmesiyle antioksidan enzim aktivitelerinde anlamlı fark olduğu görüldü.

Gruplar arası elde edilen MDA düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile hem D grubu hem de D+CP grupları arasında anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı (p<0.001). Diyabetli gruplara CP'nin uygulanmasıyla yüksek olan MDA değerleri önemli düzeyde düşerek kontrol grubu değerlerine yaklaştı.

TARTIŞMA-SONUÇ

Karaciğer, maddelerin oksidasyonu ve detoksifikasyonunda kritik bir rol oynayan önemli bir organdır. Diyabetik hastalarda işlevi aşırı ROS üretimi nedeniyle bozulmuş olabilir (18). Bir hayvan çalışmasında, diyabetin karaciğerde oksidatif strese ve iltihaplanmaya neden olabileceğini bu nedenle, insülin

tedavisinde tek başına ortaya çıkan olumsuz etkileri azaltmadığını göstermiştir. Bu nedenle, antioksidan tedavinin insülin tedavisi ile birlikte uygulanması diyabetik komplikasyonların önlenmesinde daha etkili bir yöntem olarak görülebilmektedir (19). Bir başka hayvan çalışması, antioksidan kullanımının, antioksidan enzim seviyelerini artırarak, diyabetik koşullar altında oksidatif stres durumunun iyileştirilmesine yol açabileceğini göstermiştir (20).

Tabei ve ark. (21) diyabetik sıçanlardan bir gruba A, C ve E vitaminleri diğer gruba da ω -3 yağ asiti verdiklerinde 4 hafta sonunda kontrol diyabetiklerde karaciğerdeki CAT enzimlerinin anlamlı olarak azaldığını ($p<0.001$) tespit etmişlerdi. Bizim çalışmamızda da CAT aktivitesinde azalmanın olduğu dolayısıyla antioksidan enzim aktivitesindeki artışı önlediğini göstermektedir (21).

Bir başka çalışmada alloksan ile Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda C vitaminiyle birlikte probiyotik verildiğinde glikoz düzeyini ve oksidatif stresi düşürdüğünü buna karşılık antioksidan düzeyini artırdığını tespit etmişlerdir (22).

Diyabetik sıçanlara 200 mg/kg dozda E vitamini takviyesi yapıldığında plazma glikoz düzeyinin azalmadığı ancak MDA düzeyinin azaldığı ve CAT, GSH-PX, GSH-RD enzim aktivitelerinin normal seviyede olduğu tespit edilmiştir (23). Melatoninle birlikte C ve E vitamini verilen diyabetik sıçanlara plazma glikoz ve MDA düzeyleri azalmış, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle antioksidan düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür (24). Bizim çalışmamızda da diyabet grubunda MDA seviyesindeki artışa karşılık CP uygulanan grupta azalmanın olduğu gözlemlendi. Ayrıca D+CP grubundaki GSH ve SOD'un D grubuna göre artış göstermesi oksidatif strese karşı CP'nin antioksidan aktivitedeki değişiklikler üzerinde olumlu sonuçlar oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Tamamlayıcı tıpta bitkiler önemli yere sahiptir. Bu bitkilerden biri olan Civan perçemi günümüzde halen halk arasında geniş kullanıma sahiptir (25). *Achillea millefolium* L., antioksidan ve hipoglisemik özelliklere sahip şifalı otlar arasında olup esansiyel yağlarının, fare lösemik monosit makrofaj hücre hattında LPS kaynaklı oksidatif stres ve nitrik oksit üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (RAW 264.7) (26). Ayrıca kan glukoz seviyesini düşürdüğü ve pankreasın β hücrelerini alloksanın sitotoksik etkilerinden koruduğu da belirtilmektedir (27).

Yapılan çeşitli çalışmalarda CP'nin fitokimyasal analizleri sonucu flavonoidler ve kaffeik asit türevleri tanımlanmıştır (28). Bu bitkinin biyoaktivitesi ile ilgili yapılan araştırmalarda CP ekstraktının antimikrobiyal, antiflojistik, hepatoprotektif ve Ca^{2+} antagonist aktivitelerinin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca CP'nin yapısında bulunan fenoller ve diğer bileşiklerin antioksidan aktiviteleri yapılan araştırmalar sonucunda rapor edilmiştir. CP'nin de içinde bulunduğu *Achillea* türlerinin antioksidan özellikleriyle ilgili yapılan çalışmalarda, insan eritrosit ve lökositlerinde hidrojen peroksit tarafından indüklenen oksidatif hasarı önledikleri ifade edilmiştir (29,30).

Bir çalışmada, *A. santolina* L.'nin (Compositae) streptozotosin (STZ) ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda pankreas hasarına karşı olası koruyucu etkisi ince-

lenmiştir (31). Aynı çalışmada (31) *A. santolina*'nın (AS) sıçan pankreas dokusunda kan glukoz düzeyi, serum nitrik oksit (NO) konsantrasyonu ve oksidatif stres durumu üzerine etkisi araştırılmıştır. Sıçanlara i.p. olarak tek doz STZ (40 mg/kg) uyguladıkları çalışmalarında diyabetik sıçanlarda SOD, CAT ve pankreas GSH seviyelerinin aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Diğer yandan kan glikoz düzeyi, serum NO, MDA, bir lipit peroksidasyon belirteci, protein karbonil (PCO) içeren protein oksidasyon endeksleri ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP), diyabetik grubun pankreasında önemli ölçüde yükseldiğini tespit etmişlerdir. AS ile tedavi, kan şekeri seviyesini, serum NO, pankreas MDA, PCO ve AOPP'yi azalttığı, GSH'ın kontrol grubunun normal seviyesine ulaştığını belirtmişlerdir. AS ile tedavi edilen sıçanlarda CAT ve SOD aktivitelerini anlamlı şekilde arttırması AS'nin yüksek hipoglisemik aktiviteye sahip olabileceğini ve bunun da antioksidan özelliğinden kaynaklandığını söylemektedirler. Bizim çalışmamızda ise SOD ve CAT aktivitelerinin D+CP gruplarında artışı CP'nin hipoglisemik etkisinin olabileceğini destekler niteliktedir.

Diyabet oksidatif stresi uyararak önemli bir role sahip olduğunun görülmesine rağmen oluşan komplikasyonları oksidatif stresin hangi mekanizmayla hızlandırdığı tam olarak bilinmemektedir. Antioksidanların koruyucu etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ve bu antioksidanların diyabet ve sonucunda oluşan hasarların tedavisinde yardımcı olabileceği kanaatine varılmıştır. Sonuç olarak, CP diğer pek çok antioksidan ile kıyaslandığında gerek güçlü radikal süpürücü etkisi gerek antioksidan enzim aktivitelerini artırıcı özelliği ile güncelliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hosseini SE, Tavakoli F, Karami M. Medicinal Plants in the treatment of Diabetes mellitus. Clinical Excellence 2014;2: 64-89.
2. Ghosh J, Das J, Manna P, Sil PC. The protective role of arjunolic acid against doxorubicin induced intracellular ROS dependent JNK-p38 and p53-mediated cardiocapoptosis. Biomaterials 2011; 32 (21):4857-4866.
3. Das J, Roy A, Sil PC. Mechanism of the protective action of taurine in toxin and drug induced organ pathophysiology and diabetic complications: a review. Food Funct 2012; 2 (12):1251-1264.
4. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. Sultan Qaboos Univ Med J 2012; 12:5-18.
5. Pathe J, Girard D, Catan A, et al. Diabetes-induced hepatic oxidative stress: a new pathogenic role for glycated albumin. Free Radic Biol Med 2017;102:133-148.
6. Thomford N. E, Dzobo K, Chopera D, et al. Pharmacogenomic implications of using herbal medicinal plants on african populations in health transition. Pharmaceuticals 2015; 8:637-663.
7. Ranilla L G, Kwon Y I, Apostolidis E, Shetty K. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of

- commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America Bioresour Technol 2010; 101:4676-4689.
8. Koksall E, Tohma H, Kilic O, et al. Assessment of antimicrobial and antioxidant activities of *Nepetatrachonitica*: Analysis of its phenolic compounds using HPLC-MS/MS. *Sci Pharm* 2017; 85: 24.
 9. Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. *Proc Nutr Soc* 1998; 57:9-13.
 10. Saeed N, Khan M R, Shabbir M. Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoid contents of whole plant extracts *Torilisleptophyllal*. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 221.
 11. Villalva M, Jaimea L, Villanueva-Bermejo D, et al. Supercritical anti-solvent fractionation for improving antioxidant and antiinflammatory activities of an *Achillea millefolium* L. extract. *Food Research International* 2019; 115:128-134.
 12. Giorgi, A, Mingozi M, Madeo M, et al. Effect of nitrogen starvation on the phenolic metabolism and antioxidant properties of yarrow. *Food Chemistry* 2009; 114: 204-221.
 13. Tadić V, Arsic I, Zvezdanovic J, et al. The estimation of the traditionally used yarrow (*Achillea millefolium* L. Asteraceae) oil extracts with anti-inflammatory potential in topical application. *Journal of Ethnopharmacology* 2017; 199:138-148.
 14. Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, et al. Inhibition of intestinal lipidperoxidation does not minimize morphologic damage. *J Surg Res* 1993;55(5):553-558.
 15. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-126.
 16. Durak I, Canbolat O, Kavutcu M, Ozturk HS, Yurtarslani Z. Activities of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal* 1996;10(1):17-20.
 17. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974;249 (22):7130-7139.
 18. Patche J, Girard D, Catan A, et al. Diabetes-induced hepatic oxidative stress: a new pathogenic role for glycated albumin. *Free Radic Biol Med* 2017; 102:133-148.
 19. Ois Moreau F, Pinget M, Maillard E, Verine Sigris S. Oxidative stress status and liver tissue defenses in diabetic rats during intensive subcutaneous insulin therapy. *Exp Biol Med* 2015; 1-9.
 20. Aboonabi A, Rahmat A, Othman F. Antioxidant effect of pomegranate against streptozotocin-nicotin amide generated oxidative stress induced diabetic rats. *Toxicol Rep* 2014; 1:915-922.
 21. Tabei SM, Fakher S, Djalali M, et al. Effect of vitamins A, E, C and omega-3 fatty acid supplementation on the level of catalase and superoxide dismutase activities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bratisl Lek Listy* 2015;116 (2): 115-118.
 22. Aluwong T, Ayo JO, Kpukple A, Oladipo OO. Amelioration of hyperglycaemia, oxidative stress and dyslipidaemia in alloxan-induced diabetic Wistar rats treated with probiotic and vitamin C. *Nutrients* 2016; 8(5):151.
 23. Garg MC, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of vitamin E supplementation on diabetes induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian J Exp Biol* 2005; 43(2):177-180.
 24. Allagui MS, Feriani A, Bouoni Z, et al. Protective effects of vitamins (C and E) and melatonin co-administration on hematological and hepatic functions and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2014; 70(3): 713-723.
 25. Sofi I A, Gopalakrishnan B. And Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L. *Phytotherapy Research* 2017;31:1140-1161.
 26. Chou ST, Peng HY, Hsu JC. *Achillea millefolium* L. esansiyel yağı, RAW 264.7 makrofajlarında LPS kaynaklı oksidatif stres ve nitrik oksit üretimini inhibe eder. *Int J MolSci*. 2013;14: 12978-12993.
 27. Mustafa KG, Ganai BA, Akbar S. β -Hücre koruyucu etkinlik, diyabetik sıçanlarda *Achillea millifolium* ekstraktlarının hipoglisemik ve hipolipidemik etkileri. *Çin Doğal Tıp Dergisi* 2012; 10: 185-189.
 28. Kav S, Hanoğlu Z, Algier L. Türkiye'de kanserli hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin kullanımı: literatür taraması. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2008; 18(1): 1.
 29. Yong LI, Zhang M L, Cong B et al. Achillinin A, a Cytotoxic Guaianolide from the Flower of Yarrow, *Achillea millefolium*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75(8):1554-1556.
 30. Bafrani H H, Parsa Y, Damavandi S Y. Biochemical and Pathological Study of Hydroalcoholic Extract of *Achillea millefolium* L. on Ethylene Glycol-Induced Nephrolithiasis in Laboratory Rats. *N Am J Med Sci* 2014;6(12): 638-642.
 31. Yazdanparast R, Ardestani A and Jamshidi S. Experimental diabetes treated with *Achillea santolina*: Effect on pancreatic oxidative parameters. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 112(1): 13-18.



ÇÖLYAKTA PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER
PROBIOTICS AND PREBIOTICS IN CELIAC DISEASE

Nur Bengü ERDEM^{1*}, Aylın AÇIKGÖZ¹

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

ÖZ

Çölyak hastalığının toplumdaki görülme sıklığı yaklaşık olarak %1'dir. Hastalığın tek etkili tedavi yöntemi, yaşam boyu sürdürülecek glutensiz diyetdir. Günümüzde birçok ürünün gluten içermesi ve glutensiz diyetle uyumun zor olması, hastalığın tedavisinde alternatif tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır. Çölyak; çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Gluten proteinleri hastalığın oluşumunda esas çevresel etmen olmasına rağmen yapılan son çalışmalar bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin çölyak oluşumunu etkileyebileceğini göstermektedir. Çölyak tanılı ve sağlıklı bireylerin mikrobiyota kompozisyonlarının farklı olması hastalığın oluşumunda mikrobiyotanın etkisine işaret etmektedir. Değişen bağırsak mikrobiyotasının çölyaktaki düzelmeyen semptomlarla ilgili olduğu, ayrıca probiyotik ve/veya prebiyotik kullanımının hastalığın tedavisinde faydalı olabileceği öne sürülmektedir. Bu yazının amacı; probiyotik ve prebiyotiklerin çölyak hastalığı üzerine etkilerinin güncel literatür ile derlenmesidir.

Anahtar kelimeler: Çölyak, glutensiz diyet, bağırsak mikrobiyotası, probiyotik, prebiyotik

GİRİŞ

Çölyak kronik bir otoimmün hastalık olup çocuklarda ve yetişkinlerde yaygın görülen bir rahatsızlıktır (1,2). Günümüzde çölyaklı bireyler için en etkili tedavi yöntemi yaşam boyu gluten içeren besin kaynaklarının tamamen diyetten çıkarılmasıdır (3). Ancak çok sayıda hasta glutensiz diyeti uygulamakta zorluk çekmektedir (1). Glutenin besin endüstrisinde neredeyse her alanda kullanılması ve çok sayıda besinin kontaminasyonu ile birlikte gündelik yaşamda kullanılan birçok ürünün içeriğinde bulunması hastaların gluteni tamamen diyetlerinden çıkarmasını zorlaştırmaktadır (4). Çölyak patofizyolojisinden elde edilen veriler yeni tedavi çözümlerinin gelişmesine olanak sağlamıştır. Böylece genetiği değiştirilmiş gluten, zonulin inhibitörleri, tedavi edici aşular, doku transglutamaz inhibitörleri son zamanlarda ise probiyotikler gibi çok sayıda tedavi seçeneği tanımlanmıştır (5) Çalışmalar bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler ve çölyak gibi

ABSTRACT

The prevalence of celiac disease is approximately 1% in population. The only efficient treatment of the disease is lifelong gluten-free diet. Today the difficulty with many products containing gluten and difficulties about compliance with gluten free diet have led to the need for alternative treatment options in the treatment of the disease. Although gluten proteins are main environmental factors at the pathogenesis of the disease, recent studies have shown that alterations in microbiota maybe involved in the disease. Differences in microbiota compositions between patients diagnosed with celiac disease and healthy individuals indicate the effect of microbiota onset of the disease. It has been suggested that gut microbiota is associated with persistent symptoms in disease, and administration of probiotics and/or prebiotics maybe beneficial in the treatment of disease. The purpose of this article, review of the effects of probiotics and prebiotics on celiac disease.

Keywords: Celiac disease, gluten free diet, gut microbiota, probiotic, prebiotic

otoimmün kaynaklı hastalıklar arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (6). Çölyaklı bireyler ve sağlıklı bireylerin bağırsak kompozisyonunda farklılık tespit edilmiştir. Ek olarak mikrobiyotanın, hastalığın ortaya çıkmasıyla ilgili olabileceğine yönelik veriler bulunmaktadır (1). Mikrobiyotal düzenin oluşturulması sırasında gerçekleşen bozulmalar, hastalığa duyarlılığı artırmaktadır (6). Çölyaklı bireylerin mikrobiyotalarındaki anomaliler, probiyotik kullanımının hastalığın tedavisinde alternatif bir yöntem olarak görülmesine yol açmıştır (7).

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde buğ-

Corresponding Author: Araş. Gör. Nur Bengü Erdem,
¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Ankara
Fax: +903123091310
0(312) 30510 94-195 bengu.erdem@hacettepe.edu.tr;
ORCID ID 0000-0002-4819-687X
0(312) 30510 94-127 aylinn@hacettepe.edu.tr; ORCID ID
0000-0002-8847-9305

Makale Geliş Tarihi : 16.10.2018
Makale Kabul Tarihi: 11.09.2019

day, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan glutenin tüketimi sonucu başlayan ve yaşam boyu süren otoimmün enteropatidir (8,9). Gluten proteini çölyaklı bireylerde şiddetli ince bağırsak hasarını, malabsorpsiyon ve gastrointestinal semptomlara neden olan düzensiz immün yanıtı uyarmaktadır (10). Hastalıkta bağırsak villusunun tamamı veya bir kısmının atrofisi nedeniyle besin öğelerindeki emilimin azaldığı görülmektedir (11).

Çölyak; çocuklarda ve yetişkinlerde yaygın görülen bir rahatsızlıktır (1). Hastalığın prevalansının Amerika ve Avrupa'da yaklaşık olarak %1 olduğu bildirilmiştir (12,13). Hastalığın günümüzdeki tek etkili tedavi yöntemi yaşam boyu sürdürülecek glutensiz diyetdir (3). Glutensiz diyet hastalıkta görülen semptomların iyileşmesini ve bağırsak mukozasının restorasyonunu sağlamaktadır (2,14). Glutensiz diyetle uyum tek etkili çözüm yolu olsa da, hastaların dengesiz besin alımları ve sıkı glutensiz diyet ilkelerine uyumda zorluk yaşadıkları bildirilmiştir (15).

Hastalığın oluşumu multifaktöriyel olup; genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu meydana gelmektedir (16). Hastalığın esas genetik bileşenleri insan lökosit antijeni (Human Leucocyte Antigen-HLA)DQ2-DQ8 heterodimerleridir. Toplum genelinde %30 oranında HLA-DQ2 ve DQ8 taşıyıcıları olduğu bildirilmiştir (12). HLA-DQ2 ve DQ8 genleri hastalığın oluşumuna etki eden genetik faktör olmasına karşın bu geni taşıyanların sadece çok küçük bir bölümünde gözlenmesi hastalığın oluşumunda diğer genetik ve çevresel etmenlerin önemini vurgulamaktadır (17). Hastalığın oluşumunda etkili olan çevresel faktörler; erken dönemde glutene maruziyet, anne sütüyle beslenme süresinin kısa olması ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerdir (18).

Glutensiz diyetin genel ulaşılabilirliğinin zor olması, daha pahalı ve daha az lezzetli olması, aynı zamanda sosyal ve kişisel açıdan bireyleri zorlaması nedeniyle uyum sağlaması zor bir diyetdir. Bu nedenle alternatif tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır(19).

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE ÇÖLYAK

İnsan gastrointestinal sistemi çok sayıda ve çeşitte konakçı canlıyı barındıran kompleks ve dinamik bir yapıdır. Bu dengeli mikro ekosistem potansiyel patojenlerin saldırısına karşı konakçıya savunma sağlamaktadır (20). Bağırsak mikrobiyotası metabolik fonksiyonların ve immün homeostazın düzenlemesine katkıda bulunarak insan sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (6). Bağırsak mikrobiyotası patojenlerin kolonizasyonuna karşı bariyer görevi sağlamakta, vitaminler ile diğer yararlı bileşenlerin üretimini gerçekleştirmekte ve immün sistemin uyarılmasını sağlamaktadır. Oldukça dinamik bir yapı olan bağırsak mikrobiyotası diyet şekli ve ilaç kullanımı gibi çevresel faktörler ve konakçının genotipi dahil olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenmektedir (21).

Bağırsak kompozisyonundaki anormallikler olarak adlandırılan disbiyozis, çölyak dahil olmak üzere bağırsaktaki otoimmün inflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin çölyak hastalığında patojenik rol oynadığı öne sürülmektedir (22). Çölyaklı hastalar ile sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotaları arasında farklılıklar gözlenmiştir (7).

Çalışmalardan elde edilen veriler çölyaklı bireylerde gram negatif ve pozitif bakterilerin oranında değişimler olduğunu göstermektedir. Gram negatif bakterilerin, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten toleransını azaltabileceği öne sürülmektedir (16,23). Çalışmalarda genellikle çölyaklı bireylerde gram negatif bakterilere kıyasla gram pozitif bakterilerin sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (23,24). *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* türlerinde düşüş olduğu çoğu çalışmada bildirilmektedir(25,26). Bu spesifik bakterilerdeki dağılım çölyaklı bireylerde gliadin alımı sonucu uyarılan interferon gamma, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interlekin (IL)-12'deki artışa benzer sitokin profili oluşumuna neden olmaktadır (25,26). Sağlıklı (n=14) ve çölyak tanılı (n=42) bireylerin bağırsak mikrobiyotalarının araştırıldığı bir çalışmada, katılımcıların feçeslerindeki bifidobacteria miktarları karşılaştırılmış ve feçesteki bifidobacteria konsantrasyonlarının sağlıklı bireylerde anlamlı miktarda yüksek bulunduğu bildirilmiştir (27). Çocuklar ile yürütülen bir başka çalışmada ise glutensiz diyetle uyum gösteren hastalığı aktif olan 32, hastalığı aktif olmayan 17 çölyak tanılı ve hastalığı olmayan 8 çocuğun mikrobiyotaları incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; *Proteobacteria*, *Enterobacteria* ve *Staphylococcaceae* gibi patojen türlerinin hastalığı aktif olan bireylerde daha fazla olduğu tespit edilmiştir (28). Bir diğer çalışmada, glutensiz diyetle uyum göstermelerine rağmen gastrointestinal semptomu düzelmeyen 18 birey ve aynı sayıda semptom göstermeyen çölyak tanılı bireyin mikrobiyotası karşılaştırılmıştır. Gastrointestinal semptomları düzelmeyen bireylerde daha fazla *Proteobacteria* türü saptanmıştır. Bu bireylerin mikrobiyal zenginliğinin azaldığı ve disbiyozisin glutensiz diyetle rağmen düzelmeyen gastrointestinal semptomlarla ilişkili olduğuna işaret edilmiştir (29). Glutensiz diyet hastalığın tedavisinde etkili ve güvenilir olmasına rağmen elde edilen veriler, bağırsak mikrobiyotasının glutensiz diyet kaynaklı değiştiğini göstermektedir (9). Sağlıklı yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada, glutensiz diyetin mikrobiyota üzerine etkileri araştırılmıştır. Bir ay süresince gerçekleştirilen çalışmada glutensiz diyet öncesi ve sonrası dışkıdaki mikrobiyota analizi yapıldığında, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi yararlı bakteri türlerinde azalma gözlenirken, *Enterobacteria* ve *Eschericia coli* türlerinde artış gözlenmiştir (30). Çölyak tanılı bireylerin bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler ve anormalliler probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımının hastalığın tedavisinde faydalı olabileceğin, işaret etmektedir (7).

PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLER

FAO/WHO, probiyotikleri; "yeterli miktarlarda alındığında konakçı sağlığı üzerine yararlı etkileri olan yaşayan mikroorganizmalar" olarak tanımlamaktadır (31). Probiyotik kullanımı; bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonlarını ve bileşimini değiştirebilmekte ve çölyak başlangıcını önleyebilmektedir (32). Probiyotiklerin konakçının bağırsak sağlığı üzerindeki olumlu etkileri patojenlere karşı inhibitör öğelerin üretimi ile (hidrojen peroksit ve organik asitler) adhezyon bölgelerinin bloke edilmesi, besin öğeleri için yarış, toksin reseptörlerinin yıkımı ve immünitinin düzenlenmesi aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (32).

Bazı probiyotik türlerinin gluten polipeptidlerinin sindi-

rimini sağladığı bulunmuştur (33). Elde edilen sonuçlar tek bir bakteri türünün gliadin peptidlerinin degradasyonunda etkili olmadığını ve bu nedenle çölyakta yararlı etkilerin elde edilmesi için birkaç bakteri türünün birlikte kullanılması gerektiğini önermektedir (7).

Prebiyotikler ise; üst gastrointestinal sistemden geçerken absorbe ya da metabolize edilmeyen ve bakteri aracılığıyla kolonda fermente olup bir ya da birden çok potansiyel bakterinin çoğalmasını uyaran sindirilmeyen besin bileşenleridir (34). Prebiyotiklerin mukoza yüzeyinde ve bağırsak lümeninde sağlıklı mikrobiyal dengeyi sürdürmek ve geliştirmek için yüksek potansiyeli bulunmaktadır. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası da gastrointestinal enfeksiyonlara olan direnci arttırmakta ve immün düzenleyici etki göstermektedir (35). Prebiyotiklerin fermentasyonu kısa zincirli yağ asitleri-

nin oluşumunu sağlar ve bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirir (36). Kısa zincirli yağ asitlerinin, inflamatuvar düzenleyici, vazodilatör özellikleri ve mikrobiyota için enerji kaynağı olarak bağırsak sağlığında önemli etkileri bulunmaktadır (9).

Çölyak tedavisinde bağırsak bariyer fonksiyonunu sürdürme ile doğuşsal ve adaptif immün sistemi düzenleme rolüyle prebiyotiklerin potansiyel kullanımı hastalıkla ilgili olan disbiyozis nedeniyle desteklenmektedir (37). Çölyak tanılı bireylerde prebiyotik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir. Çölyak tanılı bireylerde yapılan bir çalışmada *Bifidobacterium infantis* NLS'nin etkileri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; plasebo grubuna kıyasla prebiyotik alan grupta gastrointestinal semptom sıralama skalasında hazımsızlık, konstipasyon gibi semptomlarda anlamlı bir düzelme olduğu gözlenmiştir (38). Prebiyotik kullanımının

Tablo 1 Çölyak tanılı bireylerde prebiyotik kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar.

| Araştırmacılar | Örneklem Grubu | Kullanılan prebiyotik türü ve yöntem | Süre | Sonuçları |
|-----------------------------------|--|---|----------|--|
| Smecuol ve ark. (2013) (38) | Tedavi grubu 12 çölyak tanılı yetişkin birey/ Plasebo grubu 10 çölyak tanılı yetişkin birey | 2x10 ⁹ CFU Bifidobacterium infantis Natren Life Start Strain Super Strain (kapsül) günde 3 kez, öğünlerden önce ve aynı şekilde pirinç unu ve selüloz kabartıcıdan oluşan kapsül plasebo gruba verilmiştir. | 3 hafta | Bağırsak geçirgenlikleri her iki grupta da değişmezken prebiyotik alan grupta hazımsızlık ve konstipasyon gibi semptomlarda anlamlı düzelme gözlenmiştir. |
| Martinello ve ark. (2017) (39) | 14 çölyak tanılı yetişkin birey/ 17 sağlıklı gönüllü birey | 10 ⁸ CFU Lactobacillus acidophilus ve Bifidobacterium lactis içeren 100 g yoğurt sabah aç karnına bireylere verilmiştir | 4 hafta | Prebiyotik kullanımından sonra sağlıklı bireyler (14,7x10 ⁷ ±0,2x10 ⁸ CFU/g ile dışkıda anlamlı ölçüde daha fazla bifidocateriuma sahip. |
| Harnett ve ark. (2016) (25) | Tedavi grubu 23 çölyak tanılı yetişkin birey/ Plasebo grubu 22 çölyak tanılı birey | Günde 2 defa 45x10 ¹⁰ Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus bulgaricus içeren 5 g saşe verilmiştir. Plasebo gruba ise aynı miktarlarda ve seferde maltoz verilmiştir. | 12 hafta | Prebiyotik kullanan ve plasebo alan grupta dışkı mikrobiyotası arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. |
| Olivares ve ark. (2014) (40) | Tedavi grubu 17 çölyak tanılı çocuk (yaş ortalaması 6,8±0,9 yıl) Plasebo grubu 16 çölyak tanılı çocuk (yaş ortalaması 8,5±1,2 yıl) | 10 ⁹ CFU/gün Bifidobacterium Longum CECT 7347 (kapsül) öğlen vakti ve yine aynı görünümde olan %30 sükröz ve %0,5 C vitamini içeren kapsül plasebo gruba verilmiştir. | 12 hafta | Prebiyotik alan grupta dışkıda potansiyel proinflamatuvar bakteri olan Bacteroides fragilis miktarında azalma ile bağırsak mikrobiyotasında değişim yaşanmıştır. |
| Quagliariello ve ark. (2010) (41) | Tedavi grubu 20 çölyak tanılı çocuk (yaş ortalaması 10,23±3,18 yıl) Plasebo grubu 10,53±3,87yıl) | 10 ⁹ CFU Bifidobacterium B632 ve 10 ⁹ CFU Bifidobacterium bireve BR03 içeren (saşe) 2 g paket kahvaltıda sıvılarla karıştırılarak tedavi grubuna verilmiştir. Plasebo gruba ise prebiyotik içermeyen aynı görünümde 2 gram paket verilmiştir. | 12 hafta | Plasebo gruba kıyasla tedavi grubunda TNF-α yapımı azalmıştır. Ayrıca dışkıdaki bifidobacteria miktarında anlamlı olmasa da bir artış gözlenmiştir. |

etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 17 sağlıklı gönüllü ve 14 çölyak tanılı birey 30 gün süresince *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium Lactis* suşlarını içeren 100 g yoğurt tüketmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; probiyotik kullandıktan sonra dahi çölyak tanılı bireylerin dışkılarındaki bifidobacteria miktarları, sağlıklı bireylerin probiyotik kullanmadan önceki sayısına ulaşmadığını bildirilmiştir (39). Yapılan başka bir çalışmada ise, en az 12 ay süre ile glutensiz diyeti sıkı bir şekilde uygulamalarına rağmen hastalık semptomlarında kısmi iyileşme yaşayan 45 yetişkin çölyak tanılı bireyin, günde iki defa (45×10^{10} *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus* içeren) probiyotik kullanımı öncesi ve sonrası gastrointestinal mikrobiyota kompozisyonları incelenmiştir. Buna göre; probiyotik tüketen bireyler ile plasebo alan grup arasında dışkıdaki mikroflora arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (25).

Çocuklarda yapılan bir çalışmada ise, yeni tanı alan çölyaklı çocuklarda *Bifidobacterium longum* CECT 7347'nin potansiyel etkileri araştırılmıştır. Çift kör plasebo kontrollü çalışmada 3 ay boyunca glutensiz diyetle ilave olarak 16 çocuk her gün plasebo tablet alırken, 17 çocuk 10^9 CFU *B.longum* CECT 7347 tabletini günde 1 kez almıştır. Probiyotik alan grupta boy persentil değerleri plasebo grubuna kıyasla anlamlı şekilde artarken, TNF- α konsantrasyonlarında anlamlı bir düşme gözlenmemiştir(40).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çölyak oluşumuna etki eden çevresel faktörlerden biri olduğu düşünülen bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin, hastalık riski olan bireylerde, probiyotik ve prebiyotik kullanımı ile hastalığı önleyici bir etki gösterebileceği belirtilmektedir. Bu görüş doğrultusunda probiyotik ve prebiyotik kullanımı, çölyak tanılı bireylerin tedavisini olumlu etkileyerek yaşam kalitesini arttırabilir. Çölyakta probiyotik ve prebiyotik kullanımına yönelik destekleyici kanıtlar bulunmasına rağmen, elde edilen verilerin çoğunluğu deneysel in vivo ve invitro çalışmalardan oluşmaktadır. İnsanlarda yürütülen çalışmalar ise oldukça az sayıdadır. Günümüzde çölyak tanılı bireylerde probiyotik ve prebiyotik kullanımı ile ilgili kanıtlar klinik uygulamada kullanımını desteklemesi açısından henüz yeterli düzeyde değildir.

KAYNAKLAR

- de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Peluzio MdCG. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. Clin Microbiol Rev 2014;27(3):482-489.
- Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology 2009;137(6):1912-1933.
- Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(4):204-213.
- Makharia GK. Current and emerging therapy for celiac disease. Front Med 2014;1:6.
- Bakshi A, Stephen S, Borum ML, Doman DB. Emerging therapeutic options for celiac disease: potential alternatives to a gluten-free diet. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2012;8(9):582.
- Cenit MC, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Gut Microbiota and Risk of Developing Celiac Disease. J Clin Gastroenterol 2016;50: 148-152.
- Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? Nutrients 2015;7(8):6900-6923.
- Roma E, Roubani A, Kolia E, et al. Dietary compliance and life style of children with coeliac disease. J Hum Nutr and Diet 2010;23(2):176-182.
- Nylund L, Kaukinen K, Lindfors K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Clinical Nutrition Experimental 2016;6:17-24.
- Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. The Lancet 2009;373(9673):1480-1493.
- Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F, et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. Appl Environ Microbiol 2009;75(12):3963-3971.
- Green PH, Leibold B, Greywoode R. Celiac disease. J Allergy Clin Immunol 2015;135(5):1099-1106.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. Ann Med 2010;42(8):587-595.
- Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. Dig Liver Dis 2004;36(7):492-498.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J of Gastroenterol 2013;108(5):656-676.
- Sanz Y, Palma GD, Laparra M. Unraveling the ties between celiac disease and intestinal microbiota. Int Rev Immunol 2011;30(4):207-218.
- Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. Nat Genet 2010;42(4):295-302.
- Ghosh S. Advances in our understanding of the pathogenesis of celiac disease. Can J. of Gastroenterol 2011;25(4):186.
- Lerner A. New therapeutic strategies for celiac disease. Autoimmun Rev 2010;9(3):144-147.
- Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, et al. Gut microbiota and celiac disease. Dig Dis Sci 2016;61(6):1461-1472.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell 2014;157(1):121-141.
- Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. BMC Microbiology 2008;8(1):232.
- Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. J Clin Pathol 2009;62(3):264-269.
- Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: mo-

- lecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiology* 2011;11(1):219.
25. Harnett J, Myers SP, Rolfe M. Probiotics and the microbiome in celiac disease: a randomised controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;(2016):1-16
 26. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):219-231.
 27. Golfetto L, Senna F, Hermes J, et al. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol* 2014;51(2):139-143.
 28. Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Fernández-Murga ML, Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol* 2013;79(18):5472-5479.
 29. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J of Gastroenterol* 2014;109(12):1933-1941.
 30. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr* 2009;102(8):1154-1160.
 31. Allen LH, De Benoist B, Dary O, Hurrell R, Organization WH. Guidelines on food fortification with micronutrients 2006. (Erişim tarihi 10 Eylül 2018). Erişim adresi: <https://www.who.int/nutrition/publication/micronutrients>.
 32. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(11):1585-1596.
 33. De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, et al. VSL# 3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue probiotics and gluten intolerance. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762(1):80-93.
 34. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and prebiotics: Present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients* 2016;8(3):173.
 35. Krupa-Kozak U, Drabińska N, Jarocka-Cyrta E. The effect of oligofructose-enriched inulin supplementation on gut microbiota, nutritional status and gastrointestinal symptoms in paediatric coeliac disease patients on a gluten-free diet: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Nutr J* 2017;16(1):47.
 36. Kim Y, Keogh J, Clifton P. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2017:1-17.
 37. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1855-1867.
 38. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(2):139-147.
 39. Martinello F, Roman CF, Souza PAd. Effects of probiotic intake on intestinal bifidobacteria of celiac patients. *Arq Gastroenterol* 2017;54(2):85-90.
 40. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease *Br J Nutr* 2014;112(1):30-40.
 41. Quagliariello A, Aloisio I, Bozzi Cionci N, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. *Nutrients* 2016;8(10):660.



Derleme

2019; 28: 182-187

SEROTONİN ve EPİLEPSİDE ROLÜ
SEROTONIN AND ROLE IN EPILEPSY

Mehmet TAŞKIRAN

¹Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Kayseri**ÖZ**

Serotonin (5-HT), merkezi ve periferik sinir sistemindeki birçok fizyolojik rolünün yanı sıra epilepsi üzerinde de önemli rollere sahiptir. Şimdiye kadar 5-HT₁-5-HT₇ olmak üzere serotonine ait yedi reseptör tipi ve bunların alt tipleri tanımlanmıştır. Bu reseptörlere ilave olarak serotonerjik nörotransmisyonunda görev alan ve sinir sonlanmalarından serotoninin geri alınımından sorumlu olan serotonin geri alım taşıyıcı proteinleri de bulunmaktadır.

Genel olarak, serotonin öncülü 5-hidroksitriptofan ve serotonin geri alım inhibitörleri gibi hücre dışı serotonin seviyelerini yükselten ajanlar ile serotonin reseptör agonistleri hem fokal hem de jeneralize nöbetleri baskılamaktadır. Aksine beyinde 5-HT'nin uzaklaştırılması veya reseptör antagonistlerinin uygulanması ise odyojenik, kimyasal ve elektriklerle uyarılan epilepsi modellerinde nöbet eşik değerini düşürdüğü bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, özellikle 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT₇ reseptörleri ve serotonin geri alım inhibitörleri üzerine odaklanılmıştır. Elde edilen bulgular bu reseptörlerin hem epileptogenezde hem de epileptiform aktivitenin sürdürülmesinde önemli rollere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

ABSTRACT

Serotonin (5-HT), has important roles in epilepsy as well as its many physiological roles in the central and peripheral nervous systems. By now, seven serotonin receptor types, 5-HT₁-5-HT₇, and their subtypes have been identified. In addition to these receptors, there are serotonin reuptake transporter proteins, involved in serotonergic neurotransmission and responsible for serotonin reuptake from nerve endings.

In general, chemical agents such as serotonin precursors, 5-hydroxytryptophan, and serotonin reuptake inhibitors that increase extracellular serotonin levels and serotonin receptor agonists suppress both focal and generalized seizures. On the other hand, depletion of 5-HT or receptor antagonists reduces the threshold of seizures in audio genic, chemical and electrical induced epilepsy models.

Studies have especially focused on the 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ and 5-HT₇ receptors and serotonin reuptake inhibitors. The results showed that these receptors have important roles in both epileptogenesis and epileptiform activity.

Anahtar kelimeler: Serotonin, deneysel epilepsi modelleri, 5-HT reseptörleri

Keywords: Serotonin, experimental epilepsy models, 5-HT receptors.

Makale Geliş Tarihi : 24.01.2019
Makale Kabul Tarihi: 18.09.2019

Corresponding Author: Dr.Mehmet TAŞKIRAN,
Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, 38039
Kayseri.
Tel.: +90 352 207 6666; 33064
E-mail: mtaskiran@erciyes.edu.tr
Faks: +90 352 437 4933

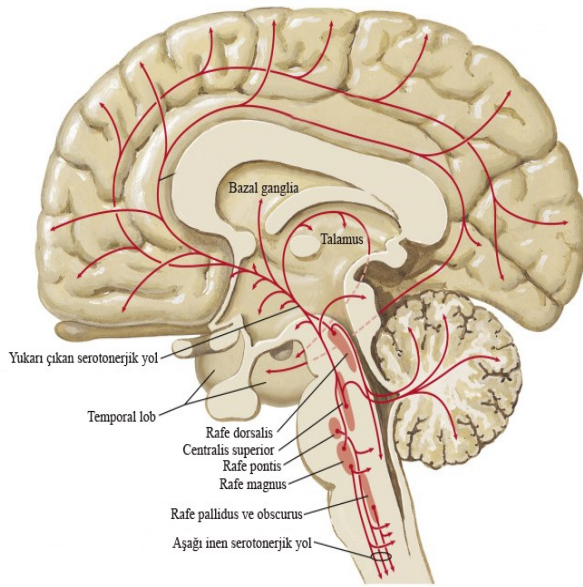
GİRİŞ

Serotonin, periferel sinir sisteminde ve merkezi sinir sisteminde, gelişim, kardiyovasküler sistem, sindirim ve endokrin fonksiyonlar, duyunun kavranması ve saldırıganlık, açlık, cinsellik, uyku, ruh hali, biliş ve hafıza gibi pek çok önemli fizyolojik rollere sahip olan biyojenik monoamin bir moleküldür (1).

5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak da bilinen Serotonin ilk olarak 1948 yılında Maurice Rapport ve Irvine Page tarafından izole edilmiş ve tanımlanmıştır (2). Brodie ve Shore, plateletler ve sindirim sistemi üzerine yaptıkları çalışmada, serotoninin nörotransmitter olarak rol oynadığını önermiştir (3). Dahlstroem ve Fuxe ise beyinde serotonin içeren özel çekirdeklerin haritasını çıkartmış ve bu nöron kümelerini serotonerjik sistem olarak adlandırmıştır (Şekil 1) (4)

1. Serotonin Biyosentezi

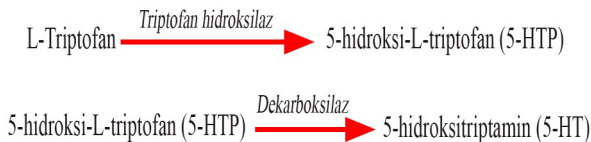
Yaklaşık 70 yıl önce serotoninin kimyasal yapısı bulun-



Şekil 1. Serotonerjik sistem çekirdekleri ve yolakları (5).

du ve sentezlendi (6). Tanımlanmasından sonra özellikle epifiz bezinde serotonin yoğun bir şekilde çalışıldı (7). Serotonin, nöron perikaryonunda L-triptofandan iki farklı enzimatik reaksiyon ile sentezlenmektedir (Şekil 2).

Burada, triptofan, 5-HT öncülü olan 5-hidroksitriptofana (5-HTP) triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksillenir ve daha sonra dekarboksilaz enzimi ile



Şekil 2. Serotonin Biyosentezi (8)

5-HT'ye dekarboksillenir (9). Triptofan hidroksilaz (TPH), merkezi sinir sisteminin serotonin salgılayan hücrelerinde, enterik nöral pleksuslarda, sindirim sisteminin enterokromafin hücrelerinde, çeşitli bağ doku mast hücrelerinde ve epifiz bezinin pinealositlerinde

bulunmaktadır. Sentezlenen serotonin, monoamin oksidaz (MAO) tarafından oksidasyonu engellemek için salınana kadar nöronal veziküllerde depolanmaktadır.

2. Serotonin Reseptörleri

Şimdiye kadar memelilerin merkezi sinir sisteminde yedi reseptör ailesinden oluşan toplam 14 serotonin reseptör alt tipi tanımlanmıştır (5-HT₁- 5-HT₇). 5-HT_{1B/D} reseptörleri çoğunlukla presinaptik, 5-HT_{1A} hem presinaptik hem de postsinaptik, geriye kalan reseptörler ise daha çok postsinaptik dağılım göstermektedir. Serotonerjik nörotransmisyonunda önemli olan bir diğer protein ise 5-HT taşıyıcılarıdır. Serotonerjik sinir sonlarında bulunan bu taşıyıcılar salınan serotoninin geri alınımından sorumludur (10).

3. Serotonin Reseptörlerinin Sınıflandırılması

Serotoninin, merkezi sinir sistemindeki ve periferel organlardaki etkileri, 5-HT reseptörlerinin çoklu aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (11). Ligand kapılı iyon kanalı olan 5-HT₃ dışında diğer tüm reseptörler G-proteini bağımlı reseptörlerdir.

3.1. 5-HT₁ Reseptörleri

Bu reseptör ailesi, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} ve 5-HT_{1F} olmak üzere en geniş reseptör alt tipini içermektedir.

- ◆ **5-HT_{1A} reseptörü**, en çok çalışılan reseptör alt tipidir. Özellikle limbik yapılarda, daha yoğun olarak hipokampus, lateral septum, kortikal alanlar ve rafe çekirdeklerinde bulunmaktadır (12). Hüresel seviyede ise, kortikal ve hipokampal piramidal nöronlarda ve kolinerjik ve glutamaterjik nöronlarda bu reseptörlerin varlığı belirlenmiştir (12). Bu reseptörlerin aktivasyonu, G-proteini bağı K⁺ kanallarının açılması sonucu nöronal hiperpolarizasyona neden olmaktadır (13).
- ◆ **5-HT_{1B} reseptörü**, yoğun olarak striatum ve frontal korteksin yanı sıra bazal gangliyon, substantia nigra ve globus pallidusta bulunmaktadır (14). Serotonin sentezinin ve salınımının azaltılması ve serotonin taşıyıcıları tarafından geri alınımının artırılmasından sorumludur (15).
- ◆ **5-HT_{1D} reseptörü**, kaudat putamen, nukleus accumbens, hipokampus, korteks, dorsal rafe ve lokus coeruleusta yoğun olarak bulunmaktadır. Fizyolojik rolleri tam olarak bilinmemesine rağmen, 5-HT_{1B} ile benzer olabileceği düşünülmektedir (12).
- ◆ **5-HT_{1E} reseptörü**, yoğun olarak kaudate putamende, daha az miktarlarda ise amigdala, frontal korteks ve globus pallidusta bulunmaktadır. Adenilat siklaz üzerinde inhibitör bir role sahip olabileceği düşünülmektedir.
- ◆ **5-HT_{1F} reseptörü**, 5-HT_{1E} reseptörü ile benzer homoloji göstermektedir. Dorsal rafe, hipokampus, korteks, striatum, talamus ve hipotalamusta yoğunlaşmıştır (11). Bu reseptörün fizyolojik rolleri hakkında henüz yeterli bilgi mevcut değildir.

3.2. 5-HT₂ Reseptörleri

5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} olmak üzere üç alt tipi vardır.

Bu reseptör alt tiplerinin fosfoinozitol sinyal sisteminde sorumlu olduğu düşünülmektedir.

- ◆ **5-HT_{2A} reseptörü**, periferel dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Ayrıca, korteksin piramidal nöronlarında, presinaptik aksonlarda ve GABAerjik ara nöronlarda da bulunmaktadır (12). Genel olarak, vasküler, üriner, sindirim kanalı ve uterus düz kaslarının kasılmasını, platelet kümelenmesini ve kapiller geçirgenliği düzenlemektedir (11). Ayrıca, bazı beyin bölgelerinde bu reseptörün aktivasyonu nöronal uyarılmaya neden olmaktadır (16). 5-HT_{2A} reseptörü, fizyolojik etkisini fosfolipaz C üzerinden inositol fosfat ve hücre içi Ca²⁺ miktarını artırarak gösterir.
- ◆ **5-HT_{2B} reseptörü**, beyincik, dorsal hipotalamus ve medyal amigdala olmak üzere kısıtlı bir dağılıma sahiptir. Sıçanlarda mide fundusunun kasılmasını düzenlediği bilinmektedir (17). Düz kas hücrelerinde de bulunan bu reseptörün aktivasyonu, fosfotidilinositolün hidrolizine neden olmaktadır (18).
- ◆ **5-HT_{2C} reseptörü**, koroid pleksus, serebral korteks, hipokampus, striatum ve substantia nigra yoğun olarak bulunmaktadır. Hüresel seviyede ise GABAerjik ara nöronları tercih ettiği bilinmektedir. Bu reseptörün aktivasyonu koroid pleksuslarda fosfolipaz C aktivitesini artırmasının yanı sıra piriform korteksin piramidal nöronlarının depolarizasyonunu sağladığı bilinmektedir (19).

3.3. 5-HT₃ reseptörleri

5-HT_{3A} ve 5-HT_{3B} olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. Bu reseptör ailesi özellikle hipokampus, neokorteks, amigdala, hipotalamus, beyin sapı ve enterik sinir sisteminde dağılım göstermektedir. 5-HT₃ reseptörleri, kas ve nöronal nikotinik asetilkolin, glisin ve GABA reseptörlerini içeren ligand-kapılı iyon kanallarının bir üyesidir (20).

3.4. 5-HT₄ Reseptörleri

Yapılan çalışmalar, bu reseptörün özellikle striatum, bazal gangliyonlar ve nukleus accumbens gibi dopamin fonksiyon ile ilişkili olan beyin bölgelerinde yoğun olduğunu ortaya koymuştur (21). Bu reseptörün aktivasyonu nöronal uyandırabilirlikte artış ve repolarizasyonda azalma ile sonuçlanmaktadır (22). Hipokampal 5-HT salınımı da yine bu reseptörün aktivasyonu ile düzenlenmektedir (23).

3.5. 5-HT₅ Reseptörleri

5-HT_{5A} ve 5-HT_{5B} olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır (24). Yaygın olarak serebral korteks, hipokampus, amigdala, talamus, bazal gangliyonlar, beyin sapı ve beyincikte bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, 5-HT_{5A} reseptörünün adenil siklaz aktivitesinin inhibisyonunda bir role sahip olabileceğini göstermektedir (25).

3.6. 5-HT₆ Reseptörleri

Bu reseptör, striatum, amigdala, nukleus accumbens, hipokampus, korteks ve olfaktör tüberkülde bulunmaktadır (26). Ayrıca, serebral korteks ve hipokampusteki serotonerjik nöronlarla inerve edilen GABAerjik nöronlarda da varlığı tespit edilmiştir. Bu bulgu ile 5-HT₆ reseptörünün GABAerjik nöronlar aracılığıyla diğer nörotransmitter sistemleri ile etkileşim içinde olabileceği iddia edilmektedir.

3.7. 5-HT₇ Reseptörleri

5-HT_{7A-7D} olmak üzere 4 alt tipi tanımlanmıştır (27). Ancak, dokulardaki dağılımı ve fonksiyonları hakkında henüz net bir bilgi yoktur. Yine de depresyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir (28).

4. Epilepside Serotonin Rolü

Serotonin ve epilepsi arasında bir ilişkinin olabileceği fikri ilk olarak 1957 yılında Bonnycastle tarafından ortaya atılmıştır (29). Genel olarak, 5-HTP ve 5-HT geri alım inhibitörleri gibi hücre dışı serotonin seviyelerini yükselten ajanların hem fokal hem de jeneralize nöbetleri baskıladığı aksine beyinde 5-HT'nin uzaklaştırılması ise odyojenik, kimyasal ve elektrikle uyarılan epilepsi modellerinde nöbet eşik değerini düşürdüğü bilinmektedir (30,31).

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin deneysel epilepsi modellerinde uygulanması nöbetlere karşı koruyucu etki sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar, sıçanlarda bikukulin ile oluşturulan nöbetlerde ve hipokampal nöbetlerde seçici serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin koruyucu etki gösterdiğini ve nöbet eşik değerini artırdığını ortaya koymuştur (32,33).

Genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlarda (GEPR) yapılan çalışmada serotonin konsantrasyonunda bir azalmanın olduğu gözlemlenirken (34), serotonerjik nörotransmisyonun uyarılmasıyla GEPR, maksimal elektroşok (MES), PTZ ve bikukulin uygulaması sonucu oluşturulan deneysel epilepsi modellerinde serotoninin artan konsantrasyonlarının nöbetleri engellediği gözlemlenmiştir (31). Reseptör düzeyinde ise şimdiye kadar yapılan çalışmalar, özellikle 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ ve 5-HT₇ reseptörlerinin epileptogenezde ve epilepsinin devam ettirilmesinde önemli rollere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

5-HT_{1A} reseptörlerinin baskılayıcı olduğu ve nöronal aktivite üzerinde inhibitör etkiler oluşturduğu bilinmektedir (35-37). Rafe nukleuslarında 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin aktivasyonu, serotonerjik nöronların inhibisyonunu sağlar ve 5-HT salınımını ve nörotransmisyonunu azaltır. Aksine, hipokampuste postsinaptik 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu 5-HT nörotransmisyonunu artırır (38). 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu, potasyum iletkenliğinin artmasıyla ilişkili membran hiperpolarizasyon yanıtını ortaya çıkarır (39) ve in vitro nöbet modellerinde olduğu gibi çeşitli in vivo deneysel çalışmalarda antikonvülzan etkilere sahiptir. Jahan ve ark.'nın fareler ile yapmış oldukları çalışmada curcuminin PTZ modelinde serotonin reseptörleri üzerinde iki farklı etkisinin olabileceği fikri ortaya konulmuştur. İlk olarak curcuminin serotonin konsantrasyonunu artırması sonucu 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} ve 5-HT₄ reseptörlerinin aktivasyonu ile nöbet aktivitesini azaltmasıdır. Diğer taraftan doğrudan 5-HT₇ reseptörüne etki etmesi sonucu ise nöbet aktivitesinde artışın olmasıdır (40). Moreau ve ark., (41) seçici 5HT_{1A} antagonisti olan (S)-UH-301 ile farelerde yapmış oldukları iki farklı akut epilepsi modelinde doza bağımlı olarak anti-konvülzan aktivite sergilediğini ifade etmişlerdir. Aksine Graf ve ark. (37) ise, WAG/Rij sıçanlarda seçici 5-HT_{1A} antagonisti WAY-100635'in spontan olarak meydana gelen spike-dalga boşalmalarına (SWDs) neden olduğunu ve davranışsal semptomların insanlardaki absans epilepsi ile benzer olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada ise, 5-HT_{1A} agonisti 8-OH-DPAT, kainik asit ile

oluşturulan deneysel modelde nöbetlerin sayısını ve süresini azaltmıştır (42). Absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda, 5-HT_{1A} reseptörünün aktivasyonu ise nöbetlerin daha da şiddetlenmesine neden olmaktadır (43). Ortaya çıkan bu durum, oluşturulan epilepsi modelinin farklı mekanizmalar üzerinden etki etmesi ve absans epilepsiyeye bağlı olarak ortaya çıkan farklı patolojik şartlar sonucu, 5-HT_{1A} reseptörünün negatif olarak düzenleme yapmasıyla ve 5-HT_{1A} reseptörünün presinaptik veya postsinaptik dağılımlarının (44) etkili olabileceği fikri ile açıklanmıştır.

5-HT_{2C} reseptörü de 5HT_{1A} reseptörüne benzer şekilde literatür çalışmaları ışığında modele, uygulanan maddeye ve doza göre farklı sonuçlar içerdiği bilinmektedir. 5-HT_{2C} reseptörü, IP3 ve DAG yolakları aracılığıyla hücre içi kalsiyum miktarını ve GABA ile glutamatın salınımını artırmaktadır (36,40). Genel olarak, 5-HT_{2C} reseptörünün uyarılması serotonerjik nörotransmisyonu düzenlemekte ve nöronal ağın aşırı uyarılabilirliğini ve nöbet aktivitesini baskıladığı bilinmektedir (45). 5-HT_{2C} reseptöründen yoksun farelerde yapılan çalışmalar, odyojenik nöbetlere karşı çok fazla duyarlı olduğunu göstermektedir (46). Bu fareler aynı zamanda, tonik veya klonik tip jeneralize nöbetlerin oluşumunda daha düşük eşik değer göstermektedir. Elde edilen bu verilerle, nöronal ağ uyarılabilirliğinin düzenlenmesinde ve MSS boyunca nöbetin yayılmasında serotonin ve 5-HT_{2C} reseptörünün bir rolü olduğu ortaya çıkmaktadır. 5-HT_{2C} agonisti olan 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI), Groggy (GRY, Genetik olarak oluşturulan absans epilepsisi) sıçanlarda SWD'lerin frekansını azaltmıştır. Benzer şekilde tez çalışmamızda tercih edilen DOI, penisilinle uyarılmış deneysel epilepsi modelinde doza bağımlı olarak epileptik aktiviteyi baskılamıştır (47). 5-HT_{2C} agonistleri meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) ve 3-fluoro-methyl-phenyl piperazine monohydrochloride sıçan substantia nigra içine enjekte edildiğinde de, nöbet aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Bu durum, substantia nigra içindeki 5-HT_{2C} reseptörlerinin nöbetin düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (48). 5-HT_{2C} reseptör antagonisti metiserjrid penisilinle uyarılmış deneysel modelde, doz arttıkça epileptik aktivitenin şiddetini artırmıştır (47). Metiserjrid ile yapılan bir başka çalışmada ise düşük dozlarda anti-epileptik etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (49). Literatür çalışmalarına göre, 5-HT_{2C} reseptörü de farklı etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Daha öncede belirtildiği gibi 5-HT_{2C} reseptörünün aktivasyonu hem GABA hem de glutamat salınımını ile sonuçlanmaktadır. Ortaya çıkan bu zıt etkilerin, uygulanan kimyasal ajanın dozuna bağlı olarak GABA ve glutamat salınma oranına etki etmesi ve bu reseptörlerin beyindeki dağılımlarının farklı olmasından kaynaklı olabileceği fikrini oluşturmaktadır.

Daha çok entorinal korteks, hipokampusun CA1 bölgesi, amigdala, substantia nigra ve beyin sapında dağılım gösteren 5-HT₃ reseptörü genel olarak inhibitör özellikte olan bir reseptördür. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde, farklı sonuçların olduğu göze çarpmaktadır. Bu reseptörün doğrudan aktivasyonu özellikle kortikal seviyede tabaka I' de yer alan GABAerjik nöronlar üzerinden nöbet eşik değeri artırdığı ifade edilirken (50), bir başka araştırmacı ise 5-HT₃ reseptörünün akti-

vasyonunun hipokampuste noradrenalin salınımını inhibe ettiğini ve böylece nöbet eşik değerinde bir azalmanın olduğunu belirtmiştir (51,52). Ancak, 5-HT₃ reseptörünün 5-HT ile etkileşimi Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ gibi katyon kanallarının açılması ile sonuçlandığı ve bu durum ise ekstatör postsinaptik potansiyellere neden olarak epileptik aktivitenin başlamasına neden olduğu bilinmektedir (53). 5-HT₃ antagonisti, ondansetron ile yapılan bir çalışmada, doza bağlı olarak epileptik nöbetlere karşı koruma sağladığı belirtilmiştir (54). Bir başka araştırmacı ise (55), aynı model, kimyasal ajan ve doz ile yapmış oldukları çalışmada ise herhangi bir etkiye sahip olmadığını gözlemlemiştir. Gholipour ve ark. (50) 'nın yapmış oldukları çalışmada ise 5-HT₃ reseptör antagonisti granisetron yüksek dozlarda prokonvülzan aktivite gösterirken, 5-HT₃ reseptör agonisti SR57227'nin PTZ modelinde nöbet eşik değerini artırdığı belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, 5-HT₃'ün epilepsi üzerindeki koruyucu etkisinde farklılık gösterse de, ağırlıklı olarak 5-HT₃ reseptörünün antagonizmasının antikonvülzan etki sağladığını ortaya koymaktadır. Diğer taraftan 5-HT₃ reseptörünün diğer serotonin reseptör ailesinin üyelerinden farklı olarak ligand bağımlı iyon kanalı özelliğinde olması Na⁺, K⁺ ve Ca²⁺ iyonları üzerinden daha hızlı depolarizasyonun oluşmasına (56) katkı sağlayarak nöbetler üzerinde daha hızlı etkinin ortaya çıkmasına neden olabileceğini düşündürmektedir.

Bir diğer serotonin reseptörü 5-HT₇'nin genel olarak agonisti tarafından uyarılması nöbet aktivitesinde artış ile sonuçlanırken antagonisti tarafından inhibe edilmesi nöbet aktivitesinde baskılayıcı etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yang ve ark'nin yapmış oldukları çalışmada, 5-HT₇ reseptör agonisti AS19, temporal lob epilepsisinde nöbet sayısını artırırken, antagonisti olan SB269970 ise aksine nöbet sayısında bir azalmayı sağlamıştır (57). Benzer şekilde 5-HT₇ reseptör antagonisti SB258719 ile yapılan çalışmada, absans epilepsili WAG/Rij sıçanlarda spike-dalga boşalmalarının sayısında azalmanın olduğu bilinmektedir (37). Bu çalışmanın aksine, 5-HT₇ reseptörünün depleyonu farelerde nöbet eşik değerinde azalma ile sonuçlanmıştır (58). Bu iki çalışmadan elde edilen farklı sonuçların nedeni olarak, SB258719'nin G-proteini bağımlı olmayan yolakları da uyarabileceği bundan dolayı çelişkili sonuçların meydana gelebileceği ifade edilmektedir (59).

SONUÇ

Epilepsi, Dünyada ve Ülkemizde yaygın olarak görülen önemli nörolojik bir hastalıktır. Epilepsinin oluşmasında pek çok faktör rol oynadığı gibi epileptogenezin de sürdürülmesinde sinir sistemindeki pek çok yolak rol oynamaktadır. Bu yollardan biri olan serotoninin epilepsi üzerinde kesin role sahip olduğu bilinmektedir. Ancak, bu derlemede belirtilen ve literatürdeki diğer çalışmalar da incelendiğinde her bir reseptörün birbiriyle çelişkili sonuçlar içerebildiği gözlenmiştir. Kullanılan model, tercih edilen kimyasal ajan, bu ajanın dozu veya kullanılan hayvanın cinsi, farklı sonuçların elde edilmesinde etkili olmaktadır. İleride yapılacak olan çalışmalarda, meydana gelen bu farklılıkların nedenini anlamak serotoninin epilepsi tedavisinde daha etkin rol oynamasına katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31 (3): 187-199.
- Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948c; 176(3): 1243-1251.
- Brodie BB, Shore PA. A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Ann. N.Y Acad Sci* 1957; 66(3): 631-642.
- Dahlstroem A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand* 1964; 232: 1-55.
- Felten DL, O'Banion MK, Maida MS. 13 - Telencephalon. In: *Netter's Atlas of Neuroscience (Third Edition)*, Felten, DL, MK O'Banion, and MS Maida, Editors. 2016; Elsevier: Philadelphia. pp. 295-352.
- Twarog BM, Page IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol* 1953; 175(1): 157-161.
- Cardinali DP, Hyypä MT, Wurtman RJ. Fate of intracisternally injected melatonin in the rat brain. *Neuroendocrinology* 1973; 12(1): 30-40.
- Muller CP, Jacobs B. *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*. 2009; United States of America: Elsevier Science.
- Hamon M, Bourgoin S, Mestikawy S, Goetz C. Central Serotonin Receptors. In: *Handbook of Neurochemistry*, Lajtha, A, Editor. 1984; Springer US: New York. pp. 107-143.
- Hensler JG. Chapter 3.5 - Serotonin in Mood and Emotion. In: *Handbook of Behavioral Neuroscience*, Müller, CP and BL Jacobs, Editors. 2010; Elsevier. pp. 367-378.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46(2): 157-203.
- Algül A, Alpay MA, Semiz ÜB, Çetin M. *Reseptörler*. Kitap: *Reseptörler*, Yazar: Yüksel, N. 2010; Türkiye Psikiyatri Derneği: Ankara. ss. 66-71.
- Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology* 1997; 36(4-5): 589-599.
- Bruinvels AT, Palacios JM, Hoyer D. Autoradiographic characterisation and localisation of 5-HT1D compared to 5-HT1B binding sites in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993; 347 (6): 569-582.
- Sari Y. Serotonin1B receptors: from protein to physiological function and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(6): 565-582.
- Aghajanian GK. Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction pathways. In: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Bloom, FR and DJ Kupfer, Editors. 1995; Raven Press: New York. pp. 1451-1459.
- Choi DS, Maroteaux L. Immunohistochemical localisation of the serotonin 5-HT2B receptor in mouse gut, cardiovascular system, and brain. *FEBS Lett* 1996; 391(1-2): 45-51.
- Kursar JD, Nelson DL, Wainscott DB, Baez M. Molecular cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the human 5-hydroxytryptamine2B receptor. *Mol Pharmacol* 1994; 46(2): 227-234.
- Koek W, Jackson A, Colpaert FC. Behavioral pharmacology of antagonists at 5-HT2/5-HT1C receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16(1): 95-105.
- Ortells MO, Lunt GG. Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors. *Trends Neurosci* 1995; 18(3): 121-127.
- Patel S, Roberts J, Moorman J, Reavill C. Localization of serotonin-4 receptors in the striatonigral pathway in rat brain. *Neuroscience* 1995; 69(4): 1159-1167.
- Roychowdhury S, Haas H, Anderson EG. 5-HT1A and 5-HT4 receptor colocalization on hippocampal pyramidal cells. *Neuropharmacology* 1994; 33(3-4): 551-557.
- Ge J, Barnes NM. 5-HT4 receptor-mediated modulation of 5-HT release in the rat hippocampus in vivo. *Br J Pharmacol* 1996; 117(7): 1475-1480.
- Grailhe R, Amlaiky AN, Ghavami A, et al. Human and mouse 5-HT5A and 5-HT5B receptors: Cloning and functional expression. *J Neurosci Res* 1994; 20 (1-2) 1160.
- Francken BJ, Jurzak M, Vanhauwe JF, et al. The human 5-HT5A receptor couples to Gi/Go proteins and inhibits adenylate cyclase in HEK 293 cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 361(2-3): 299-309.
- Kohen R, Metcalf MA, Khan N, et al. Cloning, characterization, and chromosomal localization of a human 5-HT6 serotonin receptor. *J Neurochem* 1996; 66(1): 47-56.
- Dean B, Pavey G, Thomas D, Scarr E. Cortical serotonin 7, 1D and 1F receptors: effects of schizophrenia, suicide and antipsychotic drug treatment. *Schizophr Res* 2006; 88(1-3): 265-274.
- Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, et al. Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology* 2009; 205(1): 119-128.
- Bonnycastle DD, Giarman NJ, Paasonen MK. Anticonvulsant compounds and 5-hydroxytryptamine in rat brain. *Br J Pharmacol Chemother* 1957; 12(2): 228-231.
- Prendiville S, Gale K. Anticonvulsant effect of fluoxetine on focally evoked limbic motor seizures in rats. *Epilepsia* 1993; 34(2): 381-384.
- Statnick MA, Maring-Smith ML, Clough RW, et al. Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Life Sci* 1996; 59(21): 1763-1771.
- Pasini A, Tortorella A, Gale K. The anticonvulsant action of fluoxetine in substantia nigra is dependent upon endogenous serotonin. *Brain Res* 1996; 724 (1): 84-88.
- Wada Y, Shiraishi J, Nakamura M, Hasegawa H. Prolonged but not acute fluoxetine administration produces its inhibitory effect on hippocampal seizures in rats. *Psychopharmacology* 1995; 118(3): 305-309.
- Dailey JW, Yan QS, Mishra PK, et al. Effects of fluoxetine on convulsions and on brain serotonin as

- detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(2): 533-540.
35. Gharedaghi MH, Seyedabadi M, Ghia JE, et al. The role of different serotonin receptor subtypes in seizure susceptibility. *Exp Brain Res* 2014; 232(2): 347-367.
 36. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem* 2007; 100(4): 857-873.
 37. Graf M, Jakus R, Kantor S, et al. Selective 5-HT_{1A} and 5-HT₇ antagonists decrease epileptic activity in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neurosci Lett* 2004; 359(1-2): 45-48.
 38. Clarke WP, Yocca FD, Maayani S. Lack of 5-hydroxytryptamine_{1A}-mediated inhibition of adenylyl cyclase in dorsal raphe of male and female rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277(3): 1259-1266.
 39. Beck SG, Choi KC. 5-Hydroxytryptamine hyperpolarizes CA3 hippocampal pyramidal cells through an increase in potassium conductance. *Neurosci Lett* 1991; 133(1): 93-96.
 40. Arbabi Jahan A, Rad A, Ghanbarabadi M, et al. The role of serotonin and its receptors on the anticonvulsant effect of curcumin in pentylenetetrazol-induced seizures. *Life Sci* 2018; 211: 252-260.
 41. Moreau JL, Griebel G, Jenck F, et al. Behavioral profile of the 5HT_{1A} receptor antagonist (S)-UH-301 in rodents and monkeys. *Brain Res Bull* 1992; 29(6): 901-904.
 42. Lopez-Meraz ML, Gonzalez-Trujano ME, Neri-Bazan L, et al. 5-HT_{1A} receptor agonists modify epileptic seizures in three experimental models in rats. *Neuropharmacology* 2005; 49(3): 367-375.
 43. Theodore WH. Does serotonin play a role in epilepsy? *Epilepsy Curr* 2003; 3(5): 173-177.
 44. Ohno Y, Sofue N, Imaoku T, et al. Serotonergic modulation of absence-like seizures in groggy rats: a novel rat model of absence epilepsy. *J Pharmacol Sci* 2010; 114(1): 99-105.
 45. Applegate CD, Tecott LH. Global increases in seizure susceptibility in mice lacking 5-HT_{2C} receptors: a behavioral analysis. *Exp Neurol* 1998; 154(2): 522-530.
 46. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995; 374(6522): 542-546.
 47. Taskiran M, Tasdemir A, Ayyildiz N, et al. The effect of serotonin on penicillin-induced epileptiform activity. *Int J Neurosci* 2018: 1-11.
 48. Gobert A, Rivet JM, Lejeune F, et al. Serotonin_{2C} receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: a combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse* 2000; 36(3): 205-221.
 49. Mirski MA, Ziai WC, Chiang J, et al. Anticonvulsant serotonergic and deep brain stimulation in anterior thalamus. *Seizure* 2009; 18(1): 64-70.
 50. Gholipour T, Ghasemi M, Riazi K, et al. Seizure susceptibility alteration through 5-HT₃ receptor: Modulation by nitric oxide. *Seizure* 2010; 19(1): 17-22.
 51. Blandina P, Goldfarb J, Walcott J, Green JP. Serotonergic modulation of the release of endogenous norepinephrine from rat hypothalamic slices. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256(1): 341-347.
 52. Hiramatsu M, Ogawa K, Kabuto H, Mori A. Reduced uptake and release of 5-hydroxytryptamine and taurine in the cerebral cortex of epileptic El mice. *Epilepsy Res* 1987; 1(1): 40-45.
 53. Zhao H, Lin Y, Chen S, et al. 5-HT₃ receptors: A potential therapeutic target for epilepsy. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16(1): 29-36.
 54. Mishra A, Goel RK. Chronic 5-HT₃ receptor antagonism ameliorates seizures and associated memory deficit in pentylenetetrazole-kindled mice. *Neuroscience* 2016; 339: 319-328.
 55. Li B, Wang L, Sun Z, et al. The anticonvulsant effects of SR 57227 on pentylenetetrazole-induced seizure in mice. *PLOS ONE* 2014; 9(4): e93158.
 56. Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, et al. Primary structure and functional expression of the 5HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science* 1991; 254(5030): 432-437.
 57. Yang Z, Liu X, Yin Y, et al. Involvement of 5-HT₇ receptors in the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Eur J Pharmacol* 2012; 685(1-3): 52-58.
 58. Witkin JM, Baez M, Yu J, et al. Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT₇) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. *Epilepsy Res* 2007; 75(1): 39-45.
 59. Matthys A, Haegeman G, Van Craenenbroeck K, Vanhoenacker P. Role of the 5-HT₇ receptor in the central nervous system: From current status to future perspectives. *Mol Neurobiol* 2011; 43(3): 228-253.



RESTORATİF DIŞ HEKİMLİĞİNDE BULK FİLL KOMPOZİT REZİNLER
BULK FILL COMPOSITE RESINS IN RESTORATIVE DENTISTRY

Nazire Nurdan ÇAKIR¹, Sezer DEMİRBUĞA²

¹Melikgazi, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi, Kayseri

ÖZ

Günümüzde kompozit rezinler restore edilecek dişlerde diş hekimleri tarafından en sık tercih edilen materyaldir. Kompozit rezinler kaviteye her biri ayrı ayrı polimerize edilen tabakalar halinde (inkremental teknik) yerleştirilir. Inkremental tekniğin tabakalar arasında kontaminasyon riski, bağlanma hataları, tekniğin uygulanması sırasında uzun zaman gerektirmesi gibi dezavantajları mevcuttur. Üreticiler inkremental tekniğin bu dezavantajlarının önüne geçebilmek için 4-5 mm kalınlığa kadar tek tabakada polimerize edilebilen "bulk fill kompozitleri" piyasaya sürmüşlerdir.

Bulk fill kompozitler akışkan (taban) ve restoratif (pasta) şeklinde bulk fill kompozitler olarak iki şekilde kategorize edilmiştir. Akışkan bulk fill kompozitler dar, 4 mm'yi aşan derinlikte ulaşılması zor kavitelere kullanılırken, daha büyük ve geniş kavitelere restoratif bulk fill kompozitler tercih edilmektedir. Dolayısıyla bulk fill kompozit rezinler bu gibi kavitelere tek seferde ve kısa sürede uygulanabilmesi ile klinisyenlere kullanım kolaylığı sunmaktadır ve diş hekimleri tarafından rutin klinik kullanım için hızlıca kabul edilebilir hale gelmektedir.

Bu derlemede bulk fill kompozitler araştırılmış ve geleneksel kompozitlerden farkı açıklanmaya çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Bulk fill kompozit rezin, geleneksel kompozit rezin, inkremental teknik, polimerizasyon büzülmesi, polimerizasyon derinliği.

ABSTRACT

Nowadays composite resins are the most preferred material by dentists in the teeth to be restored. The composite resins are placed in increments that are cured separately. Incremental technique has disadvantages such as the risk of blood or saliva between layers, bonding failures, and time consuming. Manufacturers have been presented a "bulk fill composites", which could be polymerized in a single layer up to 4-5 mm thick to overcome all these problems.

Bulk fill composites are categorized in two groups as flowable (base) and restorative (paste). Flowable composites are used in cavities narrow, deeper than 4 mm, and difficult to access. Therefore, bulk fill composite resins are easy to apply for clinicians because they can be applied to cavities in a single layer and in a short time. It becomes acceptable for routine clinical use by dentists.

In this review, bulk fill composites were investigated and tried to explain their differences from conventional composites.

Keywords: Bulk fill composite resin, conventional composite resin, incremental technique, polymerization shrinkage, polymerization depth.

GİRİŞ

Günümüzde diş hekimleri restore edilecek dişlerde genellikle ışıkla sertleşebilen direk rezin bazlı kompozitlerden (geleneksel kompozit rezinler) faydalanırlar. Klasik olarak restorasyonlar ayrı ayrı polimerize edilen inkremental teknik kullanılarak yerleştirilir (1,2). Çoğu geleneksel kompozitin sınırlı polimerizasyon derinliği bir çok klinik vakada kalın kompozit tabakalarının kullanımını engellemiştir (3). İnkremental teknik kullanımının bir diğer nedeni polimerizasyon büzülmesini azaltmaktır (4,5).

Kavitenin bulk şeklinde doldurulmasının çeşitli faydaları vardır; her şeyden önemlisi, daha fazla verimli zaman ve tabakalar arası boşluk ve kontaminasyon gibi teknik hataların önlenmesini sağlamaktadır (10). İnkremental tabakalama tekniğinin, tabakaların birleştirilmesi, tabakalar arasında kontaminasyon riski, bağlanma hataları, tekniğin uygulanması sırasında uzun zaman gerektirmesi, küçük kavitelerde sınırlı erişim nedeniyle yerleştirme zorluğu gibi dezavantajları mevcuttur (11). Özellikle yeni monomerler, saydamlık, başlatıcı sistemler ve doldurucu teknolojisi ile ilgili kompozitlerdeki son gelişmeler kısmen bu eksikliklerin giderilmesi için "bulk fill" kompozitlerin üretilmesini sağlamıştır. Bulk fill kompozitler 4 mm kalınlığa kadar tek tabakada yeterince polimerize olabilen kompozitler olarak tanımlanabilir (11-13). Bu derlemenin amacı mevcut bulk fill kompozit teknolojisine bir bakış sağlamaktır.

Bulk fill Kompozitlerin Özellikleri

Bulk fill kompozitler, akışkan (taban) ve restoratif (pasta) olarak iki grupta sınıflandırılmıştır ve sınıf 1 ve sınıf 2 kavitelerde 4 mm tabakalar halinde kullanılabilirler (12-15). Monomer rezin formülasyonları, tip, völüm fraksiyonu, yoğunluk, partikül boyutu ve dağılımı gibi doldurucu özellikleri arasındaki farklılıklar polimerizasyon derinliğini ve mekanik özellikleri etkileyebilir (16,17). Üretici firmalar bulk fill kompozitlerde bu gibi özelliklerle alakalı çeşitli stratejiler geliştirmişlerdir. Ancak genellikle bu konu hakkında detaylı bilgi aktarmazlar.

Akışkan bulk fill kompozitler genellikle ulaşması daha zor olan kavitelerde kullanılır. Yerleştirme ve adaptasyonu kolaylaştıran sırağa veya kapsülden oluşan küçük bir uygulama ucu aracılığıyla uygulanır. Genellikle bu kompozitler düşük doldurucu içeriğine sahiptir. Bu durum yüzeyi daha az dirençli hale getirir bu nedenle restoratif (tepilebilir) bir kompozit ile örtülenmesi gerekmektedir (12,18).

Restoratif bulk fill kompozitler ise herhangi bir örtülme gerektirmeden tek seferde 4-5 mm ye kadar yerleştirilebilir. Bu materyaller genellikle yüksek doldurucu içeriklerinden dolayı akışkan bulk fill kompozitlere göre daha viskozdür ve yüzeyleri daha dirençlidir (12,18). Kerr firmasının tanıtmış olduğu SonicFill (Kerr Corporation Orange, CA, USA) akışkan ve restoratif bulk fill sınıflandırmasının dışında tutulan bir bulk fill materyaldir. Çünkü bu sistem, sonik titreşim uygulayarak kompozitin dağılmasını sağlayan, basınçlı hava ile çalışan el aletinin kullanılması prensibine dayanır (19). Bulk olarak yerleştirilebilen bu yüksek viskoziteli kompozitler, restore edilen dişin güçlendirilmesini amaçlayan ek doldurucular içermektedir. Örneğin, Alert (Jeneric/Pentron, Wallingford, Conn.) ve everX

Posterior (GC Corporation, Tokyo,Japan) kompozitler doldurucu olarak spesifik özellikler sağlayan cam fiber içermektedir. Fiberle güçlendirilmiş olan bu kompozitler dentin yerine kullanılmak üzere tasarlanmıştır (20,21). Fiberler, kompozit restorasyonlarda temel başarısızlık nedenlerinden olan fraktür ve çatlak oluşmasını ve yayılmasını önlemek için kullanıldığı bilinmektedir (22,23). Bu nedenle, özellikle büyük boyutlu kompozit restorasyonlarda güçlendirilmiş taban materyali olarak fiberle güçlendirilmiş kompozitlerin bulk şeklinde uygulanması tavsiye edilmiştir (20,21).

Bulk fill kompozitlerde artırılmış polimerizasyon derinliği restorasyon ömrü açısından önemli anahtar parametrelerden birisidir. Üretici firmalar tarafından artmış polimerizasyon derinliği elde etmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Işıklı sertleşen rezin bazlı kompozitler, polimerizasyonu etkinleştiren görünür mavi ışık yoluyla aktive olan foto başlatıcılar içerirler. Bir çok bulk fill kompozit rezin primer fotobaşlatıcı olarak kamforokinon (CQ) ve initiator olarak tersiyer amin içermektedir (11,12). Bunun dışında trimethylbenzoyl diphenylphosphine oxide (TPO) ve dibenzoyl germanium (Ivocerin) türevi gibi fotoinitiatörler de kullanılmıştır (12,18). TPO' nun ışık absorpsiyon aralığı 350-425 nm dir ve bu sayede LED ışık kaynakları dışındaki ışık kaynaklarına karşı da duyarlıdır. Tetrik EvoCeram Bulk Fill (Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein)) tarafından CQ/amin fotoinitiatöre ek olarak kullanılan ve bir dibenzoyl germanium türevi olan Ivocerin, 370-460 nm dalga boyu aralığında maksimum absorpsiyon katsayısına sahiptir (12,13,24).

Kompozit rezin materyallerde polimerizasyon derinliği materyalin translüsensi özelliği ile doğru orantılıdır. SonicFill dışındaki tüm bulk fill kompozitler, artan translüsensiye sahiptir (24,25). Organik matris ve doldurucuların kırılma indeksleri arasındaki uyum, doldurucu şekil ve boyutundaki değişiklik rezin içerisinden ışık geçiş oranını etkileyebilir (25). Doldurucu partiküllerin boyut ve şekilleri üretici firmalara göre farklılık gösterebilmektedir. SureFil SDR flow (Caulk Dentsply, York, PA, USA), X-tra base (VOCO, Cuxhaven, Germany) ve X-tra fill' in (VOCO, Cuxhaven, Germany) doldurucu partikül boyutları artırılmıştır ve aynı zamanda yuvarlak ve düz şekilli doldurucu içeriğine sahiptir (25). Bununla birlikte Tetrik EvoCeram Bulk Fill de yuvarlak ve düz dolduruculara sahiptir. Dolayısıyla doldurucu partikül şekil ve boyutları ile ilgili yapılan modifikasyonlar translüsensiyi geliştirmiştir (26). Diğer taraftan, küçük çapa sahip nano doldurucular ışık geçişi sırasındaki dalga boyuna göre ışık saçılmasını önler ve bu yüzden de translüsensiyi arttırabilir (27,28).

Işıklı sertleşen kompozit rezinlerin polimerizasyon etkinliğini doğrudan değerlendirebilmek için, laboratuvarında ölçülen temel özellikler dönüşüm derecesi (DC) ve polimerizasyon derinliğidir (PD) (8,12). Kompozit rezinlerin polimerizasyon derinliğini belirlemek için çok sayıda teknik mevcuttur (8,14,25-27). Grosso modo tarafından bu teknikler iki gruba ayrılmıştır. Birincisi yüzey sertliğine dayalı olarak indirek şekilde ölçülebilir. İkinci olarak dönüşüm derecesine bağlı olarak ölçülebilir. DC ise Mikro Raman yada Fourier Transform Infrared (FTIR) (Kızılötesi) spektroskopisi ile direk olarak ölçülebilir (3,12,31).

PD'yi tahmin etmek için maksimum değerin en az % 90'ı olan bir DC önerilmiştir (12). Bir çok bulk fill kompozit, 4 mm derinlikte % 90'a eşit yada daha yüksek dönüşüm derecesi sergilemiştir (32,33). Araştırmacılar DC'nin parametreleri değiştirme konusunda mikro sertlikten daha hassas olduğunu saptanmışlar ve PD DC'ye bağlı olarak belirlendiğinde, PD'nin daha yüksek hesaplandığını bulmuşlardır (33).

Sertlik ve dönüşüm derecesi arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen bunlar farklı materyal özelliklerine ve farklı faktörlere bağlıdır (30,31). Diğer taraftan, sertlik ve dönüşüm derecesi arasındaki ilişki materyale bağımlı bulunmuştur (28). Her iki parametrede ağızda bağımsız bir şekilde restoratif materyalin klinik davranışları üzerine önemli etkiye sahiptir ve bu yüzden değerlendirilirken her iki parametrede göz önüne alınmalıdır (28,33,34).

Yapılan çalışmalarda akışkan bulk fill kompozitlerin restoratif bulk fill kompozitlere göre daha yüksek polimerizasyon derinliğine ulaştığı bildirilmiştir (12,29,35,36). Genel olarak bulk fill kompozitler doğru sertleşme süresi ve ışık uygulaması yapıldığında artmış polimerizasyon derinliğine sahip olmalarına rağmen, Sonic fill ve Tetric EvoCeram Bulk fill sıklıkla üreticiler tarafından iddia edilen polimerizasyon derinliği sınırlarında veya altında performans sergilemiştir (9,34,37).

Bulk yerleştirme tekniğine sıklıkla daha çok stres taşıyan posterior bölgelerde ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle bulk fill kompozitler yeterli mekanik özelliklere sahip olmalıdır (13). Posterior bölgede kullanılacak olan kompozit rezinlerde dayanıklılık, sertlik ve yüksek aşınma direnci gibi mekanik özellikler aranır (38). Genel olarak rezinin doldurucu hacmi; elastik modülü, sertlik ve dayanıklılık gibi materyal özellikleri ile pozitif korelasyon içindedir (13,27,29). Yapılan çalışmalarda Sonic Fill ve X-tra fill'in en iyi mekanik özelliklere sahip olduğu, Venüs Bulk Fill (Heraeus, Hanau, Germany) ve Filtek Bulk Fill Flowable (3M ESPE, St Paul, MN, USA)'ın ise düşük mekanik özellikler gösterdiği bildirilmiştir ve bu da doldurucu oranları ile uyumludur (8,14,16,27,33).

Polimerizasyon büzülme stresi, kavite boyutu ve konfigürasyonu gibi diş ile ilgili değişkenlerden etkilenir. Büzülme stresini etkileyen en önemli etkenler; restoratif materyalin hacimsel büzülmesi ve elastik modülüdür. Bununla birlikte bu özellikler sıklıkla birbirleriyle ters orantılıdır ve büyük ölçüde doldurucu miktarına bağlıdır. Aslında, yüksek doldurucu miktarı nedeniyle restoratif bulk fill kompozitler akışkan versiyonlardan daha az hacimsel büzülme, daha yüksek elastik modülü sergilerler (13,25,35,39).

Bulk fill kompozitlerin içerikleri arasında önemli farklılıklar vardır. Üreticiler genellikle bu konu hakkında detaylı bilgi aktarmazlar. Bazı monomerlerin göreceli olarak miktarları değiştirilerek, spesifik özellikler optimize edilebilir (40). Çok sayıda kompozit rezin BisGMA'ya göre daha az viskoz ve daha fleksible olan UDMA'yı içerir. UDMA daki NH-gruplarının zincir transfer reaksiyonlarına neden olabileceği bulunmuştur ki bu durum matriks aracılığıyla radikal bölgelerin hareketliliğini artırır (41). Foto aktive grup ile modifiye UDMA monomerinin polimerizasyon modülatörü olarak işlev gördüğü iddia edilmektedir (42). Bu monomerler polimer matriks oluşumu sırasında, daha esnek bağlantı sağlar böylece DC'si ve matriks yoğunluğu yüksek de-

ğerlere ulaşır (43).

Polimerizasyon büzülmesi geleneksel kompozit restorasyonların majör dezavantajlarından biri olarak kabul edilir (44-46). Büzülme stresi restorasyonda meydana gelen hasar veya kırık sayısı ile güçlü bir ilişki içindedir. Bununla beraber tüberkül defleksiyonu da büzülme stresinin indirek göstergesi olarak kabul edilir (48,49). El-Damanhoury ve ark. (50) çalışmalarında test ettikleri bulk fill kompozit rezinlerin kontrol olarak kullanılan geleneksel kompozit rezinden daha düşük büzülme stresine neden olduğunu bildirmişler. Benzer şekilde yapılan bir çalışma bulk fill kompozitlerin, geleneksel kompozitlere göre büzülme stresi ile ilgili daha iyi sonuç gösterdiğini doğrulamıştır (36). Yapılan çalışmalara göre bulk fill kompozit rezinlerle yapılan restorasyonlar inkremental teknik kullanılarak konvansiyonel kompozit rezin ile yapılan restorasyonlara göre daha düşük tüberkül defleksiyonu meydana geldiğini göstermiştir (18,51). Bununla beraber yapılan bir çalışmaya göre akışkan bulk fill kompozitlerin, restoratif bulk fill kompozitlere göre daha az büzülme stresi oluşturduğunu kaydetmişlerdir (50). Bu çalışmanın aksine Tomaszewska ve ark. (18) restoratif bulk fill kompozit rezinlerin akışkan bulk fill kompozit rezinlere göre daha az tüberkül defleksiyonu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Gerilme kuvvetleri bağlanma yüzeylerine aktarıldığında büzülme stresinin diğer istenmeyen etkileri ortaya çıkmaktadır (49,52). Bağlanma dayanımı bu kuvvetleri karşılayacak kadar yeterli olmadığında restorasyonun marjinal bütünlüğü zarar görebilir, bu da retansiyon kaybı veya marjinal gap formasyonu ile sonuçlanabilir. Çok sayıda çalışma, bulk fill kompozit kullanımının marjinal adaptasyon üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (39,53-55). Bazı çalışmalarda ise marjinal bütünlüğü iyileştirmede özellikle akışkan bulk fill kompozitlerin iyi olduğu bildirilmiştir (56,57). Agarwal ve ark. (58) restoratif bulk fill kompozit rezinlerin akışkan bulk fill kompozit rezinlerden daha iyi marjinal adaptasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte Poggio ve ark. (59) sınıf 2 restorasyonlarda geleneksel pasta şeklindeki kompozitlerin marjinal adaptasyonunun daha iyi olduğunu saptamışlardır. Bazı akışkan bulk fill kompozitlerde de özellikle Venüs Bulk Fill'de, servikal bölgede artan boşluklar bulunmuştur (39,60). Furness ve ark. (55) bazı bulk fill kompozitler için bağlanma ara yüzeylerinde belirgin bir şekilde farklı boya penetrasyonu olduğunu açığa çıkarmıştır. Tomaszewska ve ark. (18) daha önce belirttiği gibi, kaspal gerginliğin artmasına rağmen, inkremental yerleştirme tekniği ile daha az mikrosızıntı olduğunu saptamışlardır.

Bulk fill kompozit rezinlerin bağlanma dayanımı ile alakalı yapılan çalışmalara göre bulk fill kompozitler 4 mm kalınlığa kadar tek tabaka olarak uygulandığında yeterli bağlanma dayanımı elde edilmiştir, oysa aynı koşullar altında bağlanma dayanımı geleneksel kompozit rezinlerde azalmıştır (61,62). Yapılan bir çalışmada bulk fill kompozit rezinlerin bağlanma dayanımının materyale bağımlı olduğu bildirilmiştir (63). Bu, büzülme stresini indükleyen farklılıklardan ziyade mekanik özelliklerdeki farklılıklar ve tutarlılıklara dayandırılmaktadır (63). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda kullanılan adeziv materyalin bulk fill kompozitlerin bağlanmasında en önemli faktör olduğu bildirilmiştir (63, 64).

Klinik Çalışmalar

Literatürde bulk fill kompozitleri araştıran klinik çalışma sayısı çok azdır. Manhart ve ark. (65-67) tarafından yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada, QuiXfil (DentsplyDeTrey, Konstanz, Germany) bulk fill kompozit rezin ile yapılan restorasyonlar TetricEvo Ceram restorasyonlar ile karşılaştırılmıştır. QuiXfil 18 ay 3 ve 4 yıl sonra iyi klinik sonuçlar göstermiştir, klinik verilere göre anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Doğan ve ark. (68) tarafından QuiXfil bulk fill kompozit ile yapılan diğer bir çalışmada restorasyonlar 1 yıl sonra değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulamamışlar ve restorasyonların çoğu alfa skoru değerleri göstermiştir. Çolak H ve ark. (69) tarafından yapılan bir çalışmada ise Tetric EvoCeram Bulk fill kompozit rezin universal Tetric EvoCeram kompozit rezin ile karşılaştırılmış. 12 aylık takibin sonunda her iki gruptaki restorasyonlar değerlendirilen tüm parametreler için çoğunlukla alfa olarak skorlanmış. Çelik ve ark. (70-72) tarafından yayınlanan randomize kontrollü çalışmada QuiXfil kompozit rezin' i test ettikleri çalışmalarında 1, 2 ve 3. yıllarda restorasyonların çoğunda alfa skoru elde edilmiş. Mahmoud ve ark. (6) 3 yıl sonra QuiXfil ve siloran kompozit için benzer sonuçlar bulmuşlardır. Van Dijken ve ark. (73, 74) tarafından yürütülen randomize klinik çalışmada 52 restorasyon çifti 3 ve 6 yıl sonra değerlendirilmiş ve akışkan bulk fill materyal olan SDR test edilmiştir. 3 yılın sonunda materyalin iyi klinik davranış sergilediğini, 6 yıl sonra ise yine materyalin kabul edilebilir klinik sonuçlar verdiğini rapor etmişlerdir.

SONUÇ

Temel olarak bulk fill kompozitler PD' nin artışına katkıda bulunan translüsentliğin artırılması ile geleneksel kompozitlerden ayrılmaktadır. Diğer taraftan üretici firmalar tarafından doldurucu şekil ve boyutuyla ilgili özellikler geliştirilmiştir. Literatürde PD, ölçüm sırasında kullanılan materyaller ve yöntemlerden dolayı farklılık göstermektedir. Uygulanan ışığın zayıflamasıyla, belirli bir derinliği geçtikten sonra kompozit rezinlerin monomer dönüşümü azalır ve homojen olmayan bir yapı ile sonuçlanır. Büyük hacimli restorasyonlarda, restorasyonun derin kısımlarında tam bir polimerizasyon sağlamak zordur. Bununla birlikte çalışmaların çoğunda ölçülen parametre ve deneysel yöntemler ile ilgili olarak, konvansiyonel kompozitlerle karşılaştırıldığında bulk fill kompozitler için PD' de artış bulunmuştur. Böylece klinik olarak bulk fill kompozitler 4 mm ye kadar uygulandığında PD açısından yeterli hale gelir. Kavite büyüklüğü, tipi ve lokasyonu klinikte materyal seçimi için rehber olmalıdır. Akışkan (taban) bulk fill kompozitler düşük viskoziteye sahip oldukları için erişilmesi zor olan dar, derin kavite ve post endodontik restorasyonlar gibi 4mm derinliği aşan sınıf I kavite için uygun olabilir. Buna karşılık daha büyük kavite de aşınma ve kırığa karşı direnç önemlidir. Burada yüksek miktarda doldurucu içeren materyaller tercih edilmelidir. Bulk fill kompozitlerin klinik olarak uygunluğu klinik araştırmalar tarafından daha net ortaya konabilir. Yürütülen bazı klinik çalışmalarda kavitenin derinliği ve büyüklüğü büyük ölçüde bilinmemektedir. Bulk fill kompozitlerin klinik davranışlarını saptamak ve klinik olarak yararlarını ortaya koymak

için özellikle derin ve geniş restorasyonların değerlendirildiği pek çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rees JS, Jagger DC, Williams DR, Brown G, Duguid W. A reappraisal of the incremental packing technique for light cured composite resins. J Oral Rehabil 2004; 31:81-84.
2. Tjan AH, Bergh BH, Lidner C. Effect of various incremental techniques on the marginal adaptation of class II composite resin restorations. J Prosthet Dent 1992; 67:62-66.
3. Moore BK, Platt JA, Borges G, Chu TM, Katsilieri I. Depth of cure of dental resin composites: ISO 4049 shade and microhardness of types of materials and shades. Oper Dent 2008; 33:408-412.
4. Lee MR, Cho BH, Son HH, Um CM, Lee IB. Influence of cavity dimension and restoration methods on the cusp deflection of premolars in composite restoration. Dent Mater 2007; 23:288-295.
5. Kwon Y, Ferracane J, Lee IB. Effect of layering methods, composite type, and flowable liner on the polymerization shrinkage stress of light cured composites. Dent Mater 2012; 28:801-809.
6. Mahmoud SH, Ali AK, Hegazi HA. A three-year prospective randomized study of silorane- and methacrylate-based composite restorative systems in class II restorations. J Adhes Dent 2014; 16:285-292.
7. Schmidt M, Dige I, Kirkevang LL, Vaeth M, Horsted-Bindslev P. Five-year evaluation of a randomize Silorane resin composite material: a randomized clinical trial. Clin Oral Investig 2015; 19:245-251.
8. Goracci C, Cadenaro M, Fontanive L, et al. Polymerization efficiency and flexural strength of low-stress restorative composites. Dent Mater 2014; 30:688-694.
9. Hamano N, Ino S, Fukuyama T, Hickel R, Kunzelmann KH. Repair of silorane-based composites: microtensile bond strength of silorane-based composites repaired with methacrylate-based composites. Dent Mater J 2013; 32:695-701.
10. Baur V, Ilie N. Repair of dental resin-based composites. Clin Oral Investig 2013; 17:601-608.
11. Alrahlah A, Silikas N, Watts DC. Post-cure depth of cure of bulk fill dental resin-composites. Dent Mater 2014; 30:149-154.
12. Li X, Pongprueksa P, Van Meerbeek B, De Munck J. Curing profile of bulk-fill resin-based composites. J Dent 2015; 43:664-672.
13. Leprince JG, Palin WM, Vanacker J, et al. Physico-mechanical characteristics of commercially available bulk-fill composites. J Dent 2014; 42:993-1000.
14. Czasch P, Ilie N. In vitro comparison of mechanical properties and degree of cure of bulk fill composites. Clin Oral Investig 2013; 17:227-235.
15. Ilie N, Bucuta S, & Draenert M. Bulk-fill resin-based composites: An in vitro assessment of their mechanical performance. Operative Dentistry 2013; 38:618-625.
16. Tiba A, Zeller GG, Estrich CG, Hong A. A laboratory evaluation of bulk-fill versus traditional multi-

- increment-fill resin-based composites. Journal of the American Dental Association 2013; 144:1182-1183.
17. Yasa E, Yasa B, Aglarci OS, Ertas ET. Evaluation of the radiopacities of bulk-fill restoratives using two digital radiography systems. Operative Dentistry 2015; 40:E197-E205.
 18. Tomaszewska IM, Kearns JO, Ilie N, Fleming GJ. Bulk fill restoratives: to cap or not to cap--that is the question? J Dent 2015; 43:309-316.
 19. Al-Ahdal K, Silikas N, Watts DC. Rheological properties of resin composites according to variations in composition and temperature. Dent Mater 2014; 30:517-524.
 20. Garoushi S, Mangoush E, Vallittu M, Lassila L. Short fiber reinforced composite: a new alternative for direct onlay restorations. Open Dent J 2013;7:181-185.
 21. Garoushi S, Sailyoja E, Vallittu PK, Lassila L. Physical properties and depth of cure of a new short fiber reinforced composite. Dent Mater 2013; 29:835-841.
 22. Manhart J, Chen H, Hamm G, Hickel R. Buonocore Memorial Lecture. Review of the clinical survival of direct and indirect restorations in posterior teeth of the permanent dentition. Oper Dent 2004; 29:481-508.
 23. Opdam NJ, van de Sande FH, Bronkhorst E, et al. Longevity of posterior composite restorations: a systematic review and meta-analysis. J Dent Res 2014; 93:943-949.
 24. Moszner N, Fischer UK, Ganster B, Liska R, Rheinberger V. Benzoyl germanium derivatives as novel visible light photoinitiators for dental materials. Dent Mater 2008; 24:901-907.
 25. Bucuta S, Ilie N. Light transmittance and micro-mechanical properties of bulk fill vs. conventional resin based composites. Clin Oral Investig 2014; 18:1991-2000.
 26. Arikawa H, Kanie T, Fujii K, Takahashi H, Ban S. Effect of filler properties in composite resins on light transmittance characteristics and color. Dent Mater J 2007; 26:38-44.
 27. Ilie N, Bucuta S, Draenert M. Bulk-fill resin-based composites: an in vitro assessment of their mechanical performance. Oper Dent 2013; 38:618-625.
 28. Ilie N, Kessler A, Durner J. Influence of various irradiation processes on the mechanical properties and polymerisation kinetics of bulk-fill resin based composites. J Dent 2013; 41:695-702.
 29. Flury S, Hayoz S, Peutzfeldt A, Husler J, Lussi A. Depth of cure of resin composites: is the ISO 4049 method suitable for bulk fill materials? Dent Mater 2012; 28:521-528.
 30. Leprince JG, Leveque P, Nysten B, et al. New insight into the "depth of cure" of dimethacrylate-based dental composites. Dent Mater 2012; 28:512-520.
 31. Bouschlicher MR, Rueggeberg FA, Wilson BM. Correlation of bottom-to-top surface microhardness and conversion ratios for a variety of resin composite compositions. Oper Dent 2004; 29:698-704.
 32. Par M, Gamulin O, Marovic D, Klaric E, Tarle Z. Raman spectroscopic assessment of degree of conversion of bulk-fill resin composites--changes at 24 hours post cure. Oper Dent 2015; 40:E92-101.
 33. Tarle Z, Attin T, Marovic D, et al. Influence of irradiation time on subsurface degree of conversion and microhardness of high-viscosity bulk-fill resin composites. Clin Oral Investig 2015; 19:831-840.
 34. Ilie N, Fleming GJ. In vitro comparison of polymerisation kinetics and the micro-mechanical properties of low and high viscosity giomers and RBC materials. J Dent. 2015; 43:814-822.
 35. Garcia D, Yaman P, Dennison J, Neiva G. Polymerization shrinkage and depth of cure of bulk fill flowable composite resins. Oper Dent 2014; 39:441-448.
 36. Jang JH, Park SH, Hwang IN. Polymerization shrinkage and depth of cure of bulk-fill resin composites and highly filled flowable resin. Oper Dent 2015; 40:172-180.
 37. Lassila LV, Nagas E, Vallittu PK, Garoushi S. Translucency of flowable bulk-filling composites of various thicknesses. Chin J Dent Res 2012; 15:31-35.
 38. Ferracane JL. Resin-based composite performance: are there some things we can't predict? Dent Mater 2013; 29:51-58.
 39. Benetti AR, Havndrup-Pedersen C, Honore D, Pedersen MK, Pallesen U. Bulk-fill resin composites: polymerization contraction, depth of cure, and gap formation. Oper Dent 2015; 40:190-200.
 40. Asmussen E, Peutzfeldt A. Influence of UEDMA BisGMA and TEGDMA on selected mechanical properties of experimental resin composites. Dent Mater 1998; 14:51-56.
 41. Sideridou I, Tserki V, Papanastasiou G. Effect of chemical structure on degree of conversion in light-cured dimethacrylate-based dental resins. Biomaterials 2002; 23:1819-1829.
 42. Ilie N, Hickel R. Investigations on a methacrylate-based flowable composite based on the SDR technology. Dent Mater 2011; 27:348-355.
 43. Rullmann I, Schattenberg A, Marx M, Willershausen B, Ernst CP. Photoelastic determination of polymerization shrinkage stress in low-shrinkage resin composites. Schweiz Monatschr Zahnmed 2012; 122:294-299.
 44. Braga RR, Ferracane JL. Alternatives in polymerization contraction stress management. Crit Rev Oral Biol Med 2004; 15:176-184.
 45. Ferracane JL. Buonocore Lecture. Placing dental composites--a stressful experience. Oper Dent 2008; 33:247-257.
 46. Schneider LF, Cavalcante LM, Silikas N. Shrinkage Stresses Generated during Resin-Composite Applications: A Review. J Dent Biomech 2010.
 47. Kim RJ, Kim YJ, Choi NS, Lee IB. Polymerization shrinkage, modulus, and shrinkage stress related to tooth-restoration interfacial debonding in bulk-fill composites. J Dent 2015; 43:430-439.
 48. Davidson CL, de Gee AJ, Feilzer A. The competition between the composite-dentin bond strength and

- the polymerization contraction stress. *J Dent Res* 1984; 63:1396-1399.
49. Bicalho AA, Pereira RD, Zanatta RF, et al. Incremental filling technique and composite material--part I: cuspal deformation, bond strength, and physical properties. *Oper Dent* 2014; 39:E71-82.
 50. El-Damanhoury H, Platt J. Polymerization shrinkage stress kinetics and related properties of bulk-fill resin composites. *Oper Dent* 2014; 39:374-382.
 51. Moorthy A, Hogg CH, Dowling AH, et al. Cuspal deflection and microleakage in premolar teeth restored with bulk-fill flowable resin-based composite base materials. *J Dent* 2012; 40:500-505.
 52. Ferracane JL, Mitchem JC. Relationship between composite contraction stress and leakage in Class V cavities. *Am J Dent* 2003; 16:239-243.
 53. Roggendorf MJ, Kramer N, Appelt A, Naumann M, Frankenberger R. Marginal quality of flowable 4-mm base vs. conventionally layered resin composite. *J Dent* 2011; 39:643-647.
 54. Scotti N, Comba A, Gambino A, et al. Microleakage at enamel and dentin margins with a bulk fills flowable resin. *Eur J Dent* 2014; 8:1-8.
 55. Furness A, Tadros MY, Looney SW, Rueggeberg FA. Effect of bulk/incremental fill on internal gap formation of bulk-fill composites. *J Dent* 2014; 42:439-449.
 56. Nazari A, Sadr A, Shimada Y, Tagami J, Sumi Y. 3D assessment of void and gap formation in flowable resin composites using optical coherence tomography. *J Adhes Dent* 2013; 15:237-243.
 57. Nazari A, Sadr A, Saghiri MA, et al. Non-destructive characterization of voids in six flowable composites using swept-source optical coherence tomography. *Dent Mater* 2013; 29:278-286.
 58. Agarwal RS, Hiremath H, Agarwal J, Garg A. Evaluation of cervical marginal and internal adaptation using newer bulk fill composites: An in vitro study. *J Conserv Dent* 2015; 18:56-61.
 59. Poggio C, Chiesa M, Scribante A, Mekler J, Colombo M. Microleakage in Class II composite restorations with margins below the CEJ: in vitro evaluation of different restorative techniques. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18:e793-798.
 60. Campos EA, Ardu S, Lefever D, et al. Marginal adaptation of class II cavities restored with bulk-fill composites. *J Dent* 2014; 42:575-581.
 61. Flury S, Peutzfeldt A, Lussi A. Influence of increment thickness on microhardness and dentin bond strength of bulk fill resin composites. *Dent Mater* 2014; 30:1104-1112.
 62. Van Ende A, De Munck J, Van Landuyt KL, et al. Bulk-filling of high C-factor posterior cavities: effect on adhesion to cavity-bottom dentin. *Dent Mater* 2013; 29:269-277.
 63. Ilie N, Schoner C, Bucher K, Hickel R. An in-vitro assessment of the shear bond strength of bulk-fill resin composites to permanent and deciduous teeth. *J Dent* 2014; 42:850-855.
 64. Juloski J, Carrabba M, Aragonese JM, et al. Microleakage of Class II restorations and microtensile bond strength to dentin of low-shrinkage composites. *Am J Dent* 2013; 26:271-277.
 65. Manhart J, Chen HY, Neuerer P, et al. Clinical performance of the posterior composite QuiXfil after 3, 6, and 18 months in Class 1 and 2 cavities. *Quintessence Int* 2008; 39:757-765.
 66. Manhart J, Chen HY, Hickel R. Three-year results of a randomized controlled clinical trial of the posterior composite QuiXfil in class I and II cavities. *Clin Oral Invest* 2009; 13:301-307.
 67. Manhart J, Chen HY, Hickel R. Clinical evaluation of the posterior composite Quixfil in class I and II cavities: 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *J Adhes Dent* 2010; 12:237-243.
 68. Dogan D, Ercan E, Hamidi MM, Aylikci BU, Colak H. One-year clinical evaluation of Quixfil and Gradia Direct composite restorative materials in posterior teeth. *J Mich Dent Assoc* 2013; 95:36-41.
 69. Colak H, Tokay U, Uzgur R, Hamidi MM, Ercan E. A prospective, randomized, double-blind clinical trial of one nano-hybrid and one high-viscosity bulk-fill composite restorative systems in class II cavities: 12 months results. *Niger J Clin Pract* 2017; 20:822-831.
 70. Celik C, Arhun N, Yamanel K. Clinical evaluation of resin-based composites in posterior restorations: 12-month results. *Eur J Dent* 2010; 4:57-65.
 71. Arhun N, Celik C, Yamanel K. Clinical evaluation of resin-based composites in posterior restorations: two-year results. *Oper Dent* 2010; 35:397-404.
 72. Celik C, Arhun N, Yamanel K. Clinical evaluation of resin-based composites in posterior restorations: a 3-year study. *Med Princ Pract* 2014; 23:453-459.
 73. van Dijken JW, Pallesen U. Randomized 3-year clinical evaluation of Class I and II posterior resin restorations placed with a bulk-fill resin composite and a one-step self-etching adhesive. *J Adhes Dent* 2015; 17:81-88.
 74. van Dijken JWV, Pallesen U. Bulk-filled posterior resin restorations based on stress-decreasing resin technology: a randomized, controlled 6-year evaluation. *Eur J Oral Sci* 2017; 125:303-309.

İÇİNDEKİLER
(Contents)

ARAŞTIRMALAR (Research Reports)

| | |
|---|---------|
| BİR İLÇE DEVLET HASTANESİ KADIN DOĞUM POLİKLİNİĞİNE BAŞVURANLARIN SMEAR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ | 106-109 |
| <i>Evaluation of Pap-Smear Results of Patients Who Applied to Our Obstetrics and Gynecology Clinic</i> Rabia TAŞDEMİR, Ayşe Ferdane OĞUZÖNCÜL | |
| RATLARDA KARBON TETRAKLORÜR İLE OLUŞTURULAN KRONİK KARACİĞER HASARI ÜZERİNE BİBERİYE EKSTRAKTININ (ROSMARINUS OFFICINALIS) ETKİSİ VE HEPATİK APOPTOZİSİN BELİRLENMESİ..... | 110-117 |
| <i>Effect of Rosemary Extract on Chronic Liver Damage Induced By Carbon Tetrachloride in Rats and Determination of Hepatic Apoptosis</i> Ayhan ATAŞEVER, Ahmet ALPAY, Görkem EKEBAŞ, Duygu YAMAN GRAM | |
| PATENT BLUE V (E131)'İN BULUTLANMA NOKTASI EKSTRAKSİYONU İLE AYIRILMASI VE UV-VİS SPEKTROFOTOMETRESİ İLE MİKTAR TAYİNİ..... | 118-122 |
| <i>Separation of Patent Blue V (E131) by Cloud Point Extraction and Determination with Uv-Vis Spectrophotometer</i> Dönay YUVALI, Esen Gül KOÇAK, İbrahim NARİN | |
| İNTÖRN HEMŞİRELERDE MESLEKİ DEĞERLER VE ETİK DUYARLILIK..... | 123-128 |
| <i>Professional Values and Ethical Sensitivity in Intern Nurses</i> Nuray CANER, Yağmur SEZER EFE, Emine ERDEM, Öznur BAŞDAŞ, Meral BAYAT, Maksude YILDIRIM | |
| AEROBİK VE ANAEROBİK ANTRENMANLI GENÇ KADIN SPORCULARDA EGZERSİZLE OLUŞAN HİPOKSEMİ..... | 129-134 |
| <i>Exercise-Induced Hypoxemia in Aerobic and Anaerobic Trained Young Female Athletes</i> Selcen KORKMAZ ERVILMAZ, Metin POLAT, Çiğdem ÖZDEMİR | |
| AKADEMİSYENLERDE SAĞLIK OKURYAZARLIĞI DÜZEYİNİN OLUMLU SAĞLIK DAVRANIŞLARIYLA İLİŞKİSİ..... | 135-141 |
| <i>The Relationship of Health Literacy Level With Positive Health Behaviors in Academicians</i> Mehmet DOĞAN, Fevziye ÇETİNKAYA | |
| TEORİDE HAZIRLANAN RASYONLARIN PRATİK UYGULAMADAKİ VARYASYONLARININ ALTI SİGMA METODOLOJİSİ İLE ARAŞTIRILMASI; 2-TMR RASYONLARINDA KULLANILAN YEM HAMMADELERİNDEKİ BESİN MADDE DEĞİŞKENLİKLERİN BİR SÜT SİĞİRİ ÇİFTLİĞİ ÖRNEĞİNDE İNCELENMESİ..... | 142-147 |
| <i>Variation Comparison of Theoretically Prepared Diets to The Diets Practically Served to Cattle Using Six Sigma Methods; 2-Investigation of Nutrient Variations in Feedstuffs in Tmr Rations One Example on Dairy Farm</i> Selim SIRAKAYA, Osman KÜÇÜK | |
| KONJENİTAL MAKSİLLER LATERAL DIŞ EKSİKLİĞİ VE KESİCİ DIŞ KONUMLARININ YÜZ YUMUŞAK DOKU KALINLIKLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ..... | 148-157 |
| <i>The Effect of Missing Lateral Incisor and Incisor Tooth Positions on Lower Front Face Soft Tissue Thickness</i> Taner ÖZTÜRK, Kübra Gülnur TOPSAKAL, Ahmet YAĞCI | |
| PAKLİTAKSEL'İN OLUŞTURDUĞU TESTİS HASARI ÜZERİNE RESVERATROL'ÜN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ..... | 158-163 |
| <i>Investigation of the Protective Effect of Resveratrol on the Testes Damage Created By Paclitaxel</i> Pınar BİLGİCİ, Esra BALCIOĞLU, Birkan YAKAN | |
| GEBELERİN UYKU ÖZELLİKLERİNİN PRENATAL BAĞLANMA İLE İLİŞKİSİ..... | 164-171 |
| <i>Relationship Between Sleep Characteristics and Prenatal Attachment in Pregnancy</i> Gülçin NACAR, Sermin TİMUR TAŞHAN | |
| ÇİVAN PERÇEMİ (<i>Achillea millefolium</i>)'NİN DİYABETİK SIÇANLARIN KARACİĞER DOKUSUNDAKİ ANTİOKSİDAN ENZİMLER ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI..... | 172-176 |
| <i>Investigation of the Protective Effect of Civan Percemi (<i>Achillea Millefolium</i>) on Antioxidant Enzymes in Liver Tissue of Diabetic Rats</i> Mustafa NİSARİ | |

DERLEMELER (Review Articles)

| | |
|--|---------|
| ÇÖLYAKTA PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER..... | 177-181 |
| <i>Probiotics and Prebiotics in Celiac Disease</i> Nur Bengü ERDEM, Aylin AÇIKGÖZ | |
| SEROTONİN ve EPİLEPSİDE ROLÜ..... | 182-187 |
| <i>Serotonin and Role in Epilepsy</i> Mehmet TAŞKIRAN | |
| RESTORATİF DIŞ HEKİMLİĞİNDE BULK FİLL KOMPOZİT REZİNLER..... | 188-193 |
| <i>Bulk Fill Composite Resins in Restorative Dentistry</i> Nazire Nurdan ÇAKIR, Sezer DEMİRBUĞA | |
| ANAHTAR KELİMELELER(TÜRKÇE) | 194-195 |
| ANAHTAR KELİMELELER(İNGİLİZCE) | 196-197 |
| YAZAR DİZİNİ | 198-199 |
| DANIŞMANLARA TEŞEKKÜR | 200 |
| ÇİLT YAYIN DİZİNİ..... | |
| 2019 YILI MEZUNLARI TEZ ÖZETLERİ (III) | 104-199 |
| YAYIN KURALLARI..... | |
| YAYIN DEVİR BELGESİ..... | |