



TFK

İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİKLERİ

Cilt 3 • Sayı 2 • Temmuz 2020

Sahibi/Proprietor
Dr. Mustafa AYDIN

Yazı İşleri Müdürü/Editor-in-Chief
Zeynep AKYAR

Editör/Editor
Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

Editör Yardımcıları/Editorial Board
Dr. Duygu ŞAHİN
Dr. Gülşah KOÇ
Dr. Turan Onur BAYAZIT
Dr. Dilek DÜZGÜN ERGÜN

Dergi Sekreteryası
Öğr. Gör. Özge ALTINOK

Dil/Language
Türkçe - İngilizce

Yayın Periyodu/Publication Period
Yılda üç kez yayınlanır
Mart - Temmuz - Kasım

İdari Koordinatör/Administrative Coordinator
Tamer BAYRAK

Kapak Tasarım/Cover Design
Nabi SARIBAŞ

Grafik Tasarım/Graphic Design
Merve AYHAN

Yazışma Adresi/Correspondence Address
Florya Yerleşkesi Beşyol Mah.
İnönü Cad. No: 38 Sefaköy
34295 Küçükçekmece/İstanbul, Türkiye
Tel: 444 1 428 - Faks: 0 212 425 57 97
E-Mail: atk@aydin.edu.tr
Web: www.aydin.edu.tr

Baskı/Printed by
Renk Matbaası Basım ve Ambalaj San. Tic. A.Ş.
Ziya Gökalp Mah. Süleyman Demirel Bulvarı İş
Modern D Blok No:27D D:8 34104
Başakşehir / İstanbul

BİLİM KURULU - SCIENTIFIC BOARD

Dr. Abdullah Sonsuz - *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

Dr. Ahmet İlvan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ahmet Şükrü Aynacıoğlu - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ali Fuat Erdem - *Sakarya Üniversitesi*

Dr. Ahmet Tiryaki - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ahu Soyocak - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ayhan Bilir - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ayşe Balat - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ayşe Canan Yazıcı Güvercin - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Ayşe Kubat Üzüm - *İstanbul Üniversitesi*

Dr. Ayper Somer - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Bahriye Özlem Konukseven - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Banu Kumbak Aygün - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Beyhan Ömer - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Behzat Noyan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Burak Altun - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Çiğdem Kayacan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Didem Turgut Coşan - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Erhan Alabay - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Evgeny A. Levin - *Novosibirsk University*

Dr. Evrim Özkorumak - *Karadeniz Teknik Üniversitesi*

Dr. Gamze Özçürümez - *Başkent Üniversitesi*

Dr. Gökhan Çakıroğlu - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Gökşin Şengül - *Erzurum Atatürk Üniversitesi*

Dr. Gönül Kanıgür - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Güher Saruhan Direskeneli - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Gülseren Kökten - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Güray Demir - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Hafize Sezer - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Halil Alış - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Halil Çetingök - *İstanbul Üniversitesi*

Dr. Haner Direskeneli - *Marmara Üniversitesi*

Dr. Hanifegül Taşkiran - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Hülyam KURT - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Indrani Kalkan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Kaya Köksalan - *İÜ DETAE*

Dr. Levent Kaptanoğlu - *Bahçeşehir Üniversitesi*

Dr. Merih Özgen - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Metin Ateş - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Metin Kapan - *İstinye Üniversitesi*

Dr. Mithat Büyükçelik - *Gaziantep Üniversitesi*

Dr. Murat Aksu - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Murat Vural - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Mustafa Kemal Aslantaş - *Marmara Üniversitesi*

Dr. Müge KIRAY - *Dokuz Eylül Üniversitesi*

Dr. Nurcan Uysal - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Oral Öncül - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Orhan Canbolat - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Osman Ata Uysal - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Osman Ekinci - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Dr. Özer Akgül - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Özgün Enver - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Reyhan Çalışkan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Sabahat Alışır Ecder - *Medeniyet Üniversitesi*

Dr. Sami Sökücü - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Seldağ BEKPINAR - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Semih Ayan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Serdar Baki Albayrak - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Süphan Ertürk - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Şükrü ÖZTÜRK - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Tark Esen - *Koç Üniversitesi*

Dr. Tevfik Erhan Coşan - *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*

Dr. Tamer ZEREN - *Celal Bayar Üniversitesi*

Dr. Tunaya Kalkan - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Turgut İpek - *Altınbaş Üniversitesi*

Dr. Tolga Güven - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Uğur Tekin - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Uğur Özbek - *Acıbadem Üniversitesi*

Dr. Yakup TUNA - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Yaşar Ali Öner - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

Dr. Yavuz Demiraran - *Medipol Üniversitesi*

Dr. Yıldız Okuturlar - *Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi*

Dr. Zafer Çukurova - *Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Dr. Zeynep Solakoğlu - *İÜ İstanbul Tıp Fakültesi*

Dr. Zülfikar POLAT - *İstanbul Aydın Üniversitesi*

İÇİNDEKİLER

Derleme - Review

- Metformin, Diyabet ve Meme Kanseri Üçgeni**
The Triangle of Metformin, Type 2 diabetes mellitus, and the Breast Cancer
Güven YENMİŞ 55
- Sağlık Alanında Kullanılan Polimerik Biyomateryaller**
Polymeric Biomaterials Used in The Health Field
Zülfü TÜYLEK 67

Özgün Araştırma - Original Article

- Parotis Bezi Kitlelerinin Sistemik İnflamatuvar Parametrelerle İlişkisi**
Relationship of Parotid Gland Masses with Systemic Inflammatory Parameters
Bilal SİZER, Ümit YILMAZ, İsmail TOPÇU 77
- Engelli Çocuklara Sahip Olan Ailelerle Yapılan Hemşirelik Lisansüstü Tezlerinin İncelenmesi:
Sistemik Derleme**
Examination of Postgraduate Nursing Thesis Profiles with Families with Disabled Children: Systematic Review
Zeynep AKÖZLÜ, Ayfer EKİM 85

Olgu Sunumu - Case Report

- İntramukozal Karsinomun Eşlik Ettiği Duodenum Villöz Adenomu**
A Duodenal Villous Adenoma Associated with Intramucosal Carcinoma
Asiye PEREK, Sefa ERGUN, Ali Vedat DURGUN 99
- Fluoksetin Tedavisine Bağlı Gelişen Ciddi Semptomatik Hiponatremi**
Serious Symptomatic Hyponatremia Due to Fluoxetine Treatment
Mehtap ŞAHİN 103

DOI NUMALARALARI

Genel DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008

TFK Cilt 3 Sayı 2 DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302

Derleme - Review

Metformin, Diyabet ve Meme Kanseri Üçgeni

The Triangle of Metformin, Type 2 diabetes mellitus, and the Breast Cancer

Güven YENMİŞ

10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2001

Sağlık Alanında Kullanılan Polimerik Biyomateryaller

Polymeric Biomaterials Used in The Health Field

Zülfü TÜYLEK

10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2002

Özgün Araştırma - Original Article

Parotis Bezi Kitlelerinin Sistemik İnflamatuvar Parametrelerle İlişkisi

Relationship of Parotid Gland Masses with Systemic Inflammatory Parameters

Bilal SİZER, Ümit YILMAZ, İsmail TOPÇU

10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2003

Engelli Çocuklara Sahip Olan Ailelerle Yapılan Hemşirelik Lisansüstü Tezlerinin İncelenmesi: Sistemik Derleme

Examination of Postgraduate Nursing Thesis Profiles with Families with Disabled Children: Systematic Review

Zeynep AKÖZLÜ, Ayfer EKİM

10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2004

Olgu Sunumu - Case Report

İntramukozal Karsinomun Eşlik Ettiği Duodenum Villöz Adenomu

A Duodenal Villous Adenoma Associated with Intramucosal Carcinoma

Asiye PEREK, Sefa ERGUN, Ali Vedat DURGUN

10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2005

Fluoksetin Tedavisine Bağlı Gelişen Ciddi Semptomatik Hiponatremi

Serious Symptomatic Hyponatremia Due to Fluoxetine Treatment

Mehtap ŞAHİN

10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2006

Editörden

Değerli Akademisyenler,

Dergimizin üçüncü cildinin ikinci sayısı ile karşınızdayız. COVID-19 salgınının devam ettiği bu zor günlerde, yeni sayılarımızı sizlere ulaştırmak için özveriyle çalışmaktayız. Bu sayımızda metforminin, anti-kanser etkisini irdelleyen ve polimerik biyomateryallerin kullanım alanlarını/ önemini açıklayan iki derlemeye yer vermekteyiz. Bunun yanında kanser-inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkinin tartışıldığı, engelli çocuklara sahip ailelerle yapılan hemşirelik alanındaki lisansüstü tezlerinin incelendiği iki araştırma makalesi ile hiponatremi ve ince bağırsak primer tümörleriyle ilişkili iki olgu sunumunu sizlere sunuyoruz.

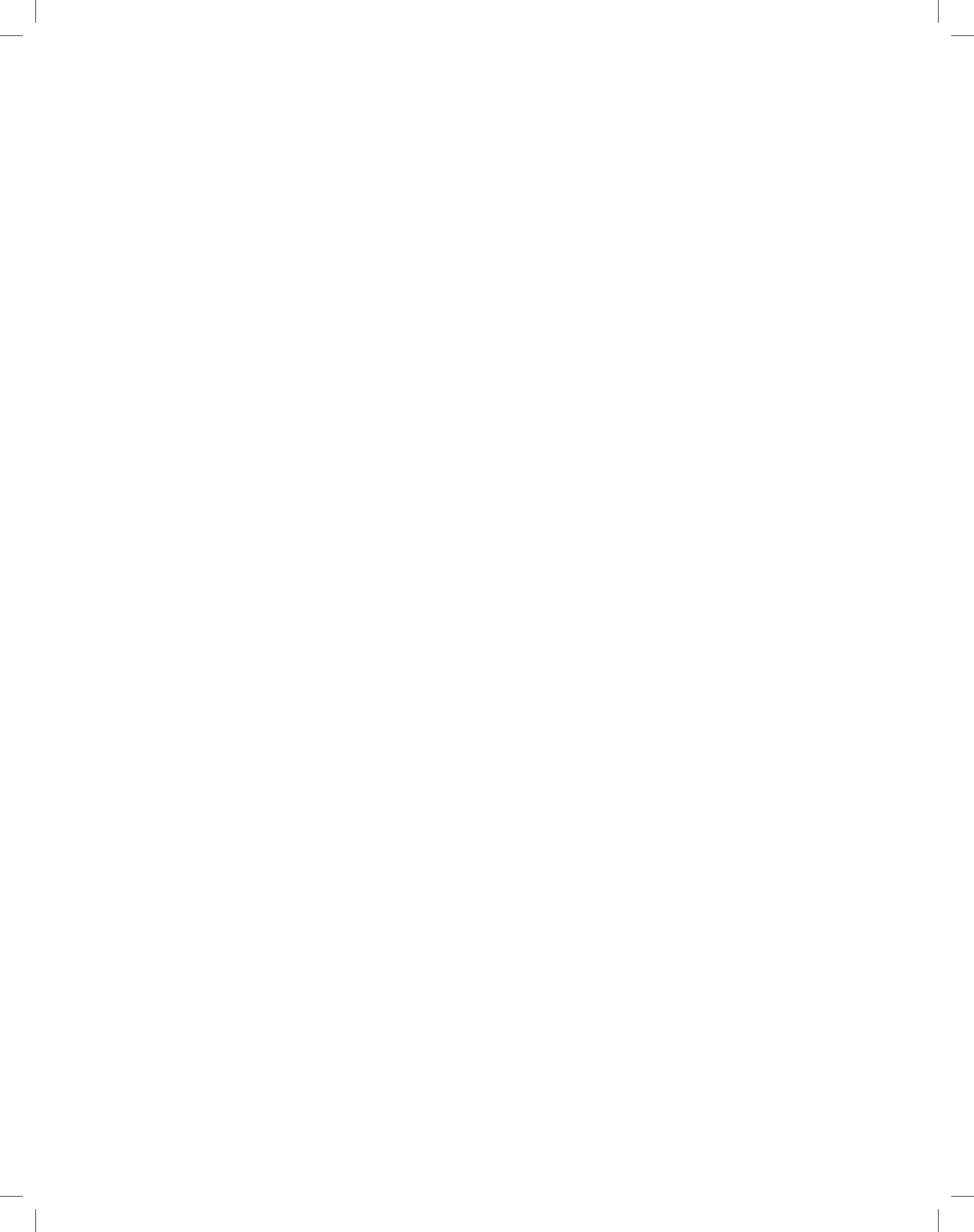
Salgının sona erdiği, sağlıklı günlerde verimli çalışmalarla buluşmak ümidiyle keyifli okumalar diliyoruz.

Dr. Y. M. Yeşim ÜNLÜÇERÇİ
İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tekzip

"Dispepsili Hastalarda *H. pylori* ve Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi" başlıklı makale Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi Yıl: 2 Sayı: 4 Ekim/2019 sayısında yayınlanmış olup; ilgili makalede "Gereç ve Yöntem" bölümünde "Araştırma, İstanbul Aydın Üniversitesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında yapılan öğrenci uygulamalarında 2017-2018 ve 2018-2019 yılları arasında kullanılan kimyasal ve medikal sarf malzeme miktarları üzerinden gerçekleştirilmiştir." ifadesi sehven yanlış yazılmıştır, yazının içeriğinde olmayacaktır.





Metformin, Diyabet ve Meme Kanseri Üçgeni

Güven YENMİŞ

Öz

Metformin, tip 2 diyabet (T2D) tedavisinde kullanılan umut verici, iyi bilinen bir klinik ilaçtır. Gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmaların meta-analizlerine göre, T2D'nin kanser gelişimiyle-özellikle meme kanserinde-insidans açısından-negatif bir korelasyonu vardır ve kanser hastaları metformin ile tedavi edildiğinde mortalite riskinin azaldığının gösterilmesi, metformin ve tümör oluşumu arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmekte bu durumda birçok araştırmacının dikkatini çekmektedir. İlginçtir ki, sadece in vivo değil, aynı zamanda in vitro çalışmalar da metforminin direkt bir antitümör etkisine sahip olduğunu doğrulamaktadır, çünkü metformin, tümör proliferasyonunu baskılayabilir ve hücre döngüsü durmasını, apoptozunu ve hatta tümör hücrelerinin otofajisini tetikleyebilir. Bununla birlikte, metforminin kanser hücreleri üzerinde inhibe edici etkisini ortaya çıkaran kesin mekanizma henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu derlemede, metforminin etki mekanizması, hem T2D, hem de kanser ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Kanser düzenleme yollarının detaylandırılması, metformini kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar için bir aday olarak göstermektedir. Bu nedenle, metformin tedavisinin kanser önleme ve nüks durumunda hem tekli hem de adjuvan tedavilerde doğru etkinliğini doğrulamak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak büyük ölçekli klinik araştırmalar metforminin anti-kanser etkisini desteklerse, metformin, kanser tedavisi için umut vadeden, yeniden konumlandırılmış bir seçenek haline gelebilir.

Anahtar Kelimeler: Metformin, Meme kanseri, Tip 2 diyabet, Kanser ilacı

The Triangle of Metformin, Type 2 diabetes mellitus, and the Breast Cancer

Abstract

Metformin is a promising well-known clinical drug used in type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment. According to meta-analyses of epidemiological studies, T2DM has a negative correlation-in case of incidence- with cancer development-especially breast cancer- and that patients with cancer have decreased risk of mortality if treated with metformin, suggesting a linkage between metformin and tumorigenesis which draws the attention of many researchers. Interestingly enough, not only in vivo but also in vitro studies have confirmed that metformin has a straightforward antitumor effect, as it may suppress tumor proliferation and trigger cell cycle arrest, apoptosis, and even autophagy of tumor cells. However, the exact mechanism by which metformin produces its inhibitory effect on cancer cells has not been well established yet. Here in this review, the mechanism of action of metformin is evaluated in correlation with both T2DM and cancer. Well-established cancer regulation pathways nominate metformin as a candidate for novel approaches in cancer treatment. Thus, additional research is needed to confirm the correct efficacy of metformin therapy in both single or adjuvant therapies in case of

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.
Yazışma Adresi: Dr. Güven Yenmiş, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD. Protokol Yolu No:45, 10. Yıl Cad., 34010 Zeytinburnu/İstanbul, e-mail: gyenmis@biruni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6688-9725
Geliş Tarihi: 13 Mayıs 2020 - Kabul Tarihi: 16 Haziran 2020
DOI:10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2001

cancer prevention and recurrence. If large-scale clinical trials support the anti-cancer effect of metformin, metformin could become a rewarding and repositioned option for cancer therapy.

Key Words: Metformin, Breast cancer, Type 2 Diabetes Mellitus, Cancer treatment drug

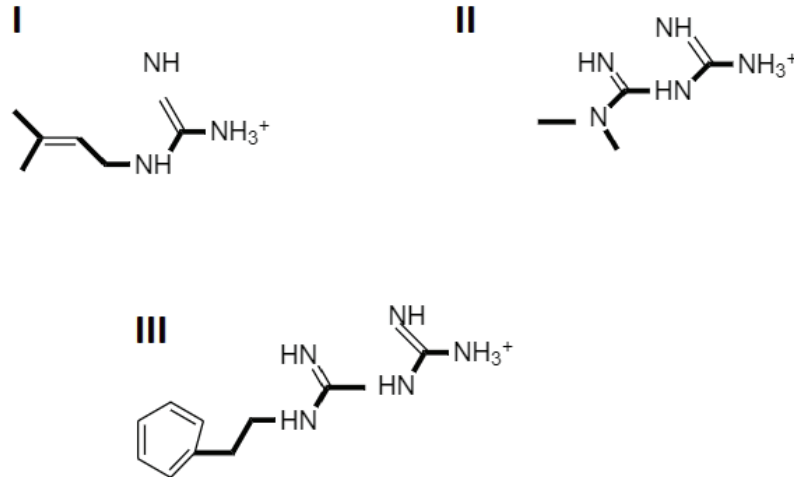
Giriş

Metformin ve Diyabet

1920'lerde diyabet tedavisi için kullanılan en ünlü bitkisel ajan, Fransız leylağı (*Galega officinalis*) özütü olan Galegine isimli kimyasaldır. Kan şekerini düşüren özelliğinin yanında toksik yan etkisinin varlığı (1,2), 1950'lere kadar unutulmasına neden olmuştur. Galegine'nin keşfinden hemen sonra galegine türevi iki yeni kimyasal ajan daha -metformin ve fenformin- sentezlenmiş ama 1957'de Amerika'daki kullanımının kabul edilmesine kadar kliniğe girememiştir (Şekil 1). Bu iki ajan daha sonraları sentezlenen buformin ile çeşitlilik kazanmış olmakla birlikte fenformin ve buforminin laktik asidozla ilişkilendirilmesi bu iki ajanın terapilerden çekilmesine neden olmuştur. Metforminin ise terapötik dozlarda laktik asidoz insidansı oldukça nadirdir (3,4). 1995'de Amerika'da da kabul görmesiyle metformin günümüzde özellikle yeni Tip 2 Diyabet (T2D)

tanısı almış hastaların tedavisinde etkin şekilde kullanılmaktadır. Tek başına, monoterapik olarak uygulanıyor olmakla birlikte sülfonilüre, inkretin, flozin ya da insülin ile birlikte günlük insülin enjeksiyonundan bağımsız olacak şekilde de uygulanabilmektedir (5,6). Biguanid ailesinden olan metformin, iki metil grubu bulunan bir dimetilbiguanid olarak bilinmektedir. Polar, beklenmedik şekilde hidrofilik, fenforminle karşılaştırıldığında aktif hücreler arası taşımada daha güvenilir (7), ve mitokondriyal membran afinitesi daha azdır.

Laktik asidoz insidansı her yıl 1000 hasta içerisinde 0.03 vaka olarak seyretmekte (8) bu durum mitokondriyal solunum zincirindeki baskılayıcı etkisinin azlığını açıklamaktadır (9). Öyle ki, metformin kullanan ve kullanmayan T2D hastalarındaki laktik asidoz oranları benzerlik göstermektedir (10).



Şekil 1: Galegine, metformin ve fenforminin kimyasal yapıları. Metformin ve fenformin, galeginin sentetik türevleridir. (I) Galegine (İzoprenilguanidin), (II) Metformin (Dimetilbiguanid), (III) Fenformin (Phenetilbiguanid).

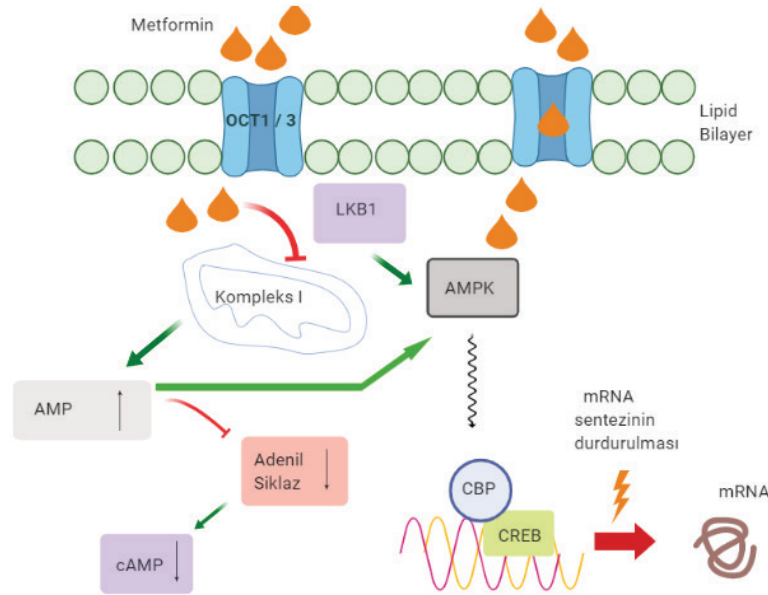
Metforminin Hücre Düzeyinde Taşınması

Metformin insan ve hayvanlarda sindirilmeden, herhangi bir değişime uğramadan, renal yoldan dışarı atılmaktadır. Günlük kabul edilen maksimum doz 2.5 g'dır (35 mg/kg vücut ağırlığı). İnce bağırsakların apikal membranı üzerindeki plazma monoamin taşıyıcı (PMAT) ve organik katyon taşıyıcı (OCT) 3 ile emilir ve bazolateral membran üzerindeki OCT 1 ile bu hücrelerden çıkarılmaktadır (Şekil 2). Metformin daha sonra portal damarlar aracılığıyla karaciğere taşınmakta, bu süreçte portal damar içerisindeki plazma konsantrasyonu 40-70 μM arasında seyretmektedir (11). Hepatik alım sonrasında, metforminin sistemik plazma konsantrasyonu hayvanlarda (12), ve insanlarda 10-40 μM seviyesine düşmektedir.

Metforminin Etki Mekanizması

20 yıl kadar önce primer hepatositlerde metforminin, Adenozin Monofosfat Kinazı (AMPK), katalitik α alt ünitesinin 172. sıradaki treonin amino asidinin net fosforilasyonunu arttırarak etkinleştirdiği

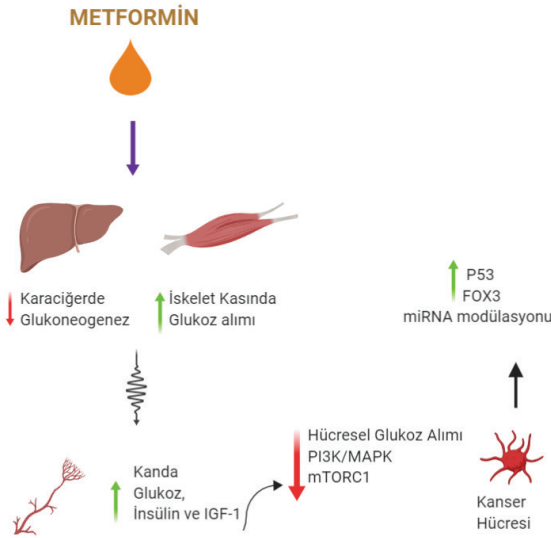
gösterilmiştir (13). Hemen sonrasında AMPK'nın treonin üzerinden fosforillenmesi yolağında uyarıcı etkinliği gösteren Serin/treonin kinaz 11 (LKB1) knock out edilmiş çalışmada metforminin hepatik glikoz üretimi üzerindeki baskısının kaybolduğu rapor edilmiştir (14). Yine 2009 yılında, AMPK aktivasyonunun CREB- bağlanma proteininin (CBP) 426. sıradaki serin amino asidinin fosforillenmesine neden olduğu, bu değişikliğin de CREB-koaktivatör kompleksin dağılmasına, bu dağılmanın ise glikoneojenik gen ekspresyonunun durdurulmasına sebep olduğu gösterilmiştir (15) (Şekil 2). Buna göre her ne kadar bir fikir birliği olmasa da metforminin etki mekanizmasının çok değişkenli bir yolağın farklı basamaklarında olduğu söylenebilir. Biguanidlerin pleiotropik etkilerinin temelinde mitokondri üzerindeki etkilerinin olduğu bir gerçektir. Birbirinden bağımsız şekilde, El-Mir ve Owen, metforminin mitokondri üzerinden ilerleyen, diğer yolak ve proteinlere etki etmeden, kısmi ama spesifik olarak solunum zincir kompleksi I (NADH:Ubiquinon oksidoredüktaz)'i



Şekil 2: Metforminin hücre içine alınması organik katyon taşıyıcıları (OCT) ile gerçekleştirilir. a) Artmış metformin konsantrasyonu mitokondride solunum zincir kompleksi I'i durdurarak, AMP konsantrasyonunun artmasına, bu artış Adenil siklazın azalmasına, bu azalış da siklik AMP (c-AMP) konsantrasyonunun düşmesine sebep olmaktadır. Artmış AMP konsantrasyonu da doğrudan AMPK aktivasyonunu uyarmaktadır. b) Portal damar içerisinde artmış metformin konsantrasyonu AMPK'nın aktivasyonuna, bu aktivasyon ise CBP fosforilasyonu ile glikoneojenik gen ekspresyonunun baskılanmasına neden olmaktadır.

durdurduğunu göstermişlerdir (9,16) (Şekil 2). Bu bulgu sıçan, fare ve insan primer hepatositlere ait farklı hücrel modellerde (9,16,17), endotel hücrelerinde (18), sinir hücrelerinde (19) ve yakın zamanda da kanser hücrelerinde (20,21) gösterilmiştir.

Metformin, kan glikoz seviyelerini, karaciğerde glikoneojenezi ve glikojenolizi, ince bağırsakta glikozun emilimini, yağ dokusunda ise serbest yağ asitlerinin salınmasını azaltarak, kas tarafından glikoz kullanımını arttırarak azaltır (22) (Şekil 3). Metforminin, glikoz düşürücü etkisinin yanı sıra kardiyovasküler sistem koruyucu etkisi ve farklı kanserlerde kanser önleyici etkileri çalışılmıştır (22-24). Hasta profiline ve çeşitli hastalık koşullarına bağlı olarak, karaciğer hastalıkları (25-28), böbrek hasarı ve bozuklukları (29), nörodejeneratif hastalıklar (30-32) ve kemik rahatsızlıklarının (33) tedavisinde metforminin yararlı etkileri rapor edilmiştir. Ayrıca metformin tedavisi varlığında, *C. elegans*, böcekler ve kemirgenlerde yaşlanma karşıtı etki ile yaşa bağlı bozuklukların başlangıcında gecikme ve yaşam süresi uzunluğunda iyileşme bildirilmiştir (4,34-36).



Şekil 3: AMPK aracılı ya da AMPK-bağımsız yollar aracılığıyla metforminin etki mekanizmaları

Son zamanlarda yapılan gözlemsel çalışmalar diyabetli hastalarda metformin ile kanser riski arasında, özellikle meme kanserinde, ters bir ilişki olduğunu göstermektedir (37-40). Ayrıca yakın zamanda yapılan bir alan çalışmasında, adjuvan metformin tedavisinin, meme kanseri başta olmak üzere eşzamanlı diyabeti de olan kanser hastaları için daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (41). Yine hem diyabet hem de kansere atfedilebilen birçok yaygın risk faktörü nedeniyle, çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, diyabetin ortaya çıkması ile çeşitli meme kanseri türleri de dahil olmak üzere birçok farklı kanserin daha yüksek risk ve insidansı arasında ikna edici bir bağlantı kurulmuştur (39,42-46). Bu bağlamda, özellikle meme kanserlerinde, diyabeti tedavi etmek için kullanılan insülin ve insülin analogları, anjiyogenezin indüklenmesi ve mitojenik sinyal mekanizmalarının aktivasyonu ile tümörün yayılımını arttırırken; thiazolidinedionlar gibi T2D tedavisinde kullanılan ilaçlar, bir anti-kanser etki yapmamakta; buna karşılık metformin, proliferasyon önleyici ve anti-kanser etkisi sergilemektedir (39). Yüksek heterojenliğe rağmen bu birikimli kanıtlar, bir antitümör ajanı olarak metformine olan ilgiyi uyandırmıştır (41, 47).

Meme kanseri bütün kanser tipleri içerisinde en sık rastlanan ikinci, sadece kadınlar düşünüldüğünde ise en sık görülen kanserdir. 2018'de yaklaşık 2 milyon yeni vaka bildirilmiştir (48). Meme kanseri, mutasyonlar ve dinamik genetik değişiklikler nedeniyle genetik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Meme kanseri hücrelerinin metabolik yollar için normal hücrelerden farklı olarak izlediği sistematik, kontrolsüz hücre büyümesi ve genetik değişiklikler ihtiyaç duyulan mutasyonun ortaya çıkmasının önde gelen nedenlerinden biridir. Nobel ödüllü Otto Heinrich Warburg, kanser hücrelerinin yüksek oranda aerobik glikoz alımına sahip olduğunu ve kanser hücrelerinin yeni terapötik stratejiler uygulanabilecek ayırt edilebilir bir metabolik fenotipe sahip olduklarını vurguladı (Warburg etkisi) (49,50). Tümörögenез sırasında Warburg etkisini düzenleyen sinyal yolağını değiştiren metformin, kanser hücrelerinin enerji kaynaklarını ve çoğalmasını sınırlayarak ve glikoz metabolizmasını durdurarak fayda sağlamaktadır.

Metformin bir anti-kanser ajandır

Metforminin anti-kanser aktivitesi, hem dolaylı hem de doğrudan yollarla gerçekleşmektedir (51). Kanser hücresinin hücre bölünmesi, hücre sağkalımı gibi metabolik yetkinliklerinin yeniden düzenlenmesi, hücreleri terapötik stratejiler için tehlikeli bırakır. Metformin, kas hücrelerinin glikoz alımını artırır, bu da plazma insülin seviyesini azaltır ve hem preneoplastik hem de neoplastik hücrelerin çoğalmasının sınırlandırılmasına yardımcı olur (52) (Şekil 3). Dolaylı yolla, kanser hücresi artışı, insülin/IGF-1 yolağının insülin-düşürücü etkisi ile azaltılır; oysa doğrudan yolla, hücrelerdeki enerji alımını azaltmak için mitokondride elektron taşıma zinciri hedeflenir. Her iki yolak da, AMPK'yı etkinleştirerek kanser hücresinin çoğalması ve apoptozunu baskılayan memeli rapamisin hedefini (mTOR) baskılar (53) (Şekil 3). Yüksek testosteron, östrojen ve androjen seviyelerinin meme kanseri ve meme kanseri nüks riski ile ilişkili olması dolayısıyla; metformin insülin salınımının azaltılması ile seks hormonu biyoyararlanımının kısıtlanacak olması bir diğer mekanizma olarak önümüze çıkmaktadır (54,55).

Meme Kanseri ve Metformin

Mevcut ilaçlara karşı oluşturulan direnç, bilim adamlarını zorlamakta ve yeni yaklaşımlar arayışına itmektedir. Meme kanserinin moleküler düzeyde çalışılmaya başlanması, ilgili genlerdeki mutasyonların farklı enerji yollarının bulunmasına olanak sağlamıştır. Metforminin, meme kanseri tedavisiyle bu enerji yolları üzerinden ilişkilendirilmesi de işte bu moleküler çalışmaların meyve vermesiyle aydınlatılabilmektedir. Metforminin fiziksel olarak anti-neoplastik (56) ve 2002'den beri patentsiz olması (57) ile ekonomik olarak kolay sentezlenmesi global olarak kabul görmesini sağlamıştır. Kabaca, dimetilamin hidroklorür ve 2-siyanoguanidinin yoğun ısıya maruz bırakılması ile kolayca elde edilebilmektedir (58). Kanser tedavisi için yararlı bile denilebilecek hafif seyreden yan etkileri mevcuttur. Tüm organizma düzeyinde, insülin seviyesini düşürerek kanser hücrelerinin aç kalmasını ve hücrel stres üretmesini sağlamaktadır. Metformin doğrudan kanser hücrelerinin hayatta kalmak, apoptozdan ve hücre döngüsünün duraklamasından kaçabilmek için

geliştirdikleri normal hücrelerdekenden farklılaşmış yeni metabolik yolları hedef almaktadır (59). Hidrofilik özellikleri, hücre zarından OCT'ler, plazma monoamin taşıyıcısı ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini ile doğrudan taşınmasını sağlamaktadır.

AMPK, asetil-CoA karboksilaz (ACC), yağ asidi sentaz (FAS) ve HMG-CoA redüktaz gibi lipid ve sterol biyosentezinde yer alan çeşitli enzimleri fosforilleyerek inhibe eder (37,60-62). AMPK aracılı lipojenez ve sterol biyosentezinin engellenmesiyle, metformin, sadece ATP tüketimini sınırlamakla kalmaz, aynı zamanda hücre döngüsü ilerlemesi ve tümör proliferasyonu için gerekli olan yeni hücre membranlarının üretimini de sınırlar (63,64).

Mitojenik etkisiyle uyumlu olarak IGF-1, meme kanserleri dahil olmak üzere kanser hücrelerinde sıklıkla aşırı yüksek seviyelerde eksprese edilir (65). Bu nedenle insülin/IGF-1 sinyali, T2D'nin kanser üzerindeki destekleyici etkisine aracılık eden bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. İnsülin ve IGF-1 reseptörlerinin aktivasyonu, hücre büyümesi ve artmış hücre sağkalımı ile sonuçlanan iki ana hücre içi transdüksiyon yolağını indüklemektedir: fosfotidilinozitol-3-kinaz (PI3K) ve mitojenle aktifleştirilen protein kinaz (MAPK) sinyal yolları (66). Metforminin, hem in vitro hem de in vivo meme kanseri modellerinde IGF-1'i baskıladığı, bu baskılama sonucunda da PI3K ve mTOR sinyalizasyonlarında azalma gözlemlendiği bilinmektedir (67,68) (Şekil 3).

Hem östrojen reseptörü ER(+), hem ER(-) meme kanseri hücre hatlarında metforminin hücre döngüsünün duraklatılmasına neden olduğu gösterilmiştir (69).

p53; apoptoz, hücrel yaşlanma ve otofajide önemli rolleri olan bir tümör baskılayıcıdır. Sinerjik olarak AMPK ile uyumlu bir şekilde etki ederek, mTOR'u baskılar ve hücre döngüsünü duraklatır (70). Bir çalışmada, MCF-7 meme kanseri hücrelerindeki p53 geninin susturulmasının hem metformin hem de fenforminin antitümör etkilerine karşı dirence yol açtığı; bununla birlikte, bir p53 reaktivatörü olan CP/31398 ile tedavi edilen MDA-MB-231

meme kanseri hücrelerinde metformin kaynaklı büyüme baskılanması, apoptoz ve yaşlanmada artış gözlemlendiği bilinmektedir (71). Bu gözlem, metforminin antitümör etkilerini gösterebilmesi için p53 ekspresyonunun gerekli olduğunu düşündürmektedir (Şekil 3).

FOXO3, DNA tamiri, apoptoz, enerji metabolizması, stres direnci ve hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesi gibi birçok ifadeyi düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (72,73). Hücre sitoplazmasında sentezlendikten sonra FOXO3'ün çekirdeğe taşınması gerekmektedir (74). Sitoplazmaya sıkışıp, çekirdeğe geçememesi sonrasında oluşacak FOXO3 fonksiyon kaybının tümör oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (73). AKT (hücre sağ kalımında ve glikoz homeostazı kritik rol oynayan bir serin/treonin kinaz), Ser253 kısmından FOXO3'ü fosforilleyerek inaktivasyonuna ve sitoplazmada sıkışıp kalmasına yol açabilmektedir (72). Metformin, AMPK aracılı glikoneojenez baskılaması yoluyla insülin salınımını ve aktivitesini azaltır, bu da mTORC2'nin aktivasyonunu önleyerek, FOXO3'ün aktif kalmasına olanak sağlar (74) (Şekil 3).

BT-549 meme kanseri ve OVCA429 yumurtalık kanseri hücrelerine uygulanan düşük doz metformin tedavisi sonrasında p53 ile birlikte FOXO3'ün çekirdek içerisine taşınmasında artış olmuş, hücre döngüsü duraklamıştır, kök hücre biyobelirteçlerinden CD44, Nanog, Oct-4 ve c-Myc ekspresyonlarında azalma gözlemlenmiştir (73). Bu gözlem, düşük doz metforminin kanser hücrelerinin kanserli olmayan fenotiplere yeniden programlanmasına neden olabileceği fikrine yol açmıştır.

Artan kanıtlar, metforminin miRNA modülasyonu yoluyla antikanser etkileri gösterebildiğini göstermektedir (75-78). Özellikle meme kanseri hücrelerinde metforminin, farklı moleküllerin aktivitesini düzenleyen birkaç farklı miRNA'nın ekspresyonuna etki ettiği rapor edilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma metforminin, AKT2'yi hedefleyen miR-200c ekspresyonunu arttırarak meme kanseri hücrelerinin büyümesini ve invaziv özelliğini baskıladığı sonucuna varmıştır (79). Ek olarak, AMPK α 2 hedefli miR-27a ifadesinin azalmasının metformin kaynaklı MCF-7 hücre büyümesinin baskılanmasında hayati bir rol oynadığı görülmektedir (80). Metformin, üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde FAS'ı doğrudan hedeflemekte miR-193 ailesi üyelerinin ifadesinde artışa neden olmakta (75), böylece AMPK'ya bağlı etkilerle sinerjik olarak hareket etmektedir.

Detaylandırılmış kanser düzenleme yolları metformini aday sinyalizasyon yolları için yeni bir yaklaşım haline getirmektedir. Glikozun etkisi, metformin ile meme kanseri yönetiminde anahtar rol üstlenirken, etkin doz ve kök hücreler de terapötik etkinlikte önem kazanmaktadır. Hastalığın heterojen doğası, kanser tedavisini zorlaştırmakta, fakat pre-klinik ve klinik çalışmalar, metforminin meme kanseri tedavisi için yeni bir umut olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir. Metformin tedavisinin kanserin önlenmesi ve tekrarlanmasının önüne geçilmesi için kullanılması konusunda, tekli veya adjuvan terapide doğru etkinliğini doğrulamak için çok daha fazla ek araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Büyük ölçekli klinik çalışmalar metforminin anti-kanser etkisini desteklerse, metformin kanser tedavisi için değerli ve yeniden konumlandırılmış bir seçenek haline gelebilir.

KAYNAKLAR

1. Howlett HCS, Bailey CJ. Galegine and antidiabetic plants. In: Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P (eds) *Metformin—the gold standard*. Wiley, Chichester; 2007, pp 3–9.
2. Muller H, Reinwein H. Zur pharmakologie des Galegins. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1927; 125: 212–228.
3. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci. (Lond.)* 2012; 122, 253–270.
4. Pryor, R.; Cabreiro, F. Repurposing metformin: An old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J.* 2015; 471, 307–322.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55(6): 1577–1596.
6. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z chorym na cukrzycę 2016. *Diabetol Klin.* 2016; 2(supl. A).
7. Segal ED, Yasmeen A, Beauchamp MC, et al. Relevance of the OCT1 transporter to the antineoplastic effect of biguanides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011; 414, 694–699.
8. Sogame Y, Kitamura A, Yabuki M, et al. Transport of biguanides by human organic cation transporter OCT2. *Biomed. Pharmacother.* 2013; 67, 425–430.
9. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem. J.* 2000. 348, 607–614.
10. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998, 1659–1663.
11. Jin HE, Hong SS, Choi MK, et al. Reduced antidiabetic effect of metformin and down-regulation of hepatic Oct1 in rats with ethynylestradiol-induced cholestasis. *Pharm. Res.* 2009; 26, 549–559.
12. Wilcock C, and Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica* 1994; 24, 49–57.
13. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108, 1167–1174.
14. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310, 1642–1646.
15. He L, Sabet A, Djedjos S, et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell* 2009; 137, 635–646.
16. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J. Biol. Chem.* 2000; 275, 223–228.
17. Stephenne X, Foretz M, Taleux N, et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. *Diabetologia* 2011; 54, 3101–3110.
18. Detaille D, Guigas B, Chauvin C, et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes* 2005; 54, 2179–2187.

19. El-Mir MY, Detaille D, R-Villanueva et al. Neuroprotective role of antidiabetic drug metformin against apoptotic cell death in primary cortical neurons. *J. Mol. Neurosci* 2008. 34, 77–87.
20. Bridges HR, Jones AJ, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem. J.* 2014; 462, 475–487.
21. Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife* 2014; 3, e02242.
22. Correia S, Carvalho C, Santos MS, et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes and associated complications: An overview. *Mini Rev. Med. Chem.* 2008; 8, 1343–1354.
23. Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Busselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2018, 70, 98–111.
24. Nesti L, Natali A. Metformin acts on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017; 27, 657–669.
25. Iranshahy M, Rezaee R, Karimi G. Hepatoprotective activity of metformin: A new mission for an old drug? *Eur. J. Pharmacol.* 2019;850,1–7.
26. Li Y, Liu L, Wang B, et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed. Rep.* 2013; 1, 57–64.
27. Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Bolkent S, et al. Protective effects of metformin treatment on the liver injury of streptozotocin-diabetic rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005;24,129–135.
28. Brackett CC. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2010;50,407–410.
29. Corremans R, Vervaet BA, D'Haese PC, et al. Metformin: A Candidate Drug for Renal Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 20, 42.
30. Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC. The Therapeutic Potential of Metformin in Neurodegenerative Diseases. *Front. Endocrinol.* 2018; 9, 400.
31. Ma J, Liu J, Yu H, et al. Beneficial Effect of Metformin on Nerve Regeneration and Functional Recovery After Sciatic Nerve Crush Injury in Diabetic Rats. *Neurochem. Res.* 2016; 41, 1130–1137.
32. Mao-Ying QL, Kavelaars A, Krukowski K, et al. The anti-diabetic drug metformin protects against chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a mouse model. *PLoS ONE* 2014; 9, e100701.
33. Bahrambeigi S, Yousefi B, Rahimi M, Shafiei-Irannejad, V. Metformin; an old antidiabetic drug with new potentials in bone disorders. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 109, 1593–1601.
34. Prattichizzo F, Giuliani A, Mensà E, et al. Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing. *Ageing Res. Rev.* 2018, 48, 87–98.
35. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab.* 2016;23,1060–1065.
36. Novelle MG, Ali A, Dieguez C, et al. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016; 6, a025932.
37. DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and Cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res.* 2010;3:1451–61.

38. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, et al, Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis, *Diabetes Care* 2011;34,2323–2328.
39. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, et al. Kip, Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97, 2347–2353.
40. Zhang ZJ, Bi Y, Li S, et al. Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis, *Am. J. Epidemiol.* 2014;180, 11–14.
41. Zhang ZJ, Li S, The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis, *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16,707–710.
42. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, et al. Diabetes and breast cancer risk: A meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2012; 107, 1608–1617.
43. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Esllick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: A meta-analysis. *Endocr. Relat. Cancer* 2012;19,793–803.
44. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2007;121,856–862.
45. Stattin P, Björ O, Ferrari P, et al. Prospective Study of Hyperglycemia and Cancer Risk. *Diabetes Care* 2007; 30, 561.
46. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care* 2010;33,1674–1685.
47. Farmer RE, Ford D, Forbes HJ, et al., Metformin and cancer in type 2 diabetes: a systematic review and comprehensive bias evaluation, *Int. J. Epidemiol.* 2017;46,728–744.
48. Brem RF . Radiofrequency Ablation of Breast Cancer: A Step Forward . *Radiological Society of North America*; 2018 .
49. Warburg O . On the origin of cancer cells. *Science* .1956;123:309–314.
50. Phan LM , Yeung S-CJ , Lee M-H. Cancer metabolic reprogramming: importance, main features, and potentials for precise targeted anti-cancer therapies. *Cancer Biol Med* . 2014;11:1.
51. Camacho L, Dasgupta A, Jiralerspong S. Metformin in breast cancer-an evolving mystery . *BioMed Central*; 2015.
52. Dowling RJ, Niraula S, Chang MC, et al. Changes in insulin receptor signaling underlie neoadjuvant metformin administration in breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Res* 2015;17:32.
53. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, et al. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:10269–10273.
54. Kleinberg DL, Wood TL, Furth PA, Lee AV. Growth hormone and insulin-like growth factor-I in the transition from normal mammary development to preneoplastic mammary lesions, *Endocr. Rev.* 2009;30,51–74.
55. Husing A, Fortner RT, Kuhn T, et al, Added value of serum hormone measurements in risk prediction models for breast cancer for women not using exogenous hormones: results from the EPIC cohort, *Clin. Cancer Res.* 2017;23,4181–4189.
56. Martin-Castillo B, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. Metformin and cancer: doses, mechanisms and the dandelion and hormetic phenomena. *Cell Cycle* 2010;9:1057–1064.

57. Gershell L. Type 2 Diabetes Market. Nature Publishing Group; 2005.
58. Werner EA, Bell J. CCXIV. The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyanodiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J Chem Soc Trans.* 1922;121:1790–1794.
59. Galluzzi L, Kepp O, Vander Heiden MG, Kroemer G. Metabolic targets for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discovery* 2013;12:829.
60. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304–5.
61. Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin Shanghai.* 2018;50:133–43.
62. Tang GH, Satkunam M, Pond GR, et al. Association of metformin with breast cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes: a GRADE assessed systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2018;27:627–35.
63. Wysocki PJ, Wierusz-Wysocka B. Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: novel targets and a novel role for metformin. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10:509–19.
64. Pulito C, Donzelli S, Muti P, et al. microRNAs and cancer metabolism reprogramming: the paradigm of metformin. *Ann Transl Med.* 2014;2:58.
65. Chen W, Wang S, Tian T, et al. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1668–75.
66. Weinberg SE, Chandel NS. Targeting mitochondria metabolism for cancer therapy. *Nat Chem Biol.* 2015;11:9–15.
67. El-Haggag SM, El-Shitany NA, Mostafa MF, El-Bassiouny NA. Metformin may protect nondiabetic breast cancer women from metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2016;33:339–57.
68. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, et al. Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions. *Cell Cycle* 2011;10:2959–66.
69. Hatoum D, McGowan EM. Recent advances in the use of metformin: can treating diabetes prevent breast cancer? *Biomed Res Int* 2015;2015:1–13.
70. Pizzuti L, Vici P, Di Lauro L, et al. Metformin and breast cancer: basic knowledge in clinical context. *Cancer Treat Rev Elsevier Ltd.* 2015;41:441–7.
71. Li P, Zhao M, Parris AB, Feng X, Yang X. P53 is required for metformin-induced growth inhibition, senescence and apoptosis in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun Elsevier Ltd.* 2015;464:1267–74.
72. Queiroz EAIF, Puukila S, Eichler R, et al. Metformin induces apoptosis and cell cycle arrest mediated by oxidative stress, AMPK and FOXO3a in MCF-7 breast cancer cells. *PLoS One* 2014;9.
73. Hu T, Chung YM, Guan M, et al. Reprogramming ovarian and breast cancer cells into noncancerous cells by low-dose metformin or SN-38 through FOXO3 activation. *Sci Rep.* 2014;4:1–13.
74. Davila D, Connolly NMC, Bonner H, et al. Two-step activation of FOXO3 by AMPK generates a coherent feed-forward loop determining excitotoxic cell fate. *Cell Death Differ.* 2012;19:1677–88.

75. Wahdan-Alaswad RS, Cochrane DR, Spoelstra NS, et al. Metformin-induced killing of triple-negative breast cancer cells is mediated by reduction in fatty acid synthase via miRNA-193b. *Horm Cancer NIH Public Access* 2014;5:374–89.
76. Yang J, Wei J, Wu Y, et al. Metformin induces ER stress-dependent apoptosis through miR-708-5p/ NNAT pathway in prostate cancer. *Oncogenesis* 2015;4:e158–8.
77. Li W, Yuan Y, Huang L, Qiao M, Zhang Y. Metformin alters the expression profiles of microRNAs in human pancreatic cancer cells. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:187–95.
78. Cufi S, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreros C, et al. Metformin lowers the threshold for stress-induced senescence: a role for the microRNA-200 family and miR-205. *Cell Cycle* 2012;11:1235–46.
79. Zhang J, Li G, Chen Y, et al. Metformin inhibits tumorigenesis and tumor growth of breast cancer cells by upregulating miR-200c but downregulating AKT2 expression. *J Cancer* 2017;8:1849–64.
80. Zhao W, Zhang X, Liu J, et al. miR-27a mediated antiproliferative effects of metformin on the breast cancer cell line MCF-7. *Oncol Rep* 2016;36:3691–9.

Metformin, Diyabet ve Meme Kanseri Üçgeni

Sağlık Alanında Kullanılan Polimerik Biyomateryaller

Zülfü TÜYLEK

Öz

Aynı veya farklı atomik gruplara sahip kimyasal bağlarla, daha fazla veya düzenli uzun zincirli veya dallanmış yüksek molekül ağırlıklı bileşikler oluşur ve bunlar polimerler olarak adlandırılır. Sentez başlatılmadan kullanılan küçük molekül ağırlıklı birimler “monomer” adını alır. Polimerlerin özellikleri, monomer yapı taşlarına göre büyük farklılık gösterir. Bu nedenle, uygulama alanı için uygun biyomateryallerin seçimi dikkatli yapılmalıdır. Kullanılan polimerlerin, ne kadar verimli olduğu sorgulanmalıdır. Bu sorgulama sayesinde daha etkili polimerler elde edilir. Yeni bir polimer çalışması yürütürken, mevcut malzemenin daha dayanıklı, sağlıklı ve biyolojik olarak uyumlu hale getirilmesi araştırılmalıdır. Gelişen teknoloji ve yapılan bilimsel araştırma sayesinde hastaya uygulanan tedavi şekilleri ve yöntemleri önemli değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle, polimerik biyomateryaller olarak kullanılan malzemelerin biyoyumlulukları araştırılmalıdır. Günümüzde geliştirilmiş polimerik biyomateryallerin tıp alanında birçok uygulaması bulunmaktadır. Hücrenin kapsüllenmesi, ilaç teslimatı, yüzey modifikasyonu, enzim immobilizasyonu, biyosensörler ve çip laboratuvarları gibi birçok alanda kullanılır. Bu çalışmada; polimerik biyomateryallerin kullanım amacı, kullanım alanı ve biyoyum hakkında bilgi verilmiştir. İnsan vücudunda kullanılan polimerik biyomateryaller, bunların zamanla ortaya çıkan uyumsuzlukları ve son gelişmeler üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Polimer, Monomer, Yapay polimerler, Biyoyumluluk, Biyomateryal

Polymeric Biomaterials Used in The Health Field

Abstract

By chemical bonds with the same or different atomic groups, more or regular long chain or branched high molecular weight compounds are formed, it referred to as polymers. The small molecular weight units used without starting the synthesis are termed “monomer”. Polymers properties, according to the monomer building blocks of, it varies greatly. For this reason, the proper selection of biomaterials for the application area should be done carefully. The polymers used, it must be questioned how efficient is. By this interrogation, more efficient polymers are obtained. When conducting a new polymer study, how to make the existing material more durable, healthy and biocompatible should be investigated.

Treatment shapes and methods applied to the patient are subject to significant changes thanks to the developing technology and the scientific research done. Therefore, the biocompatibility of materials used as polymeric biomaterials should be investigated. Today, improved polymeric biomaterials, has many applications in the field of medicine. Many are as such as cell encapsulation, drug delivery, surface modification, enzyme immobilization, biosensors and chip-laboratories are used.

Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Yeşilyurt MYO”

Yazışma adresi: Öğr. Gör. Zülfü Tüylek. Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Yeşilyurt MYO, Biyomedikal Cihaz Teknolojisi Yeşilyurt/Malatya, Türkiye. Tel: 0505 605 11 71 E-posta: zulfu.tuylek@inonu.edu.tr, ORCID. 0000-0002-9086-1327

Geliş Tarihi: 28 Ocak 2020 - Kabul Tarihi: 10 Mart 2020

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2002

In this study; information on the intended use of the polymeric biomaterials, their application area and biocompatibility. Polymeric biomaterials used in the human body, their mismatches over time, and recent developments in polymeric biomaterials.

Keywords: Polymer, Monomer, Artificialpolymers, Biocompatibility, Biomaterials

Giriş

Vücuttaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek veya destek olmak amacıyla kullanılan doğal ya da yapay malzemelere biyomateryal denir. Kısaca; organ veya vücudun bir fonksiyonunu yerine koymak amacıyla kullanılan ilaç harici doğal veya yapay maddelerin karışımından oluşan yapılar biyomateryal olarak tanımlanır. Bu yapay ve doğal malzemelerin geliştirilmesi amacıyla günümüzde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Biyomateryal alanında gerçekleşen bu ar-ge çalışmaları sayesinde üstün özelliğe sahip materyaller elde edilmektedir, dolayısıyla günümüzde, farklı alanlarda kullanılan materyal çeşitleri giderek artmaktadır. Bilişim teknolojileri, nanoteknoloji ve imalat sektöründeki gelişmeler sayesinde farklı özelliklerde biyomateryaller elde edilmektedir (1). Hücrelerin tanımlanmasında, doğal olarak gerçekleşen işlemlerden yararlanan biyomimetik nanoteknoloji kullanımı dikkat çekmektedir. Biyomimetik yaklaşımlar sayesinde, hücrelerin tanımlanması ve ayrılması işlemlerini sağlayan mikroakışkan cihazların geliştirilmesi sağlanmaktadır. Bu cihazlar, hücre döngülerinin doğal sürecini kullanarak sonuca ulaşırlar.

Tıp alanında kullanılmak üzere geliştirilen en önemli malzemelerden biri polimerik biyomateryallerdir. Bu biyomateryaller, canlı doku veya fizyolojik sıvılarla temas ettiğinde birçok etkileşim söz konusu olur. Biyomateryallerde meydana gelen bu etkileşimler, biyoaktivite ve antimikrobiyal özellik taşıdığından sağlık alanındaki uygulamalarda sıkça karşılaşırlar. Klinik öncesi ve klinik çalışmaları sırasında yapılan nanoteknolojik uygulamalarda, polimerler tercih edilir. İlaç yüklü polimerik nanopartiküller incelendiğinde, uzun süreli dolaşım,

artmış geçirgenlik ve retansiyon etkisi, azaltılmış ilaç yan etkileri, gelişmiş ilaç toleransı ve/veya daha iyi ilaç biyoyararlanımı gibi özellikler karşımıza çıkar. Örneğin ilaç yüklü polimerik nanopartikül

uygulamaları sayesinde tümörlü bölgelerde artan miktarlarda ilaç birikimi sağlanır (2).

Polimerler; lif, film, jel, boncuk, nanopartikül gibi bileşenlerden hazırlanabilir. Bu bileşenler, uygulamalarda biyomateryal olarak geniş kullanım alanına sahiptir. Örneğin polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (PTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilenteraftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon(PS), polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) gibi çok sayıda polimer uygulamaları sağlık alanında kullanılmaktadır. Doku yenilenmesi amacıyla da polimerik biyomateryal kullanımı söz konusudur. Kıkırdak, kemik, periodontal doku, sinirlerin tamiri gibi çeşitli uygulamaları da bulunur. Ancak ortopedi alanındaki mekanik dayanımları zayıftır. Mekanik kuvvet karşısında zayıf olduklarından seri üretimleri zordur. Buldukları ortamdaki sıvıları yapısına alarak şişebilir ya da istenmeyen monomer, antioksidan gibi zehirli ürünler salgılayabilirler. Ayrıca sterilizasyon işlemleri (otoklavlama, etilen oksit) sırasında polimer özellikler etkilenebilir. Polimer malzemelerde hidroliz gerçekleştiğinde hidrofilik yüzeyler oluşur. Bu yüzeyler, korozyon ürünlerinin polimer içerisine daha fazla nüfuz etmesine neden olur. Biyomateryaller açısından biyoyoumluluk çok önemlidir, insan vücudunda herhangi bir reaksiyona, alerjiye, pıhtı ya da iltihaba neden olmamalıdır.

Polimerik Biyomateryaller

Polimerik biyomateryaller, çok değişik kimyasal işlemler kullanılarak üretilmektedir. Canlı doku kökenli, mikrobiyolojik kökenli ve petrokimya ürünü gibi çok çeşitli kaynaklar kullanılarak elde edilebilirler. Tekrarlanabilir küçük birimlerin oluşturduğu uzun zincirli moleküller polimer olarak adlandırılır. Burada tekrarlanan birimler, “mer” olarak adlandırılır. Sentez başlangıcında kullanılan küçük molekül ağırlıklı birimler ise “monomer” olarak anılır. Polimerizasyon esnasında,

monomerler doymun hale gelir ya da küçük moleküllerin yapıdan ayrılmasıyla değişime uğrar. Böylece “mer” halindeki zincire katılırlar. Örneğin hidrojel oluşturulan monomerler kovalent bağlarla birbirlerine bağlanırlar. Bu esnada oluşturdukları üç boyutlu yapılar suda, organik çözücüde ya da ısı etkisiyle bozulmaya uğramazlar. Üzerinde çalışma yapılan başlıca monomere, akrilik asit (AA), akrilamid (AAm), N-isopropilakrilamid (NIPA) gibi örnekler verilebilir (3).

Polimerlerin özellikleri, monomer olan yapıtaşlarından büyük farklılık gösterir. Bu nedenle, uygulamalarda uygun biyomateryal seçimi biyotıp mühendisleri tarafından dikkatlice yapılmalıdır. Doku mühendisliğinde hücre-substrat etkileşimi çok önem taşımaktadır. Çünkü medikal implant malzemelerin geliştirilmesi ve farmasötik ürünlerin üretimi bu etkileşim sayesinde gerçekleşir. İn vivo ve in vitro hücre davranışlarındaki farklılıklar hücre-substrat etkileşimi sayesinde açıklanabilir. Bu etkileşimler hakkında bilgi edinmek için, canlı sistemlerde hücrelerin bağlandığı ve büyüdüğü substratları araştırmak yeterli olacaktır. Hücre yapışmasının ve vaskülarizasyonun daha iyi düzenlenmesine nanoyapılar yardımcı olur. Örneğin, osteoblast-hücre yapışmasında karbon nanotüpten elde edilen biyoyumlu epitel tabanlı zar ve daha önce kullanılan bir substrat cam üzerinde nanofiberden daha etkili olmaktadır (4).

Polimerler kendisini oluşturan maddelerin özelliklerine göre gruplandırılır. Selüloz gibi polisakkaritler, polipeptidler ve DNA gibi nükleik asitler doğal polimerlerdir. Naylon, polistiren grubunda olanlar ise sentetik polimerlerdir (5).

Doğal Polimerler

Doğal polimerler, doğada bulunan biyolojik yapılardan elde edilen ve benzersiz işlevsel özelliğe sahip polimer olarak tanımlanır. Ekolojik çevrede kollajen, jelatin, elastin, aktin gibi proteinler, selüloz, nişasta, dekstran, kitin gibi polisakkaritler ve DNA, RNA gibi polinükleotidler doğal polimer halinde bulunurlar. Örneğin kitin ve kitosan, polisakkarit grubunda olup kabuklu deniz hayvanlarının dış iskeletinde bulunur. Kitin N-asetil-D-glukozamin polimer zinciri olarak adlandırılırken kitosan,

D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin kopolimeridir (6). Yaşayan organizmalar karmaşık yapılara sahip olduklarından üretim maliyetleri oldukça yüksek olmaktadır. Bu nedenle yeterince büyük miktarlarda üretimler söz konusu değildir. Ancak sahip oldukları işlevsel özellikler sayesinde değişik kullanım alanlarına sahiptirler. Kalınlaştırıcı, jel yapıcı, bağlayıcı, dağıtma ajanı, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı ve biyomateryal olarak kullanım şekilleri mevcuttur. Doğada bulunan bazı polimerlerin kullanım şekilleri ve kullanım alanları tablo 1’de verilmektedir.

Sentetik Polimer ve Uygulama Alanları

Doku mühendisliğinde, hücre ve/veya hücrelerin biyomateryallerle kombinasyonu temel alınarak hücre, doku ve organları oluşturmak, onarmak ya da değiştirmek için araştırmalar yapılmaktadır. Bu yaklaşım sayesinde vücudun doğal doku ya da dokularına benzeyen materyallerin üretilmesi sağlanmaya çalışılır. Doku mühendisliği, malzeme bilimi, tıp ve biyoloji, bağlantılı disiplinlerdir (7). Bu bilim dalları sayesinde sentetik biyoyumlu malzemelerin üretimleri gerçekleşir. Polimerler, üretilen bu malzemeler arasında önemli bir yere sahiptir. Üretim aşamasında kullanılan yeni tekniklerin çoğu nanopartiküllerin, büyük yüzey alanı, kütle oranı, küçük boyutu ve bileşimine bağlı benzersiz özelliklerinden faydalanılarak elde edilmektedir, bu özellikleri sayesinde, algılama düzeyinin yükselmesine veya daha hızlı saptama sağlamak için yüzey ligandlarının kullanılmasına imkân sağlar. Nanopartiküllerin hedeflenmesi işlemi ligandlar yardımıyla kolayca işlevsel hale getirilir ve bu yeteneğin geliştirilmesi sayesinde analitlerin bağlanması ve sinyallenmesi sağlanarak etkili bir saptama sağlar. Biyosensörler, nanopartiküllerin bu özellikleri geliştirilerek tasarlanmıştır. Bu çalışmalarda öncelikle inorganik nanopartiküllerin, özellikle metalik veya manyetik nanopartiküllerin kullanımına odaklanılmıştır. Günümüzde altın nanopartikülleri, yüzey yapılarından dolayı sensör sistemlerde kullanılmaktadır, özellikle sinyal transdüksiyon amplifikasyonu için bu nanopartiküllerin eşsiz yüzey kimyasına sahip oldukları belirtilmektedir (8).

Tablo 1. Doğal polimerlerin bazı kullanım alanları

Doğal Biyoyumlu Polimerler		
Kullanım Şekli	Kullanım Alanları	
Çözelti / Jel	- Kozmetik - Kozmetik deri defektlerinde - Enjekte edilebilir ilaç salım sistemi	- Biyoprotezlerin kaplanması - Üç boyutlu hücre kültürü
Sünger	- Hemostatik ajan - Üç boyutlu hücre kültürü	- Yara ve deri örtü materyali - İlaç salım sistemi
Küre / Mikroküre	- Hücre kültürü için taşıyıcı	- İlaç salım sistemi
İnce içi boş tüp	- Hücre kültür matrisi - Tübüler doku malzemesi	- Sinir hücre rejenerasyonu
Membran	- Yara örtü materyali - Diyaliz membranı - Yamalar	- Kornea koruyucusu - Doku rehberli rejenerasyon - Bel kemiği cerrahisi
Toz/Rijit form	- Kemik dolgu ve onarımı - İlaç salım sistemi	- Kemik onarımı

Karbon ve hidrojen atomları uygun şekilde bir araya getirildiğinde monomerler oluşur. Bu tür oluşumların en basit olanına etilen ($H_2C=CH_2$) adı verilir ve çok sayıda etilen molekülü kovalent bağlarla bağlanarak polietilen olarak adlandırılan polimer zincirini oluşturur. Bu hidrokarbon zincirine sahip polimerler organik polimerler olarak tanımlanır. Ancak, hidrojen ve karbon atomları dışında başka atomlardan meydana gelen polimerler de vardır. Örneğin, silisyum, azot ya da fosfor atomlarından oluşan polimer zincirleri inorganik polimerler olarak adlandırılır. Polimer zincirler, doğrusal yapıda olabildiği gibi, dallanmış yapıda da olabilirler. Bu yapılar, polimer ana zincirine diğer zincirlerin yan dal olarak bağlanması sayesinde gerçekleşir. Bu yan dallar başka ana zincirle bağlandığında, çapraz bağlı polimerler oluşur. Çok sayıda aynı veya farklı atomik grupların kimyasal bağlarla az veya düzenli bir biçimde çapraz bağlar, Van der Waals bağları, hidrojen bağları veya primer kovalent bağ kuvvetleriyle bağlanması sonucu bir arada tutulduğunda uzun zincirli ya da dallanmış yapıda yüksek molekül ağırlıklı bileşikler elde edilir. Bu şekilde elde edilen bu polimerlerin uygun

çözücülerde çözünürlüğünün zorlaşması, çapraz bağlı yapılarda çözünmeyip, sadece yapılarına çözücüyü alarak şişmeleri bu dallanmanın sonucudur (9).

Vücut içerisindeki polimerlerin özellikle sıcaklık ve pH gibi faktörlerden etkilenmemesi beklenir, bu nedenle yapım aşamasında bazı kimyasal maddeler kullanılır. Ancak kullanılan kimyasal maddeler zamanla insan vücuduna sızma potansiyeline sahiptirler. Bu da polimerler açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır. Çapraz bağlanma özellikleri sayesinde mekanik özelliklerinde gelişmeler olmaktadır. Bu bağlanma sayesinde malzemeler yoğunluklarını artırır, mukavemet ve sertliklerini geliştirebilirler, bu durum çapraz bağlı malzemelerin çoğunlukla esnekliklerini kaybetmelerine neden olmaktadır (10).

Biyomateryallerin biyolojik ortamda sergiledikleri davranışlar, kullanılacak polimer türlerinin seçiminde önemli rol oynamaktadır. Hücre, doku ve organların oluşturulması işlemlerinde bu hususun dikkate alınması gerekmektedir. Aksi

takdirde tedavi işleminden beklenen sonuç elde edilemez. Örneğin kalça protezlerinde kullanılacak polimerik biyomateryaller için yüksek yoğunluğa sahip polietilen malzeme kullanılmalıdır. Kıvrık tedavilerinde kullanılan vidalar işlevini yerine getirip görevini tamamladıktan sonra toksik özellik göstermeden kendi kendine parçalanabilir polimer yapısına sahip olmalıdır (11).

Polimerlerin özellikleri kendisini oluşturan monomere göre büyük farklılık gösterir. Günümüzde kullanılan ileri üretim teknikleri sayesinde karmaşık yapıya sahip tasarım uygulamaları kolayca gerçekleştirilir. Bu yaklaşım sayesinde yapay doku, organ ya da cihaz yapım aşamasında avantaj sağlanır. Örneğin ortopedik implant uygulamalarında kullanılacak olan malzemelerin yüksek dayanım ve düşük esneme özeliği göstermeleri istenir. Bu özellik ise polietilenin (PE) yüksek molekül ağırlığına sahip uygulama formlarında görülmektedir. Polietilen malzeme, üretimine bağlı olarak elastik, esnek ya da sert yapıda olabilir. Polietilenin yumuşak yüzeyi ve yüksek molekül ağırlığı kendisine düşük sürtünme özeliği kazandırır. Yapay eklemlerde kullanıldığında uzun ömürlü olmaktadır. Teflon olarak bilinen politetrafloroetilen (PTFE), düşük yoğunluğu, elastik modülü, yüzey gerilimi, sürtünme katsayısı ve yüksek kristaliteye sahiptirler. Bu özeliği sayesinde yapay damar üretiminde tercih edilmektedir. Teflonun Gore-Tex olarak bilinen hidrofobik formu damar protezlerinde kullanılmaktadır. PTFE, hem ısısal, hem de kimyasal açıdan çok kararlı bir yapıya sahip olmasına rağmen işlenmesi oldukça zor bir polimerdir. Çok hidrofobik olan bu yapı mükemmel kayganlığa sahiptir. Kalp kapakçıklarının dikilmesi işleminde polietilenteraftalat (PET) tercih edilmektedir. Poliamidler ise işlenebilme özeliği sayesinde ameliyat ipliği ya da yara örtü materyali olarak kullanılır. PMMA (polimetilmetakrilat), oda sıcaklığında camsı halde bulunan hidrofobik, doğrusal yapıda bir zincir polimeridir. Ticari olarak Lucite ve Plexiglas isimleriyle tanınır. Işık geçirgenliği, sertliği ve kararlılığı nedeniyle göz içi lensler, protez göz ve sert kontakt lenslerde kullanımları oldukça yaygındır. Ek olarak, PMMA-

kollajen karışımı şeklinde dolgu malzemesi olarak, estetik operasyonlarda dudak kalınlaştırma kalça ve göğüs dolgunlaştırma işlemlerinde kullanılır.

Tek tip hidrofilik monomer gruplar, poli(2-hidroksi etil metakrilat) (PHEMA), poli(gliserilmetakrilat), poli(3-hidroksi propilmetakrilat) ve poli(hidroksi alkil metakrilat)'lar bu tür hidrojelere örnektir (12).

Çapraz bağlı polimerik yapılardan oluşan, yüksek molekül ağırlıklı, fizyolojik sıcaklık ve pH değerinde suda şişebilen ancak çözünmeyen üç boyutlu yapılara hidrojel denilmektedir. İyon gücü, pH, sıcaklık ve elektrik akımı gibi ortam koşullarında tepki verebilen jeller bulunmaktadır. Bu jeller, akıllı jel ya da uyarana tepki veren jel olarak adlandırılır. Üç boyutlu hidrofilik ağ yapılı jeller, yapılarında yüksek miktarlarda su ihtiva ederler. Ayrıca yapısal bütünlük ve esnekliklerini belirli ölçüde korurlar. OH, COOH, CONH₂ ve SO₃H gibi hidrofilik fonksiyonel gruplardan oluşurlar. Vücut içindeki suyu emmeleri sonucu şişerler fakat çözünmeye uğramazlar. Doğal ya da sentetik polimerlerden faydalanılarak elde edilirler. Doğal polimerlerden elde edilen hidrojel kısmen mekanik mukavemet gösterir. Hastalığa neden olabilecek mikroorganizmaları bulundurabilir. Vücutta inflamasyon/bağışıklık gibi faktörleri tetikleyebilir. Sentetik hidrojelerde biyoaktif özellik görülmez (14).

Hidrojel, biyolojik tepkime esnasında inerttirler. Vücut içerisinde bozunmaya karşı oldukça dirençlidirler, vücut tarafından emilmezler. Isı yardımıyla steril edilebilir, değişik form ve şekillerde hazırlanabilirler. Yüksek oksijen geçirgenliği, iyi mekanik kararlılığı ve uygun kırınım indisi gibi özelliklere de sahiptir. Sahip olduğu su içeriği sayesinde, doğal dokulara büyük benzerlik gösterir. Hidrojellerdeki bu özelliklerin ilk uygulamasını kontakt lenslerde görmekteyiz. Ayrıca yapay böbrek zarı, yapay deri, yara iyileşmesinde biyo yapışkan madde, estetik cerrahide biyomateryal olarak kullanımları da mevcuttur. Günümüzde en önemli uygulama alanlarından biri, eczacılıkta kontrollü ilaç salan sistemlerdir. Örneğin insülin salınımının kontrolü, glikoz seviyesinde artış olduğunda daha fazla insülin salabilen akıllı hidrojellerin

yardımıyla başarılmaktadır. Hidrojellerde hacim-faz değişimleri, buldukları ortam sıcaklığının değişimine bağlı olarak değişir. Bu sıcaklıkta görülen hacim değişimi, polimer zincirinin bileşenlerine ve hidrojelin iyonizasyon derecesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Sıcaklığa duyarlı jeller genellikle akrilamid ve metakrilamid türevlerinden meydana gelir (13).

Pek çok glikoz cevaplı hidrojel sistemi, pH'a duyarlı polimerlerden hazırlanmaktadır. PDMS (Polidimetilsiloksan=Silicone), diğer kauçuklara göre sıcaklığa daha az bağımlıdır. Mükemmel esneklik ve kararlılığı sayesinde parmak eklemleri, kan damarları, kalp kapakçıkları, göğüs implantları, dış kulak, çene ve burun implantları gibi birçok protezde kullanılır. Ayrıca polidimetilsiloksan biyoyumlu olmayan malzemelerin yüzeylerine kaplanarak biyoyumlu hale getirilmesinde kullanılır.

Sentetik biyoyumlu polimerlerin diş, göz, ortopedi, kalp/damar, ilaç salınımı ve dikiş gibi alanlarda farklı uygulamaları bulunmaktadır. Bu uygulamalarda farklı özelliklerinin yanında değişik tasarım gereksinimlerine de ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü yapay doku, organ ya da cihaz yapımında istenilen özelliklere sahip materyallerin üretilmesi gerekmektedir. Aksi halde uygun olmayan yapay doku, organ ya da cihaz canlı organizmalarda istenmeyen toksik etkilere yol açacaktır. Vücut içerisinde kullanılan implant malzemeleri yerine konulacak olan yapının özelliğine uygun yapıda olmak zorundadır. Bu nedenle sağlık alanında kullanılan sentetik biyoyumlu malzemeler özenle seçilmelidir. Gönümüzde sağlık alanında kullanılan sentetik biyoyumlu polimer örneklerinden bazıları tablo 2'de verilmektedir.

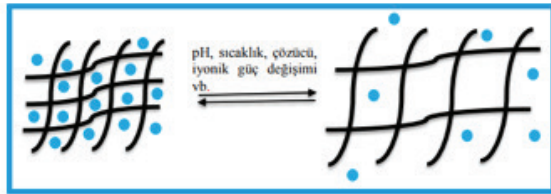
Tablo 2. Sentetik polimerlerin bazı kullanım alanları

Sentetik Biyoyumlu Polimerler		
Uygulamaları	Özellikleri ve Tasarım Gereksinimleri	Üretim Materyalleri
Diş	- Stabilite ve korozyon direnci, plastisite - Dayanıklı ve kaplanabilir - Yüksek adezyon / doku uyumluluğu - Düşük alerjenite	- Dolgular / Protezler için PMMA reçineler - Poliamidler - Poli (Znakrilatlar)
Göz	- Jel / Film oluşturma yeteneği, Hidrofililik - Oksijen geçirgenliği	- Poliakrilamid jelleri - PHEMA ve kopolimerleri
Ortopedi	- Mekanik kısıtlama ve deformasyona karşı mukavemet sağlayabilme özelliği - Kemik ve kaslarla biyoyumlu	- PE, PL, PG - PMMA - PLG
Kalp / Damar	- Deformasyon dayanımı - Kayganlık - Sterilizasyon	- Silikon - Teflon - Poliüretan - PEO
İlaç Salınımı	- Uygun ilaç salınma profili - İlaç biyoyumluluğu - Biyobozunurluk	- Silikon - HEMA - PLG, EVA - PCPP-SA
Dikişler	- İyi gerilme mukavemeti, tutma gücü - Esneklik, düğüm tutma, düşük doku sürüklenme	- Nylon - PLG, PTMC-G - PP, PB-TE

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde asıl hedef, ilacın tümör veya hastalıklı dokulara taşınması ve diğer dokular üzerinde istenmeyen yan etkiler oluşturmamasıdır. Mikro ve nano ölçekli akıllı sistemlerde bu özellikler mevcuttur. Bu yapılar çok sayıda terapötik tedavilerin etkisini en üst düzeye çıkarmakta, hastalıklı hücre ve dokuların iyileşmesini sağlayarak hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır. Akıllı terapötik tedavilerin gelişimi için sentetik ve hibrid, mikro ve nano boyuta sahip biyomateriyaller hastalar için umut verici bir yaklaşım olmaktadır (15).

İlaç taşıyıcı sistemler, polimerik yapılar, dendrimerler, polimerik miseller gibi biyomateriyaller, kendi üstün özelliklerini sergilediği geniş bir uygulama alanına sahiptir. Polimer yapıları malzemeleri ve nano ölçekli yapıları kullanabilmek için biyolojik uyumlu özellik göstermeleri gerekir. Bu malzemelerdeki bu yeteneğe biyoyumluluk denir. Ayrıca biyolojik uyumlu bir polimerin, ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilmesi için biyolojik parçalanabilir olması gerekmektedir. Parçalanma sonucunda toksik olmayan alkoller ve asitler oluşturmalıdır (16).

Karbon nanotüpler en yaygın şekilde ilaç ve ilaç dağıtımını olarak kullanılır. Sağlık alanında birçok ilaç dağıtım sistemi, çeşitli hastalıkların tedavisi için karbon nanotüpleri kullanmaktadır. Günümüzde kullanılan karbon nanotüp bazlı antikanser ilaçlar çok dikkat çekmektedir. Bu ilaçların birçoğunda hedefleme iki stratejiye dayanmaktadır. Birincisi, spesifik tümör reseptörleri ile fonksiyonelleştirme yoluyla gerçekleştirilen seçici hedeflemedir. İkincisi ise tümör ortamında mevcut olan ilaçların daha düşük pH'da kontrollü salınımıdır (17).

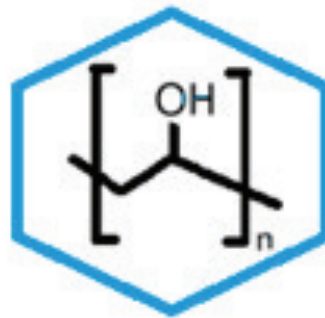


Şekil 1. Hidrojellerin ilaç salınım modeli (14).

İleri uygulamalar incelendiğinde yapay kasların geliştirilme çalışmalarını görmekteyiz. Elektrokimyasal uyarılar mekanik işe akıllı

hidrojeller tarafından çevrilir. Bu sayede hidrojeller insan kas dokusu işlevi görebilirler. Bu özellik kullanıldığında yapay kas üretimi gerçekleştirilir. Biyoteknolojik uygulamalarda biyoaktif proteinlerin ayrılması işleminde hidrojellerden yararlanılır (18).

Polivinil alkol (PVA) hidrofilik, yarı kristal özellikli sentetik bir polimerdir. Çok sayıda hidroksil grubu içerir. Serbest su molekülleriyle kolayca hidrojen bağı oluşturabilir (19). Kokusuz, tatsız, saydam ve beyaz renkli granül yapısı vardır. Su içerisinde kolayca çözünür. Organik çözücülerde çözünme özelliği bulunmaz ancak etil alkol içerisinde yavaşça çözünmektedir. Erime sıcaklığı 180°C-190°C arasında değişmektedir. Molekül ağırlığı 26300 ve 30000 arasındadır. Hidroliz derecesi ise %86.5'ten %89'a kadardır. Polivinil alkol, vinil asetatın polimerizasyonu sonucu elde edilir (20), ve hidrofilik hidrojelleri, farklı biyomedikal uygulamalarda iskelet malzemesi olarak kullanılır. Protein adsorpsiyonu ve hücre adezyonu direnci nedeniyle doku mühendislik uygulamalarında tercih edilmez (21). Polivinil alkol, hidrofilik, biyoinert bir polimer olduğundan kıkırdak doku yüzeyi için önemli bir karakteristik özellik gösterir, bu durum protein adsorpsiyonun yağlayıcı işlevini olumsuz yönde etkiler (22). Ayrıca mükemmel biyoyumluluk ve mekanik güce sahiptir. Polivinil alkol hidrofilik hidrojelleri, iyi bir film oluşumu, uzun vadeli sıcaklık kararlılığı ve insan vücudu için toksik olmayan özellikler gösterir (23), bu açıdan biyoyumluluk ve fiziksel özellikleri nedeniyle biyomedikal ve ilaç endüstrisinde oldukça tercih edilmektedir.



Şekil 2. PVA'nin kimyasal yapısı (19).

Manyetik alana hassas polimerler, oluşturulan manyetik alanın etkisiyle şişip büzülebilen jellerdir. Bu jeller, koloidal haldeki manyetik parçacıkların, çapraz bağlı PNIPAM ve PVA hidrojellerin içine yerleştirilmesiyle oluşur. Jel içine ferromanyetik bir madde yerleştirilerek hazırlanır. Jel manyetik alana girdiğinde ısınırken, manyetik alan kaldırıldığında soğuyarak başlangıç haline gelir. Bu jeller, özellikle kontrollü ilaç salımı sağlamak için tasarlanmışlardır (24).

Polivinilpirolidon (PVP), polividon veya povidon olarak bilinen lineer 1-vinil-2pirrolidon gruplardan oluşan sentetik polimerdir. Polivinilpirolidon su ve birçok organik çözücüde (metanol, etanol, kloroform) çözünebilir, toksik olmayan, biyouyumlu, kimyasal açıdan inert, ısıya ve pH'a karşı dayanıklıdır, iyonik özelliğe sahip değildir. Polivinilpirolidon, mükemmel biyouyumluğu, toksik olmaması ve yüksek kapasiteli kopolimer kompleksleri oluşturabilme yeteneği ile, biyomedikal ve medikal olmayan farklı uygulama alanlarında yaygın olarak kullanılır (25). Süper gözenekli hidrojeller nem hassasiyeti olan malzemelerde su girişine engel olmak için de kullanılmaktadır. Bu tür malzemeler süper gözenekli hidrojellerle kaplanır ve malzeme neme maruz kaldığında su, hidrojel tabakası tarafından tutularak malzemenin zarar görmesi engellenir (26).

Sonuç

Son yıllarda ihtiyaçlar doğrultusunda yapılan araştırmalar sayesinde yeni biyomateryaller geliştirilmekte ve biyomedikal alanda kullanılmaktadır. Farklı bilim dallarının bir araya gelmesi ve ileri teknolojilerin kullanılması sayesinde daha biyouyumlu biyomateryaller üretilmektedir. Materyal bilimi, doku mühendisliği, fizik, kimya, biyoloji ve tıp gibi bilim dallarının multidisipliner olarak

yürütecekleri çalışmalar, biyomateryallerin geleceğine ışık tutacaktır ve modern tıbbi olumlu yönde etkileyecektir. Sağlık alanındaki farklı bakış açıları sayesinde, tedavi yöntemlerinde değişimler yaşanacaktır. Örneğin erken teşhis, biyomateryal ve salım sistemleri gibi birçok alanda yeni tasarım kriterlerin belirlenmesine imkân sağlayacaktır. Bu da yapay kalpten kalça protezlerine kadar birçok biyomateryal üretiminin artmasının yolunu açacaktır.

Birçok materyal özellikle de restoratif materyaller dentin, pulpa, periodontal gibi biyomateryallerin kullanımına geçilmeden önce dokular üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Materyallerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin yanında biyouyumluluk yönlerinin de araştırılması gerekir. Çünkü güvenilir materyallerin seçimine dikkat edilmesi sayesinde uygulamalardaki başarı oranı artmaktadır. Bu nedenle kullanılacak polimerik biyomateryallerin üstün özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu konudaki çalışmalar; hasarlı dokunun yerine sağlamanın yerleştirilmesi, vücudun kendisini yenileme kapasitesini kullanarak doğal dokuların yeniden yapılanmasına yönelik yapılmaktadır. Bunun için doğal dokuların yeniden yapılanmasını sağlayacak polimerik biyomateryallerin geliştirilmesi gerekmektedir. Gözenekli, organik ve inorganik gözenekli polimerik materyallerden, kontrol edilebilir hızlarda vücutta çözünebilir, kontrol edilebilir yüzey özelliklerine sahip doku iskeleleri hazırlanarak doku yenilenmesi sağlanabilir. Bu da akıllı malzemelerin geliştirilmesi sayesinde daha ileri seviyelere taşınacaktır. Şekil hafızalı malzemeler; şekil hafızalı alaşımlar, şekil hafızalı seramikler, şekil hafızalı polimerler, şekil hafızalı jeller ve şekil hafızalı hibrid malzemeler bu amaçla geliştirilen akıllı materyallerdir. Bu materyallerin sayısı arttıkça tedavi aşamaları çok daha üst seviyelere çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. Myung JH, Gajjar KA, Saric J, Eddington DT, Hong S. Dendrimer-mediated multivalent binding for the enhanced capture of tumor cells, *Angew. ChemInt Ed.*2011; 50:11769-11772, DOI: 10.1002/anie.201105508.
2. Deng C, Jiang YJ, Cheng R, Meng FH, Zhong ZY. Biodegradable polymeric micelles for targeted and controlled anticancer drug delivery: promises, progress and prospects. *NanoToday.* 2012. p. 467-80.
3. April MK, Andrea MK, Salinas CN, Kristi SA. Photodegradable hydrogels for dynamic tuning of physical and chemical properties. *Science.* 2009. p. 59-63.
4. Salata OV. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nano biotechnology.* 2004. p. 3.
5. Gibas I, Janik H. Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications. *Chemistry & Chemical Technology Review.* 2010. p. 298.
6. Jiang T, James R, Kumbar SG, Laurencin CT. Chitosan as a biomaterial: structure, properties, and applications in tissue engineering and drug delivery, natural and synthetic biomedical polymers. In: Sangamesh Kumbar, CatoLaurencin, MengDeng (ed.), Chapter 5, ElsevierInc. 2014. ISBN: 978- 0-12-396983-5, 91-107.
7. Rivron NC, Liu J, Rouwkema J, de Boer J, van Blitterswijk CA. Engineering vascularised tissues in vitro. *Eur Cell Mater.* 2008. p. 27-40.
8. Saha K, Agasti SS, Kim C, Li X, Rotello VM. Gold nanoparticles in chemical and biological sensing. *Chem Rev.* 2012; 112:2739-2779, DOI: 10.1021/cr2001178.
9. Lee B, Khang H, Lee GLJ, Ed Bronzino JD, Polymeric biomaterials. *The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition,* 2000.
10. Bonfield W, Taner E. Hydroxyapatite composite biomaterials –Evolution and applications. *Materials World.* 1997. p. 18-20.
11. Keskin AO. Hidroksiapatit seramiklerin mekanik özelliklerinin zirkonya ilavesi ile geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İTÜ, İstanbul. 2000.
12. NPCS board of consultants & Engineers. *Disposable Products Manufacturing Handbook,* 2014, ISBN: 9789381039328.
13. Özcan İ, Özer Ö. Geleceğin Polimerleri: Çevresel Faktörlere Duyarlı Akıllı Polimerler. *Tfd-Kfçg Elektronik Bülteni, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD,* Ekim. 2009.
14. Bajpai AK, Shukla SK, Bhanu S, Kankane S. Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science (Oxford).* 2008. p. 1088-1118.
15. Tran PA, Zhang L, Webster TJ. Carbon nanofibers and carbon nanotubes in regenerative medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009. p. 1097-1114.
16. Xu Q, Liu Y, Su S, Li W, Chen C, Wu Y. Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting carrier of cyclic RGD and transferrin conjugated hyper branched copolymer nanoparticles. *Biomaterials.* 2012. p. 1627-1639.
17. Alshehri R, Ilyas AM, Hasan A, Arnaout A, Ahmed F, Memic A. Carbonnanotubes in biomedical applications: Factors, mechanisms, and remedies of toxicity: Mini perspective. *Journal of medicinal chemistry.* 2016. p.8149-8167.
18. Gümüşderelioğlu M. *Biyomateryaller. Bilim ve Teknik Dergisi TUBİTAK,* 2002. p. 2- 4.

19. Părpăriță E, Cheaburu NC, Pațachia SF, Vasile C. Polyvinylalcohol/chitosan/montmorillonite nanocomposites preparation by freeze/thaw cycles and characterization. *Acta Chimica*. 2014. p. 75-96.
20. Saxena SK. Polyvinylalcohol (PVA). *Chemical and Technical Assessment*, 2004. p. 3-5.
21. Nilasaroya A, Poole-Warren AL, Whitelock JM, Martens PJ. Structural and functional characterization of poly (vinyl alcohol) and heparin hydrogels. *Biomaterials*. 2008. p. 4658-4664.
22. Matsumura K, Hayami K, Hyon S, and Tsutsumi S. Control of proliferation and differentiation of osteoblasts on apatite-coated poly (vinylalcohol) hydrogel as an artificial articular cartilage material. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2009. p. 1226-1231.
23. Chun HJ, Lee SB, Nam SY, Ryu SH, Jung SY, Shin SH, et al. Preparation and swelling behavior of thermally cross-linked poly (vinyl alcohol) and poly (acrylic acid) hydrogel. *J. Ind Eng Chem*. 2005. p. 556-560.
24. Jie C, Guo-Xian Z, Guo-Hua Z. Preparation and characterization of Fe₃O₄ nanoparticles used in intelligent polymer gels and intelligent polymer gels driven by magnetic fields. 2008. p. 35-40.
25. Teodorescu M, Bercea M. Poly (vinyl pyrrolidone) – A versatile polymer for biomedical and beyond medical applications. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2015. p. 923-943.
26. Gümüşderelioğlu M. Yumuşak ve Akıllı Polimerler. *Bilim ve Teknik Tübitak Yayınları*. 2010. p. 507.

Parotis Bezi Kitlelerinin Sistemik İnflamatuvar Parametrelerle İlişkisi

Bilal SİZER¹, Ümit YILMAZ², İsmail TOPÇU²

Öz

Amaç: Son yıllarda yapılan çalışmalar kanser ve inflamatuvar yanıt arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada inflamatuvar parametrelerden nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve sistemik immün inflamasyon indeksinin parotise ait kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılmayacağını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği'ne parotiste kitle ile başvurmuş ve opere edilmiş toplam 100 hasta ile 70 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Hastaların 18'inin malign patolojisi varken 82'sinin patolojisi benign idi. Malign hasta grubu, benign hasta grubu ve kontrol grubu hemogram tetkikinden oranlanarak elde edilen nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve sistemik immün inflamatuvar indeks parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Sistemik immün inflamatuvar indeks ve nötrofil/lenfosit oranı yönünden üç grup arasında anlamlı fark varken ($p=0.006$, $p=0.000$) trombosit/lenfosit oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.285$). Gruplar sistemik immün inflamatuvar indeks ve nötrofil/lenfosit oranı açısından ikili olarak karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile benign hasta grubu arasında ($p<0.017$) ve kontrol grubu ile malign hasta grubu arasında ($p<0.017$) anlamlı farklılık görüldü. Ancak benign hasta grubu ile malign hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0.858$, $p=0.177$)

Sonuç: Sistemik inflamatuvar parametreler düşük maliyetli ve tam kan sayımı ile elde edildiklerinden ulaşımları kolaydır. Nötrofil/lenfosit oranı ve sistemik immün inflamatuvar indeks parametreleri parotis kitlesi olan ve olmayan bireylerde anlamlı farklılık gösterirken, parotisin benign ve malign patolojilerini ayırt etmede bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: : Nötrofil/lenfosit oranı, Parotis bezi, Trombosit/lenfosit oranı

Relationship of Parotid Gland Masses with Systemic Inflammatory Parameters

Abstract

Objective: Studies in recent years have shown a relationship between cancer and inflammatory response. In this study, we aimed to investigate whether neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and systemic immune inflammation index can be used in the differential diagnosis of parotid masses.

Materials and Methods: In this retrospective study, 100 patients who came to Dicle University Faculty of Medicine Otorhinolaryngology outpatient clinic with a parotid mass and were operated were determined as the study group. 70 healthy individuals were determined as the control

¹ Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Diyarbakır

² Dicle Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Diyarbakır

Yazışma adresi: Dr. Bilal SİZER, Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Diyarbakır-Türkiye. Tel: 0505 957 83 35, e-posta: bilalsizer@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2604-5015>

Geliş Tarihi: 13 Nisan 2020 - Kabul Tarihi: 18 Haziran 2020

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2003

group. While 18 of the patients had malignant pathology, 82 of them were benign. Malignant patient group, benign patient group and control group were compared in terms of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and systemic immune inflammation index parameters obtained from the hemogram examination.

Results: While there was a significant difference between the three groups in terms of systemic immune inflammation index and neutrophil/lymphocyte ratio ($p=0.006$, $p=0.000$), no significant difference was observed between the groups in terms of platelet/lymphocyte ratio ($p=0.285$). When the groups were compared in terms of systemic immune inflammation index and neutrophil/lymphocyte ratio in pairs, there was a significant difference between control group and benign patient group ($p<0.017$) and between control group and malignant patient group ($p<0.017$), but there was no statistically significant difference between benign patient group and malignant patient group ($p=0.855$, $p=0.187$)

Conclusion: Systemic inflammatory parameters are easy to access as they are obtained with low cost and complete blood count. While neutrophil/lymphocyte ratio and systemic immune inflammation index parameters differed significantly in individuals with and without parotid mass, there was no statistically significant difference in distinguishing between benign and malignant pathologies.

Keywords: Neutrophil / lymphocyte ratio, Parotid gland, Platelet / lymphocyte ratio

Giriş

Baş boyun tümörlerinin yaklaşık %2-6'sını tükürük bezi tümörleri oluşturur. Tükürük bezi tümörlerinin çoğunluğu ise parotiste görülür (1-3). Parotis kitlelerinin büyük çoğunluğunu (%80) benign kitleler oluşturmaktadır iken %20 kadarını ise malign kitleler oluşturur (4). Parotis bezi tümörlerinin büyük çoğunluğu benign olup, en sık görülen tümör tipi pleomorfik adenomdur. İkinci sırada ise Warthin tümörü yer almaktadır (2, 3). En sık karşılaşılan malign tümör ise mukoepidermoid karsinomdur (5). Parotis kitlelerine tanısal yaklaşımda fizik muayene, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yer almaktadır. Parotis bezi kitlelerinde cerrahi tedavi esastır. Benign kitlelerde genellikle superfisiyal parotidektomi yeterli olurken, derin lob tutulumu gösteren, malign kitlelerde total parotidektomi ve gerektiğinde boyun diseksiyonu yapılmaktadır (6, 7).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tanıda en sık kullanılan yöntem olup tümör olan ve olmayan patolojileri ayırmada %95 sensitiviteye sahiptir. Benign ve malign ayırımında ise %90 sensitiviteye sahiptir. Ancak ince iğne aspirasyon biyopsi sensitivitesi tümör tipini ayırmada %80-85'e kadar düşebilmektedir (8).

Son yıllarda yapılan çalışmalar kanser ve inflamatuvar yanıt arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. İnflamasyonun birçok tümörün

gelişiminde ve kanser hücrelerinin çoğalmasında, anjiogenezde ve tümörün tedaviye yanıtında etkili olduğunu göstermektedir. Bu süreçlerin meydana gelmesinde nötrofillerin, lenfositlerin ve trombositlerin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Literatür taraması yapıldığında tam kan sayımı sonrası inflamatuvar parametrelerin, çeşitli inflamatuvar hastalık, prekanseröz lezyon ve malignitelerde çalışıldığı görülmektedir (9-12). Bu çalışmada inflamatuvar parametrelerden olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve sistemik immün inflamatuvar indeks (Sİİ) değerlerinin parotise ait kitlelerin ayrıntılı tanısında kullanılabilir parametreler olup olmadıklarını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Dicle Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 184/22.11.2018 sayılı ve tarihli onayı sonrası çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya Mayıs 2013 ile Şubat 2020 tarihleri arasında üniversitemiz Kulak Burun Boğaz Polikliniği'ne parotiste kitle ile başvuran ve patolojik örnekleme yapılan hastaların dosyaları geriye yönelik incelenmiştir. 82'si benign, 18'i malign toplam 100 hasta ve herhangi bir nedenle kliniğimize başvurmuş, sistemik inflamatuvar bir hastalığı veya herhangi bir organda malignitesi olmayan, takiplerinde hemogram testi istenmiş olan 70 birey kontrol grubu olarak çalışmaya

alınmıştır. Veri grupları Benign grup (BG), Malign grup (MG) ve Kontrol Grubu (KG) olarak 3'e ayrıldı. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak herhangi bir kardiyovasküler hastalık, diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, tiroit hastalıkları gibi sistemik hastalık varlığı, parotis dışında herhangi bir organda kitle varlığı ve lokal veya sistemik enfeksiyon varlığı olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubunun tam kan sayımı Cell-Dyn 3700 (Optik scatter lazer yöntemi, Abbott Diagnostics, Chicago, USA) aracılığıyla hesaplandı. Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyet, yaş, trombosit (T), lenfosit sayısı (L), lökosit sayısı, nötrofil sayısı (N), Sİİ, NLO ve TLO değerleri kaydedildi. NLO değeri nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. TLO değeri trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile, Sİİ değeri ise (NXT)/L formülü ile hesaplandı. İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı.

Veriler Kolmogorav-Smirnov testine tabi tutulmuş olup normal dağılıma uymadıklarından istatistiksel analizde Non-parametrik testler kullanılmıştır. Bağımsız değişkenli çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İkili gruplar arasındaki karşılaştırma için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bonfferoni düzeltmesi ($p < 0.017$) yapıldı.

Bulgular

Gruplara ait demografik veriler incelendiğinde 82 hastadan oluşan BG'de yer alan hastaların yaş ortalaması 43.78 ± 15.03 idi. Hastaların 33 (%40.2)'ü kadın, 49 (%59.8)'u erkekti. MG (n=18) grubu yaş ortalaması 58.17 ± 20.27 olup 13 (%72.2)'ü kadın, 5 (%27.8)'i erkeklerden oluştu. KG (n=70)'yi oluşturan bireylerin yaş ortalaması 49.89 ± 14.54 iken, 23 (%32.9)'ü kadın ve 47 (%67.1)'si erkek idi (Tablo1).

Tablo 1. Gruplara Ait Demografik Veriler

Parametreler		KG	BG	MG
Yaş (Ort \pm SS)		49.89 \pm 14.54	43.78 \pm 15.03	58.17 \pm 20.27
Cinsiyet	Kadın	23 (%32.9)	33 (%40.2)	13 (%72.2)
	Erkek	47 (%67.1)	49 (%59.8)	5 (%27.8)
	Toplam	70	82	18

Ameliyat sonrası hastalara ait patolojik tanımlar incelendiğinde benign kitlelerin çoğunluğu oluşturduğu görüldü. En sık tanı alan ilk iki benign kitle sırasıyla Pleomorfik adenom (n=49) ve Whartin tümörü (n=27) idi. Primer olarak tükürük bezi kaynaklı ilk iki malign tanı ise sırasıyla mukoepidermoid karsinom (n=6) ve adenokistik karsinom (n=4) olarak değerlendirildi (Tablo2). MG, BG ve KG'ye ait NLO, TLO ve Sİİ ortalamaları her bir grup için ayrı ayrı hesaplandı. Veriler normal dağılıma uymadığından Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlılık tespit edilen karşılaştırmalarda ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi uygulandı. Gruplar arasında Sİİ ($p=0.006$) ve NLO ($p=0.000$) parametreleri yönünden istatistiksel anlamlı farklılık ($p < 0.05$) izlenirken; TLO ($p=0.285$) açısından gruplar

arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo3).

Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında BG'de KG'ye göre Sİİ ($p=0.001$) ve NLO ($p=0.000$) ortalamasının anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (Tablo4).

Sistemik inflamatuvar parametreler açısından KG ve MG ikili karşılaştırmaya tabi tutulduğunda, NLO ($p=0.000$) açısından anlamlı farklılık varken; Sİİ ($p=0.139$) ortalaması yönünden anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo5).

Benign ve malign kitle ayırımı yönünden BG ve MG'ye ait Sİİ ($p=0.858$) ve NLO ($p=0.177$) ortalamalarının ikili karşılaştırma sonuçları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı izlendi ($p > 0.017$) (Tablo 6).

Tablo 2. Patolojik Tanılara Ait Veriler

Parametreler	Histopatolojik Tanı	Kadın (n)	Erkek (n)	Toplam (n) (%)
Benign Kitleler	Pleomorfik adenom	28	21	49 (%49)
	Whartin tümörü	3	24	27(%27)
	Monomorfik adenom	1	0	1 (%1)
	Miyoeptilyoma	1	0	1 (%1)
	Lenfoepitelyal kist	0	2	2 (% 2)
	Lipom	0	2	2 (%2)
Toplam		33	49	82 (% 82)
Malign Kitleler	Mukoepidermoid karsinom	4	2	6 (%6)
	Adenokistik karsinom	2	2	4 (%4)
	Duktal karsinom	1	1	2 (%2)
	Asinik hücreli karsinom	1	0	1 (% 1)
	Metastatik maligniteler	5	0	5 (%5)
Toplam		13	5	18 (%18)

Tablo 3. Gruplara Ait NLO, TLO, Sİİ Değerlerinin Birbirleri İle Karşılaştırılması

Parametreler	KG	BG	MG	p
Sİİ	461.07 ± 285.95	571.89 ± 271.52	585.56 ± 333.74	0.006
NLO	1.73 ± 0.71	2.25 ± 1.07	2.83 ± 1.65	0.000
TLO	103.48 ± 38.75	109.96 ± 36.82	111.02 ± 49.58	0.285

Sİİ: Sistemik inflamatuvar indeks, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, TLO: Trombosit/lenfosit oranı, KG: Kontrol Grubu, BG: Benign Grup, MG: Malign Grup

Tablo 4. KG ile BG'nin NLO, Sİİ Değerleri Açısından Birbirleri ile Karşılaştırılması

Parametreler	KG	BG	p
Sİİ	461.07 ± 285.95	571.89 ± 271.52	0.001
NLO	1.73 ± 0.71	2.25 ± 1.07	0.000

p: Mann Whitney U test $p < 0.017$ (Bonferroni Düzeltmesi) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Sİİ: Sistemik inflamatuvar indeks, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, TLO: Trombosit/lenfosit oranı, KG: Kontrol Grubu, BG: Benign Grup, MG: Malign Grup

Tablo 5. KG ile BG'nin NLO, Sİİ Değerleri Açısından Birbirleri ile Karşılaştırılması

Parametreler	KG	MG	p
Sİİ	461.07 ± 285.95	585.56 ± 333.74	0.139
NLO	1.73 ± 0.71	2.83 ± 1.65	0.000

p: Mann Whitney U test $p < 0.017$ (Bonferroni Düzletmesi) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Sİİ: Sistemik inflamatuvar indeks, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, TLO: Trombosit/lenfosit oranı, KG: Kontrol Grubu, BG: Benign Grup, MG: Malign Grup

Tablo 6. MG ile BG'nin NLO, Sİİ Değerleri Açısından Birbirleri ile Karşılaştırılması

Parametreler	BG	MG	p
Sİİ	571.89 ± 271.52	585.56 ± 333.74	0.858
NLO	2.25 ± 107	2.83 ± 1.65	0.177

p: Mann Whitney U test $p < 0.017$ (Bonferroni Düzeltmesi) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Sİİ: Sistemik inflamatuvar indeks, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, TLO: Trombosit/lenfosit oranı, KG: Kontrol Grubu, BG: Benign Grup, MG: Malign Grup

Tartışma

Birçok kanserin enfeksiyon bölgeleri, kronik iritasyon ve inflamasyon bölgelerinde meydana geldiği göz önüne alındığında son veriler inflamasyonun tümör gelişiminde kritik bir role sahip olduğunu, inflamatuvar hücrelerin neoplastik sürecin vazgeçilmez unsurları olduklarını göstermektedir (10). Tümöral doku mikro çevresindeki lenfosit infiltrasyonunun iyi prognoz tümöral dokudaki nötrofil baskınlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu, yüksek nötrofil ve trombosit değerlerinin anjiogenez ve metastaz riski ile korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (13-16). Nötrofil ve trombosit sayısının artması, lenfosit sayısının düşmesinden kaynaklı Sİİ, NLO ve TLO parametre değerleri yükselecektir.

NLO ve TLO, çeşitli tümörlerde çalışılmış ve malignite lehine anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Phularuri ve ark. 100 sağlıklı ve 100 orofarengeal skuamoz hücreli karsinomlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada NLO sağlıklı olanlara oranla malignite grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (17). Kemal ve ark. küçük hücreli akciğer kanseri hastalarını ve sağlıklı bireyleri NLO ve TLO açısından karşılaştırmış ve akciğer kanseri hastalarında bu oranların anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (18). Deveci ve ark. dil kanserli hastalarda yaptıkları

çalışmada yüksek Sİİ değerlerinin perinöral/ lenfovasküler invazyon ve ektranodal tutulum ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (19).

Hsueh ve ark. 979 larengeal karsinomlu hastada yaptıkları çalışmada preoperatif NLO, TLO değerlerinin kanser progresyonu ve sağkalım ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Bu hematolojik parametrelerin larengeal karsinomlu hastalar için bağımsız prognostik değerler olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir. (20) Yine Wong ve ark. yaptığı çalışmada NLO değerinin larengeal karsinomda prognostik faktör olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (21).

Literatür incelendiğinde parotis kitlelerinin sistemik inflamatuvar parametrelerle ilişkisinin incelendiği çalışmalar çok sınırlıdır. Ekici ve Kuran'ın 101 benign ve 33 malign parotis kitlesi olan 134 hasta ile yaptıkları çalışmada NLO ve TLO parametrelerinin parotis bezi tümörlerinde benign ve malign tümör ayırımında kullanılabilirliği belirtilmiştir. Sİİ parametresi açısından benign ve malign kitlelerde anlamlı farklılık olmadığı vurgulanmıştır. Damar ve ark. major ve minör tükrük bezi tümörlerini dahil ettikleri 124'ü benign ve 58'i malign tanı almış toplam 182 hasta ile yaptıkları çalışmada NLO'nun benign ve malign tümör ayırımında kullanılabilirliği ifade edilmiştir. Ancak bu karşılaştırma özellikle parotis kitleleri için değil; tüm tükrük bezi tümörleri

için yapılmıştır (22, 23). Bizim yaptığımız çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak sadece parotis tümörleri çalışmaya dahil edilmiş ve kontrol grubu kullanılmıştır. Değerlendirme sonrası Sİİ, NLO, TLO parametrelerinden Sİİ ve NLO'nun gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği ancak TLO'nun ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Gruplar ikili karşılaştırmaya tabi tutulduğunda gerek malign olsun gerek benign olsun parotiste kitle varlığında NLO ve Sİİ parametreleri kontrol grubunun NLO ve Sİİ parametrelerinden anlamlı farklılık göstermiştir. Ancak benign ile malign kitleyi birbirinden ayırma yönünden Sİİ ve NLO değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Sistemik inflamatuvar parametreler hastaların yaş, vücut kitle indeksi vb. durumlara göre değişkenlik gösterebilir. Bundan dolayı kişiden kişiye farklı değerler izlenebilir (24, 25). Dolayısıyla çalışmamız dahil diğer benzer çalışmalardaki farklılıklar, bu ve buna benzer nedenlerden kaynaklı olabilir.

Çalışmamız tek merkezli olması, hasta sayısının nispeten düşük olması ve verilerin hasta dosyalarının

geriye yönelik taranarak elde edilmesinden kaynaklı bazı kısıtlılıklar içermektedir.

Sonuç

Literatür incelendiğinde bu çalışma kontrol grubu kullanılarak sadece parotis kitlelerinin sistemik inflamatuvar parametreler yönünden incelendiği ilk çalışmadır. Sonuç olarak bu çalışmada NLO ve Sİİ parametrelerinin parotiste kitle varlığında normal sağlıklı bireylerden anlamlı farklılık gösterdiği ancak kitlenin benign veya malign ayrımında bu parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır. Kesin bir sonuca varılmadan önce, çok merkezli, geniş hasta serileri ile yapılacak, tümör spesifik lenfosit ve nötrofillerin çalışıldığı prospektif çalışmalar bu konuya daha büyük katkı sağlayacaktır.

*Çalışmamızın çıkar çatışması ve maddi desteği yoktur.

*Çalışmamız 11-12 Haziran 2020 tarihinde düzenlenen 7. Güncel Bilgi Buluşmaları Toplantısı'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Karabağ S, Ersözlü T. Parotidektomi yapılan olguların histopatolojik ve cerrahi sonuçları: Tek merkez deneyimi. Namık Kemal Tıp Dergisi. 2020; 8(1):11-15.
2. Nagler R, Laufer D. Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. Anticancer Research. 1997; 17(1B):701-707.
3. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: Results from a population-based study. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 1999; 120(6):834-840.
4. Şimşek G, Akın İ, Köybaşıoğlu F. Tükürük bezi kitlelerinde ince iğne aspirasyon sitolojisinin tanısal değeri. Kulak Burun Boğaz İhtis Derg. 2009; 19(2):71-76.
5. Özbay İ, Topuz MF, Kucur C et al. Parotis bezi tümörü nedeniyle ameliyat edilen olgularımızın retrospektif analizi. Genel Tıp Dergisi. 2019; 29(4):163-168.
6. Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Wittekindt C. Parotidectomy for benign parotid disease at a university teaching hospital: outcome of 963 operations. The Laryngoscope. 2006; 116(4):534-540.
7. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. Head & Neck Surgery Otolaryngology 4th Ed. Volume 2 Hardcover; 2006. p. 1020-1130.
8. Garrett SL, Trott K, Sebastiano C, et al. Sensitivity of fine-needle aspiration and imaging modalities in the diagnosis of low-grade mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. Annals of Otolaryngology & Laryngology. 2019; 128(8):755-759.
9. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? The lancet. 2001; 357(9255):539-545.
10. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002; 420(6917):860-867.

11. An I, Ucmak D, Öztürk M. Neutrophil/Lymphocyte ratio, platelet/Lymphocyte ratio, mean platelet volume and C-reactive protein values in psoriatic arthritis patients. *Ann Med Res.* 2019; 26(5):894-898.
12. An İ, Uçmak D. Psöriazis vulgaris hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi ve C-reaktif protein değerleri, *Dicle Tıp Dergisi.* 2018; 45(3):327-334.
13. Kawata A, Une Y, Hosokawa M. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 1992; 22(4):256-263.
14. Yamashita Ji, Ogawa M, Shirakusa T. Free-form neutrophil elastase is an independent marker predicting recurrence in primary breast cancer. *Journal of leukocyte biology.* 1995;57(3):375-378.
15. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin (ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood.* 2005; 105(1):178-185.
16. Borsig L, Wong R, Hynes RO, et al. Synergistic effects of L-and P-selectin in facilitating tumor metastasis can involve non-mucin ligands and implicate leukocytes as enhancers of metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(4):2193-2198.
17. Phulari RG, Rathore RS, Shah AK, et al. Neutrophil: Lymphocyte ratio and oral squamous cell carcinoma: A preliminary study. *JOMFP.* 2019; 23(1):78.
18. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *APJCP.* 2014; 15(6):2651-2654.
19. Deveci İ, Sürmeli M. Correlation of Systemic Immune-Inflammation Index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Histopathological Findings in Patients with Tongue Cancer. *Haydarpasa Numune Med J.* 2018; 58(3):122-127.
20. Hsueh C, Tao L, Zhang M. The prognostic value of preoperative neutrophils, platelets, lymphocytes, monocytes and calculated ratios in patients with laryngeal squamous cell cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(36):60514.
21. Wong BW, Stafford ND, Green VL. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Head & Neck.* 2016; 38(S1):E1903-E8.
22. Damar M, Dinç AE, Erdem D, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio in salivary gland tumors is associated with malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 155(6):988-996.
23. Ekici NY, Kuran G. Parotis bezi tümörü olan hastalarda benign ve malign kitlelerin ayırıcı tanısında sistemik inflamatuvar belirteçlerin önemi.
24. http://www.kbb-forum.net/journal/uploads/pdf/pdf_KBB_436.pdf
25. Li J, Chen Q, Luo X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio positively correlates to age in healthy population. *J Clin Lab Anal.* 2015; 29(6):437-443.
26. Bakshi SS. Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Salivary Gland Tumors Is Associated with Malignancy. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2016; 155(6):1069-1075

Engelli Çocuklara Sahip Olan Ailelerle Yapılan Hemşirelik Lisansüstü Tezlerinin İncelenmesi: Sistemik Derleme

Zeynep AKÖZLÜ¹, Ayfer EKİM²

Öz

Amaç: Bu sistemik derleme, engelli çocuklara sahip olan ailelerle yapılan hemşirelik alanındaki lisansüstü tezlerin incelenmesi amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, içeriğinde “engelli çocuk, hemşire, aile” kelimesi geçen lisansüstü tezlerin taranması şeklinde 1-10 Temmuz 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırma kapsamına dahil edilme kriterlerine göre 18 lisansüstü teze ulaşıldı.

Bulgular: İncelenen lisansüstü tezlerin büyük çoğunluğunun (n=15) yüksek lisans tezi olduğu, %61.1 ile en fazla tezin (n=11) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı’nda yapıldığı ve %23.8’inin konu alanının ebeveyn ruh sağlığı (f=5) üzerine olduğu saptandı.

Sonuç: Engelli çocuğu olan ailelerin fiziksel, duygusal, sosyal ve ekonomik yönlerden büyük bir yük altında oldukları görülmektedir. Hemşireler tarafından sağlanan bilgi, bakım, danışmanlık, eğitim ve destek girişimleri, engelli çocuğa sahip olan ailelerin yaşadıkları güçlüklerle baş edebilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve uzun süreli bakımın devamlılığı açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Engelli, Çocuk, Hemşire, Aile, Ebeveyn

Examination of Postgraduate Nursing Thesis Profiles with Families with Disabled Children: Systematic Review

Abstract

Objective: This systematic review study was conducted to examine postgraduate nursing thesis with families with disabled children.

Material and Methods: In this study, the postgraduate theses with the word “child with disability, nurse, family” were reviewed. The study was carried out between July 1st-10th, 2019. According to the inclusion criteria, 18 postgraduate thesis were examined.

Results: It was found that the majority of studies (n=15) were master’s thesis, 61.1% (n=11) were conducted in the “Department of Child Health and Diseases Nursing” and 23.8% of the studies focused on parental mental health (f=5).

Conclusion: It is clear these families with disabled children are under a great burden in terms of physical, emotional, social, and economic aspects. Information, care, counseling, education, and support initiatives provided by nurses are very important for families with children with disabilities to cope with their difficulties, to improve the quality of life, and to maintain long-term care.

Keywords: Disabled, Child, Nurse, Family, Parents

¹ Maltepe Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Marmara Eğitim Köyü, Maltepe/İstanbul-Türkiye.

² İstanbul Bilgi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Dolapdere Kampüsü, Beyoğlu/İstanbul-Türkiye.

Yazışma adresi: Öğr. Gör. Zeynep AKÖZLÜ, Maltepe Üniversitesi, Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Marmara Eğitim Köyü (34857) Maltepe/İstanbul-Türkiye. Tel: 0216 626 10 50-2158, e-posta: zeynepakozlu@maltepe.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-4561-4025>.

Geliş Tarihi: 15 Mayıs 2020 - Kabul Tarihi: 20 Haziran 2020

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2004

Giriş

Aile, bireyin dünyaya geldiği andan itibaren içerisinde yer aldığı, yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli bakım ve desteğin sunulduğu en küçük toplumsal kurumdur (1). Toplumun temeli olarak kabul edilen aile olgusunun var oluşunda, çocuklar en önemli ögeyi oluşturmaktadır (2). Ebeveynlerin ve diğer aile üyelerinin, aileye yeni bir bebeğin katılacağını öğrendikten sonraki en büyük beklenti ve istekleri, bebeklerini sağlıklı olarak kucaklarına almaktır (3). Sağlıklı bir çocuğun doğumu, aile üzerinde birçok yenilik ve alışılması zor olan koşullara gebedir (4). Ancak dünyaya gelen çocuğuna zihinsel ya da fiziksel engelli tanısı konulduğunda, aileler için bu süreç travmatik bir durum oluşturmaktadır (5). Engelli bir çocuk sahibi olduktan sonra aileler özel hayatlarını, sosyal çevrelerini, beklentilerini, planlarını ve iş hayatlarını etkileyen rol değişiklikleriyle karşı karşıya kalırlar. Günlük yaşamın her alanında ailelerine bağımlı olan bu çocukların bakım, eğitim ve rehabilitasyon ihtiyaçlarını karşılamak, ebeveynler için uzun ve yorucu bir süreçtir (6).

Son zamanlarda engelli çocuğa yönelik hizmetlerin, sadece engelli çocuğa sunulmayla sınırlı olmadığı, ailenin bir sistem olduğu ve öncelikli olarak aile bireylerinin sorunlarının saptanması, gereksinimlerinin belirlenmesi ve bu gereksinimler doğrultusunda hizmet verilmesi düşüncesi ön plana çıkmaktadır (7). Engel derecesi fark etmeksizin, engelli bir çocuğa sahip olmak; duygusal, sosyal, fiziksel ve ekonomik açılardan aileyi etkilemektedir ve bu aileler yaşamlarını yeniden düzenlemek için yardıma gereksinim duymaktadırlar (8). Bu gereksinimlerin belirlenmesi ve karşılanması noktasında ise hemşirelere önemli görevler düşmektedir. Hemşireler tarafından engelli çocukların ailelerine gereksinim duydukları bilgi, bakım, danışmanlık ve eğitim desteğinin verilmesi ailelerin bu zorlu durumla baş etme becerilerini arttırarak, engelli çocuğun uzun süreli bakımının sağlanmasına ve aile üyelerinin yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlayabilir.

Hemşireler, toplumun sağlıkla ilgili gereksinimlerini karşılamak üzere lisans ve lisansüstü düzeyde eğitim almaktadır (9). Özellikle,

hemşirelikte lisansüstü mezuniyet sonrası eğitimin kalitesi ve sayısı arttıkça profesyonel hemşireliğin primer rolleri arasında olan eğitimcilik, savunuculuk ve araştırmacılığın daha da ön plana çıkacağı ifade edilmektedir (10). Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı'nın 19.04.2011 tarihli 27515 sayılı Hemşirelik Yönetmeliği'nde de vurgulandığı üzere pediatri hemşirelerinin görevleri arasında "Hastalık ve/veya özürülük durumunu takiben çocuğun/ailenin en üst düzeyde fonksiyon görebilmesi için çocuk ve aileye destek olur." ifadesi yer almaktadır (11). Ailelere verilecek bu destek girişimlerinin saptanması ve uygulanmasında hemşirelerin neler yaptığı ve gelecekte neler yapabilecekleri konusunda bilimsel verilerin takibi önem arz etmektedir. Buna paralel olarak lisansüstü tezlerin hemşirelik uygulamalarına yön verici olduğu ifade edilmektedir (12). Bu nedenle bu çalışma ile, engelli çocuğa sahip ailelerle yapılan hemşirelik alanındaki lisansüstü tezlerin tanımlayıcı ve yönetsel özellikleri ile araştırılan değişkenler yönünden incelenmesi ve bundan sonra yapılacak çalışmalara yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, konu ile ilgili lisansüstü tezlerin retrospektif olarak taranması şeklinde 1-10 Temmuz 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Bu amaçla Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi'nde (<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>) yer alan gelişmiş tarama alanı kullanılarak özetinde "engelli çocuk, hemşire, aile" kelimesi geçen tezler için tarama yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; tezin 2008-2019 tarihleri arasında yayınlanmış olması, yayın dilinin Türkçe olması, hemşirelik alanında hazırlanmış, onaylanmış ve tam metin erişimine açık olması, araştırma tasarımının nicel olması, çalışmanın fiziksel ya da zihinsel engelli çocuklara sahip aile üyeleriyle yapılmış olması olarak belirlendi. Bu kriterlere göre yapılan tarama sonucunda ilk aşamada 24 teze ulaşıldı, ancak 3 tezin başlık ve özetinin çalışmamızla uyumsuz olması ve 3 tezin araştırma tasarımının nicel olmaması nedeniyle çalışma kapsamına 18 tez dahil edildi. Tezler kronolojik sırayla ve lisansüstü düzeye göre incelendi. Tezlerin tanımlayıcı özellikleri ve

konu dağılımları sayı, frekans ve yüzde oranları ile sunuldu. Tezlerin yayın yılı, amacı, örneklem grubu ve sayısı, veri toplama araçları, desenleri ve sonuçları özetlendi.

Bulgular

Bu sistematik derleme çalışması kapsamında incelenen tezlerin %38.9'unun 2011-2015 yılları arasında yapıldığı (n=7), %83.3'ünün yüksek lisans tezi olduğu (n=15) ve %61.1 ile en fazla tezin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği alanında hazırlandığı görülmüştür (n=11) (Tablo 1). Yapılan çalışmalar desenlerine göre incelendiğinde ise %77.8'inin tanımlayıcı türde olduğu (n=14) saptanmıştır (Tablo 1).

Tezlerin lisansüstü düzeye göre konu dağılım sıklıkları incelendiğinde; yüksek lisans tezlerinin %23.8'inin ebeveyn ruh sağlığı (f=5), %19.0'nın aile işlevselliği (f=4) ve %14.3'ünün kardeş ilişkileri üzerine olduğu saptanmıştır (f=3). Doktora tezlerinin ise konularının birbirinden farklı olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Engelli çocuklara sahip olan ailelerle yapılan hemşirelik alanındaki yüksek lisans tezlerinin özeti Tablo 3'te, doktora tezlerinin özeti Tablo 4'te sunulmuştur. 2008-2019 yılları arasında yayınlanan ve bu sistematik derleme çalışması kapsamında incelenen 18 tezde toplam 3445 katılımcının yer aldığı saptanmıştır.

Ebeveyn ruh sağlığı ile ilgili yapılan yüksek lisans çalışmaları incelendiğinde; ebeveynlerin %62.1'inin tedavi gerektirecek düzeyde ruhsal bozukluk semptomları gösterdiği (13), %24.2'sinin psikiyatrik (14), %76.6'sının psikolojik destek aldığı (15) ve annelerin tamamının (n=150) depresif semptomlar açısından risk taşıdığı saptanmıştır (16). Bir diğer çalışmada ise annelere verilen planlı eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin emosyonel ve mental sağlık düzeylerine olumlu etkiler sağladığı bulunmuştur (17).

Aile işlevselliği ile ilgili yapılan yüksek lisans çalışmalarının tamamında Aile Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) kullanılmış ve bir çalışmada roller ve gereken ilgiyi gösterme alt boyutlarının (18);

iki çalışmada roller, gereken ilgiyi gösterme ve davranış kontrolü alt boyutlarının (19,20), bir diğer çalışmada ise ölçek alt boyutlarının tamamının sağlıklı düzeyde olduğu saptanmıştır (21).

Kardeş ilişkileri ile ilgili yapılan yüksek lisans çalışmalarının tamamında Kardeş Problemleri Anketi (KPA) ve Schaeffer Kardeş Davranışı Değerlendirme Ölçeği'nin (SKDDÖ) kullanıldığı saptanmıştır. Korkmaz'ın çalışmasında (22), sağlıklı kardeşlerin empatik yaklaşımları arttıkça, kardeşlerin birbirlerinden çekinmelerinin azaldığı ve bununla ilişkili olarak da engelli kardeşe karşı fiziksel saldırganlıklarının ve uzak durma-çekinmelerinin azaldığı saptanmıştır. Arslan'ın KPA-SKDDÖ'ni karşılaştırdığı çalışmasında (19), SKDDÖ alt boyutlarında nazik olma, birliktelik-ilişkili olma ve empati alt boyutu puanları arttıkça KPA toplam puanının arttığı ve uzak durma-çekinme alt boyutu puanı arttıkça KPA toplam puanının azaldığı saptanmıştır. Hür'ün çalışmasında (23) ise; KPA toplam puanı ile sağlıklı kardeşin SKDDÖ nazik olma boyutu ve empati boyutundan aldıkları puanlar arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

Kardeş ruh sağlığı ile ilgili hazırlanan tezler (24-25); benlik saygısı ve kaygı düzeyi üzerine yapılmıştır. Koç'un araştırmasında (24), zihinsel engelli çocukların sağlıklı kardeşlerinin %69.2'sinin orta düzeyde benlik saygısına sahip olduğu (24), Saban'ın çalışmasında (25) ise sürekli kaygının artması sonucunda benlik saygısının düştüğü saptanmıştır.

Sosyal destek algısı ile ilgili yapılan lisansüstü tez çalışmalarının her ikisinde de Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBASDÖ) kullanılmıştır. Aytekin'in çalışmasında (15) katılımcıların toplam puan ortalamasının 44,72±15,72 olduğu ve alt ölçeklerin puan ortalamalarının ise; aile desteğinde 17,19±6,67, arkadaş desteğinde 14,65±6,75 ve özel kişi desteğinde 12,89±6,34 şeklinde olduğu saptanmıştır. Şahin Varol'un çalışmasında (16) ise bu ortalamaların sırasıyla; 58.38±21.28, 21.54±8.05, 17.68±8.41 ve 19.16±9.30 olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Tezlerin Tanımlayıcı Özellikleri

		n	%
Yayınlandığı yıllara göre	2008-2011	5	27.8
	2011-2015	7	38.9
	2016-2019	6	33.3
	Toplam	18	100.0
Lisansüstü programa göre	Yüksek Lisans	15	83.3
	Doktora	3	16.7
	Toplam	18	100.0
Anabilim Dalı'na göre	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD	11	61.1
	Hemşirelik AD	5	27.8
	Halk Sağlığı Hemşireliği AD	1	5.6
	Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği AD	1	5.6
	Toplam	18	100.0
Araştırma desenine göre	Tanımlayıcı	14	77.8
	Yarı deneysel	3	16.7
	Deneysel	1	5.6
	Toplam	18	100.0

Tablo 2. Lisansüstü Düzeye Göre Tezlerde İncelenen Konular

		f	%
Yüksek lisans (n=15)	Ebeveyn ruh sağlığı	5	23.8
	Aile işlevselliği	4	19.0
	Kardeş ilişkileri	3	14.3
	Kardeş ruh sağlığı	2	9.5
	Sosyal destek algısı	2	9.5
	Bakım yükü	2	9.5
	Yaşam kalitesi/Yaşam doyumu	2	9.5
	Engelli çocuğun eğitimi	1	4.8
	Toplam	21	100.0
Doktora (n=3)	Cinsel gelişim eğitimi	1	33.3
	Cinsel istismar farkındalığı	1	33.3
	Babalık rolü	1	33.3
	Toplam	3	100.0

Bakım yükü ile ilgili tezlere bakıldığında, Coşkun'un çalışmasında (21) ebeveynlerin bakım yükünün orta ciddi düzeyde olduğu belirlenmişken, Kılıç'ın çalışmasında (13) yer alan katılımcıların %90.3'ünün yorgunluk, %85.1'inin kol ve boyun ağrıları, %47.7'sinin bel fıtığı, %43.1'inin migren, %20.5'inin hipertansiyon, %19.5'inin ülser, %19.0'unun ürtiker gibi fiziksel/psikosomatik problemler yaşadığı saptanmıştır.

Yaşam kalitesi/yaşam doyumu hakkındaki çalışmalarda (17) ise, engelli çocuğun annesine verilen planlı eğitim ve danışmanlığın yaşam kalitesi ölçeğinde yer alan sosyal fonksiyon, emosyonel rol fonksiyonu, mental sağlık, zindelik/yorgunluk ve ağrı düzeylerine olumlu etkiler sağladığı saptanmıştır. Evlilik uyumu ve yaşam doyumu arasındaki ilişkinin incelendiği diğer çalışmada ise engelli çocuğu olan ve olmayan ebeveynlerin evlilik uyumu ve yaşam doyumu açısından aralarında önemli bir fark olmadığı bulunmuştur (26).

Engelli çocuğun eğitimi üzerine hazırlanan yüksek lisans çalışmasında (27), çocuğun birincil bakımında en fazla annelerin sorumlu olduğu ifade edilmiş ve annelerin kendilerine zaman ayırmak için evdeki diğer bireylerin desteklerine ihtiyaç duydukları saptanmıştır. Ayrıca bakım vericilerin eğitim düzeyi yükseldikçe eğitim konularını bilme,

eğitimde doğru davranışlar uygulama, yardımcı davranışları doğru uygulama ve eğitim için çocuğa zaman ayırma konularında diğer gruplara göre daha iyi oldukları bulunmuştur.

Yapılan doktora tezleri incelendiğinde, hepsinin yarı deneysel desende tasarlandığı görülmüştür. Kök'ün araştırmasında (28), zihinsel engelli çocuğa sahip anne ve babaların; ergenlik dönemindeki çocuklarının cinsel gelişimlerine yönelik eğitim ihtiyaçlarının belirlenmesi ve bu doğrultuda verilecek eğitimin etkinliğinin değerlendirmesi hedeflenmiş, araştırmanın sonucunda ebeveynlerin "doğru davranış uygulama becerileri kazanma" konusunda eğitim ihtiyaçlarının olduğu ve verilen eğitim sonrasında ebeveynlerin öz yeterlilik ve bilgi düzeylerinin arttığı saptanmıştır.

Küçük'ün çalışmasında (29), hafif zihinsel engelli çocuklara ve ailelerine verilen cinsel istismardan korunmaya yönelik eğitimin hem çocukların hem de ailelerin farkındalıkları üzerinde olumlu etkisinin olduğu bulunmuştur.

Çalbayram'ın (30), babalık rolüne ilişkin verdiği farkındalık eğitiminin etkisini değerlendirmek üzere yaptığı çalışmasının sonucunda; babaların engelli çocukları ile etkileşimlerinin ve babalık rollerine ilişkin farkındalıklarının istendik yönde arttığı saptanmıştır.

Tablo 3. Yüksek Lisans Tezlerinin Özeti

Yılı Yazar	Amaç	Örneklem	Veri Toplama Araçları	Araştırma Deseni	Sonuç
2008 Korkmaz A. (22)	Sağlıklı kardeşlerin, özel eğitim gerektiren zihinsel engelli kardeşleri ile problem yaşama durumlarının belirlenmesi ve bu çocukların engelli kardeşleriyle olan ilişkilerini, hem kendilerinin hem de annelerinin değerlendirmesi	- 86 sağlıklı kardeş (7-18 yaş arası) - 86 anne	- Engelli Kardeş ve Ailelerini Tanıtıcı Bilgi Formu - Kardeş Problemleri Anketi - Schaeffer Kardeş Davranışı Değerlendirme Ölçeği	Tanımlayıcı	Sağlıklı kardeşlerin yaşı büyüdükçe, eğitim düzeyleri yükseldikçe ve kardeş sayısı arttıkça engelli kardeşleri ile ilgili yaşadıkları problemlerin azaldığı ve engelli kardeşlerin zihinsel engeline ek olarak görürür bir engeli olduğunda ise ilişkinin olumsuz etkilendiği belirlenmiştir.
2009 Kılıç S. (13)	Fiziksel engelli çocukların evde bakım gereksinimleri ve bakım vericilerde yarattığı güçlükleri/sorunları belirlemek	- 201 bakım verici	- Çocuk, Bakım Verici ve Aileye Yönelik Bilgi Formu - Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği - Kısa Semptom Envanteri	Tanımlayıcı	Bakım vericilerin büyük çoğunluğunun hipertansiyon, yorgunluk, ağrı gibi fiziksel sorunlar; aile üyeleri ve yakınlarıyla iletişim çatışmaları gibi sosyal sorunlar yaşadığı, tedavi gerektirecek düzeyde ruhsal rahatsızlık belirtileri gösterdiği belirlenmiştir.
2010 Özkan F. (27)	Zihinsel engelli çocuğa bakım veren ailelerin çocuğun eğitimine katkı ve katılımlarının hangi düzeyde olduğunu belirlemek	- 228 bakım verici	- Anket Formu	Tanımlayıcı	Zihinsel engelli çocuğa verilen eğitim konularını genç yaşta ve eğitim düzeyi yüksek olan bakım verenlerin daha fazla bildiği bulunmuştur. Birey sayısı 4 ve daha az olan ailelerde bakım verenlerin yarısından fazlası tüm zamanını çocuğa ayırırken, ailedeki birey sayısının artmasıyla bakım verenin kendine zaman ayırma isteğinin de arttığı saptanmıştır.
2010 Sabhan F. (25)	Zihinsel engelli kardeşe sahip olan ve olmayan çocukların benlik saygısı ve kaygı durumlarını değerlendirmek ve etkileyen faktörleri belirlemek	- 108 zihinsel engelli kardeşi olan sağlıklı çocuk - 119 zihinsel engelli kardeşi olmayan sağlıklı çocuk	- Kişisel Bilgi Formu - Rosenberg Benlik Saygısı Ölçeği - Sürekli Kaygı Ölçeği	Tanımlayıcı	Zihinsel engelli kardeşe sahip çocukların sürekli kaygıların, zihinsel engelli kardeşe sahip olmayan çocuklara göre daha yüksek olduğu ve zihinsel engelli kardeşe sahip olan ve olmayan çocukların kaygısının artmasına ters orantılı olarak çocukların benlik saygısının düştüğü belirlenmiştir.

Tablo 3. Yüksek Lisans Tezlerinin Özeti

Yılı Yazar	Amaç	Örneklem	Veri Toplama Araçları	Araştırma Deseni	Sonuç
2012 Aktürk Ç. (14)	Engelli çocuğa sahip anne babaların kaygı düzeylerini belirlemek ve bu kaygı ile başa çıkma stratejilerinin değerlendirilmesi	- 405 ebeveyn	- Tamtıcı Bilgi Formu - Sürekli-Durumluk Kaygı Envanteri - Başa Çıkma Stratejisi Ölçeği	Tanımlayıcı	Engelli çocuğa sahip ebeveynlerin çocuklarının çevre tarafından kabul görme, psikiyatrik destek alma, sıkıntılarını paylaşma durumu ile kaygı düzeyleri arasında pozitif yönde önemli bir ilişki saptanmış ve psikolojik ve sosyal destek alan bireylerin kaygıları ile baş etme düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.
2012 İnal Ç. (17)	Zihinsel ve/veya bedensel engelli çocuğa sahip annelere verilen planlı eğitimin ve danışmanlığın annelerin yaşam kalitesi ile tüketmişlik düzeyine etkisini ortaya koymak	- 244 anne	- Bilgi Formu - Aile Gereksinimleri Belirleme Aracı - Maslach Tükenmişlik Envanteri - Yaşam Kalitesi Ölçeği	Tanımlayıcı	Zihinsel ve bedensel engelli çocuklara sahip annelere verilen planlı eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin annelerin yaşam kalitesi ölçüğünde yer alan sosyal fonksiyon, emosyonel rol fonksiyonu, mental sağlık, zindelik/yorgunluk, ağrı ve genel bakış açısı düzeylerine olumlu etkiler sağladığı, duygusal tükenmişlik düzeylerini azalttığı ve kişisel başarı düzeylerini ise yükselttiği sonucuna ulaşılmıştır.
2013 Coşkun D. (21)	Fiziksel engelli çocukların ebeveynlerinin bakım yükü ve aile işlevlerini değerlendirmek	- 167 ebeveyn	- Kişisel Bilgi Formu - Aile Değerlendirme Ölçeği - Zarit Bakım Yükü Ölçeği	Tanımlayıcı	Çalışma sonucunda elde edilen bulgular çocukların fiziksel engelli olmalarından dolayı ebeveynlerin bakım yükünün arttığı ve aile işlevlerinin etkilendiğini göstermiştir.
2014 Koc B. (24)	Zihinsel engelli çocukların sağlıklı kardeşlerinin benlik saygısı ve okul başarılarını belirlemek	- 9-18 yaş grubu kardeşi olan 91 zihinsel engelli çocuğun ailesi ve sağlıklı kardeşleri	- Tamtıcı Bilgi Formu - Coopersmith Benlik Saygısı Ölçeği	Tanımlayıcı	Sağlıklı kardeşlerin benlik saygılarının zihinsel engelli kardeşin cinsiyeti ve babanın çalışma durumundan etkilendiği bulunmuştur. Sağlıklı kardeşlerin benlik saygısı ile okul başarı dereceleri arasında ilişki saptanmamıştır.
2015 Gül Can F. (26)	Engelli çocuğu olan ve olmayan ebeveynlerin evlilik uyumunu ve yaşam doyumunu değerlendirmek ve etkileyen faktörleri belirlemek	- 135 engelli çocuk ebeveyni - 151 engelli olmayan çocuk ebeveyni	- Tamtıcı Bilgi Formu - Evlilikte Uyum Ölçeği - Yaşam Doyumu Ölçekleri	Tanımlayıcı	Engelli çocuğu olan ve olmayan ebeveynlerin evlilik uyumu ve yaşam doyumu açısından önemli bir fark olmadığı ancak evlilik uyumu ve yaşam doyumu arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Tablo 3. Yüksek Lisans Tezlerinin Özeti

Yılı Yazar	Amaç	Örneklem	Veri Toplama Araçları	Araştırma Deseni	Sonuç
2008 Korkmaz A. (22)	Aile işlevselliğinin değerlendirilip kardeş ilişkileri ve kardeş problemlerine etkisini incelemek	- 125 engelli çocuk ve bunların anne-baba-normal kardeşleri	- Genel Bilgi Formu - Kardeş Problemleri Anketi - Schaeffer Kardeş Davranışı Değerlendirme Ölçeği - Kardeş Formu - Aile Değerlendirme Ölçeği	Tanımlayıcı	Yapılan değerlendirmede; iletişim, roller, duygusal tepki verebilme, gereken ilgiyi gösterme ve genel işlevler anne ve baba alt boyutu puanları arttıkça kardeş problemlerinin azaldığı saptanmıştır.
2009 Kılıç S. (13)	Engelli kardeşi olan sağlıklı çocukların davranışlarını ve etkileyen faktörleri değerlendirmek	- 135 engelli çocuk annesi - Yaşları 7-18 arasında olan 154 sağlıklı kardeş	- Aile Tanıtım Formu - Schaeffer Kardeş Davranışı Değerlendirme Ölçeği - Kardeş Problemleri Anketi	Tanımlayıcı	15 yaş üzeri sağlıklı kardeşlerin engelli kardeşleriyle daha az problem yaşadıkları belirlenmiştir.
2010 Özkan F. (27)	Serebral palsili çocuğa sahip olan ebeveynlerin aile işlevlerinin değerlendirilmesi	- 118 ebeveyn	- Kişisel Bilgi Formu - Aile Değerlendirme Ölçeği	Tanımlayıcı	Üç ve daha fazla sayıda çocuğu olan ve başka engelli çocuğu da olduğunu belirten ebeveynlerin aile işlevlerinin daha sağlıklı olduğu, çocuğunun bakımını bir başkasıyla paylaşmayan ebeveynlerin ailenin tüm işlevlerinde sorun yaşadıkları bulunmuştur. Çocuğu 9 yıl ve daha uzun süredir SP tanısı ile izlenen ebeveynlerin problem çözme ve iletişim işlevlerinde güçlük yaşadıkları saptanmıştır.
2010 Sabhan F. (25)	Engelli çocuğa sahip ailelerin aile işlevlerini değerlendirmek ve etkileyen faktörleri belirlemek	- 186 ebeveyn	- Soru Formu - Aile Değerlendirme Ölçeği	Tanımlayıcı	Ebeveynlerin aile işlevlerinin sağlıklı düzeyde, fakat roller ve gereken ilgiyi gösterme işlevlerinde sağlıklı seviyede olduğu saptanmıştır.
2018 Aytekin M. (15)	Engelli çocuğu olan bireylerin depresyon ve umutsuzluk düzeyleri ile algılanan sosyal destek arasındaki ilişkinin belirlenmesi	- 205 ebeveyn	- Kişisel Bilgi Formu - Beck Depresyon Ölçeği - Beck Umutsuzluk Ölçeği - Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği	Tanımlayıcı	Engelli çocuğa sahip bireylerin depresyon ve umutsuzluk yaşadıkları, yakın çevrelerinden sosyal destek göremedikleri saptanmıştır.
2018 Şahin Varol H. (16)	Engelli çocuk annelerinin sosyal destek ve depresif semptomlar açısından incelenmesi	- 150 anne	- Kişisel Bilgi Formu - Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği - Beck Depresyon Ölçeği	Tanımlayıcı	Annelerin tamamının depresif semptomlar açısından risk taşıdıkları saptanmıştır.

Tablo 4. Doktora Tezlerinin Özeti

Yılı Yazar	Amaç	Örnekleme	Veri Toplama Araçları	Araştırma Deseni	Sonuç
2010 Kök G. (28)	Zihinsel engelli çocuğa sahip anne ve babaların; ergenlik dönemindeki çocuklarının cinsel gelişimlerine yönelik eğitim ihtivaçlarını belirlemek ve bu doğrultuda verilecek eğitimin etkinliğini değerlendirmek	- 42 anne - 42 baba	- Tanıtıcı Bilgi Formu - Genel Öz Yeterlilik Ölçeği - Eğitim öncesi-sonrası bilgi değerlendirme ve izlem formu - Anne ve babaların eğitiminin kendi ve birbirlerinin davranışlarına olan etkisini değerlendirme formu - Memnuniyet değerlendirme formu	Yarı deneysel	Uygulanan eğitim sonrası anne ve babaların adolesan dönemdeki zihinsel engelli çocuklarının cinsel gelişimlerine yönelik öz yeterlilik ve bilgi düzeylerinde artış olmuş, anne ve babaların eğitimin kapsamı, süreci ve eğiticiye yönelik memnuniyetlerinin yüksek olduğu bulunmuştur.
2012 Küçük S. (29)	Zihinsel engelli çocuk ve ebeveynlerinde cinsel istismar konusunda farkındalık yaratmak	- 15 hafif zihinsel engelle sahip çocuk ve ebeveyni	- Çocuk Görüşme Formu - Çocuk Eğitim Değerlendirme Kontrol Listesi - Ebeveyn Görüşme Formu	Yarı deneysel	Zihinsel engelli çocuklar ve ebeveynlerin verilen cinsel istismardan korunma eğitimleri ile olası bir cinsel istismardan korunmada farkındalıkları istendik yönde artırılmıştır.
2013 Çalbayram N. (30)	Bir zihinsel engelli çocuk okulu ve iş merkezine devam eden öğrencilerin babalarında babalık rolüne ilişkin farkındalık/bilinç oluşturma amacı ile uygulanan eğitimin etkisini belirlemek	- 18 baba - 18 anne	- Baba Görüşme Formu - Anne Görüşme Formu	Yarı deneysel	Araştırma sonucunda; zihinsel engelli çocuğa sahip babalara verilen eğitim ile babaların rollerine ilişkin farkındalıklarının istendik yönde arttığı saptanmıştır.

Tartışma

Bu sistematik derleme çalışması kapsamında, örneklemi engelli çocuğa sahip ailelerin oluşturduğu hemşirelik lisansüstü tezleri incelenmiş ve yapılan çalışmaların konu yelpazesinin çeşitli alanlarda olduğu görülmüştür.

Engelli çocukların ebeveynleri, çocuklarının başarılı bakım ve rehabilitasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, uzun vadeli işlevsel sınırlılıkları olan bir çocuğun ihtiyaç duyduğu yüksek düzeyde bakımı sağlıyor olmak, ebeveynlerin psikolojik sağlığını etkileyebilir. Bozulmuş ruh sağlığı, engelli çocuğun bakım yönetiminde ebeveynlerin rolünü sınırlayabilir. Bununla birlikte bir ebeveyndeki duygusal sıkıntı da, çocukta duygusal ve psikiyatrik sorunlara neden olabilir (31). Bu nedenle, ruh sağlığında bozulma riski olan ebeveynlerin erken saptanması önem arz etmektedir. Çalışmamız kapsamında incelenen 4 yüksek lisans tezinde, ebeveynlerin ruhsal semptom gösterme sıklıkları %24.2 ile %100 arasında değişmekteydi (13–16). Bu sonuca göre engelli çocukların ebeveynlerinin bozulmuş ruh sağlığı riski altında olduğu ifade edilebilir. Literatürde de benzer şekilde çoğu ebeveynin anksiyete ve depresyon düzeyleri azımsanmayacak düzeyde yüksek bulunmuştur (32,33). Ayrıca engelli çocuğa sahip, sosyal destek ve gelir düzeyi düşük olan ebeveynlerin ruh sağlığına daha fazla dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (34). Bu bağlamda, ebeveyn ruh sağlığının bozulmasını önlemek için gerekli stratejiler geliştirilmesi gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Bu stratejiler İnalı'nın çalışmasında yapıldığı üzere planlı eğitim ve danışmanlık şeklinde olabilir (17). Engelli çocuğa sahip olan tüm ebeveynler bozulmuş ruh sağlığı riski altında olduklarından, ruhsal semptom belirlemek amacıyla yapılacak çalışmaların sayısının artırılmasının önem arz edeceği düşünülmektedir. Buna paralel olarak hemşireler tarafından gerekli eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin planlanması ve uygulanması ailelerin ruhsal semptomlarının hafifletilmesine yardımcı olabilir.

Ailenin rol, görev ve fonksiyonlarını yerine getirme düzeyi, aynı zamanda işlevselliğini de belirler

(35). McMaster Modeline göre aile işlevleri, aile üyelerinin her birinin diğerini etkilediği 6 boyuttan oluşur. Bu temel işlev alanları; aile içinde problemlerin çözümü, aile içi iletişim, aile içinde rol dağılımı, duygulara katılma, karşılık verebilme ve davranış denetimidir (20). Rudd ve arkadaşları (36) aile işlevlerinin; aile yapısı, ailenin sosyoekonomik durumu, ailenin evresi, aile üyelerinin ilişkisi, yaşam olayları, hasta ya da özel bakım gerektiren bir aile üyesinin olması, destek sistemlerinin eksikliği ve aile içi kararları almada yetersizlik gibi birçok faktörden etkilenebileceğini ifade etmiştir. Çalışmamız kapsamında incelenen tezlerde aile işlevlerinde bozulmalar olduğu saptanmıştır (18–21). Literatürde de benzer şekilde engelli çocuğa sahip ailelerin aile işlevlerinin daha sağlıklı olduğu bulunmuştur (37,38). Dyson (39), aile işlevinde bozulmaların sebebini, engelli çocuk ile birlikte aile dinamiklerinde meydana gelen değişimle ilişkilendirmiştir. Aile işlevlerinde bozulmaların, engelli çocuğun bakım sürecini olumsuz etkileyebileceği düşünüldüğünde, aile işlevlerinin sağlıklı düzeye getirilmesi için riskli ebeveynlerin hemşireler tarafından erken dönemde saptanması engelli çocuğun bakım ve rehabilitasyonuna olumlu katkılar sağlayabilir.

Dünyada ve Türkiye'de engelli çocuğa sahip ailelerle yapılan çalışmaların yakın zamana kadar, yalnızca engelli çocuğu ve anne-babayı kapsadığı, aile sisteminin önemli bir parçası olmasına karşın sağlıklı kardeşlerin bu durumdan etkilenme biçimlerinin ve gereksinimlerinin göz ardı edildiği ifade edilmiştir (24). Engelli bir kardeşe sahip olmak, sağlıklı çocuklar üzerinde olumlu-olumsuz duygusal ve davranışsal tepkilere yol açabilmektedir. Bu bağlamda engelli kardeşe sahip sağlıklı çocukların olumlu davranışları; sorumluluk, yardımseverlik, empati kurma, sabırlılık, hoşgörülülük ve işbirliği gibi istendik davranışlar; kardeşi yük olarak görme, utanma, kızgınlık duyma, suçluluk hissetme, aşırı ilgi ihtiyacı gibi olumsuz davranışlar sergiledikleri de bildirilmiştir (23). Çalışmamızda incelenen tezlerin kardeş ilişkileri (19, 22, 23) ve kardeş ruh sağlığı (24, 25) üzerine yapıldığı ve örneklem gruplarının 7-18 yaş arasında değiştiği görülmektedir. Korkmaz

(22) ve Hür'ün (23) çalışmalarında sağlıklı kardeşlerin yaşı arttıkça engelli kardeşleri ile ilgili yaşadıkları problemlerin azaldığı saptanmıştır. Literatürde, sağlıklı çocuklara engelli kardeşleri hakkında bilgi verilmesi ve durumu paylaşmanın kardeş ilişkilerindeki uyumu etkileyen bir faktör olduğu bildirilmiştir (40). Bu problemlerin daha erken yaşta azaltılabilmesi ve kardeş ilişkilerinin desteklenmesi için, hemşirelerin engelli çocuğa verdiği aile merkezli bakım uygulamaları kapsamında ebeveynlerle birlikte sağlıklı kardeşi de bu sürece dâhil etmesi gerekir. Ayrıca ebeveynlere, sağlıklı çocuklarına verecekleri bilgi ve sorumlulukların çerçevesini belirleme yönünde destek vermeleri önerilebilir.

Sosyal destek, kişilerde stres oluşturan durumların olumsuz sonuçlarını azaltan, duyguların paylaşılmasına yardımcı olan, yaşamın getirdiği yeniliklere ve rollere uyum becerisini destekleyen bir sistem olarak tanımlanmaktadır. Engelli çocuğa sahip ebeveynler, çocuğun geleceği hakkında kaygı duymakta ve çocuğun davranış/ sağlık problemleri gibi durumlarıyla başa çıkmak zorunda kalmaktadırlar. Bunları gerçekleştirmek için daha fazla enerji ve paraya sahip olma isteği ise ebeveynler üzerinde stres yaratabilir ve sosyal yaşamlarında/rollerinde bir takım değişikliklere yol açabilir (16). Çalışmamızda incelenen tezlerde katılımcıların sosyal destek algılarının istendik düzeyde olmadığı görülmektedir (15, 16). Ayrıca Aytekin'in çalışmasında (15) örneklem grubu anne ya da babalardan oluşmaktayken, Şahin Varol'un çalışmasında (16) örneklem grubunun yalnızca annelerden oluştuğu görülmektedir. Engelli çocukların ihtiyaçlarının karşılanmasında annenin sorumluluklarının babaya göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle engelli çocuğun bakım rolünü yalnızca annelere atfeden bu algının değiştirilmesi için hemşirelerin toplumu bilinçlendirmede önemli bir konuma sahip olduğu düşünülmektedir. Sosyal destek algısı ile ilgili olan gelecekte yapılacak çalışmalarda örneklem grubunu ailenin tüm üyelerinin oluşturması önerilebilir. Bunun yanı sıra hemşirelerin, bu aileleri sosyal destek sistemlerinin varlığı konusunda bilgilendirmesi, ailenin hastalığa

uyumunu arttırıp, sosyal izolasyonlarını azaltarak ailelerin ve dolayısıyla engelli çocuğun iyi oluşuna katkı sunabilir.

Bakım yükü, bir bakım vericinin kronik hastalığı veya yetersizliği olan bireye bakım verdiği süre içerisinde zorlanması, kendini baskı altında hissetmesi veya yük altına girmesi şeklinde tanımlanır (21). Bakım verme, çocuklar belli bir yaşa gelene kadar normaldir. Ancak çocuğun engellilik gibi kronik durumu olduğunda bakım vericiler için bu süreç fiziksel, duygusal, ekonomik ve sosyal açıdan daha ağır yükler oluşturmaktadır. Çalışmamız kapsamındaki bakım yükü ile ilgili tezlere bakıldığında her ikisinin de fiziksel engelli çocukların aileleriyle yapıldığı saptanmıştır (13, 21). Kılıç'ın çalışması (13) kapsamındaki bakım vericilerin %91.0'ini anneler oluşturmaktayken, Coşkun'un çalışmasında (21) bu oran %54.4 olarak bulunmuştur. İncelenen tüm lisansüstü tez çalışmalarına bakıldığında ise, örneklem grubunun yalnızca babaları kapsadığı bir çalışma görülmemektedir. Sonuçlara yansımamış olsa da, babaların da etkin bir şekilde bakım verici rolünün olduğu düşünülmektedir. Hemşirelik lisansüstü öğrencilerinin, uygulamalara yön verecek olan gelecek çalışmalarda yalnızca annelerle değil, babalar ile de çalışmalar yapmaya yoğunlaşması önerilir.

Özkan'ın (27) engelli çocuğun eğitimi ile ilgili yaptığı çalışmasının sonucunda, zihinsel engelli çocukların bakımında en fazla annelerin (%85.5) sorumluluğunun olduğu ve annelerin kendilerine zaman ayırmak için evdeki diğer bireylerin desteğine ihtiyaç duyduğu saptanmıştır. Ayrıca sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyi düşük olan annelerin, engelli çocuğun eğitiminde yetersiz kaldığı ve desteklenmesi gerektiği görülmüştür. Engelli çocuğun eğitimi, gelecek yaşamında bağımsız, kendine yetebilen, toplumla uyumlu ve olumlu davranışlara sahip sağlıklı bir birey olabilmesi için önemlidir. Hemşireler, engelli çocuğun özel eğitim alması ve çocuğun engelliyle ilgili problemlerin ortadan kaldırılması için aileleri ilgili kurumlara yönlendirmelidir. Ayrıca engelli çocuğun öz bakım becerilerini geliştirmesi

ve fonksiyonel yeterliliğinin artması hususunda hemşireler ve aileler işbirliği içinde olmalıdır. Bunun sonucunda engelli çocuğun bakım vericiye olan bağımlılığının azalacağı düşünülmektedir. Gelecek araştırmalar, bu konu üzerinde yoğunlaştırıldığında ebeveynlerin bakım yükü, ruh sağlığı ve aile işlevselliği üzerinde etkili sonuçlar elde edileceği öngörülmektedir.

Çalışmamız kapsamında incelenen doktora tezlerinin üçünün (28-30) de konularının birbirinden farklı olduğu ve hepsinin yarı deneysel desende olduğu görülmüştür. Doktora çalışmaları yıl bazlı incelendiğinde, engelli çocuk aileleriyle ilgili en son hazırlanan tezin 2013 yılında yayınlandığı görülmektedir (30). Engelli çocuklara sahip ailelerin sayıları ve sorunları gün geçtikçe artmaktayken, doktora düzeyindeki tezlerin sayısı istendik bir oranda değildir. Bu bağlamda doktora düzeyindeki hemşirelik lisansüstü öğrencilerinin, engelli çocukların aileleri ile daha fazla çalışma yapması önerilir.

KAYNAKLAR

1. İcmeli C, Ataoğlu A, Canan F, Özçetin A. Zihinsel özürülü çocukları olan ebeveynler ile sağlıklı çocuklara sahip ebeveynlerin çocuk yetiştirme tutumlarının karşılaştırılması. Düzce Tıp Fakültesi Derg. 2008;(3):21–28.
2. Ataman A. Özel eğitime muhtaç olmanın nedenleri. Ankara: Gündüz Eğitim Yayıncılık; 2003.
3. Hassall R, Rose J, McDonald J. Parenting stress in mothers of children with an intellectual disability: The effects of parental cognitions in relation to child characteristics and family support. J Intellect Disabil Res JIDR. 2005;49(6):405–418.
4. Özşenol F, Işıkkhan V, Ünay B, Aydın Hİ, Akın R, Gökçay E. Engelli çocuğa sahip ailelerin aile işlevlerini değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Derg. 2003;45(2):156–64.
5. Şengül S, Baykan H. Zihinsel engelli çocukların annelerinde depresyon, anksiyete ve stresle başa çıkma tutumları. Kocatepe Tıp Derg. 2013;(14):30–39.
6. Yılmaz G. Mothers with disabled children: Needs, stress levels and family functionality in rehabilitation. Scand J Caring Sci. 2020;34(2):524–532.
7. Özmen D, Çetinkaya A. Engelli çocuğa sahip ailelerin yaşadığı sorunlar. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Derg. 2012;28(3):35–49.
8. Heiman T. Parents of children with disabilities: Resilience, coping, and future expectations. J Dev Phys Disabil. 2002;14(2):159–171.
9. Akdemir N, Özdemir L, Akyar İ. Türkiye’de mezuniyet sonrası eğitim kapsamında iç hastalıkları hemşirelik eğitiminin durumu. Anadolu Hemşire Ve Sağlık Bilim Derg. 2011;14(1):9.

Sonuç

Profesyonel bir meslek grubu olan hemşireler, toplumda sayıları gittikçe artan engelli çocukların ve ailelerinin sağlık düzeylerinin geliştirilmesi ve korunmasında çok kritik bir konuma sahiptir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda, engelli çocuğa sahip ailelerin, yaşadıkları güçlüklerle baş edebilmesi, sağlıklı aile etkileşimini sürdürebilmeleri ve engelli çocuklarına yarar sağlayabilmeleri için hemşireler tarafından sağlanan bilgi, bakım, danışmanlık ve eğitim gibi destek girişimlerinin devamlılığının önemi bir kez daha anlaşılmaktadır. Hemşirelerin bu destek girişimlerini engelli çocuk ailelerine kanıta dayalı olarak uygulayabilmeleri adına, lisansüstü düzeyde hazırlanacak olan tez çalışmalarında araştırma önceliği bulunan alanlarda güncel bilimsel veriler ortaya konması, hem engelli çocuklara hem de ailelere büyük ölçüde katkı sağlayacaktır.

* Bu çalışmanın özeti, 10-11 Ekim 2019 tarihinde yapılan II. EÇADEM Engelli Çocuk ve Ailesinin Sağlık Sorunları ve Çözüm Önerileri Sempozyumu’nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

10. Ketefian S, Davidson P, Daly J, Chang E, Srisuphan W. Issues and challenges in international doctoral education in nursing. *Nurs Health Sci.* 2005;7(3):150–156.
11. Hemşirelik Yönetmeliği. T.C. Resmî Gazete (Sayı: 27515). 19 Nisan 2011.
12. Zauszniewski JA, Bekhet A, Haberlein S. A decade of published evidence for psychiatric and mental health nursing interventions. *Online J Issues Nurs.* 2012;17(3):8.
13. Kılıç S. Özel eğitim alan zihinsel engelli çocukların kardeşleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2009, İstanbul.
14. Aktürk Ü. Engelli çocuğu olan anne-babaların kaygı düzeyi ve başa çıkma stratejilerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012, Malatya.
15. Aytekin M. Engelli çocuğu olan bireylerin depresyon ve umutsuzluk düzeyleri ile algılanan sosyal destek arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018, Gaziantep.
16. Şahin Varol H. Engelli çocuğu olan annelerin algıladıkları sosyal destek ve depresif semptomlar açısından incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018, Sivas.
17. İnali Ç. Zihinsel ve/veya bedensel yetersizliği olan çocuğa sahip annelerin yaşam kalitesi ile tükenmişlik düzeylerine anneye verilen eğitimin ve danışmanlığın etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012, Şanlıurfa.
18. Oğuzhan H. Engelli çocuğu olan ailelerin aile işlevlerinin değerlendirilmesi ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018, Erzurum.
19. Arslan N. Sağlıklı ergen ve engelli kardeşler arasındaki ilişkinin aile işlevlerinden etkilenme durumunun incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016, Zonguldak.
20. Mısyacı NM. Serebral palsili çocuğu olan ebeveynlerin aile işlevlerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2017, İstanbul.
21. Coşkun D. Fiziksel engelli çocuğu olan ebeveynlerde bakım yükünün ve aile işlevlerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013, Erzurum.
22. Korkmaz A. Özel eğitim alan zihinsel engelli çocukların kardeşleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2008, Ankara.
23. Hür G. Engelli kardeşi olan sağlıklı çocukların davranışlarının ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016, Manisa.
24. Koç B. Zihinsel engelli çocukların sağlıklı kardeşlerinin benlik saygısı ve okul başarısı. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2014, Kayseri.
25. Saban F. Zihinsel engelli kardeşe sahip olan ve olmayan çocukların benlik saygısı ve kaygı durumlarının incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010, Erzurum.
26. Gül Can F. Engelli çocuğu olan ve olmayan ebeveynlerin evlilik uyumu yaşam doyumu ve etkileyen faktörler. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2015, Erzurum.
27. Özkan F. Zihinsel engelli çocuğu olan ailelerin, çocuklarının eğitimine katkı ve katılımları. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010, Kayseri.

28. Kök G. Zihinsel engelli çocuğun cinsel sağlığına yönelik ebeveynlere verilen sağlık eğitiminin etkinliğinin incelenmesi. Doktora Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010, Ankara.
29. Küçük S. Hafif zihinsel engelli çocuklar ve ebeveynlerinde cinsel istismardan korunma konusunda farkındalık yaratma. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012, Kayseri.
30. Çalbayram N. Zihinsel engelli çocuğu olan babalarda babalık rollerine ilişkin farkındalık yaratma. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013, Kayseri.
31. Hung J-W, Wu Y-H, Chiang Y-C, Wu W-C, Yeh C-H. Mental health of parents having children with physical disabilities. *Chang Gung Med J.* 2010;33(1):82–91.
32. Mbugua MN, Kuria MW, Ndeti DM. The prevalence of depression among family caregivers of children with intellectual disability in a rural setting in Kenya. *Int J Fam Med.* 2011;2011:534513.
33. Shabo F, Mohamed AAR, El Tahir MO. Psychosocial impacts of mentally retarded children on parents in Sudan. *Sudan J Med Sci.* 2011;20;6(1).
34. Yamaoka Y, Tamiya N, Moriyama Y, Sandoval Garrido FA, Sumazaki R, Noguchi H. Mental health of parents as caregivers of children with disabilities: Based on Japanese nationwide survey. *PloS One.* 2015;10(12):e0145200.
35. Miller IW, Ryan CE, Keitner GI, Bishop DS, Epstein NB. The McMaster approach to families: theory, assessment, treatment and research. *J Fam Ther.* 2000;22(2):168–189.
36. Rudd K, Kocisko D, Reiter J. Psycho-social-cultural assessment of the child and the family. In: *Pediatric Nursing.* 1st ed. USA: FA Davis Company; 37–66.
37. Al-Krenawi A, Graham JR, Gharaibeh FA. The impact of intellectual disability, caregiver burden, family functioning, marital quality, and sense of coherence. *Disabil Soc.* 2011;26(2):139–150.
38. Samadi SA, McConkey R, Kelly G. Enhancing parental well-being and coping through a family-centred short course for Iranian parents of children with an autism spectrum disorder. *Autism.* 2013;17(1):27–43.
39. Dyson LL. Fathers and mothers of school-age children with developmental disabilities: parental stress, family functioning, and social support. *Am J Ment Retard AJMR.* 1997;102(3):267–279.
40. Docherty SL, Barfield R, Thaxton C, Brandon D. Quality of life for children living with chronic or complex diseases. In: Hockenberry MJ, Wilson D, eds *Wong's Essentials of Pediatric Nursing.* 9. Ed. Elsevier; 2013;541-552.

A Duodenal Villous Adenoma Associated with Intramucosal Carcinoma

Asiye PEREK, Sefa ERGUN, Ali Vedat DURGUN

Abstract

Primary tumors of the small intestine are uncommon. There is an increase in the frequency of villous and tubulovillous adenomas of the duodenum. This is likely to be caused by an increase in application of endoscopic examination for evaluating gastrointestinal complaints and for screening examination of patients with polyposis syndromes. Most frequently seen benign periampullary neoplasm is duodenum villous adenomas. As they have a 30-60% rate of malignant transformation, they are as considered to be premalignant lesions. They are usually located near the ampulla of Vater and cause symptoms such as biliary obstruction, pancreatitis, bleeding, duodenal obstruction. Pancreaticoduodenectomy remains the procedure of choice with invasive cancer. The appropriate treatment for those lesions that are benign or contain carcinoma in situ remains controversial. In these case we report a 69-year old woman, that the lesion is seen incidentally while placing a percutaneous endoscopic gastrostomy due to swallowing disorder after cerebral operation. An endoscopic biopsy and pathological workup after local excision revealed high diferantiated intramucosal adenocarcinoma.

Keywords: Duodenum neoplasms, Villous adenoma, Local excision

İntramukozal Karsinomun Eşlik Ettiği Duodenum Villöz Adenomu

Öz

İnce bağırsak primer tümörleri nadir görülür. Villöz ve tübülovillöz duodenum adenomların görülme sıklığı gastrointestinal şikâyetleri olan ve polipozis sendromlu olan hastalarda tarama muayenesi için üst gastrointestinal endoskopi kullanımının yaygınlaşması nedeniyle artış göstermiştir. Villöz duodenum adenomları, benign periampüller neoplazmlar arasında en yaygınlarıdır ve malignant dönüşüm oranı %30-60 arasında değişen premalign lezyonlar olarak kabul edilirler. Genellikle ampulla vateri yakınlarında olan konumları nedeniyle kanama, safra yolu tıkanıklığı, pankreatit, duodenal tıkanıklık ile karakterize edilen semptomlara neden olurlar. İnvaziv kanserlerde seçilen prosedür, pankreatikoduodenektomidir. Benign olan ya da karsinoma in situ içeren bu lezyonlarda uygun tedavi tartışılmaktadır. Bu vakada 69 yaşında, beyin ameliyatı sonrası gelişen yutkunma bozukluğu nedeniyle yapılan perkütan endoskopik gastrostomi esnasında lezyon tespit edilen bir hastanın sunumunu yapılacaktır. Endoskopik biyopsi ve ameliyat sonrası patolojik sonuç lezyonun iyi diferansiye intramukozal adenokarsinom olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Duodenum neoplazmları, Villöz adenom, Lokal eksizyon

Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty Department of General Surgery, Fatih-Istanbul
Corresponding author: Dr. Sefa ERGUN, Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty Department of General Surgery, Fatih-Istanbul, e-posta: sefaergn@yahoo.com, Tel: 0537 893 51 48, <https://orcid.org/0000-0002-0315-8044>

Geliş Tarihi: 11 Mayıs 2020 - Kabul Tarihi: 20 Haziran 2020
DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2005

Introduction

Primary tumors of the small intestine are uncommon. The incidence rate of the disease is 1/10 in comparison to the same lesions in the colon (1, 2). Villous and tubulovillous adenomas of the duodenum have similar features with villous and tubulovillous adenomas of the colon and rectum in that they both have a high rate of recurrence after local treatment and a high malignancy incidence (1, 2). There is an increase in the frequency of villous and tubulovillous adenomas of the duodenum. This is likely to be caused by an increase in application of upper gastrointestinal endoscopy for evaluating gastrointestinal complaints of patients and for screening examination of patients with polyposis syndromes (2). It was Perry who first described the term in 1893 “broad-based, cauliflower-like mass” for which he used the term “duodenal papilloma” (3). Villous adenomas of the duodenum are the most frequently seen types of benign periampullary neoplasms. As they have a 30-60% rate of malignant transformation, they are as considered to be premalignant lesions (4). They are usually located near the ampulla of Vater which causes symptoms such as biliary obstruction, pancreatitis, bleeding, duodenal obstruction (5).

Pancreaticoduodenectomy remains the procedure of choice with invasive cancer. The appropriate treatment for those lesions that are benign or contain carcinoma in situ remains controversial (6). In these case we report a 69-year old woman, that the lesion is seen incidentally while placing a percutaneous endoscopic gastrostomy due to swallowing disorder after cerebral operation. An endoscopic biopsy and pathological workup after local excision revealed high diferantiated intramucosal adenocarcinoma.

Case report

A 69 years old woman whose lesion is an incidental finding while placing a percutaneous endoscopic gastrostomy due to swallowing disorder after cerebral operation was referred to our general surgery clinic. She had no any signs and symptoms about this lesion and was operated for a cranial mass 2 months ago. There was no history of familial adenomatous polyposis (FAP) or colorectal carcinoma in first degree relatives.

Physical examination has no abnormal sign.

Labaratory values were unremarkable except cancer antigen (CA) 19-9 which was 54,5 (referance value<39 U/mL). Abdominal ultrasound (US) showed dilatation of intrahepatic bile ducts (IHSY). Computed tomography (CT) revealed dilatation of IHSY and choledochus (10 mm), and a hypoechoic protruding lesion of 15 mm found in the wall of second part of the duodenum (Figure1).

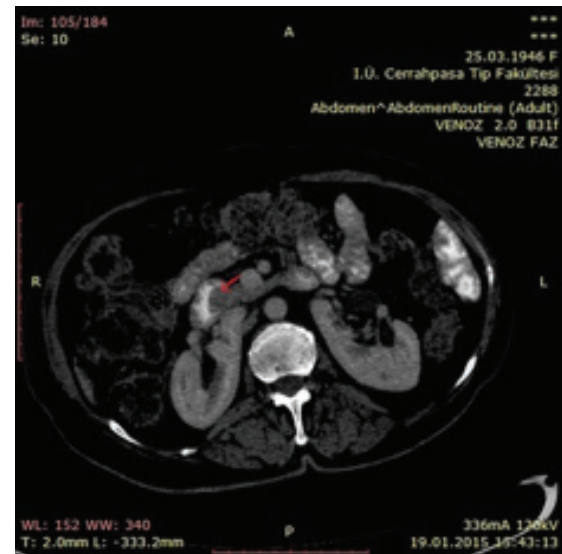


Figure1. Reflective marker was placed on the volunteer in an axial plane; hypoechoic protruding mass of 15 mm located in the wall of second part of the duodenum.

Esophagogastroduodenoscopy demonstrated a 2 cm vegetan mass that has irregular borders on the second part of the duodenum, below the Vater’s ampulla. The esophagus and stomach were normal. The pathological result of endoscopic biopsy of this lesion was high diferantiated intramucosal adenocarcinoma.

Due to general condition and history of the patient ampullary resection rather than whipple operation was scheduled. When the duodenum was opened the lesion was seen below the ampulla vater and it was mobile, superficial and seemed confined to mucosa so excision of the lesion + cholecystectomy + cholodocotomy + t-tube drenaj was done.

The patient had an uneventful recovery. Patient

was allowed oral sips on 5th and soft diet on 6th post op day, which was well tolerated. She was discharged on 10th post-op day and was called for follow up after 20 days for T-tube removal. The postoperative pathological diagnosis was also high differentiated intramucosal adenocarcinoma located in the second part of duodenum. A written informed consent obtained from patient.

Discussion

Duodenal villous adenomas are uncommon and constitute approximately 1% of duodenum tumors (6). Perry first defined the term in 1893 “broad-based, cauliflower-like mass” for villous tumor of the duodenum (VTD) and VTD was firstly published in 1928 (1, 3).

Villous adenomas are the most frequent periampullary tumors and are thought as premalignant mass with a malignancy ratio as 30-60% (4). Hoyuela showed villous tumor has a 50% conversion to adenocarcinoma and Farnell et al. reported that villous adenomas have transformation of carcinoma in situ in 4% and invasive carcinoma in 22% of cases (7,8). Galandiuk explained the rate of malignancy as 47% (2).

According to tumor location, they cause biliary obstruction, pancreatitis, bleeding, obstruction of duodenum (late feature of large tumors), vague abdominal complaints, intussusception, or anemia because of chronic bleeding (5).

Mostly patients have not any disturbances there is no regular sign and symptoms. The most proper examination is gastrointestinal endoscopy, which provide imaging and biopsy of the lesion. There can be benign and malign areas at the same time in the tumor; because of this preoperative biopsy has not certain results, for more accurate success lots of biopsies must be taken (7). Also endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), US, CT and endoscopic ultrasound (EUS) are helpful to identify and stage the tumor.

EUS has a 80-90 percent certainty to stage the ampullary tumor. EUS has been presented as standard method to stage superficial tumors that are available for local excision of tumor (8). In our case, we did not have EUS because of inconveniences.

Villous tumor of the duodenum is the most frequent extracolonic malignancy in patients with FAP and seen frequently in the cases of Gardner’s syndrome and FAP (2, 4). In a recent studies only 21% of FAP patients with duodenal adenomas had tubulovillous and villous adenomas. FAP patients must be followed with upper and lower gastrointestinal endoscopy. When duodenal adenomas are found, they must be taken for biopsy and routine endoscopic following is done once every six months (2).

Malignancy rate of VTD changes between 21% to 60% so adequate surgical treatment must be applied due to tumor’s clinical and radiological conclusions. Various surgical resections can be used from simple local excision to pancreaticoduodenectomy (9). Surgical procedures are endoscopic excision, submucosal excision, segmental duodenal resection, and radical pancreaticoduodenectomy (8).

The surgery of VTD is optional and changes due to clinical presentation, laboratory and radiologic examinations, association with a polyposis syndrome, and laparotomy findings. Local excision has a short recovery period and low rate of complications, but it has a higher rate of recurrency (32% at 5 years, 43 % at 10 years). When VTD is resected by local excision, endoscopic follow-up must be done regularly.

Whipple (radical pancreaticoduodenectomy) decreases recurrence ratio and is suitable for patients who have high risk for malignant transformation to carcinoma. In patients with polyposis syndromes, whole duodenal mucosa has a risk for malignancy. Whipple procedure is essential for radical treatment of dysplastic duodenal mucosa (10,11).

Therefore whipple procedure is the optimal surgical method of choice for ampullary adenoma for patients in good general condition and with low morbidity factors.

In elderly and high-risk patients local resection is an adequate choose for alternative treatment. Removal of these lesions from patients whose lesions are smaller may reduce the incidence of invasive carcinoma (9). Local resection of tumor is certainly a sufficient surgical procedure for patients with low stage ampullary tumors with good long-term

results and low morbidity and mortality rates (8).

Conclusion

As a result like in our case most of duodenum adenomas are seen incidentally so we must be careful

and thorough during esophagogastroduodenoscopy. The treatment of choice should be individualized considering the symptoms of presentation, the history and the general condition of the patient.

REFERENCES

1. Sakorafas GH, Friess H, Dervenis CG. Villous Tumors of the duodenum: Biologic characters and clinical implications. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35: 337-344.
2. Galandiuk S, Hermann RE, Jagelman DG, Fazio VW, Sivak MV. Villous tumors of the duodenum. *Ann Surg.* 1988; 207:234-239.
3. Chappuis CW, Divincenti FC, Cohn I Jr. Villous tumors of the duodenum. *Ann Surg.* 2009; 593-599.
4. Sabahattin A, Bahadır Ç, Fatma Markoç AÇ. A duodenal villous adenoma associated with in situ carcinoma: A case report. *Turk J Cancer.* 2001; 31:162-167.
5. Ryan DP, Schapiro RH, Warshaw AL. Villous tumors of the duodenum. *Ann Surg.* 1986; 203(3):301-306.
6. Komorowski ZH, Cohen EB. Villous tumors of the duodenum: a clinico-pathological study. *Cancer.* 1981; 15;47(6):1377-1386.
7. Pezet D, Rotman N, Slim K, Boudet MJ, Chipponi J, Fagniez PL. Villous tumors of the duodenum: a retrospective study of 47 cases by the French Association of Surgical Research. *J Am Coll Surg.* 1995; 180(5):541-544.
8. Cahen DL, Fockens P, De Wit LT, Offerhaus GJ, Obertop H, Gouma DJ. Local resection or pancreaticoduodenectomy for villous adenoma of the ampulla of Vater diagnosed before operation. *Br J Surg.* 1997; 84(7):948-951.
9. McFarlane ME. Villous tumor of the duodenum: report of a case and review of the literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001; 8(1):107-109.
10. Kutin ND, Ranson JH, Gouge TH, Localio SA. Villous Tumors of the Duodenum. *Ann Surg.* 1975; 181(2):164-168.
11. Farnell MB, Sakorafas GH, Sarr MG, Rowland CM, Tsiotos GG, Farley DR, Nagorney DM. Villous Tumors of the Duodenum: Reappraisal of Local vs. Extended Resection. *J Gastrointest Surg.* 2000; 4(1):13-21.

Fluoksetin Tedavisine Bağlı Gelişen Ciddi Semptomatik Hiponatremi

Mehtap ŞAHİN

Öz

Depresyon tedavisinde ilk olarak akla gelen ve masum olduğu düşünülen “Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri”nin (SSRI) kullanımı sonucu ortaya çıkan hiponatremi; ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Depresyon tanısı ile fluoksetin tedavisi başlandıktan bir hafta sonra bulantı, kusma ve şuur değişikliği şikâyetleri ile acil servise başvuran 77 yaşındaki kadın hasta hiponatremi tespit edilmesi üzerine dâhiliye servisinde takip edilmeye başlandı. Hastanın kullanmakta olduğu ilaçları kesilerek sık elektrolit takibi ile destek tedavisi başlandı. Hipertansiyon dışında sistemik hastalık öyküsü bulunmayan, ilaç kesilmesi ve elektrolit replasmanına rağmen sodyum değeri yeterince yükselmeyen hastada oluşan hiponatreminin sebepleri ayrıntılı olarak araştırıldı. Hastada SSRI grubundan olan fluoksetine bağlı uygunsuz antidiüretik hormon salgınımı sendromu (UAHSS) düşünülerek sıvı kısıtlanması uygulandı. Sonuç olarak hastanın gerek klinik ve gerekse laboratuvar bulgularında ciddi düzelme saptandıktan sonra, psikiyatri poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. SSRI tedavisi başlanan hastalarda; tedaviye başlanmadan önce mutlaka eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalı, olası yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hiponatremi, Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, Uygunsuz antidiüretik hormon salgınımı sendromu

Serious Symptomatic Hyponatremia Due to Fluoxetine Treatment

Abstract

Hyponatremia, which occurs as a result of the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), which comes to mind first and is thought to be innocent in the treatment of depression; It can cause serious morbidity and mortality. One week after the initiation of fluoxetine treatment with a diagnosis of depression, a 77-year-old female patient admitted to the emergency department with complaints of nausea, vomiting and altered consciousness, and she was followed up in the internal medicine clinic after she had hyponatremia in the analyzes. The medications that the patient was using were discontinued and supportive treatment was initiated with frequent electrolyte monitoring. The causes of hyponatremia in the patient, who had no history of systemic disease other than hypertension and whose sodium level did not increase enough despite drug discontinuation and electrolyte replacement, were investigated in detail. Fluid restriction was applied in the patient considering syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) due to fluoxetine from the SSRI group. As a result, after a serious improvement in both clinical and laboratory findings of the patient, she was discharged to come to the psychiatry outpatient clinic. In patients in whom SSRI treatment is initiated;

Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği
Yazışma adresi: Dr. Mehtap ŞAHİN, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Birimi
Çepni, İnönü Cd. No:176, (19040) Çorum, Türkiye.”
Tel: 0364 219 30 00-2077 E-posta: mehtapcatalkaya@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8495-2858
DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/2020.302/tfk_v03i2006

accompanying diseases should be considered before starting treatment and attention should be paid in terms of possible side effects.

Keywords: Hyponatremia, Selective serotonin reuptake inhibitor, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

Giriş

Günlük klinik uygulamada en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu olan hiponatremi; serum sodyum değerinin 135 mmol/L'nin altında olmasıdır (1). Yatan hastalarda %15-30 oranında görülmekle birlikte genel olarak karşılaşılan hiponatremik olguların %50'den fazlası yatan hastadır (2-4). Serum sodyum değerindeki herhangi bir değişiklik plazma ozmolalitesini $[Posm = 2(Na^+) + BUN/2.8 + glikoz/18]$ büyük oranda etkilemektedir. Hiponatremi plazma ozmolalitesine göre üç gruba ayrılır; hiperozmolaliteli (>295 mosm/kg), normal ozmolaliteli (285-295 mosm/kg) veya hipoozmolaliteli (<285 mosm/kg) hiponatremi. Uyumsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunun (UAHSS) da içinde bulunduğu hipoozmolar hiponatremi en sık görülen grubu oluşturmaktadır. Çeşitli kanserler, akciğer hastalıkları, santral sinir sistemi hastalıkları ve bazı ilaçlar (klorpropamid, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) vinkristin, nikotin, siklofosfamid, morfin, amitriptilin), uyumsuz antidiüretik hormon (UADH) salınımına neden olurlar (5). UAHSS, ADH seviyesinin yüksek olduğu ya da böbrek toplayıcı tübüllerinde ADH'ya uç organ yanıtının uyumsuz bir şekilde fazla olduğu bir sendromdur. Normovolemik hipoozmolar hiponatreminin en yaygın nedenlerinden biri olan UAHSS, hipoozmolaliteye rağmen idrarın yeterli miktarda dilüe edilememesi, renal sodyum atılımının artması, normal renal ve adrenal fonksiyonlarının olduğu hiponatremiyle karakterize bir durumdur. Plazmanın mevcut hipotonitesinin ADH salınımını baskılamasındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen bu durum, su retansiyonuna ve ekstraselüler sıvı hacminde artışa yol açar. Sonuçta plazma sodyumunda dilüsyon ve böbrekten sodyum kaybı gelişimiyle devam eden bir sürecin gerçekleşmesine neden olur (6,7).

Antidepresanların neden olduğu hiponatremi morbidite ve ölüme neden olabilir. Her antidepresan hiponatremiye neden olabilir (8-13). Görülme oranları SSRI için %0.06-40, venlafaksin için %0.08-70 arasındadır. Bu oran trisiklik antidepresanlar (TCA) ve mirtazapinde diğer antidepresanlardan daha düşüktür (14). SSRI kullanan yaşlılar hiponatremi açısından daha yüksek risk altındadır (15). Yaşlanmayla birlikte serum elektrolit düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen, organizmanın sıvı alımı veya beslenme değişikliklerine uyumunun azaldığı görülür. Yaşlılarda bu uyumu azaltan en önemli sebepler; glomerüler filtrasyon hızının azalması, yaşlanma ile böbrek tübüllerinde sodyum emiliminde ve atılımında görülen değişiklikler, böbrek konsantrasyon ve dilüsyon kapasitesinde azalma (16), ADH'ya karşı tübüler yanıtın azalması, susama eşiğinin yükselmesi, renin-anjiyotensin aldosteron sistemi etkinliğinde azalma, su ve tuz metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımında artış ve eşlik eden klinik sorunların artmasıdır (17).

Yaşlanmayla birlikte kadın cinsiyet, çoklu ilaç kullanımında beraber kullanılmış olan tiazid diüretikler, ACE inhibitörleri, laksatifler, antiepileptikler, antikanser ajanlar ayrıca hastanın düşük kilo ağırlığına sahip olması, beraberinde hipotiroidizm, kronik kalp hastalığı, böbrek hastalığı, siroz, daha önceden geçirilmiş hiponatremi öyküsü gibi durumlar hiponatremi için risk faktörleri arasında yer almaktadır (18).

Olgu

Hipertansiyon dışında bilinen sistemik hastalık öyküsü bulunmayan ve bu sebeple 2 yıldır zofenopril kalsiyum kullanmakta olan 77 yaşında bayan hasta, yaklaşık iki haftadır olan iştahsızlık, halsizlik, güçsüzlük, uykusuzluk ve bir gün önce başlayan bulantı, kusma ve şuur değişikliği

şikâyetleri olması üzerine acil servise başvurdu. Acil serviste bakılan sodyum değeri 110 mmol/L olarak ölçülen hasta dâhiliye kliniğe yatırıldı. Hastadan alınan ayrıntılı anamnezinde yaklaşık 2 yıl önce tiazid kullanımına bağlı hiponatremi nedeni ile yatarak tedavi gördüğü ve 1 hafta önce 20 mg fluoksetin etken maddeli depresyon ilacı başladığı öğrenildi. Hastanın kullanmış olduğu fluoksetin ve zofenopril kalsiyum etken maddeli ilaçları kesildi. Hastanın fizik muayenesinde genel durum orta-bozuk, şuuru somlone cilt ve konjunktivalar soluk görünümde, dinlemekle akciğer sesleri doğal, kalp sesleri ritmik ek ses üfürüm yok, cilt turgor tonusu hafif azalmış, batın doğal ve pretibial ödem yoktu. Oral alım bozukluğu olan hastaya acilen %3 NaCl hızlı infüzyonu ve beraberinde diğer koldan %0.9 NaCl yavaş infüzyon şeklinde başlandı. Yakın elektrolit takibi yapılan hastada tekrarlayan

%3'lük salin infüzyonuna rağmen sodyum değerleri düzelmemesi üzerine hastaya bazal kortizol düzeyi bakıldı, normal olarak saptandı. Hastadan spot idrar sodyum, potasyum ve ozmolarite tetkikleri istendi. Hastanın bakılan kan şekeri ve tiroid fonksiyonları normaldi. Takiplerinde sodyum değeri yükselmeyen hastaya uygunsuz ADH sendromu düşünülerek sıvı kısıtlamasına başlandı ve %3'lük NaCl tedavisi sodyum değerleri kontrollerine göre tekrarlandı. Yapılan bütün tetkikler sonucunda hastada gelişen uygunsuz ADH tablosu hastanın kullanmış olduğu fluoksetine bağlandı. Antihipertansif tedavisi düzenlenen hasta, psikiyatri birimi ile konsülte edilerek mirtazapin etken maddeli antidepresan ilacı başlanarak poliklinik kontrolüne çağırıldı.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar sonuçları

	07.07.2017	08.07.2017	09.07.2017	10.07.2017	11.07.2017	12.07.2017	16.07.2017
Glikoz	115	108		86			
Na+	110	112	124	128	131	131	132
K+	3.6	3.4	3.8	4.1	3.8	3.7	4.6
Cl-	80	82		101	97		
İdrar / Na+ (24 saat)				84.80			
İdrar / K+ (24 saat)				57.60			
Spot idrar ozmolarite				332.167			
Spot idrar / Na+				72			
Spot idrar / K+				24			
Spot idrar / Üre				841			
TSH		2.25					
FT4		1.51					
Kortizol (sabah)		35.27					

Uygun replasman ve sıvı kısıtlaması sonrasında hastanın sodyum değeri 110 mEq/L'den olan 132 mEq/L'ye kadar yükseltilmiştir. Hastanın bakılan idrar ozmolarite ve sodyum değerindeki yükseklik UAHSS ile uyumlu olarak gözlemlenmiştir. Hiponatreminin santral nedenlerini dışlamak amacı ile bakılan tiroid fonksiyon ve kortizol değerinde hiponatremi etyolojisi açısından patoloji saptanmamıştır.

Tartışma

SSRI grubu ilaçlar; özellikle psikiyatri, fizik tedavi ve nöroloji birimlerinde sıkça reçete edilen ilaçlar arasındadır. Günümüzde yaşlı popülasyonunun artması ile ortaya çıkan kronik rahatsızlıklar, çoklu ilaç kullanımı, beslenme yetersizliği gibi faktörlerden dolayı ilaçların farmakokinetiğinin ve farmakodinamiğinin değişkenlik göstereceği ve bu durumun ciddi komplikasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Sıkça görülen ve önemli bir komplikasyon olan hiponatreminin insidansı net olmamakla beraber Livia ve ark.nın antidepresan ilaçlara sekonder gelişen hiponatremik vakaların değerlendirildiği bir çalışmada; SSRI grubu için %0.06-40, venlafaksin için %0.08-71, TCA grubu için %0.005-16.7, mirtazapin için %0-0.004, duloksetin için %11 olduğu gözlemlenmiştir (14). Mevcut antidepresanlar arasında mirtazapine bağlı hiponatremi gelişme riski daha düşük olması sebebiyle vakamızda da hastaya antidepresan olarak mirtazapin reçete edilmiştir. Antidepresanlara sekonder oluşan hiponatremi ilaç tedavisine başlandıktan sonra ilk 3-120 gün (ortalama 13. gün) arasında ortaya çıkmaktadır (19-21). Vakamızda da hastanın tedavisinden bir hafta sonra şikâyetleri üzerine bakılan tetkiklerinde hiponatremi gözlenmemiştir. Vakamızda gözden kaçırılmamalıdır ki, hiponatremiye bağlı olduğu bilinen iştahsızlık, halsizlik, güçsüzlük, uykusuzluk gibi semptomlar, hasta ve yakınları tarafından mevcut depresif duruma bağlanmış olup ancak şuur değişikliği şikâyeti belirince hastaneye başvurulmuştur. Bu sebeple ilaç tedavisine başlandıktan sonraki birkaç hafta içinde kontrole çağırılmalı, özellikle kronik hastalıkları olan ve çok sayıda ilaç kullanan

hastalarda açıklanamayan şikâyetler geliştiğinde ilaç yan etkisi düşünülmesi ve hiponatremi araştırılmalıdır. Turgutalp ve ark. yaşlı ve çok yaşlı kişilerin; oral alımlarının yetersiz olmasının, renin-angiotensin aldosteron sistemini bloke eden ajanlar ve diüretik ilaç almalarının toplumda kazanılmış hiponatremi gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (22). Öte yandan, tiyazid grubu diüretiklerin düşük dozlarda kullanımlarında bile özellikle yaşlılarda gençlere oranla daha sık ve ölümcül seyreden hiponatremi gelişebilmektedir (23-25). Başka bir insidans çalışmasında ise SSRI kullanan 65 yaş ve üstü her 200 kişiden birinde bir yıl içinde hiponatremi gelişme olasılığı olduğu bulunmuştur (26). Tüm bunların sonucunda bu yaş grubunda sodyum ve su dengesinde sapmaların daha yüksek oranda ortaya çıkması öngörülebilir. Bizim vakamızda da görüldüğü gibi hastanın evde yalnız yaşıyor olması, beslenme bozukluğu, elektrolit bozukluğuna yatkınlığı gibi komorbid durumlar hiponatremisinin derinleşmesine doğrudan ya da dolaylı olarak sebep olmuş ve hastanın hem sağlığını hem de yaşam kalitesini ciddi oranda kötüleştirmiştir. Sonuç olarak hiponatremi, SSRI'larla birlikte antidepresan ilaçların potansiyel olarak tehlikeli bir yan etkisidir. Mevcut kanıtlar, SSRI'lar ve venlafaksin ile daha yüksek bir hiponatremi riski olduğunu, özellikle de bu tür risk altındaki hastalarda komplikasyonun farkında olunması ve komplikasyon belirtilerinin artması gerektiğinin altını çizerek spesifik hasta risk faktörleri (örneğin, yaşlılık ve diüretik kullanım) ile kombine edilmesi gerektiğini göstermektedir. Mirtazapin ve TCA için bildirilen riskler diğer gruplara göre daha düşük olması nedeni ile hiponatremisi olan hastalar için alternatif bir tedavi olarak kullanılabilir (14). SSRI tedavisi başlanan hastalarda; tedaviye başlanmadan önce mutlaka eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalı, olası yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006; 119 (1): 30-35.
2. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients. Treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 70-76.
3. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985; 102: 164-168.
4. Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi; Güncel Tanı ve Tedavisi. *Turk Neph Dial Transpl.* 2011; 20 (2): 115-131.
5. Akbaş T, vd. Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü (SSRİ) Kullanan Hastada Hiponatremi. *Turkish journal of internal medicine.* 2007; 7(4): 458-463.
6. Rose BD, Post TW, editors. Regulation of acide-base balance. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* 5th ed New York. McGraw-Hill 2001; 703.
7. Çelik MM, Karakuş A, Yengil E. Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu. *İç Hastalıkları Dergisi.* 2012; 19: 145 -151.
8. Roxanas M, Hibbert E, Field M. Venlafaxine hypo-natraemia: incidence, mechanism and manage-ment. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007; 41(5): 411-418.
9. Jung YE, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49(7): 437-443.
10. Mogi T, Yoshino A, Ikemoto G, Nomura S. Mirtazapine as an alternative for selective-serotonin-reup-take-inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; 66(1): 80.
11. Koelkebeck K, Domschke K, Zwanzger P, Hetzel G, Lang D, Arolt V. A case of non-SIADH-induced hyponatremia in depression after treatment with reboxetine. *World J Biol Psychiatry.* 2009; 10(4Pt2): 609-611.
12. Kate N, Grover S, Kumar S, Modi M. Bupropion-induced hyponatremia. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013; 35(6): 681.e11-12.
13. Safdieh JE, Rudominer R. A case of hyponatremia induced by duloxetine. *J Clin Psychopharma-col.* 2006; 26(6): 675-676.
14. De Picker L, Van Den Eed F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia. a class-by-class review of literature. *Psychosomatics.* 2014; 55(6), 536-547.
15. Doğan O. Antidepresanların neden olduğu hiponatremi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi,* 2015; 16(2): 76.
16. Luckey AE, Parsa CJ. Fluid and electrolytes in the aged. *Arch Surg.* 2003; 138: 1055-1060
17. Kugler JP, Husted T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. *Am Fam Physician.* 2000; 61: 3623-3630.
18. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kid Dis.* 2008; 52(1): 144-1533.

19. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: A review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J.* 1996;155:519-27.
20. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:211-7.
21. Inaguma D, Kitagawa W, Hayashi H, Kanoh T, Kurata K, Kumon S. Three cases of severe hyponatremia under taking selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2000;42:644-8.
22. Turgutalp K, Ozhan O, Oguz EG, Horoz M, Camsari A, Yilmaz A, Kiykim A, Arici M. Clinical features, outcome and cost of hyponatremia associated admission and hospitalization in elderly and very elderly patients: A single-center experience in Turkey. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:265-273.
23. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH, VisserLE. Thiazide-associated hyponatremia: A population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(1):67-72.
24. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, Grossman E. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens.* 2002;16(9):631-635
25. BardakS, TurgutalpK, DemirS, KiykimA. Güncel Gelişmeler Işığında Hiponatremi ve Yönetimi. *Turk Neph Dial Transpl.* 2015; 24 (2): 148-157.
26. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:211-7.

YAZAR KILAVUZU

1. Kapsam ve Amaç

Tıp Fakültesi Klinikleri dergisi, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesinin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır. Mart, Temmuz, Kasım aylarında olmak üzere yılda 3 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Tıp Fakültesi Klinikleri, tıbbın tüm alanlarında, klinik ve temel bilim orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı “çift-kör” hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayımlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Dergi; temel tıp bilimleri ve klinik branşlarda ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan araştırma, özgün çalışma, derleme, olgu bildirimleri yayımlamayı hedeflemektedir.

2. Yayın Değerlendirme Politikası

Dergiye gönderilen yazıların, ulusal ya da uluslararası bir dergide yayımlanmamış, yayına kabul edilmemiş ya da yayın için değerlendirme aşamasında olmaması gerekir. Bu gereklilik bilimsel toplantılarda bildiri olarak sunulmuş ve özeti yayımlanmış yazıları kapsamaz ancak bu durumda bildirinin sunulduğu toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nin uluslararası indekslerde ve veritabanında, İngilizce adı “Medical Faculty Clinics”dir ve kaynaklarda belirtilirken “Med F Clinics” kısaltması ile belirtilmelidir.

Makalelerin formatı “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (www.icjme.org) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise İstanbul Aydın Üniversitesi’ne aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak dergi editörlüğüne göndermelidir. Bu forma dergi web adresinden (<http://www.iautipklinikleri.com>) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayımlanmadığı ve/veya yayımlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Bu aşamadan sonra makaleye yeni yazar eklenemez veya yazar isim sıralamasında değişiklik yapılamaz.

Tıp Fakültesi Klinikleri’nde yayımlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için Helsinki Bildirisi’ne uygun Etik Kurul Onay Raporu gereklidir <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>

Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) yönergesi kapsamında hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından Etik Kurul Onay Raporu almalıdır. Etik Kurul onayı ve “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” alındığı araştırmanın “Gereç ve Yöntem” bölümünde mutlaka (etik onay numarası ile birlikte) belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Değerlendirme sürecinde gerek görülürse editör tarafından Etik Kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir.

Yazılar değerlendirme sürecinde aşırma, yanıltma ve kopya yayın açısından denetlenecek ve etik dışı durumların tespit edilmesi halinde yaptırım uygulanacaktır. Yaptırımlar Committee on Publication Ethics (COPE) kuralları kapsamında belirlenecektir. Bunun yanı sıra, intihali önlemek için yayın öncesinde tüm yazıların intihal araştırma programları ile taraması yapılmaktadır.

3. Makale Başvurusu

Yazarlar makale gönderimlerini derginin online makale kabul sistemi üzerinden yaparlar (<http://www.iautipklinikleri.com>). Bütün başvurularda Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu doldurularak gönderilmelidir. Yazarlar onay formunu doldurarak, makalelerinin telif hakkını Tıp Fakültesi Klinikleri'ne bıraktıklarını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışmasına yol açabilecek mali ya da diğer ilişkilerini açıklamalıdır. Gönderilen yazıda yazışma yapılacak yazar elektronik posta adresi ve yazının tipi (araştırma, derleme, olgu sunumu vs.) belirtilmelidir.

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-araç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yayına kabul edilmeyen yazılar yazarlara geriye yollanmaz.

4. Hakem Değerlendirmesi

Tıp Fakültesi Klinikleri bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör ve editör yardımcıları ile en az iki hakem incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

Hakem belirleme yetkisi tamamen editör ve yayın kuruluna aittir. Hakemler belirlenirken derginin ulusal veya uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda, yurtiçi veya yurtdışından bağımsız hakemler de belirlenebilir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılır.

5. Yazım Kuralları Yazar Sorumluluğu

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm yazarların gönderilen makalede akademik veya bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar(lar) olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- (1) Makaledeki çalışmanın, planlama, fikir, yöntem aşamalarında veya çalışmanın yürütülmesinde görev almalı.
- (2) Makalenin yazım aşamasında herhangi bir düzeyde katkısı olmalıdır.
- (3) Makalenin son halini kabul etmelidir.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır. İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Kısaltmalar

Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Systéme International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

İstatistik Değerlendirme

Makalelerin biyoistatistiksel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Makalelerde p değerleri açık olarak verilmelidir.

Yazım Dili

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü veya Yazım Kılavuzuna uygun yazım (www.tdk.gov.tr) geçerlidir.

İngilizce makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

6. Dergiye Gönderilecek Yazı Türleri ve Özellikleri

Tıp Fakültesi Klinikleri "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315).

Yazılar sayfanın üst kenarından 3cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır. Yazıların formatı şu şekildedir:

1) Makale Başlığı: Makale başlığı metnin içeriğini yansıtmalı, kelimelerin sadece baş harfi büyük olacak şekilde yazılmalı, 14 punto, ortalanmış ve koyu yazılmalı, başlık sonrası 2 satır boşluk konmalı.

2) Türkçe-İngilizce Özet ve Anahtar Kelimeler: Makalenin özeti, konunun amacını, yöntemini ve kapsamını net olarak 150-200 kelime ile ifade edecek şekilde 10 punto olarak yazılmalı.

3) Metin: A4 boyutunda üst kenarından 3 cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır.

4) Kaynaklar ve Dipnotlar: Kaynaklar metin içerisinde cümle sonunda parantez içi numaralandırma yöntemi ile verilmeli ve Kaynaklar bölümünde numaralandırılarak yazılmalıdır.

5) Tablo ve/veya Şekiller: Tabloların numarası ve başlığı bulunmalı, ayrı ayrı sıra sayısı verilerek numaralandırılmalıdır. Tablo numarası kalın, tablo adı ise normal yazılmalıdır.

A. Araştırma Makaleleri

Bu yazılar daha önce yayınlanmamış, özgün araştırma yazıdır.

Araştırma yazıları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce 500 kelimeyi geçmeyecek şekilde

Öz

Türkçe öz biçimi:

- Amaç
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Sonuç

İngilizce özet biçimi:

- Objective
- Materials and methods
- Results
- Conclusion

- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler,
- Giriş,
- Gereç ve Yöntem,
- Bulgular,
- Tartışma,
- Sonuç
- Kaynaklar (en fazla 30 kaynak gösterilebilir.) bölümlerinden oluşmalıdır.

B. Olgu Sunumları

Bir ya da daha fazla olgunun klinik değerlendirme açısından bilimsel önemini belirten yazılardır.

Olgu sunumları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özetler,
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler
- Ana metin (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir),
- Kaynaklar (En fazla 15 kaynak gösterilebilir),
- Tablo/şekil/resim bölümlerinden oluşur.

Olgu sunumlarının özeti bölümlere ayrılmış olmayıp 200 kelimeyle, yazının ana metni de 1500 kelimeyle sınırlıdır.

C. Derleme

Tıp Fakültesi Klinikleri”nde doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanan bilimsel yazılardır. Uzmanlık derneklerinin hazırladıkları ve derlemelerden oluşan sayılarda “Konuk Editör” sistemi vardır.

Derlemeler Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar bölümlerinden oluşur ve yazar sayısı en fazla üç, metin dosyası en fazla 4000, kaynak sayısı da 40 ile sınırlıdır.

D. Editöre Mektup

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılar olup kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap verildiği takdirde, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

E. Kaynaklar

1. Tüm kaynaklar yazı içinde sıralı olarak belirtilmelidir.
 2. Dörtten fazla yazarı olan yazılarda ilk üç isimden sonra “et al.” ibaresi kullanılmalıdır.
 3. Dergi isimleri Index Medicus’da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır.
- Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması Yıl; Cilt: Sayfa(lar).
Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Editör A, Editör B, Editör C, eds. Kitabın adı. Kaçınca baskı olduğu. Yayınlanma yeri: Yayınevi; Yıl. Sayfa(lar).
Örnekler:

Dergi Yazıları

Dergi: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. Brain Res 2008 28;1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

Kitaplar

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.
Kitap: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

Web Örneği

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. Dermatology Online Journal. Available at:<http://dermatology.cdlib.org/131/>.

7. Yazının Yayına Gönderilmesi

Dergiye gönderilecek tüm yazıların gönderilmeden önce yazım kurallarına uygunluğu mutlaka son bir kez kontrol edilmelidir. Yazılar <http://www.iautipklinikleri.com> web sayfasından temin edilebilecek olan “yazar kontrol listesi” tamamlanarak gönderilmelidir. Yazılar, Tıp Fakültesi Klinikleri’ web sayfası üzerinden çevrimiçi olarak veya aşağıda belirtilen elektronik posta adresine konu bölümüne ATK YAZI ibaresi yazılarak gönderilmelidir. Bu yolların dışındaki vasıtalarla gönderilen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır.

Yazışma
Tıp Fakültesi Klinikleri

Editör

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Florya Yerleşkesi (Halit Aydın Yerleşkesi)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38
Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: +90 444 1 428 / 52003

E-posta: info@iautipklinikleri.com

1. Aim and Scope

Medical Faculty Clinics is the official publication of Istanbul Aydin University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 3 times in a year in the months of March, July and November.

Medical Faculty Clinics is an international journal based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Medical Faculty Clinics does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles.

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

2. Evaluation Policy

The submitted articles must not be published or accepted to be published or in the process of evaluation for publication in a national or international journal. This does not include manuscripts that are presented as a proceeding in scientific gatherings and the abstracts of which are published, however in these cases the name, date and place of the gathering must be indicated. In case there are previously published quotes, tables, images etc. in the article, it is required to take the written permissions of the author of the article, publisher and other authors and state it within the article.

The English title of this journal in international indexes and databases is “Medical Faculty Clinics” and it must be cited in references with the following abbreviation “Med F Clinics”.

The submitted articles must be arranged according to the rules of “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications” (www.icjme.org).

The scientific and ethic responsibilities of the manuscripts belong to their respectful authors whereas the copyrights belong to İstanbul Aydin University. The content of the manuscripts and the accuracy of their sources are in the responsibility of their authors. Authors must fill in the approval form regarding the transfer of the publishing rights accordingly (Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form) and submit it to the journal editorship. The related form can be downloaded from the website (<http://www.iautipklinikleri.com>) of the journal. By signing and submitting this form, all the authors warrant that the work they have submitted to the Medical Faculty Clinics is not published and/or being evaluated for publishing, and acknowledge their scientific contribution and responsibilities in the work; new authors cannot be added to the article or the existing order of the author names cannot be changed after this point.

Those experimental, clinical and medication researches that require Ethics Committee Approval require Ethics Committee Approval Report in line with the Helsinki Declaration <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>.

As for the experimental works which include animals, authors must declare that they protect animal rights within the scope of “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) instructions and acquire Ethics Committee Approval Report from their institutions. The Ethics Committee Approval and “Informed Volunteer Consent Form” must be necessarily indicated in the “Materials and Methods” section of the related work (together with ethics approval number). Authors are responsible for the compatibility of the articles with the ethical regulations.

In case considered necessary the editor may request a copy of the Ethics Committee approval from the authors during the evaluation process.

The manuscripts will be checked with respect to plagiarism, distortion and copying and sanctions will be imposed on the confirmation of unethical cases. The sanctions will be determined within the scope of the rules of Committee on Publication Ethics (COPE). In addition, all submitted manuscripts are scanned with plagiarism software before publication in order to prevent plagiarism.

3. Application

Authors must submit their articles to the online article submission system of the journal (<http://www.iautipklinikleri.com>). Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form must be filled and added to each and every submission. Authors must declare transferring the copyrights of their articles to Medical Faculty Clinics, their scientific contribution and responsibilities and their connections (financial or other) that may result in a conflict of interests. The e-mail address of the correspondent author and the type of the manuscript (research, review, case report etc.) must be indicated for the submitted article.

It is required that all the related authors consent in the publication of the manuscript with a collective signature declaring their scientific contribution and responsibilities and that there is no conflict of interests. The names of the institutions, cooperation, medication-material-equipment companies providing partial or full financial or in-kind aids for the researches must be indicated with a footnote. The manuscripts which are rejected for publication, will not be returned to their authors.

4. Referee Evaluation

Medical Faculty Clinics is a periodical that is printed within the frame of independent, unbiased and peer-review referee principles. The editor is entitled to return the manuscripts which do not meet the publication requirements, to its author for further proofreading, edit the manuscript in form or reject manuscripts. The submitted manuscripts are published after the evaluation of the editor and editor assistants together with at least two consultants (referee) and if considered necessary, after being revised by the authors for making requested changes.

The selection of a referee is completely up to the editor and editorial board. Referees may be selected among the names from the national or international editorial board of consultancy of the journal or independent referees may as well be selected locally or internationally upon necessity depending on the subject of the manuscript. For the manuscripts that are accepted for publication, authors agree to accept the revisions of the editor and editor assistants as long as no basic changes are made on the text.

5. Editorial Policies

Author Responsibility

Authors are responsible for the compatibility of their articles with the scientific rules. All the indicated authors must have direct academic or scientific contribution in the submitted article. Author(s) must bear the following qualities;

- (1) contribute in the planning, idea or method processes of the study in the article or have a part in the execution of it.
- (2) have a contribution in the writing of the article in any level.
- (3) approve the final draft of the article.

In case the publication includes direct or indirect commercial connections or has an institution providing material support for the study, authors are required to state clearly whether they are commercially related with any of the used commercial product, medication, company etc. or not to the editor on the page of presentation. If yes, authors must also indicate what kind of commercial relation (consultant, other agreements) they bear.

In case of a possible scientific error and suspicion or allegation of ethics violation, this journal herein reserves its right of submitting the related manuscript to the investigation of the supporting institutions or other authorities. This journal herein accepts the responsibility of properly following the problem, however it does not undertake the authority to investigate or make a decision regarding the errors.

In case of a possible scientific error and suspicion or allegation of ethics violation, this journal herein reserves its right of submitting the related manuscript to the investigation of the supporting institutions or other authorities. This journal herein accepts the responsibility of properly following the problem, however it does not undertake the authority to investigate or make a decision regarding the errors.

Abbreviations

The abbreviations used in the article must be internationally valid and must be openly written in the initial use with demonstrating the abbreviation of the related concept in parenthesis. While using the names of the medicines, the generic names of the medicines must be written in the way they are pronounced in Turkish language. The laboratory measurements must be indicated with the International System (Système International: SI) units.

Statistical Evaluation

Authors are responsible for the compatibility of their articles with bio-statistical rules. All the retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated bio-statistically and indicated with a suitable plan, analysis and reporting. Articles must provide p values clearly.

Language

The publishing languages of the journal are Turkish and English. Articles written in Turkish language must comply with the Turkish Dictionary or Spell Dictionary of Turkish Language Association (www.tdk.gov.tr). English articles and abstracts must be professionally proofread prior to submission in case considered necessary. In addition, our redaction committee makes corrections on the submitted papers with respect to their spelling and grammar without editing their content.

Authors are responsible for the right use of language, grammar and spelling in their articles.

6. Accepted Manuscript Standards

Medical Faculty Clinics publishes manuscripts in Vancouver style (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315). The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

The format of the text are as follows:

1) Title: The title of the article must reflect its content and must be written in bold, 14 point-size and centered with only the initial letters capitalized. The title must be followed by 2 blank lines.

2) Turkish and English Abstracts and Keywords: Expressing the purpose, method and scope of the subject clearly, the abstract of the article must be written in 10 point-size using 150-200 words.

3) Text: The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

4) Bibliography and Footnotes: Using the method of numbering, sources must be given at the end of the related sentence in parenthesis within the text as well as in the Bibliography section.

5) Table and/or Figures: Tables must be separately numbered in order and have a title; the number of the table must be typed in bold whereas the title of the table must be typed in normal style.

The submitted manuscript must include the e-mail address of the correspondent author and indicate the type (research paper, review and case report etc.) of the manuscript.

A. Research Papers

These manuscripts are original research texts that are not published previously.

Research papers consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts (not exceeding 500 words)

Turkish Abstract Style:

- Amaç
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Sonuç

English Abstract Style:

- Objective
- Materials and methods
- Results
- Conclusion

- Turkish and English keywords,
- Introduction
- Material and method
- Findings
- Discussion
- Conclusion
- Bibliography (30 sources at most)

B. Case Reports

These manuscripts are the texts which indicate the scientific importance of one or more cases with respect to clinical evaluation.

Case reports consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,
- Main text (including Introduction, Case Report and Discussion sections)
- Bibliography (15 sources at most)
- Tables/figures/images

The abstract of the case report is not divided into sections and is limited to 200 words, the main text is limited to 1500 words.

C. Reviews

Reviews are the scientific texts that are prepared for Medical Faculty Clinics by authors directly or by those who are invited. "Guest Editor" system is used for the issues which are prepared by expertise associations or the issues that consist of reviews.

The reviews consist of the following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,

The number of authors must not exceed 3, the text itself must not exceed 4000 words and the number of sources are limited to 40.

D. Letter to the Editor

These are the texts that not exceeding 500 words, express the different view, experience and questions of the readers regarding the articles published in the journal in the last one year. The number of sources for these texts are limited to 5 and there is no title and abstract sections. The text must indicate (providing issue number and date) to which article it refers to and have the name, institution and the address of the author at the end. In case the letter is to be answered by the editor or the authors of the related article, the answer will be published in the journal.

E. Bibliography

1. All sources must be indicated within the text in the right order.
2. For the manuscripts which have more than four authors, "et al." expression must be used following the first three names of the authors.
3. The name of the journals must be abbreviated as used in Index Medicus.

Journal: Author A, Author B, Author C. Article Title. Abbreviation of Journal Title Year; Volume: Page(s).

Book: Author A, Author B, Author C. Section Title. In: Editor A, Editor B, Editor C, eds. Book Title. Edition Number. Publication Place: Publication House; Year. Page(s).

Examples:

Journals

Journal: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. *Brain Res* 2008 28; 1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

Books

Section from a book: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Book: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. *Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

Online Sources

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. *Dermatology Online Journal*. Available at: <http://dermatology.cdlib.org/131/>.

7. Submission of the Manuscripts

Authors must assuredly check the compatibility of their manuscripts with the editorial guidelines one last time before submitting them to the journal. The manuscripts must be submitted by filling the “author control list” form that can be obtained from the following web page: <http://www.iautiplinikleri.com>. The manuscripts can be submitted online to the official webpage of Medical Faculty Clinics or via the e-mail provided below with the subject “ATK YAZI”. Manuscripts that are delivered by any other means than the above indicated will not be taken into consideration.

Correspondence Medical Faculty Clinics

Editor

Dr. Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

Istanbul Aydın University, Faculty of Medicine, Florya Campus (Halit Aydın Campus)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38

Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

Telephone: +90 444 1 428 / 52003

E-mail: info@iautiplinikleri.com



Her türlü bilgiye ihtiyaç duyduğunuzda bilgi merkezi **7/24** kapıları sizlere açık!

"Aydınlık bir geleceğe"

www.aydin.edu.tr