



Hypericum perforatum (Fotoğraf: Dr. Ecz. Ezgi Ersoy, 2019)



Panax ginseng C. A. Meyer (Fotoğraf: Kemal Onur Özman, Doğa Dergisi, 2017)



Curcuma longa (Fotoğraf: Ebru Kuruldak, Bitirme Projesi, 2019)

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Does Radiotherapy Augment Natural Killer Cell Function in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia?

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisinde Radyoterapi Doğal Öldürücü Hücre Fonksiyonlarını Artırır mı?

Koroner Arter Hastalığı Şiddeti ve Trombosit Agregasyonu Coronary Artery Disease Severity and Platelet Aggregation

Hemşirelik Öğrencileri İçin Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer Tehlikeler Bilgi, Tutum ve Öz Yeterlilik Ölçeklerinin Geliştirilmesi

Assessing Nursing Students' Knowledge Levels, Attitudes, and Self-Efficacy regarding Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Threats and Dangers using Newly Developed Tools

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

Candida glabrata: Laboratuvar Tanısı ve Mikrobiyolojik Özellikleri, Epidemiyolojisi, Virulans Faktörleri ve Klinik Hastalıkları

Candida glabrata: Laboratory Diagnosis and Microbiological Characteristics, Epidemiology, Virulence Factors and Clinical Diseases

Halk Sağlığı İçin Ciddi Bir Tehdit: Sosyal Medyada Tıbbi Bitki Reklamları Sosyal Medyada Tıbbi Bitkiler

A Serious Threat to Public Health: Medicinal Plant Publicities in Social Media Medicinal Plants in Social Media

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Stability Evaluation of Orthodontic Treatment of a Severe Open Bite Problem for an Adult by Maxillary Molar Intrusion Using Zygomatic Mini-Plates and Premolar Extractions: A 5 Year Follow Up Results

Zygoma Mini Plak Kullanılarak Maksiller Molar İntrüzyonu ve Küçük Azı Çekimi Yoluyla Şiddetli Açık Kapanışın Ortodontik Tedavisinin Stabilite Değerlendirmesi: 5 Yıllık Takip Sonuçları



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

e-ISSN:2651-4060

JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Şubat / February 2021
Cilt / Volume 4
Sayı / Issue 1



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ
JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Şubat/February 2021, Cilt/Volume 4, Sayı/Issue 1

e-ISSN:2651-4060

Sahibi / Sorumlu Müdür

Ownership / Director

Zeynep Karakaş

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Director of Istanbul University Institute of Health Sciences

Baş Editör / Editor in Chief

Zeynep Karakaş

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Ümmühan İsoğlu Alkaç

Volkan Arısan

Ayşe Evrim Bayrak

Meryem Sedef Erdal

İlhan İlkılıç

Kıvanç Bektaş Kayhan

Müge Sayitoğlu

Bilimsel Sekreteryası / Scientific Secretariat

Yasin Yılmaz

Aslı Gürbüz

İstatistik Danışmanı / Statistics Editor

Eray Yurtseven

Dil Editörleri / Language Editors

Alan James Newson, İstanbul, Türkiye

Elizabeth Mary Earl, İstanbul, Türkiye

Editöryal Ofis / Editorial Office

Birgül Taştemir

Safiye Özkan Sarılı

Yazışma Adresi / Correspondence Address

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Bozdoğan Kemerli Cad. No: 4 Vezneciler Hamamı Sk.

Vezneciler, Fatih 34126 İSTANBUL

Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00 (14131)

Faks / Fax: +90 (212) 414 30 16

E-mail: sabiad@istanbul.edu.tr

<https://dergipark.org.tr/sabiad>

Yayıncı / Publisher

İstanbul Üniversitesi Yayınevi / Istanbul University Press

İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt,

Fatih / İstanbul, Türkiye

Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00

Editör Kurulu/Editorial Board

Alper Baran, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Mustafa Demir, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Tamer Demiralp, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Günnur Deniz, İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Melek Nihal Esin, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Ahmet Gül, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye

Godoberto Guevara-Rojas, University of Applied Sciences, Viyana, Avusturya

Christine Hauskeller, Exeter Üniversitesi, Sosyoloji ve Felsefe Bölümü, Exeter, İngiltere

Amid Ismail, Temple University, School of Dentistry, Philadelphia, ABD

Alev Akdoğan Kaymaz, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul/Türkiye

Ahmet Kizir, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Eitan Mijiritsky, Tel Aviv Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Tel Aviv, İsrail

Fuat Oduncu, Münih Ludwig Maximilian Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Münih, Almanya

Vedat Onar, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Özen Doğan Onur, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Sacide Pehlivan, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye

Hans-Martin Sass, Georgetown University, GU The Kennedy Institute of Ethics, Washington, ABD – Bochum Almanya

Emine Akalın Uruşak, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

T. Mesud Yelbuz, King Abdulaziz Cardiac Center, Riyad, S. Arabistan

Eray Yurtseven, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Eda Yılmaz Alarçın, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Fatemah Bahadori, Bezmialem Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.

Papers and the opinions in the Journal are the responsibility of the authors.

Şubat, Haziran ve Ekim aylarında, yılda üç sayı olarak yayınlanan hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.
This is a scholarly, peer-reviewed, open-access journal published three times a year in February, June and October.

Yayın türü / Publication Type: Yaygın süreli / Periodical

Editörden

İstanbul Üniversitesi süreli yayınlarından biri olan Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi üç araştırma, iki derleme ve bir olgu sunumu içeren Şubat sayısıyla yoluna devam ediyor.

Kanser tedavisinde immun sistemin rolü önem kazanmış ve immünoterapiler giderek artan sıklıkta kullanılmakta iken radyoterapi ve kemoterapinin Doğal Öldürücü(NK) hücreler üzerine etkileri dikkate değer görünüyor. Uzunhan ve ark. çalışmalarında, Radyoterapinin NK hücre fonksiyonlarını arttırıcı etkisine dikkati çekmişler. Ayaz ve ark. ise, koroner kalp hastalığı ile trombosit agregasyonu arasında olası ilişkiyi değerlendirmek için tıkalı damar sayısı ile trombosit agregasyonu ilişkisine bakmışlardır. Huyar ve ark. ise hemşirelik öğrencilerinin kimyasal, biyolojik, radyolojik, nükleer (KBRN) tehdit ve tehlikeler hakkında bilgi düzeylerini, tutumlarını ve öz yeterliliklerini belirlemeye ve testlerin, ölçme araçlarının geçerlilik ve güvenilirliklerini değerlendirmeye yönelik bir çalışma yapmışlardır.

Dergimizde ayrıca direnç sorunu nedeniyle önemi giderek artan 'Candida glabrata' ve Halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturan 'Sosyal medyada Tıbbi bitkiler' konularında derlemeler ve 'Şiddetli Açık Kapanışın Ortodontik Tedavisinin 5 Yıllık Takip Sonucu' nun verildiği bir olgu sunumu da yer almaktadır.

İyi okumalar,

Haziran sayımız için sağlık bilimlerinin her alanından yayınlarınızı bekliyoruz.

Sevgi ve saygılarımızla.

Prof.Dr. Zeynep Karakaş

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi Editörü



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- Does Radiotherapy Augment Natural Killer Cell Function in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia?..... 1**
Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisinde Radyoterapi Doğal Öldürücü Hücre Fonksiyonlarını Artırır Mı?
Tuğçe Aksu Uzunhan, Zeynep Karakaş, Serap Erdem Kuruca, Muzaffer Beyza Ozansoy, Sabriye Karadenizli Taşkın, Nilgün Akdeniz, Belkıs Atasever Arslan, Günnur Deniz
- Koroner Arter Hastalığı Şiddeti ve Trombosit Agregasyonu..... 13**
Coronary Artery Disease Severity and Platelet Aggregation
Gülşel Ayaz, Bilgehan Karadağ, Mehmet Güven, Gönül Kanigür, Ahmet Dirican, Barış İlerigelen, Turgut Ulutin
- Hemşirelik Öğrencileri İçin Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer Tehlikeler Bilgi, Tutum ve Öz Yeterlilik Ölçeklerinin Geliştirilmesi20**
Assessing Nursing Students' Knowledge Levels, Attitudes, and Self-Efficacy regarding Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Threats and Dangers using Newly Developed Tools
Derya Aslan Huyar, Melek Nihal Esin

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

- Candida glabrata*: Laboratuvar Tanısı ve Mikrobiyolojik Özellikleri, Epidemiyolojisi, Virulans Faktörleri ve Klinik Hastalıkları 31**
Candida glabrata: Laboratory Diagnosis and Microbiological Characteristics, Epidemiology, Virulence Factors and Clinical Diseases
Şafak Ceren Uçak, Dilek Şatana
- Halk Sağlığı İçin Ciddi Bir Tehdit: Sosyal Medyada Tıbbi Bitki Reklamları Sosyal Medyada Tıbbi Bitkiler40**
A Serious Threat to Public Health: Medicinal Plant Publicities in Social Media Medicinal Plants in Social Media
İmran Altıokka, Afife Mat



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Stability Evaluation of Orthodontic Treatment of a Severe Open Bite Problem for an Adult by Maxillary Molar Intrusion Using Zygomatic Mini-Plates and Premolar Extractions: A 5 Year Follow Up Results.....	49
<i>Zygoma Mini Plak Kullanılarak Maksiller Molar İntrüzyonu ve Küçük Azı Çekimi Yoluyla Şiddetli Açık Kapanışın Ortodontik Tedavisinin Stabilité Değerlendirmesi: 5 Yıllık Takip Sonuçları</i>	
Necati Türkmen, Gülnaz Marşan	

Does Radiotherapy Augment Natural Killer Cell Function in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia?

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisinde Radyoterapi Doğal Öldürücü Hücre Fonksiyonlarını Artırır Mı?

Tuğçe Aksu Uzunhan¹ , Zeynep Karakaş² , Serap Erdem Kuruca³ , Muzaffer Beyza Ozansoy⁴ , Sabriye Karadenizli Taşkun⁵ , Nilgün Akdeniz⁶ , Belkıs Ataserver Arslan⁷ , Günnur Deniz⁸ 

¹ Prof Dr Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Division of Pediatric Neurology, Istanbul, Turkey

² Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Istanbul, Turkey

³ Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

⁴ Istanbul Aydın University, School of Medicine, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

⁵ Kocaeli University, Institute of Health Sciences Department of Physiology, Kocaeli, Turkey

⁶ Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Immunology, Istanbul, Turkey

⁷ Uskudar University, Department of Molecular Biology and Genetics, Istanbul, Turkey,

⁸ University of Illinois at Chicago, College of Medicine, Department of Anatomy and Cell Biology, Chicago, CA

⁸ Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Immunology, Istanbul, Turkey

ORCID: T.A.U. 0000-0003-0596-2690;

Z.K. 0000-0002-8835-3235;

S.E.K. 0000-0001-7878-9994;

M.B.O. 0000-0003-4228-4577;

S.K.T. 0000-0002-1402-0163;

N.A. 0000-0002-6208-3193;

B.A.A. 0000-0001-5827-8484;

G.D. 0000-0002-0721-6213

Corresponding author/Sorumlu yazar:

Tuğçe Aksu Uzunhan,

Prof Dr Cemil Taşcıoğlu City Hospital, Division of

Pediatric Neurology, Istanbul, Turkey

E-mail: tuğceuzunhan@yahoo.com

Submitted/Geliş tarihi: 21.12.2020

First Revision Received/İlk revizyon: 04.01.2021

Last Revision Received/Son Revizyon: 09.01.2021

Accepted/Kabul Tarihi: 20.01.2021

Citation/Atf: Aksu Uzunhan T, Karakas Z, Erdem Kuruca S, Ozansoy MB, Karadenizli Taskin S, Akdeniz N, et al. Does radiotherapy augment natural killer cell function in pediatric acute lymphoblastic leukemia?. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(1): 1-12.

<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-842449>

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate changes in natural killer (NK) cell proportion, NK cell activity, and cytokine levels in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) during and after therapy.

Materials and Methods: The study group included 33 ALL patients and the control group consisted of 11 healthy children. The ALL patients were divided into three groups, those who had completed protocol M, receiving maintenance chemotherapy, and whose chemotherapy was discontinued. NK cell cytotoxicity was evaluated at different effector to target (E:T) cell ratios and in lytic units (LU). Expression of CD56, CD3, NKp46, CD2, CD94, NKG2D, and CD16 molecules and levels of the interferon gamma (IFN- γ) and interleukin-15 (IL-15) were measured. **Results:** NK cell activity at an E:T ratio of 1:1 was higher in patients receiving maintenance chemotherapy compared to the other groups ($p<0.05$), but there was no difference between the groups in LU ($p>0.05$). The ratio of CD16+CD56+ cells was smaller in the maintenance chemotherapy group compared to controls ($p<0.05$). Patients who underwent prophylactic cranial irradiation showed significantly higher NK cytotoxicity at 1:1 E:T ratio compared to those who did not ($p<0.05$). Eighty-three percent of patients in the maintenance chemotherapy group underwent prophylactic cranial irradiation. The IFN- γ levels were significantly lower in the maintenance chemotherapy and discontinued treatment groups compared to the control group ($p<0.05$).

Conclusion: In children with ALL, chemotherapy reduces the NK cell population and IFN- γ levels. The increase in NK cell activity in patients receiving maintenance chemotherapy may be associated with prophylactic cranial radiotherapy.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, children, interferon, natural killer cells

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocuklarda tedavi sırasında ve sonrasında doğal öldürücü (NK) hücre oranı, NK hücre aktivitesi ve sitokin düzeylerindeki değişiklikleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubu 33 ALL hastasını ve kontrol grubu 11 sağlıklı çocuktan oluştu. ALL hastaları, M protokolünü tamamlayan, idame kemoterapisi alan ve kemoterapisi kesilen olmak üzere üç gruba ayrıldı. NK hücre sitotoksitesi, farklı efektör-hedef (E:H) hücre oranlarında ve litik birimlerde (LU) değerlendirildi. CD56, CD3, NKp46, CD2, CD94, NKG2D ve CD16 moleküllerinin ekspresyonu ve interferon gamma (IFN- γ) ve interleukin-15 (IL-15) seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: 1:1 E:H oranında NK hücre aktivitesi idame kemoterapisi alan hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek ($p<0.05$), ancak litik birimler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). CD16+CD56+ hücrelerin oranı, kontrollere göre idame kemoterapi grubunda daha düşük ($p<0.05$), profilaktik kranial radyoterapi uygulanan hastaların 1:1 E:H oranında NK sitotoksitesi ise almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$). İdame kemoterapi grubundaki hastaların %83'üne profilaktik kranial ışınlama uygulandı. IFN- γ seviyeleri kontrol grubuna göre idame kemoterapi ve tedavi kesilen gruplarda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: ALL'li çocuklarda kemoterapi NK hücre sayısını ve IFN- γ düzeylerini azaltır. İdame kemoterapisi alan hastalarda NK hücre aktivitesindeki artış profilaktik kranial radyoterapi ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, çocuk, interferon, doğal öldürücü hücreler

INTRODUCTION

Natural killer (NK) cells are components of the innate immune system that do not express CD3 or T-cell receptors and are specialised in killing stressed cells (virus-infected, tumour cells) lacking MHC I antigen by secreting cytotoxins (perforins and granzymes) (1). As their importance became clearer, the functions of NK cells in various types of cancer has been evaluated both qualitatively and quantitatively (2–4). Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common type of cancer in children, accounting for 30–35% of all childhood cancers (5). In patients with ALL, the initiation of intensive combined chemotherapy causes a profound impairment of immune functions (6,7). Perkins et al. evaluated immune function in 20 children with acute leukemia at the end of treatment and 6 months after treatment and observed varying degrees of immune dysfunction, including reduced or completely absent NK cell function (8). Another study showed that NK activity and IFN- γ levels were lower compared to control subjects in 42 children with ALL during maintenance chemotherapy (9). Because NK cells play a key role in many immune events, this impact on the NK cell population may make the battle against both infection and cancer more difficult in children with ALL, whose life expectancy has increased over the past 20–30 years. Information on NK cell function during the various stages of treatment in children suffering from ALL may help to improve the immune function in patients under treatment or whose treatment has been discontinued, and thereby increase survival (10,11). Therefore, the aim of this study was to investigate changes in NK cell numbers, NK cell activity, and cytokine levels in pediatric ALL patients during and after chemotherapy.

METHODS

Subjects

The study group included 33 ALL patients being followed in the Hematology and Oncology Unit of the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. The patients' sex, birth date, age, age at diagnosis, risk group, maintenance

therapy initiation date, duration of maintenance chemotherapy, date of treatment cessation, treatment-free period, ALL immunophenotype, and chromosomal anomalies were recorded. The control group consisted of 11 healthy children with no medical problems. This study was approved by the Local Ethical Committee of Istanbul University, the Istanbul Faculty of Medicine, in compliance with the Helsinki declaration and written informed consents were taken from all patients subsequent to their enrolment. Part of this study has been published in *Journal of Child* in 2011 (12). The project has been supported by İstanbul University Scientific Research Projects (Project no T-889/02062006).

Heparinized peripheral blood samples were collected from each patient and control subjects. The ALL patients were separated into three groups, those who had completed protocol M, those who were receiving maintenance chemotherapy, and those whose chemotherapy had been discontinued. Patients in the first two groups were under treatment with the BFM TRALL 2000 protocol (13). The patients were treated with chemotherapy protocols appropriate for their risk groups. Protocol I phase 1 included prednisolone, vincristine, daunorubicin, L-asparaginase, and intrathecal (IT) methotrexate (MTX). Protocol I phase 2 included cyclophosphamide, cytosine arabinoside (ARA-C), oral 6-mercaptopurine (MP), and IT MTX. Protocol M consisted of 4 MTX infusions of 5 g/m², oral 6-MP, and IT methotrexate. High-risk (HR) patients received 6 HR blocks. The first HR block included high-dose ARA-C, high-dose MTX, dexamethasone, cyclophosphamide, L-asparaginase, IT MTX, ARA-C, and prednisolone. Protocol II consisted of dexamethasone, vincristine, doxorubicin, L-asparaginase, cyclophosphamide, ARA-C, oral thioguanine, and IT MTX. Prophylactic cranial irradiation was performed after protocol II, immediately before maintenance chemotherapy. Oral 6-MP (50 mg/m²/day) and oral MTX (20 mg/m²/week) were administered as maintenance therapy. The total duration of treatment in the standard-risk group was 36 months from the beginning of treatment for males and 24 months for the others. Patients whose treatment was

discontinued had been treated with CCG-1891 (14). In this protocol, the standard-risk group was defined as a leukocyte count of $<50000/\text{mm}^3$ and <10 years of age for these patients. The high-risk group included patients with leukocyte counts $>50000/\text{mm}^3$ or >10 years of age. Criteria for the high-risk group also included the unfavourable prognostic indicators t(4;11) and t(9;22). Prophylactic radiotherapy was performed on all patients immediately before maintenance chemotherapy for appropriate indications and at appropriate doses (14).

Cell Preparation

Blood samples from each study subject were collected to heparin-coated blood collection tubes (BD Bioscience, San Jose, CA) and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated with Ficoll-Hypaque (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO) density gradient centrifugation. The cells were washed two times with IMDM medium and prepared at a concentration of 5×10^5 cells/ml. The viability of cells was assessed using the trypan blue exclusion method (15). Medium was supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum (FCS), penicillin (100 U/ml), streptomycin (100 mg/ml) and gentamicin (50 mg/ml).

Immunophenotyping

Heparinized peripheral blood samples from all donors were processed using whole blood lysis method to measure total NK cells. PBMC cells ($2 \times 10^5/\text{mL}$) were stained with anti-human CD56-FITC/CD16-PE, anti-human CD2-FITC, anti-human CD3-APC Cy7, anti-human CD94-PE, anti-human NK-G2D-APC and anti-human-NKp46-APC and isotype controls were followed by FITC- and PE-conjugated isotype-matched mAbs (all obtained from Becton Dickinson, San Jose, USA). Following surface staining, erythrocytes were lysed with FACS Lysing Solution (BD Biosciences, San Jose, CA), cells were washed and resuspended in 2% paraformaldehyde prior to flow acquisition and analysed with BD FACSCalibur running CellQuest Software (BD Bioscience, San Jose, CA) (Figure 1).

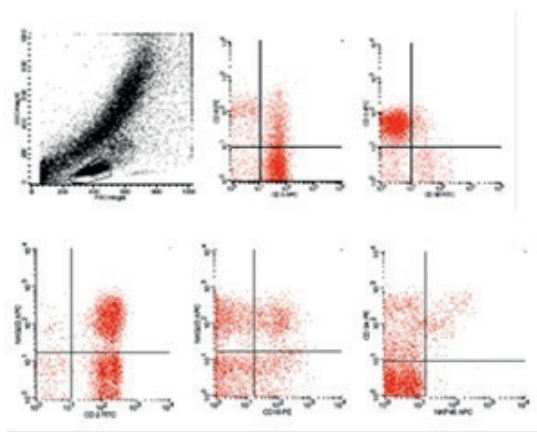


Figure 1. Flow cytometry image from a patient with acute lymphoblastic leukemia.

Cytotoxicity assay

Human erythroleukemia cells, K562, were used as target cells. PBMCs were used as the source of NK effector cells. Target cells were prepared at 5×10^5 cells/ml and seeded in different ratios in 96-well U-bottom culture plates. The effector cells (E) were added to give effector/target (E/T) ratios of 1:1, 5:1, 10:1, 25:1 and 50:1. In addition, E and T cells were incubated alone in the same conditions at a final volume of 100 μl (16). Cells were incubated for 24 h at 37°C under 5% CO_2 before measuring the degree of cell killing using MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) (Sigma, M-5655) assay (17). After incubation, the plate was loaded with 10 μl of freshly prepared and filtered MTT (5 mg/ml in PBS) and incubated for a further 3 h. Sodium dodecyl sulfate (SDS) was added to each well in order to dissolve the formazan crystals formed by reduction of MTT by living cells. The absorbance was read at 540 nm using a microplate reader and the results were expressed as follows to yield a percentage.

$$\% \text{NK cytotoxicity} = (1 - [(\text{NK} + \text{K562avg}) - (\text{NKavg})] / \text{K562avg}) \times 100$$

Calculation of lytic units (LU)

NK cytotoxicity results were also expressed as a single value by converting to lytic unit (LU). One LU was defined as the number of effector cells required to induce lysis in 50% of the target cells. These numbers were also divided by the 100% NK cell count (10^5) (18).

Cytokine Measurement

IFN- γ and IL-15 concentrations were analysed in plasma samples of subjects using a commercially available (Biotek Instruments, Vermont, USA) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), according to the manufacturer's manual, as previously described (19). Standards and samples were incubated with an antibody-coated 96-well micro litre plate. An enzyme-linked polyclonal antibody specific for the cytokines was then added after washing. The intensity of the colour was measured in a Biotek Instruments microplate reader at 490 nm. Plasma collected prior to the assay was accepted as the cytokine level of unstimulated cells, while the supernatant of K562-stimulated cells at a 50:1 E:T ratio was accepted as the cytokine level after the assay.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS 14.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). One-way ANOVA was used for comparison of receptor expressions, cytokine levels and NK activity between patients and control subjects. $p < 0.05$ was accepted as the statistically significance level.

RESULTS

Group characteristics

Six of the patients had completed protocol M (33% females, 66% males) and their mean age was 7.31 ± 4.45 years. Twelve patients (17% females, 83% males) with a mean age of 10.14 ± 4.08 years were receiving maintenance chemotherapy. There were 15 patients whose chemotherapy had been discontinued (40% females, 60% males; mean age 13.09 ± 4.32 years). Of the 11 healthy patients in the control group, 36% were female, 64% were male, and the mean age was 8.56 ± 3.92 years. The mean age was significantly higher in the discontinued treatment group compared to the other groups ($p < 0.05$). Age at diagnosis for the patient groups was 7.07 ± 4.45 , 8.33 ± 4.39 , and 6.56 ± 3.92 years, respectively. Comparisons of the patients' immunophenotypes, risk groups, chromosomal anomalies, maintenance chemotherapy durations, and treatment-free durations are shown in Table 1.

Evaluation of NK activity

NK activity was evaluated based on E:T ratios of 1:1, 10:1, 20:1, 30:1, 50:1 (Figure 2). The mean results of the NK cytotoxicity test at a ratio of 1:1 were $20.35 \pm 3.61\%$ in patients who had completed protocol M, $48.22 \pm 10.78\%$ in patients receiving maintenance chemotherapy, $24.34 \pm 16.49\%$ in patients who finished treatment, and $20.61 \pm 10.98\%$ in the control group. NK cytotoxicity at 1:1 E:T ratio was significantly higher in ALL patients receiving maintenance chemotherapy compared to the other groups ($p < 0.05$) (Figure 2). There was no significant difference between the groups at E:T ratios of 10:1, 20:1, 30:1, or 50:1 ($p > 0.05$).

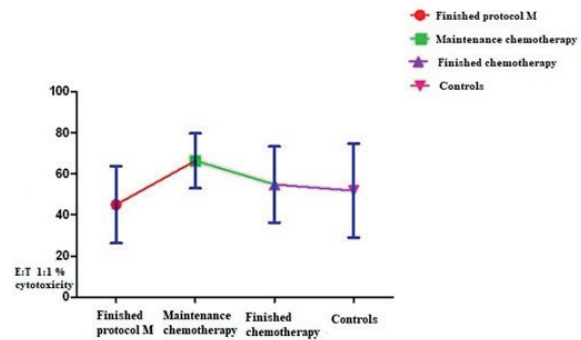


Figure 2. Natural killer cell cytotoxic activity based on groups with standard deviation values at effector to target cell (E:T) ratio of 1:1.

When NK activity was determined in lytic units (LU), mean values were $1.38 \pm 0.41\%$ in patients who had completed protocol M, $1.77 \pm 0.64\%$ in those receiving maintenance chemotherapy, $1.64 \pm 0.30\%$ in those who had finished treatment, and $1.55 \pm 0.22\%$ in the control group ($p > 0.05$). The mean and standard deviation values from the NK cytotoxicity assay at different E:T ratios in the study groups are presented in Table 2.

NK cell receptor levels

In terms of receptor expression, the mean proportion of CD16⁺CD56⁺ cells, which represents the NK cell population, was $4.04 \pm 2.64\%$ in patients who completed protocol M, $4.00 \pm 2.04\%$ in those receiving maintenance chemotherapy, $6.77 \pm 4.01\%$ in patients who finished treatment, and $9.75 \pm 6.80\%$ in controls.

Table 1. Characteristics of the patient groups.

	Completed protocol M n=6	Maintenance chemotherapy n=12	Treatment discontinued n=15	Control group n=11
Sex				
Female, n (%)	2 (33%)	2 (17%)	6 (40%)	4 (36%)
Male, n (%)	4 (67%)	10 (83%)	9 (60%)	7 (63.7%)
Age (years)				
Mean±SD	7.31±4.45	10.14±4.08	13.09±4.32	8.56±3.92
Minimum	2.67	2.83	6.42	2
Maximum	12.25	16.58	19.17	13.75
Age at diagnosis (years)	7.07±4.45	8.33±4.39	6.56±3.92	-
Immunophenotype				
B cell	5 (83%)	5 (42%)	12 (80%)	-
T cell	1 (17%)	7 (58%)	3 (20%)	-
Risk group				
Standard	3 (50%)	2 (17%)	7 (47%)	-
Intermediate	3 (50%)	4 (33%)	-	-
High	-	6 (50%)	8 (53%)	-
Chromosomal anomaly				
t(4;11)	-	1 (8%)	-	-
Duration of maintenance chemotherapy (years)				
Mean±SD	-	1.2±0.9	-	-
Minimum	-	0.08	-	-
Maximum	-	2.75	-	-
Prophylactic cranial irradiation	-	10 (83%)	8 (53%)	-
Treatment-free period (years)				
Mean±SD	-	-	3.5±3.6	-

Table 2. Mean and standard deviation values from the natural killer cell cytotoxicity assay at different effector to target cell ratios by group.

E:T ratio	Completed protocol M n=6	Maintenance chemotherapy n=12	Treatment discontinued n=15	Control n=11	P
1:1 (%)	20.35±3.61	48.22±10.78	24.34±16.49	20.61±10.98	Maintenance CT vs. Protocol M, no treatment, controls: <0.05 Other comparisons: >0.05
10:1 (%)	37.13±14.41	63.43±20.01	51.62±20.55	40.61±14.85	>0.05
20:1 (%)	42.04±15.73	61.54±18.37	62.67±25.03	50.57±15.86	>0.05
30:1 (%)	56.05±16.12	76.81±17.54	63.98±29.38	69.61±13.33	>0.05
50:1 (%)	69.51±20.48	81.73±20.81	71.49±33.81	77.66±10.73	>0.05
LU ₅₀ /10 ⁵	1.38±0.41	1.77±0.64	1.64±0.30	1.55±0.22	>0.05

E:T: Effector:Target cell; Maintenance CT: Patients receiving maintenance chemotherapy; Protocol M: Patients who completed protocol M; No treatment: Patients whose treatment was discontinued

The proportion was significantly lower in the maintenance chemotherapy group compared to the control group (p<0.05), while the difference between the protocol M and control groups was of borderline significance (p=0.06).

The mean proportions of CD16⁺NKG2D⁺ cells were 9.40±3.39% in the protocol M group, 7.23±2.48% in the maintenance chemotherapy group, 9.53±3.83%

in the discontinued treatment group, and 12.94±6.33% in the control group. This value was significantly lower in the maintenance chemotherapy group compared to controls (p<0.05).

Mean proportions of CD95⁺NKp46⁺ cells were 2.97±1.41% in the protocol M group, 2.46±1.41% in the maintenance chemotherapy group, 5.34±4.13% in the discontinued treatment group, and 6.49±2.31% in

the control group. This value was significantly lower in the protocol M group compared to controls ($p<0.05$).

Mean proportions of CD56⁺CD94⁺ cells were $4.38\pm 2.49\%$ in the protocol M group, $5.47\pm 2.78\%$ in the maintenance chemotherapy group, $6.11\pm 3.18\%$ in the discontinued chemotherapy group, and $9.59\pm 5.14\%$ in the control group. The proportion was significantly lower in patients who had completed protocol M compared to controls ($p<0.05$), whereas the difference between those who had finished treatment and the controls was at the boundary of significance ($p=0.05$) (Table 3).

Comparison of patients based on prophylactic cranial irradiation

CD16⁺CD56⁺ cell ratio and NK cytotoxicity at an E:T ratio of 1:1 were compared between patients who did and did not undergo prophylactic cranial irradiation. NK cytotoxicity was significantly higher in those who received prophylactic cranial irradiation than in those who did not ($p<0.05$) (Table 4). There was no significant difference in the ratio of CD16⁺CD56⁺ cells (NK cell count).

Comparison of groups based on prophylactic cranial irradiation

NK cell counts and activity in the maintenance chemotherapy and discontinued treatment groups were compared based on history of prophylactic cranial irradiation. Eighty-three percent of patients in the maintenance chemotherapy group had undergone prophylactic cranial irradiation. There was no significant difference between those who did and did not receive prophylactic cranial irradiation in terms of NK activity expressed in LU. The mean proportion of CD16⁺/CD56⁺ cells was $3.80\pm 2.15\%$ in patients who had received prophylactic cranial irradiation $5\pm 1.41\%$ in those who had not ($p>0.05$). Fifty-three percent of patients who had finished treatment had received prophylactic cranial irradiation. Cytotoxic activity at a 1:1 E:T ratio was higher among those who had received prophylactic cranial irradiation compared to those who had not, but the difference was not significant. The mean LU value was 1.49 ± 0.24 in the prophylactic cranial irradiation group

and 1.75 ± 0.31 in the group without prophylactic cranial irradiation. In the discontinued treatment group, the mean proportion of CD16⁺CD56⁺ cells was $5.81\pm 3.98\%$ for those who had received prophylactic cranial irradiation and $8.05\pm 4.01\%$ for those who had not received prophylactic cranial irradiation, but the difference was not significant (Table 5).

Comparison of patients based on risk group

Within-group comparisons of NK cell ratio and activity were made based on the patients' risk groups. Fifty percent of patients in the protocol M group were at standard risk and the rest were in the intermediate-risk group. The mean LU value of the standard-risk group was 1.51 ± 0.49 and the mean proportion of CD16⁺CD56⁺ cells was $4.48\pm 3.31\%$. Of the patients receiving maintenance chemotherapy, 16% were in the standard-risk group, 34% were in the intermediate-risk group, and 50% were in the high-risk group. The CD16⁺CD56⁺ NK cell population was larger in the standard-risk group compared to the high-risk group, but the difference was not significant. Forty-seven percent of the patients whose treatment was discontinued were in the standard-risk group and 53% were in the high-risk group. Mean LU value was 1.75 ± 0.31 in the standard-risk group and the mean CD16⁺CD56⁺ cell ratio was $8.05\pm 4.01\%$.

Comparison of patients based on length of treatment-free period

NK cell ratio and activity were compared between patients whose treatment was discontinued ≤ 1 year earlier and >1 year earlier. The mean NK activity at an E:T ratio of 1:1 was $22.36\pm 15.87\%$ in patients who were treatment-free for ≤ 1 year and $26.32\pm 18.35\%$ for those who were treatment-free for >1 year. CD16⁺CD56⁺ cell ratios in these groups were $5.05\pm 3.58\%$ and $8.06\pm 4.02\%$, respectively. There was no significant difference between the groups.

Comparison of groups based on immunophenotypes

NK activity and LU at E:T 1:1 and NK ratio were compared within the groups based on immunopheno-

Table 3. Receptor expression by group.

Receptors (%)	Protocol M	Maintenance CT	Treatment discontinued	Controls	p
CD3 ⁻ CD16 ⁺	17.00±2.94	18.78±6.81	16.78±4.95	19.57±5.62	>0.05
CD3 ⁻ CD56 ⁺	7.25±4.27	10.11±6.03	11.09±5.96	14.29±8.71	>0.05
CD3 ⁺ CD16 ⁺	12.49±6.69	11.25±5.94	9.57±5.36	7.32±2.74	>0.05
CD3 ⁺ CD56 ⁺	3.55±1.63	5.24±4.51	3.31±1.20	2.78±1.99	>0.05
CD16 ⁺ CD56 ⁺	4.04±2.64	4.00±2.04	6.77±4.01	9.75±6.80	>0.05 Protocol M vs. controls: p=0.06 Maintenance CT vs. controls: p<0.05
CD16 ⁺ NKG2D ⁺	9.40±3.39	7.23±2.48	9.53±3.83	12.94±6.33	>0.05 Maintenance CT vs. controls: p<0.05
CD2 ⁺ NKG2D ⁺	50.88±12.08	51.58±14.70	39.97±7.87	43.53±7.66	>0.05 Maintenance CT vs. No treatment: p=0.047
CD2 ⁺ CD16 ⁺	13.67±5.67	9.46±3.45	9.45±4.23	13.35±5.18	>0.05
CD94 ⁺ NKp46 ⁺	2.97±1.41	2.46±1.41	5.34±4.13	6.49±2.31	>0.05 Maintenance CT vs. controls: p<0.05
CD56 ⁺ CD94 ⁺	4.38±2.49	5.47±2.78	6.11±3.18	9.59±5.14	>0.05 Protocol M vs. controls: <0.05 No treatment vs. controls: 0.05

CT: Chemotherapy, Protocol M: Completed Protocol M; No treatment: Treatment discontinued

type. There was a significant difference in CD16⁺CD56⁺ ratio between the B and T cell immunophenotypes in the group whose treatment was discontinued (p<0.05).

Distribution of cytokine levels by group

IL-15 and IFN- γ levels measured from samples obtained before (unstimulated, serum level) and after (stimulated, with tumour cells) the NK activity assay was evaluated in the different treatment groups. In the samples taken before the assay, the maintenance chemotherapy and discontinued treatment groups had significantly lower IFN- γ levels compared to the control group (p<0.05). Other differences were not significant.

DISCUSSION

In this study, NK cell activity was evaluated both as a percentage of cytotoxicity and as LU₅₀/10⁵ at different E:T ratios in children at various stages of ALL treatment compared to a control group. When evaluated as LU₅₀/10⁵, NK cell activity was highest in

the patients receiving maintenance chemotherapy, but the difference was not significant. The percentage of NK cell activity at a 1:1 E:T ratio of the group receiving maintenance chemotherapy was higher than in the patients who had completed protocol M, the patients whose treatment was discontinued, and the control group. Sørskaar et al. evaluated NK cell activity in children with ALL and found that NK cell activity in the peripheral blood and bone marrow was significantly lower in these patients at time of diagnosis compared to normal healthy controls, while there was no difference in activity between patients in remission and the control group. However, the small number of patients and the fact that the control group consisted of healthy adults instead of children makes it difficult to interpret the results of their study (20). Another study including a larger patient series showed that NK activity (calculated from a LU/10⁷ 20% kill rate) was significantly lower in children with ALL receiving maintenance chemotherapy when

Table 4. Comparison of all patients based on prophylactic cranial irradiation.

	E:T 1:1 (%)	CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%)
PCI+	40.69±16.23 (n=13)	4.69±3.17 (n=18)
PCI-	22.99±14.5 (n=13)	5.90±3.59 (n=14)
P	0.007*	>0.05

*p<0.05; E:T: Effector:target cell; PCI: Prophylactic cranial irradiation

Table 5. Comparison of groups based on prophylactic cranial irradiation.

	Maintenance chemotherapy n=12	Treatment discontinued n=15
PCI+		
n	10 (83%)	8 (53%)
E:T 1:1	48.06±11.51%	28.90±16.62%
LU ₅₀ /10 ⁵	1.77±0.68	1.49±0.24
CD16 ⁺ /CD56 ⁺	3.80±2.15%	5.81±3.98%
PCI-		
n	1 (8%)	7 (47%)
E:T 1:1	49.54%	21.08±16.86%
LU ₅₀ /10 ⁵	1.81	1.75±0.31
CD16 ⁺ CD56 ⁺	5±1.41%	8.05±4.01%
p		0.05<

E:T: Effector:target cell; LU: Lytic unit; PCI: Prophylactic cranial irradiation

compared to adult and pediatric controls, while there was no significant difference in LU between patients whose treatment was discontinued and the control group (21). Similarly, a comparison of 22 children with ALL receiving maintenance chemotherapy and healthy controls demonstrated that the ALL patients had relatively lower NK cell activity even if NK cell count was normal, but their NK cell activity also normalised within a few months of treatment cessation (22). Our findings are not consistent with the aforementioned studies. The NK cell population is known to increase both in size and activity over the lifetime of an individual (23). This offers no explanation for the higher NK cell activity we observed in the group of patients receiving maintenance chemotherapy, who did not differ from the other groups in terms of age distribution. In a study on Hodgkin's disease, NK cell activity was found to be increased compared to the control group in patients treated with radiotherapy or radiotherapy + chemotherapy, similar to our study (24). It is known that radiotherapy to the brain induces changes in the immunolog-

ic status of the children (25). Eighty-three percent of the children in our maintenance chemotherapy group underwent prophylactic cranial irradiation just before maintenance chemotherapy was initiated. Yamada et al. reported significant increases in NK cell activity immediately after irradiation in children with ALL who underwent 24 Gy of prophylactic cranial irradiation. They also reported that when lymphocytes obtained from healthy persons were subjected to 20 Gy radiation *in vitro*, NK activity increased by 1.4 times compared to cells that were not irradiated (p<0.05), but that activity decreased significantly when the exposure was increased to 50 Gy. When the late effects of radiotherapy were evaluated, the mean NK activity of irradiated patients was higher compared to non-irradiated patients and the control group. They investigated whether this was related to a decrease in suppressor T lymphocytes or a humoral effect, and determined that radiotherapy had a direct stimulatory effect on NK cells (26). Another study also documented increased mean NK cell activity level in healthy subjects after low-dose radiation (27). In our study, most patients (83%) in the maintenance chemotherapy group had received 12–18 Gy of radiation. In addition, our statistical analysis of the entire patient group indicated that NK cytotoxicity was significantly higher among patients who received prophylactic cranial irradiation compared to those who did not. Studies reporting low NK cell activity may have had different rates of prophylactic cranial irradiation than in our patient group. The increase in NK activity in our maintenance chemotherapy group may be interpreted in this way.

In the present study, when we analysed receptor expression by group in order to evaluate the activity-receptor relationship, the CD16⁺CD56⁺ (NK cell) population was significantly reduced in the group that had completed protocol M and the group receiving maintenance chemotherapy compared to controls. Similar to our study, Mazur et al. compared the CD16⁺CD56⁺ population in children with ALL immediately after completing protocol II and 1 year later to a control group and found this cell population to be lower in the group receiving intensive chemo-

therapy compared to the other groups (28). In a prospective study by Eyrich et al., 20 standard and intermediate-risk pediatric patients with ALL who had not received radiotherapy were evaluated in terms of cellular and humoral immunity at various stages of chemotherapy. The authors observed that NK cells were within normal limits at diagnosis, but that their numbers decreased like other lymphocytes with intensive chemotherapy, and that after a short recovery period at the end of induction phase II, they remained below the normal range during reinduction and maintenance chemotherapy. However, they rose again 3–6 months after treatment cessation (29). Cytokines were also investigated in this prospective study. IL-4, IL-7, IL-13, IL-15, IFN- γ , and TGF β levels were evaluated and minor changes were observed in the levels of these cytokines during the course of treatment. In our study, IFN- γ and IL-15 levels in various treatment groups were evaluated before and after mononuclear cell stimulation by tumour cells. Levels of IFN- γ and IL-15 were significantly lower only in the unstimulated samples from the maintenance chemotherapy and discontinued treatment groups compared to the control group.

The intensity and duration of chemotherapy significantly affect immune functions, and intensity of chemotherapy is determined according to risk group. Ek et al. compared standard-, intermediate-, and high-risk groups in childhood ALL and determined that there were persistent abnormalities in the T, B, and NK cell subpopulations in the high-risk group even 6 months after treatment (30). In our evaluation of patients by risk group, mean LU and NK cell ratios were higher in patients who completed protocol M in the standard-risk group compared to those in the intermediate-risk group. The rate of CD16/CD56 positivity was higher in the standard-risk group compared to the other risk groups. Among patients whose treatment had been discontinued, the standard-risk group was superior in terms of both NK activity and NK cell count. Similar to the study by Ek et al., NK functions were both qualitatively and quantitatively higher in the standard-risk group (i.e., in patients receiving less intensive chemotherapy),

but the differences were not statistically significant.

The group of patients whose treatment had been discontinued was evaluated based on the length of treatment-free period. Cytotoxic activity and LU at E:T of 1:1 and CD16⁺CD56⁺ ratio tended to be lower in patients with shorter (≤ 1 year) treatment-free period compared to those with longer periods (> 1 year), but the difference was not significant. The CD16⁺CD56⁺ ratio of the patients whose treatment had been discontinued was lower compared to the control group. In a study by Kovacs et al., one or more cellular immunity parameters were below normal range in 41.9% of children with leukemia 15 \pm 4.4 months after chemotherapy cessation. NK activity was decreased in 16.3% and ADCC was decreased in 18.6% of children with leukemia (31).

In the present study, we aimed to quantitatively and functionally assess NK cell activity in children with ALL at various stages of chemotherapy and to relate these features with clinical findings. Unlike other studies in the literature, we evaluated both NK activity and NK cell receptors together. We also took into consideration the patients' risk groups and whether the patients underwent cranial irradiation. The limitation of the study is that there were limited number of patients in each group. The small number of patients per group and their nonhomogeneous distribution in our study made statistical evaluation difficult. Changes in NK cell activity and count with age in healthy individuals necessitates the formation of age subgroups in larger case series. In addition, a prospective study of children with acute leukemia in different stages of chemotherapy is needed to evaluate specific changes with different chemotherapeutic agents. Evaluating both humoral and cellular immunity in children with ALL will provide a comprehensive understanding of this system.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval for this study was obtained from the Local Ethics Committee of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine (Ethic Number: 2006/519).

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Dosya No: 2006/519).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Author Contributions: Conception/Design of Study- T.A.U., Z.K., S.E.K.; Data Acquisition- T.A.U., B.Ç., S.K., N.A., B.A., G.D.; Data Analysis/Interpretation- T.A.U., B.Ç., S.K., N.A., B.A., G.D.; Drafting Manuscript- T.A.U., Z.K., S.E.K.; Critical Revision of Manuscript- Z.K., S.E.K.; Final Approval and Accountability- T.A.U., Z.K., S.E.K., B.Ç., S.K., N.A., G.D.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- T.A.U., Z.K., S.E.K.; Veri Toplama- T.A.U., B.Ç., S.K., N.A., B.A., G.D.; Veri Analizi/Yorumlama- T.A.U., B.Ç., S.K., N.A., B.A., G.D.; Yazı Taslağı- T.A.U., Z.K., S.E.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Z.K., S.E.K.; Son Onay ve Sorumluluk- T.A.U., Z.K., S.E.K., B.Ç., S.K., B.A., N.A., G.D.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: This work was supported by the grant of Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine (Project No: T-889/02062006).

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi hibesi ile desteklenmiştir (Proje Numarası: T-889/02062006).

REFERENCES

1. Miller JS. The biology of natural killer cells in cancer, infection, and pregnancy. *Exp Hematol* 2001;29(10):1157-68.
2. Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Che X, Iwashige H, et al. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. *Cancer* 2000;88(3):577-83.
3. Standish LJ, Torkelson C, Hamill FA, Yim D, Hill-Force A, Fitzpatrick A, et al. Immune defects in breast cancer patients after radiotherapy. *J Soc Integr Oncol* 2008;6(3):110-21.
4. Pierson BA, Miller JS. CD56+bright and CD56+dim natural killer cells in patients with chronic myelogenous leukemia progressively decrease in number, respond less to stimuli that recruit clonogenic natural killer cells, and exhibit decreased proliferation on a per cell basis. *Blood* 1996;88(6):2279-87.
5. Zuelzer WW, Inoue S, Thompson RI, Ottenbreit MJ. Long-term cytogenetic studies in acute leukemia of children; the nature of relapse. *Am J Hematol* 1976;1(2):143-90.
6. Yabuhara A, Kawai H. A recycling defect as a characteristic of natural killer cells in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 1990;28(6):572-78.
7. Van Tilburg CM, van der Velden VHJ, Sanders EAM, Wolfs TFW, Gaiser JF, de Haas V, et al. Reduced versus intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Impact on lymphocyte compartment composition. *Leuk Res* 2011;35(4):484-91.
8. Perkins JL, Harris A, Pozos TC. Immune Dysfunction After Completion of Childhood Leukemia Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(1):1-5.
9. Wakiguchi H, Kubota H, Hisakawa H, Fujieda M, Kurashige T. Defective natural killer cell activity and deficient production of interferon- γ in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 1994;36(4):361-5.
10. Burchenal JH, Murphy ML. Long-term survivors in acute leukemia. *Cancer Res* 1965;25(9):1491-4.
11. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265-84.
12. Aksu Uzunhan T, Karakas Z, Erdem Kuruca S,

- Cetin B, Karadenizli S, Akdeniz N, et al. The Impact of Chemotherapy on Natural Killer Cells in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Child* 2011;11(4):160-9.
13. Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, Panzer-Grümayer R, van der Velden V, Fischer S, et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(4):771-82.
 14. Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM, Sensel MG, La MKL, Rackoff W, et al. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2002;99(3):825-33.
 15. Schlager SI, Adams AC. Use of Dyes and Radioisotopic Markers in Cytotoxicity Tests. *Methods Enzymol* 1983;93:233-45.
 16. Atasever B, Ertan NZ, Erdem-Kuruca S, Karakas Z. In vitro effects of vitamin C and selenium on NK activity of patients with β -thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(3):187-97.
 17. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983;65(1-2):55-63.
 18. Jonges LE, Albertsson P, van Vlierberghe RL, Ensink NG, Johansson BR, van de Velde CJ, et al. The phenotypic heterogeneity of human natural killer cells: presence of at least 48 different subsets in the peripheral blood. *Scand J Immunol* 2001;53(2):103-10.
 19. Cook EB, Stahl JL, Lowe L, Chen R, Morgan E, Wilson J, et al. Simultaneous measurement of six cytokines in a single sample of human tears using microparticle-based flow cytometry: Allergics vs. non-allergics. *J Immunol Methods* 2001;254(1-2):109-18.
 20. Sørskaar D, Lie SO, Førre O. Natural killer cell activity of peripheral blood and bone marrow mononuclear cells from patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Acta Paediatr Scand* 1985;74(3):433-7.
 21. Jermy A, Lilleyman JS, Jennings R, Rees RC. Spontaneous natural killer cell activity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23(9):1365-70.
 22. Aricò M, Lanfranchi A, Molinari E, Maccario R, Nespoli L, Burgio GR. Cell-mediated cytotoxicity in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1988;5(4):279-86.
 23. Abo T, Cooper MD, Balch CM. Postnatal expansion of the natural killer and killer cell population in humans identified by the monoclonal HNK-1 antibody. *J Exp Med* 1982;155(1):321-6.
 24. Pinel MI, Esteves EB, Rumjanek VM. Natural killer cell activity in Hodgkin's disease patients undergoing radiation therapy or chemotherapy and radiation therapy. *Clin Lab Haematol* 1998;20(5):303-6.
 25. Kebudi R, Ayan I, Darendeliler E, Agaoglu L, Ekmekçioğlu S, Yagci T, et al. Immunologic status in children with brain tumors and the effect of therapy. *J Neurooncol* 1995;24(3):219-27.
 26. Yamada S, Kawai H, Miyagawa Y, Komiyama A. Effect of Radiotherapy on Natural Killer Activity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1991;4(5-6):343-9.
 27. Zarcone D, Tilden AB, Lane VG, Grossi CE. Radiation sensitivity of resting and activated nonspecific cytotoxic cells of T lineage and NK lineage. *Blood* 1989;73(6):1615-21.
 28. Mazur B, Olejnik I, Wylezol I, Sonta-Jakimczyk D, Szczepanski T, Karpe J. Assessment of chosen parameters of the immune system in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(4):303-8.
 29. Eyrich M, Wiegering V, Lim A, Schrauder A, Winkler B, Schlegel PG. Immune function in children under chemotherapy for standard risk acute lymphoblastic leukaemia - a prospective study of 20 paediatric patients. *Br J Haematol* 2009;147(3):360-70.
 30. Ek T, Mellander L, Andersson B, Abrahamsson

J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(5):461-8.

31. Kovacs GT, Barany O, Schlick B, Csoka M, Gado J, Ponyi A, et al. Late immune recovery in children treated for malignant diseases. *Pathol Oncol Res* 2008;14(4):391-7.

Koroner Arter Hastalığı Şiddeti ve Trombosit Agregasyonu

Coronary Artery Disease Severity and Platelet Aggregation

Gülsel Ayaz¹ , Bilgehan Karadağ² , Mehmet Güven¹ , Gönül Kanigur¹ , Ahmet Dirican³ ,
Barış İlerigelen² , Turgut Ulutin¹ 

ÖZ

Amaç: Koroner Arter Hastalığı (KAH), çoğunlukla ateroskleroz sebebiyle kalbi besleyen damarların daralması veya tıkanması ile ortaya çıkmaktadır. Ateroskleroz patogenezinde aterosklerotik risk faktörlerinin yanı sıra inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve buna bağlı olarak trombosit aktivasyonu sıklıkla görülmektedir. KAH'da trombosit fonksiyonlarını araştıran çalışmalar olmasına rağmen, hastalık şiddeti ile trombosit aktivasyonu arasındaki ilişkiye dair çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada, tıkalı damar sayısı ile trombosit fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Koroner anjiyografi ile damar tıkanıklığı tespit edilen KAH olguları, hastalık şiddetine göre 3 alt gruba ayrıldı. Işık geçirgenliği agregometri (LTA) yöntemi ile KAH ve sağlıklı kontrollere adenosindifosfat (ADP) uyararı ile trombosit agregasyon testi uygulandı. Trombosit agregasyon testinin sonuçları, agregasyon kurbu eğimi ohm (Ω) ve agregasyonun maksimum kapsamı yüzde (%) Amplitüd olarak hesaplandı.

Bulgular: Trombosit agregasyon testinde KAH agregasyon eğim değerleri ($116,90 \pm 28,21^a$) kontrole göre ($113,90 \pm 35,16^a$) yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak bir farklılık yoktur ($p=0,526^b$). (%) Amplitüd değerleri kontrol grubunda ($74,73 \pm 30,71^a$), KAH grubuna göre ($66,51 \pm 25,18^a$) yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamaktadır ($p=0,056^a$). KAH alt gruplarının agregasyon eğim (Ω) ve (%) Amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (Eğim (Ω) $p=0,461^b$, (%) Amplitüd $p=0,140^c$).

Sonuç: KAH olgularında, ADP aracılı agregasyon testi sonuçlarını hastalık şiddetine göre değerlendirdiğimiz bu çalışmada, damar tıkanıklığı sayısı ile agregasyon testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Trombosit, Koroner Arter Hastalığı, ADP, Trombosit agregasyonu

ABSTRACT

Objective: Coronary Artery Disease (CAD) is caused by the narrowing or occlusion of the vessels feeding the heart, mostly due to atherosclerosis. In the pathogenesis of atherosclerosis, besides atherosclerotic risk factors, inflammation, endothelial dysfunction and related platelet activation are frequently observed. While there are studies investigating platelet functions in CAD, studies on the relationship between disease severity and platelet activation are limited. In this study, we aimed to investigate the relationship between the number of occluded vessels and platelet functions.

Materials and Methods: The cases of CAD with vascular occlusion detected by coronary angiography were divided into 3 subgroups according to disease severity. The platelet aggregation test with Adenosindiphosphate (ADP) stimulation was applied to the CAD and healthy controls with the Light Transmittance Aggregometry (LTA) method. The results of that test were calculated as aggregation curve slope and % Amplitude.

Results: In the platelet aggregation test, although the CAD aggregation slope values ($116,90 \pm 28,21^a$) were higher than the control ($113,90 \pm 35,16^a$) there was no statistically significant difference ($p=0,526^b$). Although % Amplitude values were higher in the control group ($74,73 \pm 30,71^a$) compared to the CAD group ($66,51 \pm 25,18^a$) there was no statistical significance between them ($p=0,056^a$). There was no statistically significant difference between aggregation slope and % Amplitude values of the CAD subgroups (Slope $p=0,461^b$, % Amplitude $p=0,140^c$).

Conclusion: In this study, in which we evaluated the results of ADP-induced aggregation tests according to the severity of the disease in CAD cases, no statistically significant relationship was found between the number of vascular occlusion and the results of the aggregation test.

Keywords: Platelet, Coronary Artery Disease, ADP, Platelet aggregation

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: G.A. 0000-0003-3085-232X;

B.K. 0000-0002-1361-5229;

M.G. 0000-0002-8749-1708;

G.K. 0000-0001-9029-1910;

A.D. 0000-0001-8454-4547;

B.İ. 0000-0002-2039-8090;

T.U. 0000-0002-0406-1746

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Gülsel Ayaz,

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-mail: gulsel.ayaz@gmail.com

Geliş tarihi/Submitted: 21.12.2020

İlk revizyon/First Revision Received: 04.01.2021

Son Revizyon/Last Revision Received: 16.01.2021

Kabul tarihi/Accepted: 20.01.2021

Atıf/Citation: Ayaz G, Karadağ B, Güven B, Kanigur G, Dirican A, İlerigelen B, et al. Coronary artery disease severity and platelet aggregation. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(1): 13-19.

<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-843387>

GİRİŞ

Koroner arterler kalbi besleyen damarlardır. Koroner Arter Hastalığı (KAH) bu damarların çoğunlukla ateroskleroz sebebiyle daralması veya tıkanması sonucu ortaya çıkar. Otuz beş yaşın üstündeki ölümlerin yaklaşık üçte birine sebep olan KAH, tüm dünyada görülen morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir (1, 2). KAH progresyonuna sebep olan temel patofizyolojik mekanizmalar incelendiğinde, hastalığın klinik olarak ortaya çıkmadan önce ateroskleroza zemin hazırlayan süreçlerin yıllar öncesinden gelişip ilerlediği gözlenmiştir (3, 4). Ateroskleroz gibi vasküler endotelial sistemle direkt ilişkili patolojik durumlarda, trombositlerin bu sürece aktif olarak katıldığını gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur (5-7).

Kemik iliğinde ve akciğerlerde megakaryositler tarafından üretilen trombositler, başlıca tromboz ve hemostaz mekanizmalarında rol alan, 4-7 mikron çapında anükleer hücrelerdir (8, 9). Ortalama ömürleri 7-10 gün olan trombositler, retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından dolaşımdan uzaklaştırılıp dalakta yıkılırlar. Endotel hücreleri vasküler sistemde yer alırlar ve damarların iç yüzeyini kaplarlar. Normal şartlar altında endotel, trombositler, koagülasyon faktörleri hemostatik sistemi oluşturarak, dolaşımda bir denge içinde çalışırlar (10). Trombositler depoladıkları, ürettikleri ve salgıladıkları aracı moleküller ile vasküler sistemle yoğun etkileşim içinde bulunur (11, 12). Damar yapısında herhangi bir değişikliğin meydana gelmesi, örneğin endotel bütünlüğünün bozulması, endotel disfonksiyon veya hasarı, aterosklerotik plak yırtılması veya çeşitli enflamatuvar durumlar, trombositlerin aktivasyonuna yol açarlar (13). Aktifleşen trombositler yüzey reseptörleri ile hasarlı damar bölgesine tutunup, salgıladıkları mediyatörler aracılığıyla hasara yanıt oluştururlar. Endotel hasarına bağlı olarak subendotelial bölgedeki ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenleri açığa çıkar. ECM bileşenlerinden kollajen ve hasarlı endotel yüzeyinde açığa çıkan von Willebrand faktör (vWF), trombositlerin yüzey reseptörleri aracılığıyla endotele yapışması için tutunma bölgelerini oluşturur (14).

Aktifleşen trombosit üç ana fonksiyon gösterir. Bunlar sırasıyla adezyon, sekresyon ve agregasyondur.

Trombosit hasarlı endotele yapıştıktan sonra yoğun kanaliküler sistemi aracılığıyla granül içeriğini dışarı boşaltır (15). Yoğun granül sekresyonu ile bir yandan diğer trombositler hasarlı bölgeye çağırılırken diğer yandan otokrin pozitif feedback yol ile trombositler kendi kendilerini aktive ederler. Bir sonraki aşamada diğer trombositlerin hasarlı bölgeye toplanması ve üst üste kümelenmesi ile agregasyon fazına geçilir. Fizyolojik şartlar altında agregasyon fazından sonra oluşan trombus fibrinolitik sistem tarafından eritilir ve pıhtı uzaklaştırılır (16). Patolojik durumlarda ise trombus fibrinolitik sistem tarafından eritilip uzaklaştırılmaz ve bu süreç damar tıkanıklığı, hipoperfüzyona bağlı kan akımının yavaşlaması iskemi gibi süreçlerin önünü açabilir. Trombositlerin, vasküler sistemden etkilenen hastalıklarla ilgili örneğin hipertansiyon, preeklamsi, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), metabolik sendrom, serebrovasküler hastalıklar, serebral amiloid anjiyopati (CAA), diyabet, inflamasyon, astım, kanser, ateroskleroz gibi patolojik süreçlerdeki rollerinin yanı sıra, fizyolojik süreçlerde ve yaşlanma ile ilgili etki mekanizmalarını incelemek üzere birçok araştırma yapılmıştır (17-20).

Özellikle KVH'larda trombosit fonksiyonlarının hastalıkla olan ilişkisinin araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalarda, trombositlere ait hücre içi sinyal yolları ve moleküler mekanizmaların aydınlatılması ile trombositlerin aktif olarak rol aldığı fizyolojik ve patolojik süreçlerin anlaşılması sağlanmıştır. Tüm bu çalışmalar trombosit fonksiyonlarının düzenlenerek yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde son derece önemli olmuştur (21).

Klinik değerlendirmelerde trombosit fonksiyonlarının kullanımı oldukça yaygındır. Bu bağlamda *in vitro* trombosit fonksiyon testlerinden biri olan ve altın standart olarak kabul edilen Işık Geçirgenliği Agregometresi (Light Transmittance Aggregometry, LTA, türbidimetrik veya optik agregometri), ilk defa 1962'de Gustav Victor Rudolf Born tarafından dünyaya duyurulmuştur (22). Bu buluş yıllar içinde temel metodolojisi değişmeden yerini korumuştur (23). LTA'nın temel çalışma prensibine bakıldığında, trombosit zengin plazmaya (Platelet rich plasma, PRP) geniş bir agonist paneli eklenerek trombosit aktivas-

yonunun ve agregasyonunun ölçülmesi esasına dayanır. PRP örneğine, farklı trombosit aktivasyon yollarını uyarmak için çeşitli agonistler (ADP, epinefrin, araziidonik asit, kollajen, trombin ve ristosetin) eklenir ve trombosit fonksiyonunun özellikleri hakkında bilgi elde edilir (24).

Bizler bu çalışmamızda koroner anjiyografi ile çeşitli düzeylerde damar tıkanıklığı olduğu saptanan KAH olguları ile anjiyografi sonrası herhangi bir damar tıkanıklığı olmayan sağlıklı kontrol grubunda trombosit fonksiyonlarını altın standart olarak kabul edilen LTA yöntemi ile lumi agregometre cihazında trombosit agregasyonunu tespit ettik ve hastalık şiddetine göre ayırdığımız alt gruplarda trombosit fonksiyonlarının ne şekilde değiştiğini araştırdık. Yaptığımız literatür taramasında KAH'da trombosit fonksiyonlarını çeşitli yöntemlerle araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, hastalık şiddetine göre alt gruplarda trombosit agregasyonunun ne şekilde değiştiğini gösteren az sayıda çalışmaya rastladık. Çalışmamızın literatürdeki bu boşluğu dolduracağını ve bundan sonraki çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Eylül 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında, KAH şüphesi ile kardiyoloji polikliniğine başvuran ve kardiyak kateterizasyon laboratuvarında rutin tanı amaçlı koroner anjiyografi (CAG) yapılan, toplam 198 ardışık bireyden (124 erkek, 74 kadın) oluşmaktadır. Çalışma kapsamında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır. Katılımcılar gönüllü onam formu ile bilgilendirilmiş ve yazılı olarak onayları alınmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan 198 denek, koroner arter hastalığının varlığına veya yokluğuna göre 2 gruba ayrıldı. Koroner anjiyografi sonucuna göre normal olan (<%50 koroner darlık veya normal koroner arterler) 85 denek (%45 erkek, %55 kadın) kontrol grubunu oluştururken, en az 1 koroner arter ve ≥%50 lümen çapı darlığı olan 113 kişi (%76 erkekler, %24 kadın) hasta grubu olarak belirlendi. Trombosit fonksiyon deneyleri için 1/9 oranında %3.8'lik sodyum sitrat ile karıştırılan taze femoral arter kanı

örnekleri kullanıldı. Alınan kan örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Laboratuvar koşulları altında trombosit zengin plazma (TZP) elde etmek amacıyla sitratlı kan örnekleri 750 RPM'de 15 dakika boyunca oda sıcaklığında santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında kan tüplerinin en üst kısmında yer alan TZP pipet yardımı ile toplanıp 1.5 ml'lik steril ependorf tüplere aktarıldı. Kalan kan örneği 3000 RPM'de 15 dakika santrifüj edilerek trombosit fakir plazma (TFP) elde edildi. Trombosit fonksiyon deneyleri, LTA yöntemi ile lumi agregometre cihazında 500 µL TZP için final konsantrasyonu 1 µM olan 5 µL ADP uyararı verilerek in vitro koşullar altında gerçekleştirildi. (Chrono-Log 500-CA, 500CA Whole Blood Lumi Agregometre, CHRONO-LOG CORP. Havertown, PA, USA). Deneylerde her bir örnek için 3 dakika boyunca agregasyon kurbunun oluşması gözlemlendi. Elde edilen verilere göre agregasyon kurbu eğimi ohm (Ω) ve % Amplitüd olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 17.5 paket programı kullanılmıştır. Yorumlamalarda anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kullanılmıştır. Gruplar arası frekans ve yüzdelerin kıyaslanmasında Ki-kare ve Fisher kesin olasılık testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişken iki grubun ortalamalarının kıyaslaması T testi ile yapılmıştır. İki den fazla grup ortalamasının kıyaslaması ANOVA kullanılmış, ANOVA'da anlamlı fark gösteren alt grupların ikili kıyaslanmasında "post-hoc Tukey HSD" testi yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 198 kişinin koroner anjiyografi sonuçları değerlendirildiğinde, denekler koroner arter hastalığının varlığına veya yokluğuna göre başlıca 2 ana gruba ayrıldı. Demografik veriler incelendiğinde koroner anjiyografisi normal saptanan ve kontrol grubunu oluşturan 85 kişinin %45'i erkek, %55'i kadın ve anjiyografi sonucuna göre koroner arter hastalığı bulunan 113 kişiden %76'sı erkek, %24 kadındır (Tablo 1). Kontrol deneklerinin yaşları 31 ile 83 arasında (ortalama=59,36±10,92) ve koroner arter

hastalığı olan hastaların yaşları 29 ile 85 (ortalama=61,45±9,71) arasında ve her iki grubun yaş ortalamaları dağılımı benzer olup aralarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p=0,07). KAH grubunun %77'si (n=87) hipertansiyon, %56'sı (n=63) diyabet, %65'i (n=73) sigara içenlerden oluşmaktadır. Kontrol grubunun %48'i (n=41) hipertansiyon, %20'si (n=17) diyabet, %14'ü (n=12) sigara içenlerden oluşmaktadır. Ayrıca hasta ve kontrol örneklerine ait trombosit sayısı, trombosit hacmi, beyaz kan hücresi (WBC) ve hemoglobin (Hgb) değerleri gibi kan parametreleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 2'de Toplam KAH hasta grubunda eğim (Ω) değerleri 116,90±28,21^a iken, kontrol grubunda 113,90±35,16^a (Ω) olarak tespit edilmiştir (p=0,526^a). Hasta ve kontrol gruplarımız arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır. Tablo 2'deki trombosit agregasyon % Amplitüd değerleri kontrol

Tablo 1. KAH - Kontrol Gruplarına ait demografik ve klinik bilgiler.

	KAH (n=113) Ort ± Std	Kontrol (n=85) Ort ± Std	p değeri
Yaş (Yıl)	61,45±9,71	59,36±10,92	0,07 ^a
Yaş aralığı (Yıl)	29-85	31 - 83	
Erkek . n (%)	86 (%76)	38 (%45)	<0,001 ^b
Kadın . n (%)	27 (%24)	47 (%55)	<0,001 ^b
Trombosit (10 ³ / μ l)	248,69±82,28	256,6±53,87	0,482 ^a
Trombosit V (fL)	10,37±1,12	10,08±1,55	0,164 ^a
WBC (10 ³ / μ l)	8,06±2,25	7,70±2,38	0,334 ^a
Hgb (g/dL)	13,53±1,80	13,22±1,76	0,272 ^a

^aStudent- t testi ile yapılmıştır. ^bPearson's Chi-square testi kullanılmıştır; (White Blood Cell= WBC, Hemoglobin= Hgb)

Tablo 2. Kontrol ve KAH gruplarında hastalık şiddetine göre Trombosit Agregasyonu Eğim (Ω), % amplitüd değerlerinin karşılaştırılması.

Trombosit agregasyonu	1 Damar Ort±Std (n)	2 Damar Ort±Std (n)	3 Damar Ort±Std (n)	Toplam KAH Ort±Std (n)	Kontrol Ort±Std (n)	p değeri
EĞİM (Ω)	122,80±29,14 ^b (n=40)	110,40±32,26 ^b (n=32)	113,50±22,81 ^b (n=25)	116,90±28,21 ^a (n=97)	113,90±35,16 ^a (n=74)	0,526 ^a
AMPLİTÜD %	67,69±25,78 ^c (n=40)	70,98±25,98 ^c (n=32)	60,63±23,90 ^c (n=25)	66,51±25,18 ^a (n=97)	74,73±30,71 ^a (n=74)	0,056 ^a

Toplam KAH-Kontrol Eğim (Ω) için p=0,526^a ^aStudent- t testi ile yapılmıştır; Toplam KAH-Kontrol % amplitüd için p=0,056^a ^aStudent- t testi ile yapılmıştır; 1,2,3 Damar Alt gruplar Eğim (Ω) için p=0,461^b ^bOne-way ANOVA.(Post-hoc Tukey). 1,2,3, Damar Alt gruplar % Amplitüd için p=0,140^c ^cOne-way ANOVA.(Post-hoc Tukey).

grubunda (74,73±30,71^a Ω), hasta grubu (66,51±25,18^a Ω)'na göre daha yüksek bulunmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlenmemiştir (p=0,056^a).

Toplam KAH hastalarını tıkalı damar sayılarına göre alt gruplara ayırıp 1 damar, 2 damar,3 damar tıkanıklığı olan alt grupların eğim değerlerini birbirleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır (p=0,461^b) (Tablo 2). Yapılan istatistiksel analize göre 1, 2 ve 3 damar tıkalı alt gruplarda % Amplitüd değerleri kıyaslandığında, alt gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır (p=0,140^c) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Trombosit fonksiyonları ve hastalık mekanizmaları arasındaki ilişki sıklıkla merak edilen ve araştırılan konulardan biridir. Başlıca tromboz, hemostaz ve koagülasyon mekanizmalarında yer alan trombositlerin sadece hematolojik hastalıklarda değil aynı zamanda endotel hasarına bağlı gelişen vasküler yanıtta, inflamasyon ve kanser gibi süreçlerde de kritik rol oynadığını gösteren birçok araştırma mevcuttur. Trombosit agregasyon testi, trombosit fonksiyon ve işlev bozukluklarını tespit etmek için yapılan çalışmalarda altın standart olarak kabul edilmektedir ve klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (23). Günümüzde hematolojik hastalıkların yanı sıra endotel disfonksiyon veya hasarın eşlik ettiği durumlarla ilişkili hastalıkların patofizyolojisini incelemek için LTA yöntemi ile trombosit agregasyonunu araştırılan çalışmalar bulunmaktadır (17,18,19,20,21).

Preeklemlisi hastalığını araştırdığımız bir çalışmada, trombosit fonksiyonlarını LTA agregometri testi ile incelenmiş ve 52 preeklemlisi hastası ile 27

sağlıklı bireyde agregasyon sonuçlarını bildirmiştik (17). Çalışmada ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon sonuçlarına göre, eğim değerleri (Ω) preeklemsi grubunda $66,92 \pm 12,65$ (Ω) ve kontrol grubunda $66,47 \pm 15,71$ (Ω) olarak bulunmuştur. Agregasyon % Amplitüd değerleri ise kontrol grubunda ($84,82 \pm 23,32$), hasta grubuna ($77,78 \pm 17,61$) kıyasla daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (17). Preeklemsi araştırmasının sonuçlarını, KAH hastalığında yaptığımız bu çalışma ile karşılaştıracak olursak, Toplam KAH hasta grubunda eğim değerleri $116,90 \pm 28,21^a$ (Ω) iken, kontrol grubunda $113,90 \pm 35,16^a$ (Ω) olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarımız arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır. Trombosit agregasyon % Amplitüd değerleri kontrol grubumuzda ($74,73 \pm 30,71^a$ Ω), hasta grubu ($66,51 \pm 25,18^a$ Ω)'na göre daha yüksek bulunmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak bir anlamlılık gözlenmemiştir. Hem preeklemsi ve hem de KAH kontrol grubuna ait bireylerde trombosit agregasyon % Amplitüd değerleri, hasta gruplarına göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Sonuçta hem preeklemsi ve hem de KAH hasta-kontrol çalışmasının sonuçları benzer yönde tespit edilmiştir.

Yaptığımız literatür taramasında esansiyel hipertansiyonu olan 23 hasta ve 13 sağlıklı kontrol ile yapılmış bir çalışmada ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyon değerleri incelendiğinde, eğim değerleri hasta grubunda $127,9 \pm 42,5$ Ω , kontrol grubunda ise $118,3 \pm 38,1$ Ω olarak tespit edilmiştir (18). Yine aynı çalışmada hasta grubuna ait agregasyon % Amplitüd değerleri $93,7 \pm 14,3$ iken kontrol grubuna ait % Amplitüd değeri $84,8 \pm 21,3$ olarak saptanmıştır (18). Esansiyel hipertansiyon ile ilgili çalışmada hem eğim hem de % amplitüd değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (18). Bizim çalışmamızda da esansiyel hipertansiyon çalışmasında olduğu gibi KAH hasta grubu eğim değerleri, kontrole göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilmemiştir. Fakat yaptığımız çalış-

mada elde ettiğimiz KAH % Amplitüd değerleri, esansiyel hipertansiyon araştırmasındaki sonuçlarla uyuşmamaktadır. Yaptığımız çalışmada % Amplitüd değerleri KAH kontrol grubunda, hasta grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık yoktur.

Yapılan literatür taramasında koroner anjiyografi ile KAH olduğu saptan 43 kişilik bir çalışmada, hastalık şiddetine göre ADP aracılı trombosit agregasyon sonuçları değerlendirilmiş ve KAH alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (25). Bizler de yaptığımız bu çalışmada anjiyografi ile damar tıkanıklığı sayısı tespit edilen KAH olgularının, hastalık şiddetine göre trombosit fonksiyonlarının ne şekilde değiştiğini saptayabilmek için KAH olgularını 3 alt gruba ayırdık. Alt gruplarımızda hastalık şiddetine göre 1 damar, 2 damar ve 3 damarı tıkalı KAH hastalarının ve sağlıklı kontrollelerin trombosit agregasyon eğim ve % Amplitüd değerlerini karşılaştırdık. Hastalık şiddetine göre oluşturduğumuz alt gruplarda trombosit agregasyon eğim ve % Amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızın sonuçları yaptığımız literatür taraması ile uyumludur.

SONUÇ

Koroner anjiyografi ile damar tıkanıklığı sayısı belirlenen KAH olgularında, ADP aracılı agregasyon testi sonuçlarını hastalık şiddetine göre değerlendirdiğimiz bu çalışmada, damar tıkanıklığı sayısı ile agregasyon testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval for this study was received from the Ethics Committee of Istanbul University Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- T.U., G.A., B.İ., B.K.; Veri Toplama- B.K., G.A.; Veri Analizi/Yorumlama- B.İ., B.K., A.D., G.K., M.G.; Yazı Taslağı- G.A., G.K., A.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- T.U., M.G., B.K., B.İ.; Son Onay ve Sorumluluk- G.A., B.K., M.G., G.K., A.D., B.İ., T.U.

Author Contributions: Conception/Design of Study- T.U., G.A., B.İ., B.K.; Data Acquisition- B.K., G.A.; Data Analysis/Interpretation- B.İ., B.K., A.D., G.K., M.G.; Drafting Manuscript- G.A., G.K., A.D.; Critical Revision of Manuscript- T.U., M.G., B.K., B.İ.; Final Approval and Accountability- G.A., B.K., M.G., G.K., A.D., B.İ., T.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi hibesi ile desteklenmiştir (Proje Numarası: T-7883/05072010).

Financial Disclosure: This work was supported by the grant of Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University (Project No: T-7883/05072010).

KAYNAKLAR

1. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018;39(7):508-79.
2. Popa LE, Petrescu B, Cătană C, Moldovanu CG, Feier DS, Lebovici A, et al. Association between cardiovascular risk factors and coronary artery disease assessed using CAD-RADS classification: a cross-sectional study in Romanian population. *BMJ Open* 2020;10(1):e031799.
3. Henein MY, Vancheri S, Bajraktari G, Vancheri F. Coronary Atherosclerosis Imaging. *Diagnostics* 2020;10(2):65.
4. Ulutin ON, Akman N, Ozcan E. Thrombosis, arteriosclerosis and hypercoagulability. *Turk Tıp Cemiy Mecm* 1963;29:428-32.
5. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(5):568-80.
6. Gawaz M, Borst O. The Role of Platelets in Atherothrombosis. In: Michelson A.D, Cattaneo M, Frelinger A, Newman P, editors. *Platelets* 4th edition. Massachusetts: USA 2019.p.459-67.
7. Totani L, Evangelista V. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(12):2357-61.
8. Weyrich AS, Zimmerman G.A. Platelets in Lung Biology. *Ann Rev Physiol* 2013;75:569-91.
9. Lefrançais E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah D.M, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature* 2017; 544(7648):105-09.
10. Ulutin ON. The platelets: Fundamentals and clinical applications. İstanbul: Kâğıt ve Basım İşleri AŞ, 1976:ss.1-344.
11. Furie B, Furie BC, Flaumenhaft R. A journey with platelet P-selectin: the molecular basis of granule secretion, signalling and cell adhesion. *Thrombosis Haemost* 2001;86(07):214-21.
12. Bayram Gürel Ç, Ayaz G, Tuncel H, Kalkan T, Kurşun N, Ulutin T. Statik Manyetik Alanın Trombosit Agregasyonuna Etkisi. *SABİAD* 2020;3(3):173-8.
13. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and coronary heart disease. Interaction of endothelium and thrombocytes. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993;82(42):1161-6.
14. Fuchs B, Budde U, Schulz A, Kessler CM, Fisseau C, Kannicht C. Flow-based measurements of von Willebrand factor (VWF) function: binding to collagen and platelet adhesion under physiological shear rate. *Thromb Res* 2010;125(3):239-45.
15. Selvadurai MV, Hamilton JR. Structure and function of the open canalicular system-

- the platelet's specialized internal membrane network. *Platelets* 2018;29(4):319-25.
16. Suzuki Y, Sano H, Mochizuki L, Honkura N, Urano T. Activated platelet-based inhibition of fibrinolysis via thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activation system. *Blood Adv* 2020;4(21):5501-11.
 17. Güngör ZB, Ekmekçi H, Tüten A, Toprak S, Ayaz G, Çalışkan O, et al. Is there any relationship between adipocytokines and angiogenesis factors to address endothelial dysfunction and platelet aggregation in untreated patients with preeclampsia? *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(3):495-502.
 18. Ekmekçi H, Ekmekçi O.B, Erdine S, Sönmez H, Ataev Y, Oztürk Z, et al. Effects of serum homocysteine and adiponectin levels on platelet aggregation in untreated patients with essential hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28(4):418-24.
 19. Sipahioglu NT, İlerigelen B, Gungor ZB, Ayaz G, Ekmekci H, Gurel ÇB, et al. Relation of biochemical parameters with flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Chin Med J* 2017;130(13):1564-9.
 20. Tutluoglu B, Gurel ÇB, Ozdas SB, Musellim B, Erturan S, Anakkaya AN, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in patients with bronchial asthma. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(1):77-81.
 21. Tetik Ş, Koray AK. Kardiyovasküler hastalıklarda trombosit fonksiyon testleri: patofizyolojiden klinik yaklaşıma. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2010;32(2):264-74.
 22. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962;194:927-29.
 23. Blanc JL, Mullier F, Vayne C, Lordkipanidzé M. Advances in platelet function testing light transmission aggregometry and beyond. *J Clin Med* 2020;9(8):2636.
 24. Kaptan K. Trombosit Hastalıklarında Temel Tanısal Yaklaşım. İlk Basamak Kursu. Ankara 2006: p.1-5.
 25. Ekmekci H, Isler I, Sonmez H, Gurel CB, Ciftci O, Ulutin T, et al. Comparison of platelet fibronectin, ADP-induced platelet aggregation and serum total nitric oxide (NOx) levels in angiographically determined coronary artery disease. *Thromb Res* 2006;117(3):249-54.



Hemşirelik Öğrencileri İçin Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik, Nükleer Tehlikeler Bilgi, Tutum ve Öz Yeterlilik Ölçeklerinin Geliştirilmesi

Assessing Nursing Students' Knowledge Levels, Attitudes, and Self-Efficacy regarding Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Threats and Dangers using Newly Developed Tools

Derya Aslan Huyar¹ , Melek Nihal Esin² 

ÖZ

Amaç: Hemşirelik öğrencilerinin kimyasal, biyolojik, radyolojik, nükleer (KBRN) tehdit ve tehlikeler hakkında bilgi düzeylerini, tutumlarını ve öz yeterliliklerini belirlemeye yönelik, ölçme araçlarını geliştirmek, geçerlilik ve güvenilirliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Metodolojik tipte planlanmış bir çalışmadır. Basit rastgele örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Araştırmaya bir devlet üniversitesinde öğrenim gören 385 hemşirelik bölümü öğrencisi katılmıştır. Verilerin elde edilmesinde araştırmacı tarafından geliştirilen; "Birey Bilgi Formu", "Hemşirelik Öğrencisi KBRN Bilgi Testi", "Hemşirelik Öğrencisi KBRN Tutum Ölçeği" ve "Hemşirelik Öğrencisi KBRN Öz Yeterlilik Ölçeği" kullanılmıştır.

Bulgular: Ölçeklerin geçerlik ve güvenilirlik testleri için yapılan analizler sonucunda, bilgi testi KR-20 değeri; 0.82 bulunmuştur. Tutum ölçeği 16 maddelik 3 faktörlü yapıdan oluşmaktadır. Faktörler; bireysel tutum, mesleki tutum ve toplumsal tutum olarak adlandırılmıştır. Açıklanan toplam varyans oranı %66.40'tır. Güvenirlik analizi sonucunda ölçeğin Cronbach's Alfa katsayısı 0.925 olarak hesaplanmıştır. Öz yeterlilik ölçeği, 9 maddeden oluşmaktadır. Tek faktörlü yapıda olup açıklanan toplam varyans %56.240'tur. Cronbach's Alfa katsayısı 0.902 olarak hesaplanmıştır. Bilgi testi, tutum ölçeği ve öz yeterlilik ölçeğinin test tekrar test sonuçlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Veri toplama araçlarının geçerlilik ve güvenilirliği oldukça yüksek bulunarak, hemşirelik öğrencilerinin KBRN konusunda bilgi, tutum ve öz yeterliliklerini belirleme için yeterli birer ölçme aracı olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kimyasal savaş silahları, biyolojik kontrol ajanları, radyoaktif tehlike salınımı, ölçek geliştirme, hemşirelik öğrencileri

ABSTRACT

Objective: To develop and evaluate the validity and reliability of the measurement tools in determining the nursing students' knowledge levels, attitudes, and self-efficacy regarding chemical, biological, radiological, and nuclear (CBRN) threats and dangers.

Materials and Methods: This research was methodological; simple random sampling method was used. A total of 385 nursing students studying at a state university participated. The "Individual Information Form," "Nursing Student CBRN Knowledge Test," "Nursing Student CBRN Attitude Scale," and "Nursing Student CBRN Self-Efficacy Scales," which were developed by the researcher, were used for obtaining data.

Results: The analyses performed for assessing the validity and reliability of the scales revealed the KR-20 value of the knowledge test to be 0.82. The Nursing Student CBRN Attitude Scale consisted of a 3-factor structure with 16 items. The three factors include individual, professional, and social attitudes. The total variance ratio explained by the scale was 66.40%. The Cronbach's alpha coefficient of the scale was 0.925. The self-efficacy scale consisted of a single-factor structure including nine items. The total variance ratio explained by the scale was 56.24%. The Cronbach's alpha coefficient of the scale was 0.902. No significant difference was found in the test-retest results of the Nursing Student CBRN Knowledge Test, Nursing Student CBRN Attitude Scale, and Nursing Student CBRN Self-Efficacy Scales ($p > 0.05$).

Conclusion: The validity and reliability of the data collection tools were found to be quite high, and it was determined that they were efficient measurement tools to determine the knowledge, attitude, and self-efficacy of nursing students regarding CBRN threats and dangers.

Keywords: Attitude, chemical, biological, radiological, and nuclear threats and dangers, knowledge, nursing students, self-efficacy

¹ İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ORCID: D.A.H. 0000-0003-2916-7907;
M.N.E. 0000-0002-5476-9419

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Derya Aslan Huyar,
İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
E-posta: deryaslan@uludag.edu.tr

Geliş tarihi/Submitted: 23.10.2020

İlk revizyon/First Revision Received: 10.11.2020

Son Revizyon/Last Revision Received: 17.11.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2020

Atf/Citation: Aslan Huyar D, Esin MN. Assessing Nursing students' knowledge levels, attitudes, and self-efficacy regarding chemical, biological, radiological, and nuclear threats and dangers using newly developed tools. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(1): 20-30.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-815682>



GİRİŞ

KBRN tehdit ve tehlikeleri kavramı; kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer terimlerinin kısaltmasıdır. Bu maddelerin kazaen veya kasten yayılmasıyla oluşan, insan ve çevre sağlığı için zararlı olan durumları ifade etmektedir (1). Kimyasal tehlikeler; kimyasal savaş ajanları, zararlı endüstriyel veya ev kimyasalları dahil olmak üzere kimyasal maddelerin neden olduğu zehirlenme veya yaralanmaları kapsar. Biyolojik tehlikeler; tehlikeli bakteri, virüs veya toksinlerin kasıtlı salınımının neden olduğu hastalıkları, radyolojik tehlikeler; zararlı radyoaktif maddelere maruz kalmanın neden olduğu hastalıkları içerir. Nükleer tehlikeler ise; nükleer bir patlamadan kaynaklanan nükleer radyasyona, termal etkiye, ışık etkisine ve basınç etkisine maruz kalmanın neden olduğu hayatı tehdit eden sağlık sorunlarını ifade etmektedir (2). Sağlık sorunları bağlamında; KBRN ajanlarına maruz kalmış kişilere uygun ve zamanında acil müdahale yapılması oldukça önemlidir. Hemşirelerin bu tür bir halk sağlığı tehditliyle mücadele edebilmeleri için; temel olarak KBRN'ye giriş, triyaj, müdahale prosedürleri, dekontaminasyon prosedürleri, olay yeri yönetimi, psikososyal etkilerin yönetimi, sürveyans, iletişim, olayı rapor etme, karantina uygulamalarını gerçekleştirme ve majör halk sağlığı acillerine liderlik etme gibi yeterliliklere sahip olmaları gerekir (3,4). Hemşirelere biyolojik ve kimyasal acil durumlara ilgili eğitimler verilmesi ve en az bir dizi klinik yeterliliğin sağlanması gereklidir (3). Amerikan Hemşirelik Yüksek Okulları Birliği'nin (AACN) 2001 yılındaki basın açıklamasına göre; "Tüm hemşireler temel eğitiminin bir parçası olarak nükleer, biyolojik ve kimyasal acil durumlara cevap vermek için eğitim almalıdır". Ayrıca Devlet Sağlık Departmanları ve Sağlık Kurumları Akreditasyon Ortak Komisyonu/Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), hemşirelerin felaket hazırlıkları ve tehlikeli maddelerin dekontaminasyonu konusunda bilgi ve beceri sahibi olması gerektiğini vurgulamıştır (5,6). Bu konuya ait bilgi ve beceri eksikliğini gösteren en iyi örneklerden biri Tokyo metrosunda gerçekleştirilen sarin gazı saldırısıdır. Bu saldırıda 12 kişi ölmüş, 6.000'den fazla

insan zehirlenmiş ve 472 hastane çalışanın 100'den fazlası müdahale sırasında gazdan etkilenmiştir. Etkilenen sağlık personeli sayısının bu denli yüksek oluşunun nedenleri arasında; yeterli kişisel koruyucu ekipman bulunmaması, dekontaminasyon işlemlerinin hatalı ve eksik yapılmasının yanı sıra iletişim ve organizasyon eksikliği olduğu belirlenmiştir (7). Sarıtaş ve arkadaşları tarafından yapılan "Acil Servis Hemşirelerinin Biyoterörizm Konusundaki Bilgi ve Görüşleri" hakkındaki çalışmada hemşireler; eğitim ihtiyaçları olduğunu, ülkemizin riskli bir konumda olduğunu ve özellikle acil servis çalışanlarının bu tür tehlikelerde rol ve sorumlulukları olduğunu belirtmişlerdir (8). Bu bağlamda ülkemizde hemşirelik çerçevesinde, KBRN konusundaki eksikliklerin daha ayrıntılı bir biçimde ortaya konması ve çözüm yollarının oluşturulabilmesi için; bilgi, tutum ve öz yeterlilik düzeylerini tanımlamamızı, anlamlandırabilmemizi sağlayan ölçüm araçlarına gereklilik olduğu düşünülmüştür.

Bu bağlamda, araştırmada hemşirelik öğrencilerinin kimyasal, biyolojik, radyolojik, nükleer (KBRN) tehdit ve tehlikelere yönelik bilgi düzeyleri ile tutum ve öz yeterlilik algılarını belirlemeye yönelik ölçme araçlarını geliştirmek amaçlanmış olup bu çalışmanın konu ile ilgili literatüre katkı sağlayacağı ve alanda çalışan araştırmacılara kullanabilecekleri ölçüm araçları sağlayacağı düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma tipi: Bu çalışma geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılması nedeniyle metodolojik bir çalışmadır.

Araştırmanın yapıldığı yeri ve zamanı: Bir devlet üniversitesinde öğrenim gören hemşirelik öğrencileri ile Nisan-Haziran 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırmanın evren ve örnekleme: Araştırmanın evrenini, bir devlet üniversitesinde öğrenim gören 770 hemşirelik bölümü öğrencisi oluşturmaktadır. Örneklem sayısı hesaplanırken beklenen Tıp 1 hata %5, güven aralığı %99 olarak alınmıştır. Örneklem büyüklüğü 356 kişi olarak hesaplanmış olup, yanıtızlık oranını tahmini %10 olması halinde örneklem sayısı 395 kişi

olarak belirlenmiştir. Öğrencilerin sınıf listeleri alınarak kişilere sıra numarası verilmiştir ve bu listeden 395 kişi basit rastgale örnekleme yöntemi kullanılarak seçilmiştir. Formları eksiksiz dolduran 385 kişi değerlendirilmeye dahil edilmiştir. Örnekleme dahil edilmeyen 30 öğrenci ile pilot uygulama, 89 öğrenci ile de test tekrar test analizi yapılmıştır.

Veri toplama araçları: Ölçek maddelerinin geliştirilmesi sürecinde; Büyüköztürk, Kılıç Çakmak, Akgün, Karadeniz ve Demirel tarafından açıklanan aşamalar takip edilmiştir (9).

1. Aşama- Problemi tanımlama: Binlerce kimyasal, radyolojik ve nükleer çalışma alanını barındıran ülkemiz ve dünyamız her gün yüzlerce çeşitli kaza riskini barındırmaktadır. Milattan öncesinden günümüze değin çok sayıda KBRN kazası ve saldırısı gerçekleşmiş olup, bu durum birçok insanın yaşamını kaybetmesine, sağlığından olmasına ve ülkelerin ciddi ekonomik kayıplar yaşamasına neden olmuştur. 1.Dünya Savaşı esnasında Fosgen, Klor, Siyanür ve Hardal gibi farklı kimyasal savaş ajanları kullanılarak yaklaşık 90.000 kişi öldürülmüştür. Japonya biyolojik ajanları (tifo, kolera ve veba) kullanarak salgınlar oluşturmuş, on binlerce insanın ölümüne yol açmıştır. Hiroşima ve Nagasaki'ye fırlatılan atom bombaları 250.000'den fazla insanın ölümüne ve milyonlarca kişinin çeşitli biçimlerde etkilenmesine yol açmıştır (10). Ayrıca dünyamız şuan bir virüsün yarattığı Covid-19 pandemisini deneyimlemektedir. Tüm bu yaşanan olayların sonucunda akut veya kronik sağlık hizmeti ihtiyacı doğmaktadır. Giriş bölümünde sözü edilen çalışmaların sonuçlarına göre katılımcı hemşirelerin çoğunda KBRN tehdit ve tehlikelerine yönelik bilgi, tutum ve beceri eksiklikleri bulunmaktadır. Bu bağlamda hemşire adaylarının KBRN tehdit ve tehlikelere yönelik bilgi düzeyleri ile tutum ve öz yeterlilik algılarını belirlemeye ihtiyaç duyulmaktadır.

2. Aşama- Madde yazma: Değerlendirilmek istenen kavramların farklılıkları sebebiyle veri toplama formları; bilgi, tutum ve öz yeterlilik olarak 3 ayrı başlık altında planlanmıştır. Bu öğeler Bloom'un taksonomisinde önerdiği; bilişsel, duyuşsal ve devinimsel öğrenme alanları ile örtüşmektedir. Ölçek geli-

tirme sürecinde araştırma teknikleri bakımından uyulması gereken aşamalar izlenirken, madde havuzunun yazılması aşamasında Bloom taksonomisinden yararlanılmıştır. Madde havuzu literatür taramasıyla oluşturulmuştur (3,4,8,11-24). Yazılan maddeler dil ve anlam bilgisi yönünden incelenmiş ayrıca açık, anlaşılır olma ve biçim özellikleri açısından araştırmacılar tarafından gözden geçirilmiştir. Bu aşamada bazı yazım hataları ve anlam bozukluğu olan maddeler düzeltilmiş, madde sıralamalarında değişiklikler yapılmıştır. Taslak bilgi testi ve tutum ölçeği 36'şar maddeden, öz yeterlilik ölçeği 9 maddeden oluşturulmuştur. Düzenlenen bu formlar uzmanlara gönderilmeden önce toplam 30 öğrenciye ayrı ayrı sunulmuştur. Öğrencilerin görüşleri doğrultusunda anlaşılmayan terimler ve ifadeler sadeleştirilmiştir.

3. Aşama- Uzman görüşü alma ve ön uygulama formu oluşturma: Uzman görüşü almak amacıyla üç form için ayrı ayrı "Uzman Değerlendirme Formu" oluşturulmuştur. Bu formda uzmanlara çalışmanın amacı açıklanarak uzmanların maddelere yönelik objektif görüşleri talep edilmiştir. Uzmanlardan her madde için görüşlerini Lawshe tarafından geliştirilen teknik kullanılarak "Uygun", "Uygun ancak düzeltilmeli", "Çıkartılmalı" seçeneklerini işaretleyerek belirtmeleri istenmiştir. Formlar 8 uzmana gönderilmiştir (25). Bu uzmanlar KBRN konusunda çalışmalar yapmış akademisyenler, UMKE ve AFAD'ta çalışan KBRN uzmanları ile ölçek geliştirme konusunda deneyimli uzman kişilerden oluşmaktadır. Gelen sonuçlar doğrultusunda kapsam geçerlik oranları hesaplanarak, kapsam geçerlik indeksleri belirlenmiştir. "Lawshe Minimum İçerik Geçerliliği Oranları (İGO)" kapsamında 8 uzman için verilen değer, 0.78'dir (26). 0.78'den küçük çıkan maddeler soru havuzundan çıkartılmıştır. Revize edilmesi not edilen ifadeler yeniden düzenlenmiştir. Bunun neticesinde bilgi testinde, 36 ifadeden 5 madde; tutum ölçeğinde 36 maddeden 16 madde çıkartılmıştır. Öz yeterlilik ifadelerinden ise uzman görüş sonrası madde elenmesine gerek kalmamıştır. Taslak ölçeklerin Kapsam Geçerlilik İndeksi (KGİ=Content Validity Index=C-VI) %78 bulunmuş olup veri toplama formlarının kapsam geçerliğinin iyi düzeyde olduğu belirtilebilir.

4. Aşama - Ön uygulama, analizler ve veri toplama formuna son şeklini verme: 385 form analiz edilmiştir. Bilgi testi cevap seçenekleri doğru ve yanlış ifadelerinden oluşmaktadır. Tutum ve öz yeterlilik ölçekleri ise “5” tamamen katılıyorum ile “1” kesinlikle katılmıyorum arasında değerlendirilen Likert tipte ölçeklerdir. Ölçeklerin kendi içinde alınan puanları arttıkça öğrencilerin KBRN bilgi, tutum ve öz yeterlilik düzeyleri de olumlu yönde artmaktadır. Ayrıca öğrencilere ait demografik verileri almak için 9 maddeden oluşan bir birey bilgi formu da kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler: Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 25 istatistik programı kullanılmıştır. Ölçeklerin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları kapsamında; Kapsam Geçerlilik İndeksi ve Lawshe'nin Kapsam Geçerliliği Oranı (KGO) kullanılmıştır (25). Ayrıca Cronbach Alpha, Pearson Korelasyon ve Faktör analizi testleri olarak; KMO, Bartlett Testi, Temel Bileşenler Analizi ve Varimax Döndürme Yöntemi uygulanarak elde edilmiştir (39).

Araştırmanın etik yönü: Bursa Uludağ Üniversitesi Araştırma ve Yayın Etik Kurulları-Sağlık Bilimleri Araştırma ve Yayın Etik Kurulu'ndan 27 Mart 2019 tarihinde Karar No:10'da belirtildiği üzere etik kurul onayı alınmıştır. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formları alındı.

BULGULAR

Katılımcıların özellikleri

Katılımcıların %84.5'i kadın, %15.5'i erkek öğrencilerden oluşmaktadır. GANO (Genel Akademik Not Ortalaması) aralıklarına bakıldığında; GANO'su 1.51-2.00 arasında 7 kişi, %1.8 oranla, 2.01-2.5 olanlar %11.1 oranla 36 kişi, 2.51-3.00 olanlar %53.9 oranla 165 kişi, 3.01 ve üzerinde ortalaması olanlar ise %46.1 oranla 178 kişi yer almaktadır. Katılımcıların yaş ortalaması; 21.49 olup minimum 20 maksimum 29 yaş olduğu görülmektedir. Mesleki eğitiminiz sırasında KBRN'ye yönelik herhangi bir eğitim aldınız mı? Sorusuna %94 oranla 363 kişi “hayır” cevabı vermiştir. “Evet” yanıtı verenlerin formları incelendiğinde bu öğrencilerin hastanede çalışan öğrenciler olduğu ve eğitimi kurum içi eğitimler ile aldıkları öğrenilmiştir. KBRN'ye yönelik eğitim almak

ister misiniz? sorusuna %83.9 oranla 324 kişi “hayır” cevabı vermiştir. KBRN olgularına müdahale edebilmenin mesleğiniz için gerekli olduğunu düşünüyor musunuz? sorusuna %91.7 oranla 354 kişi “hayır”, %8.3 oranla 32 kişi “evet” cevabı vermiştir.

Güvenirlilik ve Geçerlilik Çalışmasına İlişkin Bulgular

Ölçeğin öncelikli olarak yüzey ve kapsam geçerliliği test edilmiştir. Yüzey geçerliliğini sağlamak için taslak ölçek literatür destekli geliştirilmiştir. Yazılan maddelerin çalışmanın amacına uygun, hedef grubun bilgi ve eğitim düzeyini zorlamayan, okunaklı ve anlaşılır olmasına özen gösterilmiştir. Ardından 30 hemşirelik öğrencisi üzerinde ön deneme uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Kapsam geçerliliğini sağlamak için 8 uzmandan “Uzman Değerlendirme Formu” aracılığı ile görüşleri alınmıştır. Kapsam Geçerlilik İndeksi (KGI=Content Validity Index=CVI); %78 bulunmuştur.

Madde analizi: Tutum Ölçeğindeki madde-toplam korelasyon değerlerinin ilk hesaplamada 0.30'un altında kalan 1, 2, 3 ve 12 numaralı maddeler çıkartılmıştır. Çıkartılan maddeler sonrasında tekrar edilen analiz sonucunda tutum ölçeğindeki madde-toplam korelasyon değerlerinin. $r=0.33$ ile 0.77 arasında olduğu, pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu bulunmuştur. Öz yeterlilik ölçeğinin madde toplam korelasyon değerlerinin $r=0.59$ ile 0.81 arasında olduğu ve bu değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. 0.30'un altında kalan bir madde olmadığı için herhangi bir madde çıkartılmamıştır.

Bilgi testi için; Madde Güçlüğü ve Madde Ayırıcılık Gücü hesaplanmıştır. Maddeler “Madde Güçlük ve Ayırt Edicilik için değerlendirme kriterleri” doğrultusunda değerlendirilmiş olup, aynı anda $p<0.60$, $r>0.20$ çıkan herhangi bir madde olmadığı için bilgi testinden herhangi bir madde çıkartılmamıştır (26).

Ölçeklerin faktör yapısı: Tutum ve öz yeterlilik ölçeklerinin yapı geçerliliğinin belirlenmesi için açımlayıcı faktör analizi yapılmıştır. Yapılan Bartlett Testi sonucunda ($p=0.000<0.05$) faktör analizinde yer alan değişkenler arasında her iki ölçek içinde ilişkinin var olduğu tespit edilmiştir. Yapılan KMO

Tablo 1. Hemşirelik öğrencisi KBRN tutum ölçeği ve hemşirelik öğrencisi KBRN öz yeterlilik ölçeği faktör yapısı.

Tutum ölçeği faktör yapısı	Faktör yükü
Mesleki tutum (Özdeğer=7.646; Açıklanan varyans=28.108; Alpha=0.896)	
19. Herhangi bir KBRN tehdidi olduğunda çalıştığım çalışacağım kurumun afet ve acil durum planında etkin rol almakta gönüllü olurum	0.87
17. Hemşirelik mesleğimi icra ederken biyolojik bir savaş ajanı ile karşılaşma ihtimalimin diğer sağlık dışı meslek gruplarına göre daha olası olduğunu düşünürüm	0.761
13. Halkımıza kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer olaylara karşı nasıl hazırlıklı olacaklarına dair bilgi vermek isterim	0.724
20. KBRN (kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer) konusuna hemşirelik lisans eğitimimde yer verilmesinin gerekli olduğunu düşünüyorum	0.634
14. KBRN (kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer) tehdit ve tehlikeleri kapsamında bilgi sahibi olmam mesleki açıdan önceliklerim arasındadır	0.628
15. Kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer durumlarla ilgili bir makale gördüğümde okurum	0.62
16. Kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer bir konuya dair makale gördüğümde meslektaşlarımla paylaşırım	0.617
18. Kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer tehdit ve tehlikeler konusunda hemşireler meslek içi eğitimler düzenlemelidir	0.592
Bireysel tutum (Özdeğer=1.694; Açıklanan varyans=20.268; Alpha=0.875)	
4. KBRN (kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer) farkındalık eğitimi için vakit ayırmak önceliklerim arasındadır	0.843
5. Kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer tehdit ve tehlikelere yönelik ücretsiz bir farkındalık eğitim etkinliği planlarsa katılmak isterim	0.803
6. KBRN (kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer) tehdit ve tehlikelerine yönelik bilgilendirme afişi gördüğümde durup bu afişi okurum	0.763
7. KBRN (kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer) ikaz alarm ve işaretlerini bilmem gerektiğine inanırım	0.584
Toplumsal tutum (Özdeğer=1.285; Açıklanan varyans=18.025; Alpha=0.805)	
8. KBRN (kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer) olaylarında ikincil kirlenme açısından riskli grupta yer alan meslek grupları arasında sağlık çalışanlarının da olduğunu düşünüyorum	0.779
9. Hasta yaralı müdahalesi esnasında kişisel koruyucu donanım kullanmanın gerekliliğine inanıyorum	0.762
11. Radyasyondan korunmak için neler yapılması gerektiğini tavsiye eden kamu bilgilendirme spotları oluşturulması gerektiğine inanıyorum	0.685
10. KBRN (kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer) tehdit ve tehlikelerine karşı toplumsal olarak hazırlık olmak gerektiğine inanıyorum	0.633
Toplam varyans=%66.401; Genel güvenilirlik (Alpha)=0.925	
Öz yeterlilik ölçeği faktör yapısı	
2. KBRN mağduru hastaya müdahale etmeden önce giymem gereken KBRN olgularına özgü geliştirilmiş kişisel koruyucu donanım düzeylerini tanırım	0.873
8. Kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer kaynaklı bir olay meydana geldiğinde Rinse-Wipe-Rinse metodunu kullanarak doğru bir dekontaminasyon yaparım	0.829
3. Kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer olgularında kişisel koruyucu donanımı doğru şekilde giyerim	0.817
5. Kimyasal ajan tespitinden sonra gerekliyse hastaya göz duşu/ irigasyonu uygulamasını yaparım	0.747
9. Kimyasal gazdan kontamine olmuş kıyafetlerimi doğru şekilde çıkartıp, izole ederim	0.72
7. Eğer standart kişisel koruyucu önlemler almam gereken bir vaka varsa bu standart kişisel koruyucu önlemleri uygulayabilirim	0.687
1. Kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer tehditleri anlamam ve önlem alam için gerekli olan ikaz alarm ve işaretlerinin tüm renk ve seslerini tanırım	0.687
6. Kimyasal biyolojik, radyolojik ve nükleer kaynaklı bir olay meydana geldiğinde görevlendirildiğim alanda Kitleli Triyaj yaparım	0.681
4. Kimyasal, biyolojik, radyolojik ve nükleer olgularında gaz maskemi doğru şekilde takarım	0.678
Özdeğer=5.062; Toplam varyans=%56.240; Genel güvenilirlik (Alpha)=0.902	

testi sonucunda tutum ölçeği $KMO=0.893>0.60$; öz yeterlilik ölçeği $KMO=0.910>0.60$ örneklem büyüklüğünün faktör analizi uygulanması için uygun yeterlilikte olduğu tespit edilmiştir. Faktör analizinin yapılmasında varimax yöntemi seçilerek faktörler arasında bulunan ilişki yapısının aynı şekilde kalması sağlanmıştır. Bu faktör analizi sonucunda tutum ölçeğinde, değişkenler toplam açıklanan varyansı %66.401 olan 3 faktör altında toplanmıştır. Bu üç faktörün varyans katkı oranları sırasıyla; 28.10, 20.26, 18.02'dir. Her faktör, öğelerinin içeriğine göre özetlenmiş ve isimlendirilmiştir: Mesleki Tutum (Faktör 1), Bireysel Tutum (Faktör 2), Toplumsal Tutum (Faktör 3) olarak adlandırılmıştır. Öz yeterlilik ölçeği faktör analizi sonucuna göre toplam açıklanan varyans %56.240'tır ve tek faktör altında toplanmıştır. Tutum ve öz yeterlilik ölçeklerine ait faktör yapısı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 2. Hemşirelik öğrencisi KBRN bilgi testi güvenilirlik analizleri.

Güvenirlilik katsayıları	Değer
Cronbach's Alpha	0.823
Split-Half (odd-even) Correlation	0.734
Spearman-Brown Prophecy	0.846
Mean for Test	10.183
Standard Deviation for Test	5.162
KR21	0.768
KR20	0.823

Tablo 3. Hemşirelik öğrencisi KBRN bilgi testi, hemşirelik öğrencisi KBRN tutum ölçeği ve hemşirelik öğrencisi KBRN öz yeterlilik ölçeği test tekrar test sonuçları.

Veri toplama araçları	Grup	N	Ort	Ss	t	sd	p	
KBRN Tutum Ölçeği	KBRN bilgi testi	Test	89	10.933	5.364	-0.198	176	0.843
	Mesleki tutum	Test	89	3.799	0.757	-0.53	176	0.597
		Tekrar test	89	3.855	0.653			
	Bireysel tutum	Test	89	3.983	0.825	0.561	176	0.576
		Tekrar test	89	3.913	0.846			
	Toplumsal tutum	Test	89	4.264	0.793	-0.312	176	0.755
		Tekrar test	89	4.301	0.768			
	KBRN Tutum Ölçeği genel	Test	89	3.961	0.659	-0.325	176	0.745
		Tekrar test	89	3.992	0.607			
	KBRN Öz Yeterlilik	Test	89	27.337	6.966	0.601	176	0.548
Tekrar test		89	26.663	7.96				

Ölçeklerin Güvenirliliği: Bilgi Testi için KR-20 değeri; 0.82 olarak hesaplanmıştır (Tablo 2). Tutum ölçeği Alpha katsayısı 0.925; öz yeterlilik ölçeği Alpha katsayısı 0.902 olarak bulunmuştur. Güvenirliliğine ilişkin elde edilen alpha ve açıklanan varyans değerine göre "Hemşirelik Öğrencisi KBRN Tutum Ölçeği"nin ve "Hemşirelik Öğrencisi KBRN Öz Yeterlilik Ölçeği"nin geçerli ve güvenilir birer araç olduğu anlaşılmıştır.

Test Tekrar Test Güvenirliliği: 2 hafta sonrasında ölçümler 89 kişi üzerinde tekrarlanmıştır. Tablo 3'te görüldüğü gibi; KBRN bilgi puanları, mesleki tutum, bireysel tutum, toplumsal tutum, tutum ölçeği genel puanları ile öz yeterlilik puanları test-tekrar değişkenine göre istenen şekilde anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Ölçekler geliştirilmeye çalışılırken öncelikli olarak literatür taraması yapılmıştır. Çalışmalar incelendiğinde genel olarak hastane çalışanları, Acil Tıp çalışanları, KBRN olaylarında ilk müdahale ekipleri ile Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü öğrencilerinin ele alındığı görülmüştür. Hemşireler bağlamında ise biyoterörizm ve kimyasal ajanlar konusundaki bilgi düzeylerinin ele alındığı çalışmalara erişilmiştir (8,13,28-34). Literatür taraması neticesinde; ülkemizde hemşireler veya hemşire adaylarının KBRN tehdit ve tehlikelerine yönelik bilgi, tutum ve öz ye-

terliliklerini belirlemeye yönelik geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış bir ölçme aracının yok denecek kadar az olduğu görülmüştür.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada hemşirelerin; %65'i kimyasal saldırılara yönelik herhangi bir eğitim görmediklerini, %78.5'inin bu hususlarda eğitim almak istediklerini belirttikleri ayrıca toplumu bilinçlendirmek eğitmek noktasında hemşirelerin %69.6'sının aktif rol almaları gerektiğini inandıkları ve bu grubun yaklaşık yarsının eğitim vermeye gönüllü olduklarını belirttiği görülmektedir. Hemşirelerin büyük bir çoğunluğunun kimyasal saldırı durumunda yapılması gerekenlere yönelik sorulara "bilmiyorum" yanıtı verdiği saptanmıştır. Acil servis hemşireleri ile yürütülen ve biyoterörizm konusundaki bilgileri ile görüşlerini sorgulayan başka bir çalışmada hemşirelerin %57.8'inin biyoterörizm kavramını bildiği fakat daha yoğun bir eğitim almak istedikleri ve ülkemizi riskli konumda gördüklerini ortaya konmuştur (8,33). Konu ve örneklem grubu benzerliği göz önüne alınarak yurt dışındaki çalışmalar incelendiğinde, gerek tüm sağlık çalışanları gerek yalnız hemşirelerin, KBRN tehditlerine yönelik bilgi düzeylerini, tutumlarını değerlendiren bunun yanında girişimsel çalışmaların sonuçlarını ölçebilmek için ölçekler ve farklı çeşitte soru formları ile eğitim materyallerinin geliştirildiği görülmektedir (4,11,12,18-24).

Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmaların çoğunda hemşirelerin KBRN tehdit ve tehlikelerine yönelik yapılması gerekenler hakkında bilgi seviyelerinin yetersiz olduğunu, eğitime ihtiyaç duyduklarını, kendileri, aileleri ve toplum için endişeli oldukları görülmüştür.

Ölçeklerin geçerliliklerinin sınanması maksadıyla yüzey geçerliliği, içerik-kapsam geçerliliği ve yapı geçerliliğine bakılmıştır (26). Yüzey geçerliliğine ilişkin araştırmacılar maddeleri uzunluk, okunurluk, anlaşılabilirlik bakımında gözden geçirmiştir. Pilot uygulamanın; örneklemin %10'unu temsil eden sayıda deneğe uygulanması ve ardından alınan dönütler ile maddelerin yeniden değerlendirilmesi önerilir (26,35). Çalışmamızda ölçek taslağın ön denemesi 30 hemşirelik öğrencisi üzerinde gerçekleştirilmiş olup öğrencilerden araştırmanın amacı, yönergenin

yeterli düzeyde açıklayıcı olup olmadığı, ölçek maddelerinin anlaşılabilirliği, işaretleme alanın kolay olup olmadığı konusunda görüşleri alınmıştır. Öğrenci dönütleri neticesinde anlaşılmayan sözler, terimler ve uzun cümleler sadeleştirilmiştir. Ardından kapsam geçerliliğini sağlamak için 8 uzmanın görüşüne sunulmuştur. İçerik geçerlik oranlarının belirlenmesinde Lawshe tekniği kullanılmıştır. Lawshe, tekniğine göre $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde KGO'ların minimum/kritik değerleri hesaplanmıştır, katılımcı olarak 8 uzman varsa İçerik Geçerlik Oranı (İGO) değeri 0.78'dir ve bu değerden küçük maddeler ölçekten çıkartılır (25,37). İçerik geçerliliği oranları 0.78'in altında olan 16 madde tutum ölçeğinden, 5 madde bilgi testinden çıkartılmıştır.

Son durumda 31 maddelik bilgi testi, 20 maddelik tutum ölçeği, 9 maddelik öz yeterlilik ölçeği üzerinden yapı geçerliliği analizleri aşamasına geçilmiştir. Yapı geçerliliğinin sağlanmasında örneklem büyüklüğünün dikkate alınması gerekir (26). Çalışma 385 hemşire adaya sunulmuştur. Örneklem grubundan elde edilmiş olan verilerin, açıklayıcı faktör analizine uygunluğu Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ve Barlett Testi yapılarak ortaya konmaktadır. KMO değeri "0 ile 1" arasında değişir. İyi bir faktör analizi için KMO ölçüsünün 1'e yaklaşması ve 0.80'den fazla olması istenir (36-37). Tutum ölçeği için yapılan KMO=0.893>0.60; Barlett Testi $p=0.000<0.05$ çıkmıştır; öz yeterlilik için yapılan analizler sonucunda KMO=0.910>0.60, Barlett Testi $p=0.000<0.05$ çıkmıştır. Bu bağlamda; çalışmamızın örneklem büyüklüğünün faktör analizi yapılması için yeterli olduğu ortaya konmuştur.

Faktör analizi yeni ortak kavramları ortaya çıkarma manasına gelir ve bunu faktör yük değerlerini kullanarak yapar. Faktör yükü en az 0.30 olmalıdır (38). Tutum ölçeği ve öz yeterlilik ölçeklerinin yapı geçerliliğini ortaya koymak maksadıyla açıklayıcı faktör analizi ve Varimax yöntemi seçilmiştir. İlk yapılan faktör analizi sonucuna göre faktör yük değerleri 0.30 değerinin altında olan 1., 2., 3. ve 12. maddeler tutum ölçeğinden çıkartılmıştır. Tekrarlanan analiz neticesinde; toplam açıklanan varyans %66.401'dir ve yapı 3 faktör altında toplanmıştır. Öz

yeterlilik için yapılan faktör analizi sonucunda toplam açıklanan varyans %56.240'tır ve değişkenler tek faktör altında toplanmıştır. Bir ölçeğin varyans oranları ne derece yüksekse ölçeğin faktör yapısı da o kadar güçlü olur, tek faktörlü yapılar için en az %30 ve üzerinde olmalıdır (26,39). Bu bağlamda çalışmamız referans aldığı minimum %50 varyans oranını karşılamaktadır.

KBRN tutum ölçeğinin iç tutarlılığını belirlemek için güvenilirlik analizi yapılmıştır. Güvenirlik zamana göre değişmezlik ölçüsüdür yani ölçekte bulunan maddelerin birbirleri ve ölçek geneli ile tutarlı olup olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca ölçekte yer alan ifadelerin katılımcılar tarafından aynı kapsamda anlaşılıp anlaşılmadığını belirler. Ölçeklerin güvenilirliği Cronbach's Alpha katsayısı ile belirlenir (39). Tutum ölçeği Alpha katsayısı 0.925; Öz yeterlik Cronbach Alpha katsayısı 0.902 olarak bulunmuştur. Her iki ölçüğünde oldukça güvenilir olduğu yorumu yapılabilir.

Ölçümlerin güvenilirliğini zamana göre değişmezlik gösterebilme gücü önemlidir. Bu bağlamda bir testin aynı örneklem grubuna, aynı koşullarda fakat belli bir zaman aralığı verilerek ve işaretlenen formların eşlettirilmesiyle yapılan iki ölçüm arasındaki korelasyonun hesaplanması gerekir. Bu yöntemle verilen isim test-tekrar test yöntemidir (39-44). Test-tekrar test yani dış tutarlılık değerlerini hesaplamak için Pearson korelasyon analizi yapılmıştır ve sonucunda ölçekler iki ölçüm arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Bu değerler ölçekte yer alan maddelerinin tamamının yüksek düzeyde bir dış tutarlılığa sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Ölçeklerden alınan İlk-son ölçüm puanları arasında benzerlik bulunmuştur. Bu bulgu ölçeklerin güvenilir olarak kullanılabileceğini söylemektedir.

Bilgi testi maddelerin niteliğini ortaya koymak için madde güçlük ve ayırt edicilik indeksleri analiz edilmiştir. Güçlük ve ayırt edicilik indeks değerleri; test için uygun olmayan maddeleri elemek, teste koyabileceğimiz maddeleri seçmek ve düzeltme gereken maddeleri bulmak amaçlarıyla yapılır (41). Madde ayırt edicilik indeksi, başarılı bir üst grup ile başarısız bir alt grubu birbirinden ayırt eder. Bu indeks değeri -1 ile +1 arasında derecelendirilir. İndeksin 0'a yakla-

şıyor olması demek ayırt ediciliğin düşük olduğunu, 1'e yaklaşıyor olması ayırt ediciliğin yüksek olduğunu anlatır ve ayrıca bu indeks maddelerin ölçülen özellikle ilgili bireyleri ne derece ayırt edebildiğini gösterir. Madde güçlük indeksi; bir maddenin doğru olarak cevaplandırılması oranıdır ve bu maddeyi doğru yanıtlayanların sayısının sınava katılan toplam öğrenci sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Madde güçlüğü 0.60'ın altında ise madde zor demektir (9,46,47). Bu bağlamda p ve r değerleri incelenmiş olup aynı anda $p<0.60$, $r>0.20$ çıkan herhangi bir madde olmadığı için bilgi testinden madde çıkartılmamıştır.

Bilgi testi güvenilirliğine yönelik bazı yaklaşımlar bulunmaktadır, en çok tercih edilen iç tutarlılık hesaplama yöntemi; Kuder-Richardson-20 (KR-20) indeksidir. KR-20 indeks değeri 0.0 ile 1.0 arasında değişen değerler alınmaktadır ve bu değer 1'e yaklaştıkça tutarlı ölçüme kanıt olarak gösterilmektedir. KR-20 kısmen test uzunluğundan etkilenmekte ve test daha fazla öge olduğunda daha yüksek olma eğilimindedir (48). Rudner ve Schaffer'ye göre, öğretmen tarafından yapılan bir değerlendirmenin güvenilirlik katsayılarını yaklaşık 0.50 veya 0.60 olarak göstermesi gerekmektedir (49). Salkind'a göre 50 maddeden daha uzun olan testler için 0.70 değeri kabul edilebilir bir değerdir (50). Bir matematik başarı testi için KR-20 değeri hesaplanır. Psikolojik bir test için; güvenilirlik katsayısının 0.70 ve üzerinde olması testten alınan puanların güvenilirliği açısından yeterli görülmektedir(39). Çalışmamızda "Hemşirelik Öğrencisi KBRN Bilgi Testi" için KR-20 değeri; 0.82, Cronbach Alpha değeri; 0.82 olarak hesaplanmıştır.

SONUÇ

KBRN tutum ölçek puanı ve alt boyutlara ilişkin puanlar maddelere verilen puanların toplanarak madde sayısına bölünmesiyle elde edilmektedir. Ölçekten alınan puanlar 1 ile 5 arasında değişmektedir. 16 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınan puanın yükselmesi KBRN tutum düzeyinin yükseldiğini göstermektedir. KBRN Öz yeterlilik puanı maddelere verilen puanların toplanarak madde sayısına bölünmesiyle elde edilmektedir. Öz yeterlilik ölçeği ise 9 maddeden

oluşmaktadır. Ölçekten alınan puanın yükselmesi KBRN Öz yeterlilik düzeyinin yükseldiğini göstermektedir. Bilgi testi 2 seçenekli (doğru/yanlış) yapıda olup, 31 maddeden oluşmaktadır. Katılımcının aldığı puan arttıkça bilgi seviyesi de yükselmektedir.

Bu ölçekler tanımlayıcı çalışmalar ve girişimsel çalışmalar için veri toplama aracı olarak bir bütün halinde veya çalışmanın amacına göre ayrı ayrı kullanılabilir. Yapılacak çalışmalar sayesinde hemşirelik bilgi üretimine katkı sunacağı düşünülmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bursa Uludağ Üniversitesi Araştırma ve Yayın Etik Kurulları-Sağlık Bilimleri Araştırma ve Yayın Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (27.03.2019/ No:10)

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval for this study was received from Bursa Uludağ University Research and Publication Ethics Committees-Health Sciences Research and Publication Ethics Committee. (27.03.2019 / No: 10)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- D.A.H., M.N.E.; Veri Analizi/Yorumlama- D.A.H.; Yazı Taslağı- D.A.H.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- D.A.H., M.N.E.; Son Onay ve Sorumluluk- D.A.H., M.N.E.

Author Contributions: Conception/Design of Study- D.A.H., M.N.E.; Data Analysis/Interpretation- D.A.H.; Drafting Manuscript- D.A.H.; Critical Revision of Manuscript- D.A.H., M.N.E.; Final Approval and Accountability- D.A.H., M.N.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı. (2019). KBRN Sözlüğü. <https://www.afad.gov.tr/kbrn-sozlugu>. (Alıntılama tarihi 10 Mart 2019).
2. Centre for the Protection of National Infrastructure. Chemical, Biological, Radiological and Nuclear (CBRN) Threats. <https://www.cpni.gov.uk/chemical-biological-radiological-and-nuclear-cbrn-threats-0> (Alıntılama tarihi 10 Mart 2019).
3. Veenema TG. Chemical and biological terrorism preparedness for staff development specialists. J Nurses Staff Dev 2003;19(5):215–22.
4. Coica R, Kachur E, Lima V, Lipper S. Guidelines for preclerkship bioterrorism curricula. Acad Med 2004;79(4):366–75.
5. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Standing Together An Emergency Planning Guide for America's Communities, 2005:s.35. Available from: https://www.jointcommission.org/-/media/deprecatedunorganized/imported_assets/tjc/systemfolders/topics-library/planning_guidepdf.pdf (Alıntılama tarihi 12 Mart 2019).
6. Nash TJ. A guide to emergency preparedness and disaster nursing education resources. Heal Emerg Disaster Nurs 2017;4:12–25.
7. Hick JL, Hanfling D, Burstein JL, Markham J, Macintyre AG, Barbera JA. Protective equipment for health care facility decontamination personnel: regulations, risks, and recommendations. Ann Emerg Med 2003;(3):370–80.
8. Çıtlık Sarıtaş S, Kızıl BA, Sarıtaş S. Acil servis hemşirelerinin biyoterörizm konusundaki bilgi ve görüşleri. Bozok Tıp Derg 2013;2:29–36.
9. Büyüköztürk Ş, Kılıç Çakmak E, Akgün ÖE, Karadeniz Ş, Demirel F. Bilimsel Araştırma Yöntemleri. Ankara: Pegem Akademi Yayınevi; 2011.s. 1-340.
10. Afet ve Acil Durum Başkanlığı. Kimyasal Biyolojik Radyoloji Nükleer Tehditler. 2019. Available from: <https://www.afad.gov.tr/kbrn> (Alıntılama tarihi 12.03.2019) .
11. Sanström BE, Eriksson H, Norlander L, Thorstensson M, Cassel G. Training of

- public health personnel in handling CBRN emergencies: A table-top exercise card concept. *Environ Int* 2014;72:164–9.
12. Kako M, Hammad K, Mitani S, Arbon P. Existing approaches to chemical, biological, radiological, and nuclear (CBRN) education and training for health professionals: Findings from an integrative literature review. *Prehosp Disaster Med* 2018;33(2):184–90.
 13. Ayvazoğlu G. KBRN için hazırlılık ve gönüllülük düzeyi belirleme çalışması: Gümüşhane ili örneği. Gümüşhane Üniversitesi: Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Gümüşhane, 2015.ss.54-89.
 14. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Hastane Afet ve Acil Durum Planı (HAP) Hazırlama Kılavuzu. 2017. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/854,hap-kilavuzpdf.pdf> (Alıntılama tarihi 12.03.2019).
 15. Uludağ N. Şile-Kandıra-İzmit bölgelerindeki kaynak sularında radon gazının incelenmesi ve sakarya üniversitesi radon farkındalık anketi. Sakarya Üniversitesi: Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Sakarya, 2018:ss.54-64.
 16. Milli Eğitim Bakanlığı. Kimyasal Biyolojik Radyasyon ve Nükleer (KBRN) Tehlikelerde Acil Yardım. 2011. Available from: http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf (Alıntılama tarihi 12.03.2019).
 17. Sezigen S, Ortatlı M, Eyison K, Demirkasımoğlu M. Kimyasal savaş yaralılarının tıbbi yönetimi için pratik rehber.kimyasal silahların yasaklanması örgütü uluslararası işbirliği ve yardım bölümü destek ve korunma kısmı. Çeviri editörü, L Kenar, S Sezigen. Ankara: Sağlık Bilimleri Üniveristesi Tıbbi KBRN AD. Başkanlığı, Ankara İl Sağlık Müdürlüğü;2016:s.1-156.
 18. Young CF, Persell DJ. Biological, chemical, and nuclear terrorism readiness: major concerns and preparedness of future nurses. *Disaster Manag Response* 2004;2(4):109–13.
 19. Stokes E, Deborah GP, Skorga P, Young C, Deborah P. Chemical agents of terrorism: preparing nurse practitioners. *Nurse Pract* 2004;29(5):30–9.
 20. Rebmann T, Mohr LB. Bioterrorism knowledge and educational participation of nurses in missouri. *J Contin Educ Nurs* 2010;41(2):67–76.
 21. Nyamathi A, Casillas A, King ML, Gresham L, Pierce E, Farb D, Weichman C. Computerized bioterrorism education and training for nurses on bioterrorism attack agents. *J Contin Educ Nurs* 2010;41(8):375–84.
 22. Mitchell CJ, Kernohan GW, Higginson R. Are emergency care nurses prepared for chemical, biological, radiological, nuclear or explosive incidents? *International Emerg Nurs* 2012;20:151–61.
 23. Aghaei N, Nesami MB. Bioterrorism education effect on knowledge and attitudes of nurses. *J Emerg Trauma Shock* 2013;6(21):78–82.
 24. Gorji HA, Niknam N, Aghaei N, Yaghoubi T. An assesment of knowledge and attitude of iranian nurses towards bioterrorism. *Iran Red Crescent Med J*. 2017;19(11):1–5.
 25. Lawshe CH. A quantitative approach to content validity. *Pers Psychol* 1975; 28(4):563–75.
 26. Şencan H. Sosyal ve Davranissal Ölçümlerde Güvenilirlik ve Geçerlilik. Ankara: Seçkin, 2005:s.51-410.
 27. Turgut MF. Eğitimde Ölçme ve Değerlendirme Metodları. Ankara: Yargıcı Matbaası; 1995:s.13-48.
 28. Kızılkaya M. Çanakkale onsekiz mart üniversitesi acil yardım ve afet yönetimi bölümü öğrencilerinin kbrn olaylarına karşı hazırlık algıları ve bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi: Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Çanakkale,2020:s.65-74.
 29. Kaynak C. Örnek bir hastane afet ekibinin doğal afetler sonrasında ortaya çıkabilecek KBRN (kimyasal, biyolojik, radyoaktif, nükleer) tehlikeler ile ilgili bilgi düzeylerinin ölçülmesi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi: Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Çanakkale, 2020:s.21-36.
 30. Yıldırım T. KBRN ekiplerinin olay müdahale yöntemlerinin incelenmesi: Adana AFAD örneği. T.C. Bitlis Eren Üniversitesi: Fen

- Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Bitlis, 2019:s.54-56.
31. Doğan G. KBRN olaylarına karşı kurumların bilgi, eğitim ve tatbikat ihtiyaçlarını belirleme çalışması: gümüşhane ve trabzon illeri örneği. Gümüşhane Üniversitesi: Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Gümüşhane: 2019. s.97-124.
32. Dönmez AM. Acil tıp çalışanlarının (KBRN) kimyasal, biyolojik, radyolojik, nükleer kazalara karşı ilgi, bilgi ve tutum durumu araştırması. Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi: Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. İstanbul, 2019:s. 57-80.
33. Akbal KY. Hastane çalışanlarının kimyasal, biyolojik, radyoaktif, nükleer vakalarına karşı bilgi ve davranış düzeyinin incelenmesi. Üsküdar Üniversitesi: Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2019:s.66-97.
34. Andsoy I, Kes D, Top R, Dikici İC. Dünyanın tehdidi kimyasal savaş: hemşireler kimyasal bir saldırı durumunda yapılması gereken uygulamalara ilişkin neler biliyor? Bozok Tıp Derg 2016;6(3):15-20.35.
35. Dost A, Bahçecik N. Hemşirelik mesleğine yönelik imaj ölçeği geliştirilmesi. JAREN 2015;1(2):51-9.
36. Anderson JC. Educational Research Methodology and Measurement. An International Handbook. Keeves J. editör. New York: Pergamon press, 1988. 340-44. p.
37. Ayre C, Scally AJ. Critical values for lawshe's content validity ratio. Methods Plainly Speak 2013;47(1):79-86.
38. Çokluk ÖS, Şekercioğlu G, Büyüköztürk S. Sosyal Bilimler için Çok Değişkenli İstatistik: Spss ve Lisrel Uygulamaları. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık, 2012:s.177-246.
39. Büyüköztürk Ş. Veri Analizi El Kitabı. 22.Baskı. Ankara: Pegem Akademi Yayınevi; 2016:s.179-194.
40. Karagöz Y, Kösterelioğlu İ. İletişim becerileri değerlendirme ölçeğinin faktör analizi metodu ile geliştirilmesi. Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi., 2008;21:81-98.
41. Şekercioğlu G, Bökeoğlu ÖÇ, Büyüköztürk Ş. Öğretmen adaylarında araştırma özyeterliliğinin farklı değişkenler açısından incelenmesi ve yordayıcılarının belirlenmesi. Akdeniz Univ Egi Fak Derg 2018;1(2):137-47.
42. Costello AB, Osborne JW. Best practices in exploratory factor analysis: Four recommendations for getting the most from your analysis. Practical Assessment 2005;10(7):1-9.
43. Yong AG, Pearce SA. Beginner's guide to factor analysis: focusing on exploratory factor analysis. Tutor Quant Methods Psychol 2013;9(2):79-94.
44. Erdoğan S, Nahcivan N, Esin MN. Hemşirelikte Araştırma: Süreç, Uygulama ve Kritik. 1st ed. Nobel Tıp Kitabevleri, 2015:s.218.
45. Turgut MF, Baykul Y. Eğitimde Ölçme ve Değerlendirme. Ankara: Pegem Akademi, 2012:s.315.
46. Bayrakçeken S. Test Geliştirme, Ölçme ve Değerlendirme. 5.baskı. Karip E. (editör). Ankara: Pegem Akademi Yayınevi, 2012. p.294-324.
47. Gündüz Sefer D, Karabay Koçyiğit B. Klasik sınavların bilgisayarda değerlendirilmesine ilişkin bir uygulama. XIII Ulusal Eğitim Bilimleri Kurultayı. İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi, 2004; Malatya, Türkiye.
48. Kehoe J. Basic item analysis for multiple-choice tests. A Peer-Reviewed Electron J. 1995;4(10):1-5.
49. Rudner LM, Schafer WD. What Teachers Need to Know About Assessment. Washington: National Education Association, 2002:s.56-91.
50. Salkind NJ. Encyclopedia of Research Design. SAGE Publications, 2010. p.667.



Candida glabrata: Laboratuvar Tanısı ve Mikrobiyolojik Özellikleri, Epidemiyolojisi, Virulans Faktörleri ve Klinik Hastalıkları

Candida glabrata: Laboratory Diagnosis and Microbiological Characteristics, Epidemiology, Virulence Factors and Clinical Diseases

Şafak Ceren Uçak¹ , Dilek Şatana¹ 

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

ORCID: Ş.C.U. 0000-0002-8992-0967;
D.Ş. 0000-0002-8827-1504

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Şafak Ceren Uçak,
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-mail: safakceren.ucak@gmail.com

Geliş tarihi/Submitted: 16.09.2020

İlk revizyon/First Revision Received: 04.01.2021

Son Revizyon/Last Revision Received: 13.01.2021

Kabul tarihi/Accepted: 20.01.2021

Atıf/Citation: Ucak SC, Satana D. Candida glabrata: Laboratory diagnosis and microbiological characteristics, epidemiology, virulence factors and clinical diseases. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(1): 31-39.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-795999>

ÖZ

Candida glabrata, sağlıklı bireylerin normal florasında bulunabilen ve insanlarda çeşitli enfeksiyonlara yol açabilen maya cinsi bir mantardır. Candida türleri lokal enfeksiyonların yanı sıra ölümcül seyreden sistemik enfeksiyonlara da neden olmaktadır. Son yıllarda *Candida albicans* dışı türlerin, özellikle de *C. glabrata* izolasyon oranında artış görülmektedir. Bu artışın en önemli nedeni, flukonazolün profilaktik ve ampirik olarak kullanımı ile etken dağılımının değişmesidir. Dünyada ve ülkemizde *C. glabrata*'nın *C. albicans*'tan sonra 2. sıklıkta izole edilen tür olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Diğer Candida türlerinin aksine, *C. glabrata* dimorfik değildir hem komensal hem de patojen olarak blastokoniya yapısına sahiptir. *C. glabrata* enfeksiyonlarının tedavisi zordur ve sıklıkla birçok azol grubu antifungal ilaca, özellikle flukonazole dirençlidir. Sonuç olarak, *C. glabrata* enfeksiyonları ölüm oranı yüksek enfeksiyonlar arasındadır

Anahtar Kelimeler: *Candida glabrata*, epidemiyoloji, virulans faktörleri, laboratuvar tanısı

ABSTRACT

Candida glabrata is a yeast genus fungus that can be found in the normal flora of healthy individuals and can lead to various infections in humans. Candida species cause local infections as well as fatal systemic infections. Recent years have seen an increase in the isolation rate of non-*Candida albicans* species, especially *Candida glabrata*. The most important reason for this increase is the change in factor distribution with prophylactic and empirical use of fluconazole. There are articles in the world and in our country reporting that the second isolation frequency after *C. albicans* is *Candida glabrata*. Unlike other Candida species, *C. glabrata* are not dimorphic; *C. glabrata* are found both commensally and pathogenically as blastoconidia. *C. glabrata* infections are difficult to treat and are often resistant to many azole antifungal agents, especially fluconazole. As a result, *C. glabrata* infections are among infections with a high mortality rate.

Keywords: *Candida glabrata*, epidemiology, virulence factors, laboratory diagnosis



GİRİŞ

Candida glabrata, sağlıklı bireylerin normal florasında bulunabilen ve insanlarda çeşitli enfeksiyonlara yol açabilen maya cinsi bir mantardır (1,2). Flukonazole duyarlı ya da dirençli olabilmesi nedeniyle *C. glabrata*'nın tanımlanması önem taşımaktadır (3). *C. glabrata* susularının mısır unu-tween 80 agardaki (MUJ) morfolojik görünümü ve API 20C AUX gibi ticari asimilasyon kitleriyle tanımlanması ortalama 48 saati bulmaktadır (1,4). *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* gibi türlerin hızlı ayırımını sağlayan çeşitli kromojenik besiyerleri de geliştirilmiştir (5). *C. glabrata*'nın bu besiyerlerinde üreme şekline göre doğru tanımlanması konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir (6,7).

Gerek bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda artış meydana gelmesi, gerekse çeşitli antifungal ilaçların klinik kullanımının artması nedeniyle *C. glabrata* ile meydana gelen mukozal ve sistemik enfeksiyonlar belirgin olarak artmıştır. Buna bağlı olarak birçok merkezde *C. glabrata*'ya bağlı gelişen enfeksiyonlar, *C. albicans* enfeksiyonlarından sonra ikinci veya üçüncü sırada yer almaya başlamıştır (5). Bütün organ ve sistemlerde enfeksiyona yol açabilen *C. glabrata*, son yıllarda, idrar yolu enfeksiyonlarında, yenidoğan fungemilerinde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir enfeksiyon etkeni haline gelmiştir (8).

Diğer *Candida* türlerinin aksine, *C. glabrata* dimorfik değildir; *C. glabrata* hem komensal hem de patojen olarak blastokonidia yapısına sahiptir. *C. glabrata* enfeksiyonlarının tedavisi zordur ve sıklıkla birçok azol antifungal ajana, özellikle flukonazole dirençlidir. Sonuç olarak, *C. glabrata* enfeksiyonları ölüm oranı yüksek enfeksiyonlar arasındadır (9,10,11).

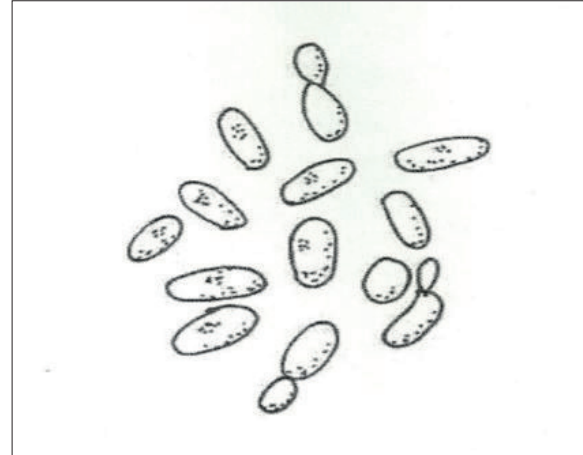
KLİNİK ve ARAŞTIRMA ETKİLERİ

1. Laboratuvar Tanısı ve Mikrobiyolojik Özellikleri

Candida'lar normal florada da bulduklarından, laboratuvarlarda karşılaşılan en büyük problemlerden birisi klinik örnekte üreyen *Candida*'ların klinik bir öneminin olup olmadığını belirlemek ve patojen olarak bildirilip bildirilmemesine karar vermektir. Bu

nedenle laboratuvar verilerinin doğru yorumlanabilmesi için iyi bir klinik laboratuvar iş birliğinin kurulması gerekir. Diğer mikrobiyal enfeksiyonlarda olduğu gibi *Candida* enfeksiyonlarının tanısı, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarının birlikte değerlendirilmesine bağlıdır (12).

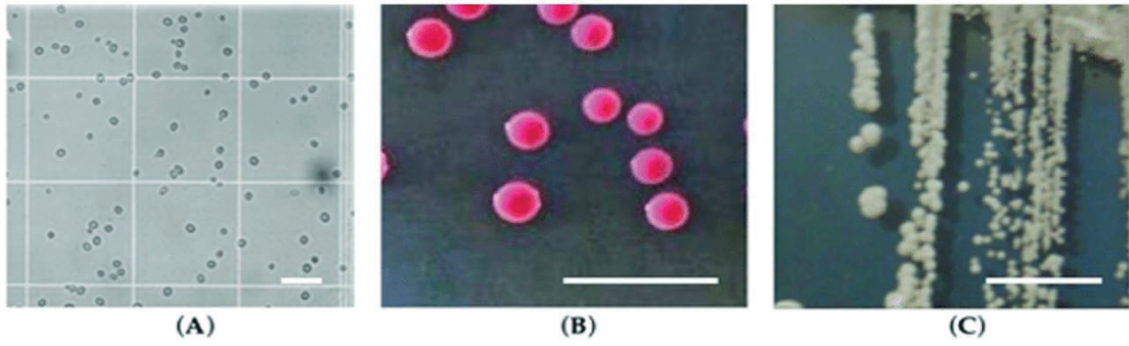
C. glabrata genellikle dolaşım veya ürogenital sistemde ve bazen de akciğerler başta olmak üzere diğer bölgelerde de enfeksiyona neden olabilmektedir. Önemli sayıda klinik izolatin amfoterisin B'ye ve flukonazole direnç geliştirdiği gösterilmiştir. Bu mikroorganizma sağlıklı bireylerin florasında bulunabilir ve sadece duyarlı kişilerde enfeksiyona yol açmaktadır. Diğer *Candida* türlerinden biraz daha yavaş (üç-beş günde) olgunlaşan beyaz veya krem renğinde küçük, düzgün koloniler oluşturur. *C. glabrata* mısır unlu jelozda (MUJ) 25°C'de 72 saatlik inkübasyondan sonra küçük, oval ve uçlarından tomurcuklanan blastokonidyumlar meydana getirir ve yalnızca hif oluşturmaz (13, 14, 15).



Şekil 1. *C. glabrata*'nın MUJ'deki koloni görünümü (16).

C. glabrata üreaz ve nitrat negatif olup, glikoz ve trehalozu asimile edebilir (16) (Tablo 1).

C. glabrata'nın kolonileri CHROM agarda, mavı-yeşil görünen *C. albicans* kolonilerinin aksine pembe-mor görünür. *C. glabrata* Sabouraud dekstroz agarda ise beyaz-krem renğinde S tipi koloni oluşturur (Tablo 2). *C. glabrata*'nın kritik bir ayırt edici özelliği de haploid genomlu olmasıdır (15).



Şekil 2. *Candida glabrata* hücresi, (A) mikroskobik görüntü; (B) CHROM agarda koloni görüntüsü; (C) Sabouraud dekstroz agar da koloni görüntüsü.

Tablo 1. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen *Candida glabrata*'nın asimilasyon ve fermentasyon özellikleri (16).

Candida türü	ASİMİLASYON							FERMENTASYON (b)				
	Dekstroz	Maltoz	Sakkaroz	Laktoz	Trehaloz	Ksiloz	KNO ₃ kullanımı	Dekstroz	Maltoz	Sakkaroz	Laktoz	Trehaloz
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+(v)

+: pozitif, -: negatif, v: suş varyasyonu, b: fermentasyon gaz oluşumuyla gösterilir (asit oluşumu fermentasyonu göstermez)

Tablo 2. *Candida glabrata*'nın özellikleri.

Candida Türü	Üreme Özelliği					
	Mısır Unlu Tween 80 agarda 25 C° mikroskobik morfolojisi	Sabouraud sıvı besiyerinde	Sikloheksimitli besiyerinde 25C°	SDA'da 37C°	Germ tüpü	Üreaz (25C°)
<i>C. glabrata</i>	Psödohif yok, terminal tomurcuklu küçük hücreler	Yüzeyde üreme görülmez	-	+	-	-

+: pozitif, -: negatif

2. Epidemiyolojisi

Candida türleri her yerde bulunan mikroorganizmalardır (17). Ameliyat sonrası ve nötrojenik hastalar gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda *Candida* türleri ile artan mantar enfeksiyonu insidansı kaydedilmiştir (18, 19). *Candida* türleri en sık ağız boşluğundan izole edilir ve sağlıklı bireylerin yaklaşık %31 ile %55'inde tespit edilir (17). Kolonizasyon oranları hastalığın şiddeti ve hastaneye yatış süresi ile artmaktadır (17, 19). Tarihsel olarak, *C. albicans* enfekte hastalardan alınan izolatların %70 ile %80'ini oluştururken, *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'in her biri izolatların yaklaşık %5 ile %8'ini oluşturur (15, 18).

C. glabrata son zamanlarda önemli bir nozokomial patojen olarak ortaya çıkmıştır, ancak epidemiyolojik olarak hakkında çok az şey bilinmektedir. *C. albicans* en yaygın mantar olmasına rağmen kandan

izole edilen türler arasında, *C. glabrata* şu anda dördüncü sırada yer almaktadır (10, 20). *Candida glabrata*, ABD ve Kanada'da *C. albicans*'dan sonra ikinci sıklıkta izole edilen türdür. Başta flukonazol olmak üzere azol grubu antifungallere dirençli olabilmesi açısından önemlidir. *C. glabrata*, Finlandiya'da %9 ve Norveç'te %13,2 oranında izole edilir. Bunlara benzer şekilde, kandidemi vakalarının %10,2'sini oluşturmaktadır, ancak çoğunlukla Danimarka'da %25 ve ABD'de %21 oranında vakalardan sorumludur (21).

C. glabrata hastane personeli tarafından, ellerle temas edilen çevresel yüzeylerden izole edilmiştir. *C. glabrata*'nın yayılmasında hastane personeli tarafından taşınmanın rolü açıklığa kavuşturulmaya devam etmektedir. *C. glabrata* kolonizasyonu ile ilişkili olarak uzun süreli hastanede yatış ve önceki antifungal ilaç kullanımı iki önemli risk faktörüdür. Enfeksiyon veya kolonizasyonu olan bir hastaya yakınlık da ris-

ki arttırmaktadır. Kandidiyazların %97'sinden sorumluluğu türler; *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve *C.krusei*'dir (22).

3. Virülans Faktörleri

3.1. Adezyon

Adezyon olarak ifade edilen yapışma, hücrelerin yüzey özellikleri ile ilişkilidir. *Candida*'ların mukoza, epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun ilk aşamasıdır (23). Mantarların aderansını sağlayan yüzey karbonhidrat yapıları olarak mannan, β -glukan, ve kitine karşılık konakta bunların bağlanabileceği fukos, N-asetilglukozamin ve sialik asit gibi bağlayıcı yapılar bulunmaktadır (24).

Candida türlerinin çeşitli yüzeylere bağlanmasını şekerler, metal iyonları, pH, ısı gibi çevresel faktörlerin yanı sıra fibrinojen, fibronektin, laminin, tip I ve tip IV kollojen gibi konak proteinleri ve maya hücrelerinin morfolojileri, üreme fazları, yüzey özellikleri, diğer mikroorganizmalar ile etkileşimi belirlemektedir (25).

3.2. Enzimler

3.2.1. Proteinaz Enzimi

Mantarlar, konağın hücre zarlarında işlev bozulmasına sebep olarak dokuda invazyonlarına yardımcı olan enzimler oluşturma yeteneğine sahiptirler. Zarların lipid ve protein yapıları bu enzimlerin hedefini oluştururlar. *C. glabrata*'nın da asit proteinaz salgıladıkları bilinmektedir (26).

Proteinaz enzimi, konak proteinlerini sindirmesi ile oluşan konak doku zedelenmesiyle adezyonun kolaylaşmasına, konak proteinlerinin yıkılmasıyla konak immun yanıtının bozulmasına, peptid yıkım ürünleri ile hücre nitrojen kaynaklarının artırılmasına, endotel hücre hasarı ve konakta proteolitik mekanizmaların uyarılmasına neden olur (24).

3.2.2. Esterazlar

Esteraz aktivitesi *C.glabrata*'da bulunmaktadır. *Candida*'lar bu enzimlerden başka glukanaz, kitinaz, esteraz, fosfataz, hiyaluronidaz ve kondroitin sülfataz gibi enzimler de salgılayabilmektedir (27).

3.3. Biyofilm (Slime) Faktörü

Biyofilmler, mikroorganizmaların kateter, protez gibi yüzeylere tutunmaları, çoğalmaları ve hücre dışı polimerler üretmeleri ile oluşur. Biyofilm oluşumunda son basamak fagositoza karşı koruyucu olan, amfoterisin B ve flukonazol gibi birçok antifungale direnç sağladığı bilinen slime glikokaliks oluşumudur. *C. glabrata* biyofilm oluşturmaktadır ancak *C. glabrata*'nın oluşturduğu biyofilmin *C. albicans*'a göre daha ince olduğu bilinmektedir (28).

Kateterler, ekstraselüler matriks içinde biyofilm oluşturan mikroorganizmalar ile kolonize olmakta ve mikroorganizmanın bu biyofilmden ayrılması çoğu kez septisemi ile sonuçlanmaktadır (22). Slime faktör mikroorganizmayı kaplayarak vücudun savunma mekanizmalarından korur. Bu maddenin kemotaktik etkisinin de olduğu, ancak slime tarafından uyarılan polimorf nüveli lökositlerde miyeloperoksidaz salınımının yetersiz olduğu gösterilmiştir (29). Bu mikroorganizmanın hücre içinde yaşam süresinin uzamasına ve fagositozdan korunmasına neden olmaktadır. Ayrıca slime üreten mikroorganizmalara bağlı infeksiyonların tedavisinin daha güç olduğu gözlemlenmiştir (30).

4. Klinik Hastalıkları

4.1. Yüzeysel Enfeksiyonlar

Candida glabrata ile en sık görülen mukozal enfeksiyonlar arasında orofarınjiyal kandidozis (OPC), özofarınjiyal kandidozis ve vulvovajinal kandidozis bulunur. *C. albicans*, HIV pozitif ve negatif hastalarda enfeksiyonların ezici çoğunluğundan sorumlu tür olmaya devam etse de (18, 30), *C. glabrata* etkenli enfeksiyonların son yıllarda arttığını gösteren çalışmalar da vardır (31).

4.1.1. Orofarınjiyal Kandidiyaz (OPC)

OPC'nin çeşitli klinik formları vardır; en yaygın olarak tanınan akut psödomembranöz kandidiyaz, pamukçuk olarak da adlandırılır. OPC ayrıca asemptomatik olan eritemli bir formda da ortaya çıkabilir. OPC genellikle HIV enfeksiyonunun ilk belirtisidir ve AIDS'li hastaların yaklaşık %80 ile %90'ında hastalık seyri sırasında bir aşamada OPC geliştirmektedir (32, 33).

4.1.2. Candida Özofajiti

Candida türleri özofajitin en yaygın nedenidir ve orofarenksden sonra özofagus gastrointestinal kandidiyazın en yaygın bölgesidir. Candida özofajit prevalansı AIDS hastalarında yüksek olup, yaklaşık %10 ile %15' inde hastalığın ilerlemesi sırasında Candida özofajiti görülür (33).

C. albicans, özofajitli hastaların çoğunda yer alan türdür; nadiren *C. glabrata* da izole edilir. OPC'de olduğu gibi, özofagus yüzeylerinden elde edilen *C. glabrata* suşu genellikle *C. albicans* ile birlikte izole edilir. Özofagus kandidiyazı HIV pozitif hastalarda AIDS'in ilk belirtisi olabilir (33).

4.1.3. Vulvovajinal Kandidiyaz

Candida vajiniti olan kadınların çoğunluğu, *C. albicans*'a bağlı hafif ya da orta şiddette sporadik ataklar geçirirler (34). Buna karşılık, kadınların yaklaşık %10'unda, daha şiddetli ağrılı ve tekrarlayan, *albicans* olmayan Candida türlerine bağlı Candida vajiniti görülmektedir. Komplike Candida vajiniti olan hastalar sıklıkla kontrolsüz diyabet veya diğer immüno-supresif koşullar şeklinde predispozan faktörlere sahiptir. Buna göre, *C. glabrata*'nın neden olduğu vajinit karmaşık bir hastalık şeklini temsil eder (35).

Seksen hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise, *C. glabrata*'ya bağlı semptomatik vajinitli kadınlarda *C. albicans*'a kıyasla anormal akıntı daha az bildirilmiştir. Bu, *C. glabrata* blastokonidyalı tarafından hif oluşumunun eksikliğinin etkilerini yansıtabilir. Hastalarda vajinal ağrı, dispareni ve dizüri sıklıkla görülür. Ayrıca *C. glabrata* vajiniti olan hastalar tarafından sıklıkla vulval yanma hissi bildirilmiştir (32).

4.1.4. Kronik Mukokutenöz Kandidiyaz

Genellikle erken çocukluk döneminde başlayan, hücrel immün yetmezlik ve endokrinopatilerle ilişkili bir hastalıktır. Bu grup bozukluklar, cilt, tırnak ve muköz membranlardaki kalıcı ve tekrarlayan Candida enfeksiyonları ile oluşmaktadır (36,37).

4.2. Sistemik Enfeksiyonlar

Sistemik kandidal enfeksiyon için sayısız predispozan faktör tanımlanmıştır (12, 38). Kemik iliği nakli

yapılan hastalarda, tıbbi yoğun bakım ünitelerinde *C. glabrata* kolonizasyonunu değerlendiren prospektif epidemiyolojik bir çalışmada, *C. glabrata* ile nazokomiyal kolonizasyonda önemli risk faktörleri uzun süreli yatış ve önceden antimikrobiyal kullanım olduğu gösterilmiştir (38).

Birkaç araştırmacıya göre, *C. glabrata* enfeksiyonlarının sıklığındaki artış, hastanelerde flukonazol kullanımının artmasının sonucudur (39-42).

4.2.1. Kandidemi

Candida herhangi bir organ ya da sistemi etkileyebilir ve kandideminin düşük dereceli ateşten fulminan septik şoka kadar çeşitli bir klinik tablosu bulunmaktadır (43). Ciddi organ tutulumu olanların yaklaşık %50'inde kandidemi saptanamayabilir (44).

C. glabrata kandidemisi, *C. albicans*'tan daha yüksek bir mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir. Komsian ve ark. *C. glabrata* kandidemisi olan 12 hastada %100 mortalite bildirilmiştir (45). Amfoterisin B, yüksek bir yan etki profiline sahip olmasına rağmen, kandidemi de dahil olmak üzere sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde "altın standart" olarak kabul edilir (46).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birçok tıp merkezinde, tüm fungemi olgularının üçte biri *C. glabrata* kaynaklı bulunmuştur (47). *C. glabrata* kandidemi insidansındaki artış çok faktörlü görünmektedir. Bu mikroorganizmanın prevalansının coğrafya, yaş ve flukonazol kullanımı dahil olmak üzere farklı faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (47,48). *C. glabrata* flukonazole nispeten dirençli olduğu için, *C. glabrata*'ya bağlı kandidemilerin oranının arttığı görülmüştür (48).

4.2.1.1. Akut Dissemine Kandidiyaz

Fulminan bir enfeksiyondur. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda görülebilir. En sık rastlanan komplikasyonlar; menenjit, beyin apsisi, renal apse, miyokardit, endokardit, endoftalmit, kutenöz apselerdir (45).

4.2.1.2. Kronik Dissemine Kandidiyaz

Çoğunlukla lösemili hastaların nötropenik döneminde ortaya çıkar, ısrarcı ateş vardır. Nötrofil sayısı

normale dönse de ateş ve kilo kaybı devam eder. Karaciğer-dalak büyüyebilir; alkalin fosfataz genellikle çok yüksek olup, tomografide çoklu lezyonlar görülür (45).

4.2.2. Pulmoner Kandidiyaz

Ender bir klinik tablodur. Nötropenik hastalarda mikroorganizmanın hematojen yayılımı sonucu; düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise ağız salgısının aspirasyonu sonucu ortaya çıkar (45).

4.2.3. Menenjit

Dissemine kandidiyazın bir belirtisi olarak ya da bağımsız bir klinik tablo şeklinde gelişebilir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde veya ventriküloperitoneal şanti bulunan hastalarda, hematojen yayılım sonucu ya da bir travma ile mantarın doğrudan subdural bölgeye inokülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (45).

4.2.4. Endokardit

İnfeksiyon, özellikle protez kalp kapağı olanlarda ve damar içi madde bağımlılarında giderek artış göstermektedir (39). Kan kültürleri ve embolilerden alınan pıhtıdan yapılan kültürler tanı koydurucudur (45). Endokarditin bir komplikasyonu olarak miyokartta apse gelişebilir ya da genellikle hematojen yayılım sonucu gelişen dissemine infeksiyonun bir belirtisi olarak miyokardit ortaya çıkabilir. *Candida* miyokarditli hastaların %50'si dissemine infeksiyondan ölür (45).

4.2.5. Osteomyelit

Genellikle hematojen yayılım sonucu ortaya çıkar. Bazen aspirasyon ya da kortizon enjeksiyonu sırasında ve daha seyrek olarak bir travma sonrası gelişebilir. Kanser hastalarında ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha fazla görülür (45).

4.2.6. Artrit

Hematojen yayılım, infekte kemikten yayılım veya travmayı takiben mikroorganizmanın direkt inokülasyonu sonucu oluşur. Genellikle omuz, diz gibi büyük eklemler tutulur ve özgül olmayan pek çok semptomlar da ortaya çıkabilir (45).

4.2.7. İdrar Yolu Kandidiyazı

Candida türleri hastanede yatan hastalarda idrar yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %10'undan sorumludur. OPC ve vajinal kandidiyozun aksine, idrar izolatlarının yaklaşık %50'sinin, en yaygın etkeni *C. glabrata*'dır. *C. glabrata* etkenli idrar yolu enfeksiyonlarının çoğunluğu yakın zamanda antibakteriyel ilaç kullanan yaşlı, hastaneye yatırılmış ve kateterize hastalarda görülür (36).

C. glabrata'nın neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının klinik spektrumu diğer *Candida* türlerinin neden olduğu spekturum ile aynıdır. Hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Özellikle kateterize hastalarda nadiren alt idrar yolu semptomları gelişir. Böbreklerin tutulumu ile artan enfeksiyon riski nadirdir ve çoğunlukla yabancı cisim veya stentli hastalarda ve tıkanıklık varlığında ortaya çıkar (36).

C. glabrata etkenli idrar yolu enfeksiyonu tanısı, kültürde doğrulanmasına rağmen, genellikle tanının idrar örneklerinin mikroskopunda hif oluşumu olmadan tomurcuklanan maya varlığı ile konulması önerilmektedir (36).

4.2.8. Kandidüri

Yatan hastalarda kandidüri görülme sıklığı artmasına rağmen idrarda maya varlığının önemi açıkça belli değildir. İdrarda *Candida* varlığı, kontaminasyon, kolonizasyon veya infeksiyonun bir yansıması olabilir; ancak kolonizasyonu infeksiyondan ayırt edebilecek güvenilir bir yöntem henüz bulunmamaktadır (12). İleri yaş, cinsiyet, uzun süre hastanede yatış, diabetes mellitus, total parenteral beslenme, mekanik ventilasyon, antimikrobik kullanımı, üriner kateterler gibi risk faktörleri kandidüri ile yakından ilişkilidir (43).

SONUÇ

Son yıllarda, gerek bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda artış meydana gelmesi, gerekse çeşitli antifungal ilaçların klinik kullanımının artması nedeniyle *C. glabrata* ile meydana gelen mukozal ve sistemik enfeksiyonlar belirgin olarak artmıştır. Buna bağlı olarak birçok merkezde *C. glabrata*'ya bağlı gelişen enfeksiyonlar, *C. albicans* enfeksiyonlarından sonra ikinci veya üçüncü sırada yer almaya başlamıştır.

C.glabrata enfeksiyonlarının tedavisi zordur ve sıklıkla birçok azol antifungal ilaca, özellikle flukonazole dirençlidir. Sonuç olarak, *C. glabrata* enfeksiyonları ölüm oranı yüksek enfeksiyonlar arasındadır. Yaygın ilaç kullanımı sebebiyle tedavisi zorlaşmaktadır bu sebeple antifungal ilaç kullanımında daha dikkatli olunması gerekmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ş. C.U., D.Ş.; Veri Toplama- Ş.C.U.; Veri Analizi/Yorumlama- D.Ş.; Yazı Taslağı- Ş.C.U.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-D.Ş.; Son Onay ve Sorumluluk- Ş.C.U., D.Ş.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ş.C.U., D.Ş.; Data Acquisition- Ş.C.U.; Data Analysis/Interpretation-D.Ş.; Drafting Manuscript- Ş.C.U.; Critical Revision of Manuscript- D.Ş.; Final Approval and Accountability- Ş.C.U., D.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 11th ed. Mosby Inc. Missouri.2002.p.125-9.
- Fidel P, Vazquez JA, Sobel JD. Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C.albicans. Clin Microbiol Rev 1999;12:80-96.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000;30:662-78.
- Ergon MC, Yucesoy M. Evaluation of species distribution of yeasts isolated from intensive care units during the four years period. Mikrobiyol Bul 2005;39:309-18.
- Enfeksiyon Hastalıkları, Kurt TH, Gündeş S, Geyik MF (ed), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,2013,ss.40-43.
- Pfaller MA, Houston A, Coffmann S. Application of CHROMagar Candida for rapid screening of clinical specimens for Candida albicans, Candida tropicalis, Candida krusei, and Candida (Torulopsis) glabrata. J Clin Microbiol 1996;34:58-61.
- Hospenthal DR, Murray CK, Beckius ML, Green JA, Dooley DP. Persistence of pigment production by yeast isolates grown on CHROMagar Candida medium. J Clin Microbiol 2002;40:4768-70.
- Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to Candida species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. Clin Infect Dis 1999;29:253-8.
- Hitchcock CA, Pye GW, Troke PF, Johnson EM, Warnock DW. Fluconazole resistance in Candida glabrata. Antimicrob. Agents Chemother 1993;37:1962-65.
- Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD. Fungemia caused by Candida species and Torulopsis glabrata in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. Rev Infect Dis 1989;11:379-90.
- Willocks L, Leen CL, Brettell RP, Urquhart D, Russell TB, Milne LJ. Fluconazole resistance in AIDS patients. Antimicrob. Agents Chemother 1991; 28:939.
- Yüksekkaya Ş. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen candida türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları (Uzmanlık Tezi). Konya: S.Ü. Tıp Fakültesi, 2009.
- Güngör Ö. Kistik fibrozlu hastaların solunum yollarında mantar sıklığının belirlenmesi ve izole edilen mantarların tanımlanması (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
- Tümbay E. Candida türleri. Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara,1999;1081- 86.

15. Larone DH. Medically important fungi: A guide to identification. 4th Edition Washington DC: ASM Press; 2002; Description: XVIII, 409.
16. Koç N. Tıbbi bakımdan önemi olan *Candida* türlerinin mikolojik özellikleri. *Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Sempozyumu* (21-22 Haziran 2002, Eskişehir) Sempozyum kitabında s.37-45.
17. Odds FC. Ecology and epidemiology of candidiasis, In *Candida and candidosis*. University Park Press, Baltimore, Md.1988; 89.
18. Beck-Sague CM, Jarvis TR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
19. Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1986;77:13-19.
20. Fraser VJ, Dunkel S, Storfer G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15:414-21.
21. Guinea, J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20 (Suppl. 6), 5-10.
22. Sav H, Demir G, Atalay MA, Koç AN. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2013;70(4):175-80.
23. Karabağ SP. Santral venöz kateterlerde kullanılan materyaller ile kandidaların biyofilm üretimi arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). İzmir: D.E. Tıp Fakültesi, 2010.
24. Gürbüz M. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* kökenlerinin moleküler analizi (Uzmanlık Tezi). Denizli: P.Ü. Tıp Fakültesi, 2008.
25. Kuştımur S. Fungal infeksiyonlarda virülans faktörleri. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 2001;197-99.
26. Gülenç S, Karadenizli A, Kolaylı F, Bingöl R. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen maya türlerinde slime faktörü ve proteinaz aktivitelerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 2002;32:235-8.
27. Tsuboi R, Komatsuzaki H, Ogawa H. Induction of an extracellular esterase from *Candida albicans* and some of its properties. *Infect Immun* 1996;64:2936-40.
28. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003; 11: 30-36.
29. Satılmış ÖK, Akkaya Y, Ergin Ç, Kaleli İ, Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* sp kökenlerinde slime faktör üretimi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2011; 4(1):25-9.
30. Arslan U. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* türü maya mantarlarında virülans faktörlerinin (proteinaz, slime ve fosfolipaz) in-vitro araştırılması (Uzmanlık Tezi). Konya: S.Ü.Tıp Fakültesi, 2003.
31. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, Wheat LJ, Carey J, Leviton IHRJ, Macgregor RR, Valenti W, Restrepo M, Moskovitz BL. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998;104:33-9.
32. Geiger AM, Foxman B, Sobel JD. Chronic vulvovaginal candidiasis: characteristics of women with *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and no *Candida*. *Genitourin Med* 1995; 71:304-7.
33. Diamond RD. The growing problem of mycoses in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1991; 13:480-86.
34. Dupont B, Drouhet C. Fluconazole in the management of oropharyngeal candidiasis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. *J Med Vet Mycol* 1988;26:67-71.
35. Sobel JD, Faro S, Force R, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, Reed BD, Summers PR. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:203-11.
36. Wise G J, Silver DA. Fungal infections of the genitourinary system. *J Urol* 1993;149:1377-88.
37. Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Infectious Diseases*. 4th ed. USA. 1995;2289-303.

38. Vazquez JA, Dembry LM, Sanchez V, Vazquez MA, Sobel JD, Dmuchowski C, Zervos MJ. Nosocomial *Candida glabrata* colonization: an epidemiologic study. *J Clin Microbiol* 1998; 36:421–26.
39. Nguyen MT, Weiss PJ, LaBarre RC, et al. Orally administered amphotericin B in the treatment of oral candidiasis in HIV-infected patients caused by azole-resistant *Candida albicans*. *AIDS* 1996; 10:1745–47.
40. Wingard JW, Merz WG, Saral R. *Candida tropicalis* a major pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1979;91:529–43.
41. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115–25.
42. Wingard JW, Merz WG, Rinaldi MG, Miller CB, Karp JE, Saral R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1847–49.
43. Akalın H. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk değerlendirmesi. *Ankem Derg* 2008; 22(Ek 2):270-74.
44. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. *Rev Infect Dis* 1989;11:379–90.
45. Willke Topçu A, Çerikoğlu N. *Candida* türleri. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri 2002;1797-808.
46. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzum O, Mera J, Gentry LO, Williams T, Kontoyiannis DP, Karl CL, Bodey GP. Management of invasive candidial infections: result of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964–72.
47. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in the rate of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253–58.
48. Baddley JW, Smith AM, Moser SA, Pappas PG. Trends in frequency and susceptibilities of *Candida glabrata* bloodstream isolates at a university hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39:199–201.



Halk Sağlığı İçin Ciddi Bir Tehdit: Sosyal Medyada Tıbbi Bitki Reklamları Sosyal Medyada Tıbbi Bitkiler

A Serious Threat to Public Health: Medicinal Plant Publicities in Social Media Medicinal Plants in Social Media

İmran Altıokka¹ , Afife Mat² 

¹ İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognози Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

ORCID: İ.A. 0000-0001-7328-1964;
A.M. 0000-0002-9225-8572

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Afife Mat,
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmakognози Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-mail: afifemat@gmail.com

Geliş tarihi/Submitted: 14.06.2020

İlk revizyon/First Revision Received: 13.01.2021

Son Revizyon/Last Revision Received: 15.01.2021

Kabul tarihi/Accepted: 21.01.2021

Atıf/Citation: Altıokka I, Mat A. A serious threat to public health: medicinal plant publicities in social media medicinal plants in social media. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(1): 40-48.

<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-752686>

ÖZ

Günümüzde yaygın olarak kullanılan tıbbi ve aromatik bitkiler hakkında internet ortamında yazılan bilgilerin doğruluğu bilimsel açıdan araştırılmıştır. En popüler 3 tıbbi bitki seçilerek sosyal medyada bu bitkilerin tanıtımı ve kullanım tavsiyeleri incelenmiştir. Sanal ortamda hiçbir filtreleme ya da denetleme mekanizması olmadan yayınlanan yanlış bilgilerin halk sağlığını tehdit edecek düzeyde olduğu kanısına varılmıştır. Bu reklamlara inanarak bitkileri kullananları bu tehlikeden korumak için sağlık yetkilileri tarafından bir kontrol mekanizması getirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sosyal medya, *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng*, *Curcuma longa*, drog-ilaç etkileşimi, tıbbi bitkilerin yanlış kullanımı

ABSTRACT

The accuracy of information on social media about widely used medicinal and aromatic plants was assessed scientifically. The three most popular medicinal plants were selected and how they were presented and the advice given about their use on social media were analyzed. As there is a lack of any regulations or filtering of information, misinformation on the internet was found to be a threat to the public health. It has been thought that a control mechanism has to be set by the health authorities in order to protect the people who are using these plants according to the unreliable information on the internet.

Keywords: Social media, *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng*, *Curcuma longa*, drug-plant interactions, misuse of medicinal plants



GİRİŞ

Yüzyıllardan beri geleneksel olarak kullanılan tıbbi ve aromatik bitkiler günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Artan kanser vakaları, kimyasallarla beraber gelen birçok yan etki ve etkileşimler yüzünden bitkisel ilaçlar, “doğalsa zararsızdır” yaklaşımı ile çok ilgi görmektedir. Toplumun bu konuda artan merakı ve bilgi ihtiyacını karşılayan en büyük kaynak kuşkusuz sosyal medyadır. Tıbbi ve aromatik bitkiler hakkında yazılan on binlerce yazı şu anda çevrimiçi ortamda okuyucularla buluşmaktadır. Bu yazıların yazarlarının veya bu web sitelerinin medikal anlamda bir geçmişinin, bilgi birikiminin olması zorunluluğu yoktur. Bitkisel ilaçlar hakkındaki yanlış inanışlar ve kontrolsüz bilgi paylaşımın sonuçları halk sağlığını ne yazık ki tehdit etmektedir.

Diğer taraftan bir bitkinin tıbbi amaçla kullanılabilmesi, yani drog olabilmesi için doğru türün doğru zamanda toplanmış olması gereklidir. Bitkinin kurutma ve saklama koşulları da kalitesine etki eder. Aktarlarda satılan droglar üzerinde yapılan kalite kontrol araştırmaları ne yazık ki durumun halk sağlığını tehdit eder nitelikte olduğunu ortaya koymaktadır (1, 2).

Halk arasında tıbbi bitkiler hakkında “doğal olduğuna göre zararsızdır”, “doğaldır, bitkiseldir, hiçbir kimyasal bileşik içermez” şeklinde bir genel kanı hâkimdir. Yüzyıllardır nesilden nesile aktarılan tıbbi bitkilerin etkin bileşikleri ve farmakolojik etkileri günümüzde bilimsel araştırmalar ile aydınlatılmış bulunmaktadır. Kişinin sağlık durumu ve kullandığı ilaçlar dikkate alınmadan kullanılan bitkisel ilaçlar özellikle bitki-ilaç etkileşimleri nedeniyle büyük bir tehlike oluşturmaktadır. Tüm ilaçlar gibi bitkisel ilaçların da yan etkileri olabildiği gibi bitki-ilaç ve bitki-gıda etkileşimleri de göz ardı edilmemelidir. Bitkisel ilaç verirken de kişinin genel sağlık durumu göz önüne alınmalı ve mutlaka hekimin bilgisi dâhilinde kullanılmalıdır. Halk arasında tüm bunların hiçbirisi önemsenmemekte ve bitkisel ilaçlar tanıdıkların tavsiyesi ile ve medyadaki reklamlara inanarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada tıbbi ve aromatik bitkiler hakkında sosyal medyada yer alan yazılar bilimsel olarak mercek altına alınmış ve doğruluğu açısından değerlendirilerek sosyal medyadaki paylaşımların ne derece

doğru olduğunu yorumlamak ve bu konuda yapılması gereken denetim mekanizmalarının gerekliliğini ortaya koymak amaçlanmıştır. Bunun için okuyucunun internete girdiği zaman yüksek olasılıkla karşılaşacağı sayfalar tespit edilerek en popüler on üç bitki seçilmiş ve yer alan bilgiler bilimsel kaynaklarla karşılaştırılmıştır.

Doğrularını ve yanlışlarını incelediğimiz bitkiler şunlardır: *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng*, *Curcuma longa*.

Yanlış bilgilerin verildiği sosyal medya sitelerinin adresleri özellikle verilmemiştir.



Resim 1. *Hypericum perforatum* –Saint John's Wort- Sarı kantaron. (Fotoğraf:Dr.Ecz.Ezgi Ersoy)

Sarı kantaron yağı ve çayı şeklinde tıbbi amaçla harici uygulanarak ya da içilerek tüketilen oldukça popüler bir aromatik bitkidir (Resim 1). Drog olarak *hyperici herba* (çiçekli toprak üstü kısımları) kullanılır. Çiçekli dalların zeytinyağı içinde 15 gün güneşte bekletilmesiyle kantaron yağı (*Hyperici oleum*) hazırlanır.

Sarı kantaron yüz yıllardır ülser, yara ve yanık tedavisi, diüretik, antibiyotik, antiviral etkileri ile kullanılmaktadır (3). Yapılan klinik çalışmalar sonucu hafif-orta dereceli depresyon tedavisinde de kullanılabilirliği kanıtlanmıştır (4,5). Yatıştırıcı, sikatrizan, antidepresan, antiseptik, antiviral etkileri vardır

(5,6). Yara ve yanık tedavisinde harici olarak uygulanır, çay olarak tüketildiğinde depresyon, korku ve endişe durumlarında geleneksel kullanımı vardır (7). *Hypericum perforatum* içeriğindeki naftodiantron türevi hiperisin, antidepresan etkiden sorumludur ve monoamin oksidaz inhibitörüdür (8,9). Bunlara ek olarak yapılan son çalışmalar ile sarı kantaronun sitotoksik, analjezik ve antinösetif etkilerinin olduğu bulunmuştur (10).

Kontrendike olduğu durumlar organ transplantasyonlarından sonra, proteaz-1 inhibitörü kullanan HIV hastalarında, psikotik sendromlu ve intihar riski olan ağır depresyon hastalarıdır. Sarı kantaron cildi güneş ışığına karşı duyarlı hale getirdiğinden bu preparatları kullananların güneş ışığına çıkması sakıncalıdır (11).

Hypericum'un ilaçlar ile olan etkileşimleri yaygın olarak bilinir ve detaylı araştırılmıştır. Bazı ilaçların hızlı metabolize olmasına, kandaki miktarının azalmasına ve etkinliğin düşmesine sebep olur. Antidepresanların (özellikle SSRI) ise etkisinde artışa sebep olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar *Hypericum*'un sitokrom p450 ve CYP3A4, p-glikoproteinini indükleyici ajan olduğunu göstermiştir (12). HIV proteaz inhibitörleri, varfarin, digoksin, oral kontraseptifler, teofilin, triptanlar ve SSRI'lar ile etkileşimde bulunur (7, 13).

Sosyal medyada yer alan bilgiler

- *Egzema, varis gibi cilt rahatsızlıklarında olumlu etkiler gösterdiği biliniyor. Yine dahilen iç ve dış varislerin tedavisinde etkilidir. Bunu damar büzücü özelliğiyle yapar.*
- *En önemli etkilerinden biriniyse kansere karşı gösteriyor ve kanserli hücrelerin büyüyüp çoğalmasını engelliyor.*
- *Vücudumuzdaki birçok hormonun düzenli bir şekilde salgılanmasına destek oluyor, bu sayede özellikle kadınların adet dönemlerinde sıkça başvurdukları arasında yer alıyor.*
- *Adet sancularını dindirme konusunda etkili olduğu bilinen sarı kantaron, menopoz dönemindeki kadınlarında sıkça başvurduğu bitkilerden sayılıyor.*

- *Sarı kantaron aynı zamanda bel ve baş ağrısı gibi sıklıkla yaşanan ağrılarında azalmasında önemli bir rol oynuyor.*
- *Mutluluk hormonlarının salgılanmasını destekleyerek depresyon gibi olumsuz ve ciddi sorunlardan kurtulmaya yardımcı oluyor.*
- *Ciltte oluşan sivilcelere baş etmeyi de bilen sarı kantaron, sivilcelerden kalan izlerin de geçmesini sağlıyor.*
- *Son olarak, güneş yanığı gibi dönemsel cilt lekelenmelerinde de olumlu etkileri olduğu için sıkça kullanılıyor.*
- *Pek çok Avrupa ülkesinde sarı kantaron otu yan etki vermeksizin kullanılmaktadır.*
- *İştahı açıcıdır ve ciddi derecede ateş düşürür.*
- *Vücudu dinlendirir ve kuvvet verir.*
- *Kas gevşetici özelliği vardır.*
- *Göğsü yumuşatır, öksürüğü keser ve kişilerde rahatlama sağlar.*
- *Bronşit semptomlarında oldukça faydalıdır.*
- *Korku, gerginlik, alt ıslatma gibi sorunlarda faydalıdır.*
- *Bebeklerde görülen gaz sorunu ve karın ağrısına iyi gelir.*
- *Sinirsel olarak meydana gelen mide ağrılarını dindirir.*
- *Kekemelik sorununa iyi gelir ve sinirsel olarak düzelme sağlar.*
- *Grip sorununda etkisi görülmektedir.*
- *Balgam ve idrar söktürücü olarak kullanılır.*
- *Nekahet dönemini kısaltır.*
- *Bağırsaklarda oluşan solucanların dökülmesini sağlar.*
- *Sarılık hastalığı olan kişilerde çayının faydası kanıtlanmıştır. Ancak ilerlemiş sarılık durumlarında hap şeklinde de kullanılabilir.*
- *Gut hastalığına da iyi gelir.*
- *Kan basıncını düşürür. Tüm bunların sonucunda oluşabilecek kalp hastalıklarını da engeller.*
- *Son zamanlarda sarı nokta hastalığı tedavisinde de kullanılır. Bu şekilde hastalığı büyük ölçüde engellemiş ve görme rahatsızlığı olan kişilerin körlük durumlarını büyük ölçüde azaltmıştır.*

- *Safra kesesi ve karaciğer gibi organların iyi çalışması içinde kantaron çayı tüketilmesi tavsiye edilir.*
- *Sedef hastalığı gibi cilt hastalıklarına iyi gelir.*
- *Kan şekerinin düşürülmesine yardımcı olur.*
- *Pürüzsüz bir cilde sahip olabilmek için, cilt bakım yağı olarak yararlanabilirsiniz.*
- *Bebeklerde pişiklere iyi gelmektedir.*
- *Trafik kazaları sonucu meydana gelen iç yaralanma ve iç kanamalarda hem sürüler ek, hemde dahilen içilerek kullanılır. Damar büzücü oluşu sebebiyle iç kanamaların durmasına yardımcı olur.*
- *Hematomlarda (derideki mavi-mor lekeler), beze şişkinliklerinde ilgili bölgeye sürülüp masaj yapılır.*
- *Hemoroide sebep olan kabızlığı önleyerek hemoroidin en çok acı veren kısmında kişiye rahatlama sağlar.*
- *Cildin yaşlanmasını önüyor. Vücutta hücre yenilenmesini sağlar.*
- *Zona hastalığına iyi geliyor.*
- *Ses kısıklığına tedavi ediyor.*
- *Böbrek ve mesanedeki taşları eritmeye, bağırsak solucanlarını düşürmeye yardımcı oluyor. Ayrıca ishali tedavi ediyor.*

Sosyal medyadaki yanıltıcı bilgiler

Öncelikle *Hypericum perforatum* bitkisinin birçok ilaçla etkileşimi bulunmaktadır ve bu nedenle kullanım amacı ne olursa olsun hekim veya eczacı denetiminde tüketilmesi gerekir. İnternette bahsedilen cilt lekeleri, akne ve sedef rahatsızlıkları üzerine olan etkilerinin doğruluğundan önce sarı kantaronun ciltte işığa hassasiyete neden olduğunu bu nedenle gündüz kullanımında lekelenmelere neden olabileceği unutulmamalıdır.

Bebeklerde kullanımından ve ateş düşürücü etkisinden bahsedilmiştir ancak bilindiği gibi bebekler, hamvileler ve yaşlılar özel hasta gruplarıdır. Bu hasta gruplarında dozlama oldukça önemlidir. Ancak söz konusu bitki olunca toplumun genel algısı nedeniyle zararsız olduğu düşünülüp yüksek dozlarda uygulanabilir. Sarı kantaronun depresyon üzerine

etkileri literatürde bilinmektedir ve sosyal medyada da sıkça yer almıştır. Ancak hali hazırda antidepresan kullanan hastalarda etkisi kontrendikedir. Hastanın sarı kantaronla birlikte antidepresan kullanması oldukça tehlikeli sonuçlara neden olabilir. Ayrıca birisi kabızlığı önlediğini iddia ederken, bir diğeri ishale karşı önermektedir.

Bu reklamlarda yer alan diğer etkiler üzerine literatürde yer alan herhangi bir çalışma yoktur.

Çin tıbbında geleneksel kullanımı olan *Panax*



Resim 2. *Panax ginseng* C.A.Mey – Ginseng - Man root. (Fotoğraf: Kemal Onur Özman, Doğa dergisi 2017)

ginseng, günümüzde batıda da yaygın bir kullanılışa sahip olmuştur. *Panax ginseng*'in drog olarak kullanılan kısmı kökleri olan *ginseng radix*'tir. *Panax ginseng*, Kore veya Asya *ginseng*'i olarak da bilinmektedir. *Panax ginseng*'in aktif içerikleri triterpen saponinler olan ginsenositlerdir (Resim 2).

Çinli düşünürlere göre, *ginseng* insanı hayat enerjisi ile doldurur, sağlıklı ve uzun bir yaşamı destekler. Batılı herbalistler tarafından midevi olarak, anoreksi tedavisinde ve mental tükenmekten doğan sindirim sistemi rahatsızlıklarında kullanılmıştır (5) .

Bilinen etkileri, immun sistemini güçlendirici, hücre gelişimini destekleyici, insülin hassasiyetini olumlu yönde geliştiren, düzenli kullanımda kanser önleyici olabilen, immunomodulatör, kardiyotonik, RNA ve protein biyosentezine yardımcı olmasıdır (5). Bunlarla beraber antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser olarak literatürde yer almaktadır (14). Baytop, *ginseng*'in etkilerini yorgunluk giderici ve kalp kuvvetlendirici olarak belirtmiştir (4) .

Ancak sürekli kullanım sağlıklı değildir ve yaşlılarda önerilmemektedir (5). Menstruasyon, akut astım, burun kanaması ile kontrendikedir (5). Hipertansiyon ve hipotansiyonu olan, kan basıncında anormallikler yaşayan hastalarda advers etkilere neden olabilir (14). Kafein ve amfetamin gibi stimulanlarla kullanımından kaçınılmalıdır. Akut enfeksiyon durumlarında da bu durum geçerlidir. Ginseng varfarinin antikoagülan aktivitesinde düşüğe sebep olur, ancak bu etkileşimin nasıl olduğu net değildir (5). Diyabet hastaları doktora danışmadan ginsengi kullanmamalıdır (12). Sildenafil, hipoglisemik ilaçlar, CNS stimulanları da olası etkileşim gruplarıdır (15). Gebelik ve laktasyon kategorisi A'dır. Emziren annelerde geleneksel olarak da kullanımı vardır. Laktasyon döneminde kullanılabilir (5).

Sosyal medyada yer alan bilgiler

- *Kötü kolesterol üzerinde de dengeleyici etkileri bulunan ginseng, düzenli ve ölçülü kullanıldığında kolesterolü düşürüyor. Aynı şekilde tansiyonunda sağlıklı bir düzeyde seyretmesine destek oluyor.*
- *Afrodizyak etkisi olduğu da bilinen ginseng, hormonların düzenli olarak üretilmesine yardımcı oluyor.*
- *Güçlü antioksidan özelliği sayesinde vücudu sadece grip, nezle gibi basit hastalıklara karşı güçlendirmeyen ginseng, aynı zamanda kanser gibi ciddi rahatsızlıklarda da kendini gösteriyor, kansere yakalanma riskini azaltıyor. Oluşmuş olan kanserli hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını olabildiğince yavaşlattığı söyleniyor.*
- *Diyabet tedavisinde, erkeklerde cinsel fonksiyon bozukluklarında, kan şekerini düşürmede ve kan kolesterolünü azaltmada kullanılır.*
- *Gözlere parlaklık vermek, güç kazanmak ve pek çok hastalık için kullanmışlar ve bu durum bir ticarete dönüşmüştür.*
- *Ginseng kökleri stres, anksiyete, bulantı, kusma, baş ağrısı, hazımsızlık, ishal, akciğer sorunları, artrit astım, Crohn hastalığı, tümörler, yorgunluk, şeker hastalığı, depresyon, diş ve diş eti hastalıkları gibi hastalıklara faydalıdır.*

- *Mide sorunlarına faydalıdır. Bir yumuşatıcı ve bir uyarıcı olarak çalışır ve sindirim sisteminin sorunsuz ve verimli çalışmasını sağlar.*
- *Kökler yorgunluk, sinirlilik ve travma gibi çeşitli stres faktörlerine karşı vücudun direncini artırır. Menstruasyonu düzenlemek, doğum ağrılarını azaltmak için kullanılabilir.*
- *Ginseng hafızayı arttırarak öğrenme yeteneklerini geliştirebilir. Alzheimer hastalığında kullanılır.*
- *Ginseng kökleri karaciğer ve kalbin sorunsuz çalışmasını sağlayarak kan şekeri ve kolesterol seviyelerini düzenler.*
- *Solunum sisteminin verimli çalışmasına yardımcı olur.*
- *Ginseng anemiye iyi gelir.*
- *Ginsengin kadınlar üzerindeki beyin hafıza (bellek) merkezlerini uyarıcı etkisinin bulunması ise yenidir.*
- *Karaciğeri toksinlerden temizler. Ayrıca radyoterapinin yan etkilerini azaltır Bronşitin, astım ve dolaşım problemlerinin tedavisinde yararlıdır*
- *Ginseng çayının fazla tüketilmesinin herhangi bir sakıncası olmadığı gibi büyük faydaları vardır.*
- *Bronşit ya da astım gibi rahatsızlıklar nedeniyle sorun yaşayan kişilerin faydalanabileceği bir takviyedir. Bu hastalıklara iyi gelmesi ile bilinmektedir.*
- *Diş ve diş eti hastalıkları gibi rahatsızlıklar yaşayan kişilere yardımcı olabilecek özellikleri vardır.*

Sosyal medyadaki yanıltıcı bilgiler

Ginseng'in yaşlılarda kullanımı önerilmez ve sürekli kullanıma uygun bir bitki değildir. Buna rağmen internette fazla oranda tüketilmesinde herhangi bir sakınca olmadığı ifadesine yer verilmiştir. Ayrıca tansiyonun düzenli seyri için önerilmiş olan ginseng, aksine hipertansiyon ya da hipotansiyonu olan hastalarda kontrendikedir.

Panax ginseng'in insülin hassasiyetini geliştirdiği ve tip 2 diyabette etkili olduğu bir çok çalışmada

gösterilmiş olsa da bu bilgileri "kesin çözüm", "ilaçsız tedavi" şeklinde ifade etmek oldukça risklidir. Panax ginsengin'in oral hipoglisemik ilaçlarla kullanımı kan şekerinde ani düşümlere neden olabilir. Ayrıca hastaların aktarlardan aldıkları bu bitkiler standardize olmadıklarından, dozlamamanın yapılamaması gibi faktörler de ginseng gibi tıbbi bitkilerin kronik hastalıkların tedavisinde kullanımlarında temel sıkıntıdır. Şeker ya da tansiyon hastalarına tıbbi bitkilerin etken maddelerinin miktarları bilinmeden, herhangi bir dozlama yapmadan verilen bu tavsiyeler aksi yönde etkilere neden olacaktır.

Alzheimer tedavisinde ginseng kullanımı literatürde de yer alan ve umut verici sonuçlara ulaşılmış bir konudur. Ancak AD tedavisinde kullanıldığı bilgisi doğru değildir. Bu çalışmalarda panax ginseng'in etken maddesi ginsenosid (ginseng saponini) ve gintonin ya da ginseng proteinleri standardize şekilde sabit dozlarda uygulanmıştır (16,17). Dolayısıyla çay ya da piyasada bulunan besin destek takviyeleri ile alınan panax ginseng'in de aynı etkileri sağlayacağını söylemek bilimsel bir yaklaşım olmamaktadır.

Bone ve Mills ginsengin astım ile kontrendike olduğunu belirtmiştir ancak internette sıkça astıma iyi geldiğinden bahsedilmiştir. Panax ginseng'in astım üzerine terapötik etkisi ile ilgili yapılan klinik çalışmalar sınırlıdır. Metaanaliz çalışmaları ile bu etkiden bahsetmek için yeterli bir verinin olmadığı açıklanmaktadır (18).

Cucuma longa L. Zingiberaceae familyasına ait Curcuma cinsinin 133 türünden biridir (19). *Curcu-*



Resim 3. *Curcuma longa L.*- Turmeric –Zerdeçal (Fotoğraf: Ebru Kuruldak, Bitirme projesi, 2019)

ma longa bitkisinin rizomu (yeraltı sapı) olan *Curcuma longa* rhizoma drog olarak kullanılmaktadır. *Curcuma longa* rhizomada bulunan major aktif bileşenler kurkumunoidler ve uçucu yağlardır (2). Hindistan'da ve Güney Doğu Asya'da çoğu şehirde tarımı yapılmaktadır. Zerdeçala sarı rengini veren pigment kurkumin isimli aktif bileşendir (Resim 3).

Zerdeçal'ın geleneksel kullanımı oldukça yaygındır. Güney Asya'da kesikler ve yanıklarda antiseptik, antibakteriyel olarak, Pakistan'da irritabl bağırsak sendromunda, gastrointestinal sorunları gidermek için, Afganistan'da yaraları temizlemekte, Hindistan'da cildi güzelleştirmek, kanı temizlemek için kullanılmaktadır (19). Geleneksel Çin tıbbında karın ağrısı ilişkili tedavilerde karminatif amaçlı kullanılmaktadır (20). *Curcuma longa*'nın farmakolojik etkilerini antifungal, antienflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik, hepatoprotektif, antikanser, kolestrol düşürücü ve karminatif olarak sıralamak mümkündür (2). Bunlarla birlikte Alzheimer, Parkinson, multiple skleroz ve astım hastalıklarında zerdeçal kullanımı ile pozitif yanıtların alındığı çalışmalar literatürde mevcuttur. Ancak bu araştırmalar daha çok in-vivo ve in-vitro düzeyde olup klinik çalışmalar henüz az sayıdadır (21, 22, 23, 24).

Önerilen dozlarda uzun süre kullanımı güvenlidir. Safra yolu tıkanıklığında kontrendikedir, uzmanların önerisi dışında kullanılmamalıdır (5). Antiplatelet ve antikoagülan tedavisiyle beraber kullanılmamalıdır (25). Topikal amaçla kullanılan zerdeçalda hastalar çok fazla miktarda güneş ışığına maruz kalmamalıdır, in vitro çalışmalarda fototoksik etkileri olduğu görülmüştür. Zerdeçal CYP450 enzimi ile metabolize olur ve bu yolak ile metabolize olan ilaçların farmakokinetiğini değiştirmektedir (26).

Sosyal medyada yer alan bilgiler

- İçeriğinde yer alan kurkumin kansere yakalanan kişilerde kanser hücrelerinin yayılmasını geciktirmektedir.
- İlerleyen yaş ile birlikte gelen bunama ve Alzheimer hastalığına yakalanma riskini büyük oranda artmaktadır. Beyinde oksijen artışı hızlandırarak hastalığın ilerlemesini yavaşla-

- *tabilir hatta durdurabilir.*
- *Tip 2 Diyabet'i iyileştirir.*
- *İçerdiği zengin asitler mide sağlığı için faydalıdır. Midenin ihtiyaç duyduğu asit ve asit oranını dengeler.*
- *Zerdeçal çayı kan pıhtılaşmasını önler.*
- *Çok iyi bir antidepresandır, sinirleri ve kasları güçlendirir, sakinleştirir.*
- *Sedef hastalığı gibi cilt hastalıklarına iyi gelir.*
- *Saç dökülmesi, saçkıran gibi rahatsızlıklara da fayda sağlar.*
- *Yapılan araştırmalara göre çocuklukta lösemiye yakalanma oranını düşürür.*
- *Verem gibi hastalıklarda faydalıdır.*
- *Safra kesesi ve safra yollarının fonksiyonel hastalıklarına karşı etkisi zerdeçal yararları arasındadır.*

Sosyal medyadaki yanıltıcı bilgiler

İnternette zerdeçalın dermatolojik rahatsızlıklar üzerine etkileri (saçkıran, saç dökülmesi, sedef, ağız yaraları) yer almaktadır. Literatürde saçkıran ve saç dökülmesi hakkında curcumin ile yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Psoriasis'te curcumin ile pozitif sonuçlara ulaşılan çalışmalarda belirli dozlarda zerdeçalın etken maddesi curcuminoid ya da curcumin oral yoldan verilmiştir. Yapılan klinik çalışmaların da hepsi olumlu sonuçlanmamıştır (27). Dolayısıyla 'sedef hastalığından zerdaçalla kurtulabilirsiniz' şeklinde verilen tavsiyeler bilimsel ve etik değildir.

Felç (inme) tedavisi oldukça zor olan nörodegeneratif bir hastalıktır. Zerdeçaldan sentezlenen bazı aktif içeriklerin nörolojik koruyucu etkileri hakkında çalışmalar vardır ancak genellikle felci önleyici olarak araştırılmıştır. Bilindiği gibi nörolojik rahatsızlıklarda tedaviyi zorlaştıran kan beyin bariyeri gibi fiziksel ve kimyasal kısıtlayıcı faktörler bulunmaktadır. Zerdeçal çayını felci tedavi edebilmeyi umut ederek tüketen hastalar bir fayda sağlayamayacakları gibi aynı anda varfarin gibi bir kan sulandırıcı ya da kolestrol ilacı kullanıyorsa ilaç-bitki etkileşimlerinden ötürü zarar da görebilecektir. Özellikle yaşlı hasta gruplarında tıbbi bitki tüketimi uzman gözetiminde olmalıdır.

Zerdeçalın safra arttırıcı özelliği bulunmaktadır ve safra yolu tıkanıklığında kontrendike olduğu belirtilmiştir. İnternette ise safra yollarının fonksiyonel rahatsızlıklarında zerdeçal kullanılmasının faydası olduğundan bahsedilmektedir.

Zerdeçalın antikanser etkileri bulunduğu birçok yayın ile destekleniyor olsa da kanser hastaları özel hasta gruplarıdır ve kullandıkları tüm besin destek takviyeleri doktor gözetiminde olmalıdır. Onkologlar antioksidan kullanımını kemoterapi ve radyoterapi esnasında önermemektedir dolayısıyla zerdeçal kemoterapilerin farmakokinetiğini etkileyebilir (28,29).

Zerdeçalın çeşitli etkileri üzerinde yapılan araştırmaların olumlu sonuç verildiği görülse de, ilaç olarak önerilmesi için klinik çalışmaların henüz yeterli sayıda olmadığı unutulmamalıdır.

'Zerdeçal kan pıhtılaşmasını önler' bilgisi doğru olsa da bu özelliği zerdeçalın antikoagülanlarla beraber kullanılmaması gerektiği anlamına da gelmektedir. Aynı şekilde zerdeçal antidepresanlarla etkileşime girerek bazı antidepresanların farmakokinetiğinde değişikliklere neden olabilmektedir (26). Zerdeçalın antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle nekahat devresinde kullanılabileceği belirtmiştir ancak ilaç-bitki etkileşimleri sebebiyle doktor gözetiminde bu tüketimin olması daha sağlıklı olacaktır.

Bunlara ek olarak zerdeçal'a ait katarakt ve mide asidini dengeleme üzerine etkileri hakkında literatürde bir çalışmaya rastlanılamamıştır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Sosyal medyada bitkilerin tedavi edici özellikleri hakkında yazılanlar ve yapılan öneriler incelendiğinde büyük bir kısmının hatalı olduğu görülmüştür. Bunun gibi birçok yanlış uygulamalar toplum sağlığı tehdit etmektedir. Bu tehlikelere örnek olarak uzun vadede organ yetmezliği, çeşitli dermatolojik sıkıntılar, kronik rahatsızlıklarda oluşacak kontrendike durumlar ve çeşitli ilaç-drog etkileşimleri örnek verilebilir.

Tıbbi bitkiler hakkında internette verilen bilgilerin kaynakları belirtilmediği gibi, 'mucize' etkilerine 'kesin' olarak sahip olduklarından bahsedilmektedir. Bununla birlikte "hicbir yan etkisi yoktur", "ilaclardan daha etkilidir", "kesin tedavi yöntemidir",

"hergun icilebilir" gibi toplum sağlığını tehdit eden keskin ifadeler kullanılmıştır. Özellikle diyabet, kolesterol, kalp rahatsızlıkları gibi kronik hastalığı bulunan kişilerin hali hazırda düzenli ilaç kullanan hastalar olduğu düşünüldüğünde, ilaç-drog etkileşimleri ile risk taşıyan durumlar ortaya çıkabilir. Kanseri hastalarının doktorlarının bilgisi olmadan herhangi bir besin destek takviyesi veya ilaç kullanması asla önerilmemektedir. Ancak internette yazan "tümörün büyümesini durdurur", "kanseri yok eder" şeklinde hastayı tıbbi bitki tüketimine teşvik eden yazılar hastalığa olumlu yönde katkı sağlamaktan ziyade ilerlemesine neden olabilir. Deri hastalıklarında ise bazı tıbbi yağların sikatrizan etkileri yanında fotosensibiliteye de neden olabildikleri unutulmamalıdır. Bu sebeple bu tür uygulamalar hastaya fayda sağlamak yerine tedaviyi güçleştiren yeni sorunlar oluşmasına neden olabilmektedir.

İnternette yer alan bu bilgilerin bazı çalışmalarından alındığını görmekteyiz. Ancak her akademik çalışmanın sonuçlarını genellemek, kesin bir sonuç şeklinde yansıtmak ve aksini iddia eden yayınları yok saymak özellikle konu sağlık olunca tehlikeli bir yaklaşımdır. Bahsi geçen çalışmalarda kullanılan tıbbi bitkilerin standardize olduğu, bazen yalnızca etken maddelerinin eskre edilip verildiğini ya da vücuda verilmiş yollarının farklılık gösterdiğini uzmanların bu yayınları değerlendirirken birçok parametreyi hesaba kattığını unutmamak gerekir.

Sanal ortamda paylaştığımız bilgilere erişim oldukça kolay olduğu için bu kanalı daha doğru ve etkin kullanmak toplumsal sağlık için gereklidir. Bitkisel tedaviler de ilaç ile tedavi yaklaşımı gibi bilimsel olmalı ve uzmanların önerileri ile uygulanmalıdır. Aksi takdirde kontrolsüz hale gelen fitoterapi uygulamaları tedavisi daha zor hastalıklar olarak geri dönecektir. Bu sebeple sanal ortamda konunun uzmanları tarafından tıbbi ve aromatik tedavi yöntemleri hakkındaki paylaşımlar denetlenmelidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.M., İ.A.; Veri Toplama- İ.A.; Veri Analizi/Yorumlama-

A.M., İ.A.; Yazı Taslağı- İ.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.M.; Son Onay ve Sorumluluk- A.M., İ.A.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.M., İ.A.; Data Acquisition- İ.A.; Data Analysis/Interpretation- A.M., İ.A.; Drafting Manuscript- İ.A.; Critical Revision of Manuscript-A.M.; Final Approval and Accountability- A.M., İ.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Tavlı ÖF, Hazman Ö, Büyükben A, Yılmaz FN, Özbek Çelik B, Eroğlu Özkan E. İstanbul Aktarlarında satılan Hypericum perforatum örneklerinin farmakognozik açıdan incelenmesi, Ankara Ecz Fak Der 2020;44(2):265-80.
2. Kuruldak E. Curcumae longae rhizoma drogunun tedavi değeri ve kalite kontrolü, Bitirme Projesi, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Danışman: Afife Mat. 2019, 38.
3. Bombardelli E, Morazzoni P. Hypericum perforatum. Fitoterapia (Milano), 1995;66(1):43-68.
4. Baytop T. Türkiye'de bitkiler ile tedavi (geçmişte ve bugün) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 1984:166-7.
5. Bone K, Mills S. Principles of herbal pharmacology. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine; Churchill Livingstone: New York, NY,USA,2013;1056.
6. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (Hypericum perforatum L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. J Pharm Pharmacol 2001;53(5):583-600.
7. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett, P. St John's wort (Hypericum perforatum):

- drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(4):349-56.
8. Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, Bladt S, Wagner H. Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Planta Med* 1984;50(3):272-4.
 9. Mennini T, Gobbi M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life sciences* 2004;75(9):1021-7.
 10. Ersoy E, Eroğlu Özkan E, Mat A. Yeni çalışmalar ışığında *Hypericum türlerinin* farmakolojik aktiviteleri, Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2019;2(2):71-9.
 11. Ernst E, Rand JJ, Barnes J, Stevinson C. Adverse effects profile of the herbal antidepressant *St. John's wort (Hypericum perforatum L.)*. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(8):589-94.
 12. Escop, European Scientific Cooperative on Phytotherapy. The scientific foundation for herbal medicinal products. ESCOP Monographs: 2nd edition Edition second 2003;211: 257.
 13. Johne A, Brockmöller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from *St John's wort (Hypericum perforatum)*. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(4):338-45.
 14. Kiefer DS, Pantuso T. *Panax ginseng*. *Am Fam Physician* 2003;68(8):1539-42.
 15. Schulz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler VE. Rational phytotherapy: A reference guide for physicians and pharmacists., Springer Science & Business Media. Verlag Berlin Heidelberg, Printed in Germany 2004; 373.
 16. Li H, Kang T, Qi B, Kong L, Jiao Y, Cao Y. et al. Neuroprotective effects of ginseng protein on PI3K/Akt signaling pathway in the hippocampus of D-galactose/AlCl₃ inducing rats model of Alzheimer's disease. *J Ethnopharmacol* 2016;179:162-9.
 17. Kim HJ, Jung SW, Kim SY, Cho IH, Kim HC. et al. *Panax ginseng* as an adjuvant treatment for Alzheimer's disease. *J Ginseng Res* 2018;42(4):401-11.
 18. Liu F, Xuan NX, Ying SM, Li W, Chen ZH, Shen HH. Herbal medicines for asthmatic inflammation: from basic researches to clinical applications. *Mediators Inflamm* 2016;6943135.
 19. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol Adv* 2014; 32(6):1053-64.
 20. Aggarwal BB, Takada Y, Oommen OV. From chemoprevention to chemotherapy: common targets and common goals. *Expert Opin Invest Drugs* 2004;13(10):1327-38.
 21. Mishra S, Palanivelu K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol* 2008;11(1):13.
 22. B Mythri R, M Srinivas Bharath M. Curcumin: a potential neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Current Pharm Des* 2012;18(1):91-9.
 23. Xie L, Li XK, Takahara S. Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol* 2011;11(3):323-30.
 24. Kurup VP, Barrios CS. Immunomodulatory effects of curcumin in allergy. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(9):1031-9.
 25. Daveluy A, Géniaux H, Thibaud L, Mallaret M, Miremont-Salamé G, Haramburu F. Probable interaction between an oral vitamin K antagonist and turmeric (*Curcuma longa*). *Therapie* 2014;69(6):519-20.
 26. Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *J Ethnopharmacol* 2017; 209:1-12.
 27. Kurd SK, Smith N, VanVoorhees A, Troxel AB, Badmaev V, Seykora JT, Gelfand JM. Oral curcumin in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: A prospective clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(4):625-31.
 28. D'Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin* 2005;55(5):319-21.
 29. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orłowski R. Z. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer research* 2002;62(13):3868-75.



Stability Evaluation of Orthodontic Treatment of a Severe Open Bite Problem for an Adult by Maxillary Molar Intrusion Using Zygomatic Mini-Plates and Premolar Extractions: A 5 Year Follow Up Results

Zygoma Mini Plak Kullanılarak Maksiller Molar İntrüzyonu ve Küçük Azı Çekimi Yoluyla Şiddetli Açık Kapanışın Ortodontik Tedavisinin Stabilite Değerlendirmesi: 5 Yıllık Takip Sonuçları

Necati Türkmen¹ , Gülnaz Marşan¹ 

¹ Istanbul University, Faculty of Dentistry,
Department of Orthodontics, Istanbul, Turkey

ORCID: N.T. 0000-0002-8346-1042;
G.M. 0000-0003-3278-3372

Corresponding author/Sorumlu yazar:
Necati Türkmen,
Istanbul University, Faculty of Dentistry,
Department of Orthodontics, Istanbul, Turkey
E-mail: najatee.kamal@gmail.com

Submitted/Geliş tarihi: 27.11.2020
First Revision Received/İlk revizyon: 24.12.2020
Last Revision Received/Son Revizyon: 25.12.2020
Accepted/Kabul Tarihi: 20.01.2021

Citation/Atf: Turkmen N, Marsan G. Stability evaluation of orthodontic treatment of a severe open bite problem for an adult by maxillary molar intrusion using zygomatic mini-plates and premolar extractions. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(1): 49-53.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-842364>

ABSTRACT

Relapse of the open bite following the orthodontic treatment may occur within various periods after finishing active treatment. This study evaluates the stability of a severe open bite treatment using records taken 5 years after the treatment. Clinical Presentation: A 16- year old female patient with severe anterior open bite of (-6 mm) and skeletal CI II relation owing to mandibular retrognathia and dental CI I occlusion and moderate crowding in both arches. The patient was treated with maxillary molar intrusion with the help of zygomatic miniplates and NiTi coil springs tied to maxillary bite blocks to reduce the lower face height and to close the negative overbite and premolar extractions were also performed to relieve the crowding followed by conventional fixed orthodontic treatment. Conclusion: the patient showed stable vertical correction and a relapse only in the form of diastema at the extraction site. This type of treatment is recommended for similar cases since it has good stability in the long term, and it is less invasive than the orthognathic surgery with less postoperative complications expected.

Keywords: Orthodontics, intrusion, zygoma, stability, open bite

ÖZ

Ortodontik tedaviyi takiben açık kapanışta görülen nüks, aktif tedavi bittikten sonra çeşitli dönemlerde ortaya çıkabilir. Bu çalışma, tedaviden 5 yıl sonra alınan kayıtları kullanarak şiddetli bir açık kapanış tedavisinin stabilitesini değerlendirmektedir. Klinik Bulgular: Mandibuler retrognati ve dental CI I oklüzyonuna sahip şiddetli ön açık kapanış (-6 mm) , iskeletsel CI II ilişkisi ve her iki arkta orta derecede çapraşıklık gösteren 16 yaşında kadın hastaya ait. Alt yüz yüksekliğini ve açık kapanışı azaltmak için Zigomatik miniplaklara bağlanan NiTi yaylar yardımıyla üst çene molar intrüzyonu yapıldı. çapraşıklığı gidermek için premolar çekimleri ve geleneksel sabit ortodontik tedavi uygulandı. Sonuç: dik yöndeki ortodontik düzelmelerin stabil olduğu görüldü. Çekim yerinde minimal aralık şeklinde bir nüks bulundu. Bu tür bir tedavi, uzun vadede iyi stabilite göstermektedir ve ortognatik cerrahiye göre daha az invaziv olduğu ve postoperatif komplikasyon yaratmadığı için benzer vakalar için önerilebilir. **Anahtar Kelimeler:** Ortodonti, intrüzyon, zygoma, stabilite, açık kapanış



INTRODUCTION

Open bite cases in adults is one of the most difficult and the most susceptible cases to relapse after orthodontic treatment (1,6). Tooth extractions may become necessary in open bite corrections and the treatment stability of both extraction and non-extraction treatment has been studied extensively (7,8). Increased lower facial height due to elongated maxillary posterior segment necessitates the help of surgical interventions since it cannot be reduced by fixed orthodontic treatment alone which can lead to unfavourable elongation of upper incisors and a gummy smile (4,9). Surgical interventions such as single or double jaw surgery for posterior maxillary impaction and jaw repositioning is often needed (6, 10). Recently a less invasive method has been shown to be effective by intruding the maxillary molars with the anchorage derived from zygomatic mini plates tied to posterior bite blocks covering the upper molars and premolars (1,3,6,10,11). The long term stability following this method of treatment has been studied in a number of studies 1 and 4 years posttreatment (3,6). This case report evaluates the treatment outcomes and stability 5 years posttreatment.

CLINICAL PRESENTATION

Diagnosis

A 16-year-old female patient seeking treatment with a chief complaint of anterior open bite. In the extra oral examination, the patient showed increased lower face height and retrognathic mandible together with incompetent lips. Intraorally the patient had moderate crowding in both the upper arch and the lower arch. The main discrepancies were in the vertical relations with a negative overbite of 6mm anteriorly and a lateral open bite extending to the first premolars (Figure 1).

Treatment Progress

First the infra zygomatic plates were surgically placed followed by the bonding of the maxillary appliance and application of the intrusive force (Figure 2). The total intrusion time was 9 months with periodic activations of the NiTi coils. After



Figure 1. Extra and Intra oral records before treatment.



Figure 2. Extra and Intra oral photos at the day of bonding of the appliance.

removing the bite block, the open bite was reduced to an edge to edge relation as seen in the photographs and cephalometric radiograph and cephalometric and then premolar extractions were performed followed by fixed orthodontic treatment with bonded brackets (0.018-inch, Roth edgewise appliances) (Figure 3). Intrusion followed by ex-



Figure 3. Extraoral and intraoral records after completion of intrusion and debonding of the appliance.

tractions were carried out in this patient to resolve the crowding and to allow correction of the class II relationship. The total treatment time is 3 years and 9 months. Fixed bonded retainers from canine to canine were applied to both arches. The patient then deferred the removal of the zygomatic implants.

RESULTS

The ideal overbite and overjet was achieved and the anterior open bite was eliminated and the facial and dental aesthetics showed pleasing improvements (Figure 4).

5 year follow up results

The correction of the overbite and overjet was stable, and the patient showed no complaints. The occlusion was stable with mild reopening of the extraction site between the lower left canine and premolar and a broken fixed lingual retainer (Figure 5).



Figure 4. Extraoral and Intraoral records at the finishing of the fixed orthodontic treatment.



Figure 5. Extraoral and Intraoral records after five years of finishing the orthodontic treatment.

DISCUSSION

Open bite treatment protocols show great versatility because of its variable clinical presentations owing to its multifactorial aetiology.

Decision on the treatment choice depends on a number of factors including the patient's medical history, severity of the open bite and dental and gingival show. Treatments that include extrusion of incisors should be avoided in patients with good incisors, which

would leave limited choices to decide from in order to correct the overbite. Using infrazygomatic miniplates or orthodontic mini-screws to intrude the upper posterior teeth have been introduced as an alternative to surgical correction (4, 11). During intrusion an appliance in the form of an acrylic bite block is bonded on the maxillary molars and premolars connected by two transpalatal bars. This approach gives three benefits: first, it prevents buccal flaring of the intruded teeth, secondly, by its bite raising part, it aids in the intrusions by stretching the masticatory muscles and lastly, the transpalatal bars are bent to be around 4mm away from the palatal mucosa to aid in the intrusion by the muscular activity of the tongue pressing against the palatal bars. The amount of intrusion and its effects on the facial heights can be seen in the radiographic superimpositions of the intrusion phase and in the superimposition of the whole treatment and in the photographic follow up photos (Figure 6, 7). During the following fixed orthodontic treatment, care should be taken to

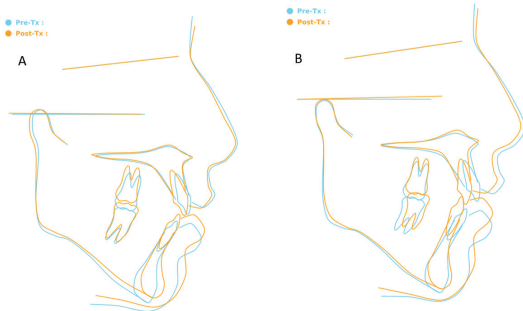


Figure 6. Radiographic superimpositions for radiographs taken A) before bonding and after removal of acrylic splint. B) before treatment and after debonding of the fixed brackets.



Figure 7. Follow up photographs taken A) before bonding B) during intrusion C) after removal of acrylic splint showing the amount of intrusion.

avoid re-extrusion of the posterior teeth by keeping the arch wire tied passively to the miniplate arm. The follow up results after 5 years showed stable outcomes regarding the vertical correction with minor reopening of the extraction site due to retainer compliance.

CONCLUSION

After careful patient selection, the zygomatic mini plate assisted intrusion of the posterior teeth is an effective treatment option to reduce the posterior vertical maxillary excess in moderate anterior open bite patients with stable outcomes in the long term.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Author Contributions: Conception/Design of Study- G.M., N.T.; Data Acquisition- N.T.; Data Analysis/Interpretation- G.M., N.T.; Drafting Manuscript- N.T.; Critical Revision of Manuscript- G.M.; Final Approval and Accountability- G.M., N.T.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- G.M., N.T.; Veri Toplama- N.T.; Veri Analizi/Yorumlama- G.M., N.T.; Yazı Taslağı- N.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.M.; Son Onay ve Sorumluluk- G.M., N.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Acknowledgement: We thanks to for his contributions, Dr. Mahmut Diker.

Teşekkür: Katkılarından dolayı Dr. Mahmut Diker'e teşekkür ederiz.

REFERENCES

1. Erverdi N, Acar A. Zygomatic anchorage for en masse retraction in the treatment of

- severe Class II division 1. *Angle Orthod* 2005;75(3):483-90.
2. Espeland L, Dowling PA, Mobarak KA, Stenvik A. Three-year stability of open-bite correction by 1-piece maxillary osteotomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;134(1):60-6.
 3. Baek MS, Choi YJ, Yu HS, Lee KJ, Kwak J, Park YC. Long-term stability of anterior open-bite treatment by intrusion of maxillary posterior teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010;138(4):396 e1-9.
 4. Deguchi T, Kurosaka H, Oikawa H, Kuroda S, Takahashi I, Yamashiro T, et al. Comparison of orthodontic treatment outcomes in adults with skeletal open bite between conventional edgewise treatment and implant-anchored orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139(4 Suppl):S60-8.
 5. Fontes AM, Joondeph DR, Bloomquist DS, Greenlee GM, Wallen TR, Huang GJ. Long-term stability of anterior open-bite closure with bilateral sagittal split osteotomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;142(6):792-800.
 6. Marzouk ES, Kassem HE. Evaluation of long-term stability of skeletal anterior open bite correction in adults treated with maxillary posterior segment intrusion using zygomatic miniplates. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2016;150(1):78-88.
 7. Janson G, Valarelli FP, Henriques JF, de Freitas MR, Cancado RH. Stability of anterior open bite nonextraction treatment in the permanent dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003;124(3):265-76;quiz 340.
 8. de Freitas MR, Beltrao RT, Janson G, Henriques JF, Cancado RH. Long-term stability of anterior open bite extraction treatment in the permanent dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125(1):78-87.
 9. Sassouni V. A classification of skeletal facial types. *Am J Orthod* 1969;55(2):109-23.
 10. Beycan K, Erverdi N. Anterior open-bite treatment by means of zygomatic miniplates: a case report. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2017;51(1):52-6.
 11. Erverdi N, Keles A, Nanda R. The use of skeletal anchorage in open bite treatment: a cephalometric evaluation. *Angle Orthod* 2004;74(3):381-90.

Amaç ve Kapsam

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi (SABİAD); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Şubat, Haziran ve Ekim aylarında olmak üzere dört ayda bir yayınlanır ve üç sayıda bir cilt tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi (SABİAD), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel, özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve güncel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektup yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Editöryal Politikalar ve Hakem Süreci

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyelli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi'ne (SABİAD) gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editöründür.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.

net) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanacak prosedürler tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına dair bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık ve net olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin eşleşme oranı değerlendirmesi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikirselle içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde sorgulandığının ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmadan her yönüyle sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ilaveten, diğer yazarların da çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğer yazarların katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen herkes yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her bir kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikâyet durumlarında, COPE rehberleri kapsamında işlem uygular. Yazarlar, itiraz ve şikâyetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Kurulu'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikâyetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi her makalenin <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Anlaşması Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dâhil daha önce yayınlanmış bir alıntıyı kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konudaki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazar(lar)a aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi, Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı, bu gibi durumlar için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Telif Hakkında

Yazarlar Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 'nde yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) olarak lisanslıdır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı, eserin ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.

Makale Hazırlama

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme

ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Farklı mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, derginin yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleleri teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazar(lar)ın aşağıdakileri sunmaları gerekir:

Telif Hakları Formu

Kapak sayfası: Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfada;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığı,
- Yazarların isimleri, kurumları, eğitim dereceleri ve ORCID numaraları
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dâhil), faks numarası ve e-posta adresi,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

Özet: Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri “Amaç”, “Gereç ve Yöntem”, “Bulgular” ve “Sonuç” alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümlerinde alt başlıklar yazılmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

Makale Türleri

Özgün Araştırma: Ana metin; “Giriş”, “Gereç ve Yöntem”, “Bulgular” ve “Tartışma” alt başlıklarından oluşmalıdır.

Özgün Araştırmalarla ilgili sınırlandırmalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verileri bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Gereç ve Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)’a uygun olarak hazırlanmalıdır.

Editöryel Yorum: Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakem tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazar(lar), dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

Davetli Derleme: Konunun alanında birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansıtmış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazar(lar) dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak çalışmalara yön veren bir düzeyde hazırlanmalıdır. Ana metin; “Giriş”, “Klinik ve Araştırma Etkileri” ve “Sonuç” bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç

olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntemi tarif eden, kitaplarda yer verilmeyen bilgiler yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; “Giriş”, “Olgu Sunumu”, “Tartışma” ve “Sonuç” alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

Editöre Mektup: Yazar(lar), dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum formatında Editöre Mektup yazılarını sunabilirler. Bu metinde, özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ilişkin cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazar(lar)ın adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmalıdır. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıkları tablo altına yazılmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde “Tablo Ekle” komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan verilerin tekrarı olmamalı; verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana metin içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme, ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etmek

Tablo 1: Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	50	6	7 ya da toplamda 15 resim
Davetli Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 resim
Olgu Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 resim
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Resim yok

amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başı, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimlerde kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgilerine kesinlikle yer verilmemelidir.. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen tüm görsellerin çözünürlüğü net ve büyük boyutlu (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özette ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde açıklanarak kısaltma açıklamanın ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren tüm bilgiler parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içerisinde uygun olan yerlere sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlılıkları, engelleri ve yetersizlikleri Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde yer almalıdır.

Revizyonlar

Yazar(lar) makalelerin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her bir hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize edilen makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenemezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazar(lar)ın revizyon için ek süreye ihtiyaç duyması durumunda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dâhil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

Kaynaklar

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." yazılmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

Dergi makalesi: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanese J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengisson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P. Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Erken Çevrimiçi Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. Anadolu Kardiyol Derg 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

Son Kontrol Listesi

- **Editöre mektup**
 - Makalenin türü
 - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
 - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
 - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
 - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği
- Yazar Formu
- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Makale kapak sayfası
 - Makalenin kategorisi
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
 - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
 - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks no'su
 - Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metin dosyasında olması gerekenler
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumlarında özet 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
 - Anahtar Kelimeler: 3 -6 Türkçe ve 3 -6 İngilizce
 - Makale ana metin bölümleri
 - Kaynaklar
 - Teşekkür (varsa belirtiniz)
 - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılılarıyla)

Aims and Scope

Journal of Advanced Research in Health Sciences (JARHS) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Institute of Health Sciences of İstanbul University and it is published every 4 months on February, June, and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Advanced Research in Health Sciences (JARHS) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

Editorial Policies and Peer Review Process

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to Journal of Advanced Research in Health Sciences will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are

experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects,” amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the author(s). For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the author(s)’ responsibility to carefully protect the patients’ anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND

3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

Journal of Advanced Research in Health Sciences requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <https://dergipark.org.tr/en/pub/sabiad>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Advanced Research in Health Sciences reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

Copyright Notice

Authors publishing with **Journal of Advanced Research in Health Sciences** retain the copyright to their work, licensing it under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that gives permission to copy and redistribute the material in any medium or format other than

commercial purposes as well as remix, transform and build upon the material by providing appropriate credit to the original work.

Manuscript Preparation

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Author(s) are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Author(s) are required to submit the following:

- **Copyright Transfer Form,**

Title page: A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

Manuscript Types

Original Articles: This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

Editorial Comments: Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

Invited Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

Case Reports: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

Letters to the Editor: This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	50	6	7 or total of 15 images
Invited Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

being commented on must be properly cited within this manuscript.

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the “insert table” command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: “Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)”

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

Revisions

When submitting a revised version of a paper, the author(s) must submit a detailed “Response to the reviewers” that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer’s comment, followed by the author’s reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal’s webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author(s) and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by “et al.” In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from do not treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR,

editors. Infectious Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengissson S. Sothemini BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study KidneyInt: 2004. Report No: 26.

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. SağlıkBilimleriEnstitüsü, DoktoraTezi. 2007.

Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet: Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. DiagnIntervRadiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

Submission Checklist

- Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
- Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- **Copyright Agreement Form**
- **Author Form**
- **Permission of previous published material if used in the present manuscript**
 - Acknowledgement of the study “in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
 - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”.
- **Title page**
 - The category of the manuscript
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Short title (running head) both in Turkish and in English
 - All authors’ names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
 - Corresponding author’s email address, full postal address, telephone and fax number
 - ORCID’s of all authors.
- **Main Manuscript Document**
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report’s abstract limit is 200 words)
 - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
 - Main article sections
 - References
 - Acknowledgement (if exists)
 - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)
- **Cover letter to the editor**
 - The category of the manuscript
 - Confirming that “the paper is not under consideration for publication in another journal”.
 - Including disclosure of any commercial or financial involvement.

COPYRIGHT AGREEMENT FORM / TELİF HAKKI ANLAŞMASI FORMU



Istanbul University
İstanbul Üniversitesi

Journal name: Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi
Dergi Adı: Journal of Advanced Research in Health Sciences

Copyright Agreement Form
Telif Hakkı Anlaşması Formu

Responsible/Corresponding Author Sorumlu Yazar	
Title of Manuscript Makalenin Başlığı	
Acceptance date Kabul Tarihi	
List of authors Yazarların Listesi	

Sıra No	Name - Surname Adı-Soyadı	E-mail E-Posta	Signature İmza	Date Tarih
1				
2				
3				
4				
5				

Manuscript Type (Research Article, Review, Short communication, etc.) Makalenin türü (Araştırma makalesi, Derleme, Kısa bildiri, v.b.)	
---	--

Responsible/Corresponding Author: Sorumlu Yazar:	
---	--

University/company/institution	Çalıştığı kurum	
Address	Posta adresi	
E-mail	E-posta	
Phone; mobile phone	Telefon no; GSM no	

The author(s) agrees that:
The manuscript submitted is his/her/their own original work, and has not been plagiarized from any prior work, all authors participated in the work in a substantive way, and are prepared to take public responsibility for the work, all authors have seen and approved the manuscript as submitted, the manuscript has not been published and is not being submitted or considered for publication elsewhere, the text, illustrations, and any other materials included in the manuscript do not infringe upon any existing copyright or other rights of anyone. İSTANBUL UNIVERSITY will publish the content under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that gives permission to copy and redistribute the material in any medium or format other than commercial purposes as well as remix, transform and build upon the material by providing appropriate credit to the original work.
The Contributor(s) or, if applicable the Contributor's Employer, retain(s) all proprietary rights in addition to copyright, patent rights; to use, free of charge, all parts of this article for the author's future works in books, lectures, classroom teaching or oral presentations, the right to reproduce the article for their own purposes provided the copies are not offered for sale.
All materials related to manuscripts, accepted or rejected, including photographs, original figures etc., will be kept by İSTANBUL UNIVERSITY for one year following the editor's decision. These materials will then be destroyed.
I/We indemnify İSTANBUL UNIVERSITY and the Editors of the Journals, and hold them harmless from any loss, expense or damage occasioned by a claim or suit by a third party for copyright infringement, or any suit arising out of any breach of the foregoing warranties as a result of publication of my/our article. I/We also warrant that the article contains no libelous or unlawful statements, and does not contain material or instructions that might cause harm or injury.
This Copyright Agreement Form must be signed/ratified by all authors. Separate copies of the form (completed in full) may be submitted by authors located at different institutions; however, all signatures must be original and authenticated.

Yazar(lar) aşağıdaki hususları kabul eder
Sunulan makalenin yazar(lar)ın orijinal çalışması olduğunu ve intihal yapmadıklarını,
Tüm yazarların bu çalışmaya aslı olarak katılmış olduklarını ve bu çalışma için her türlü sorumluluğu aldıklarını,
Tüm yazarların sunulan makalenin son halini gördüklerini ve onayladıklarını,
Makalenin başka bir yerde basılmadığını veya basılmak için sunulmadığını,
Makalede bulunan metnin, şekillerin ve dokümanların diğer şahıslara ait olan Telif Haklarını ihlal etmediğini kabul ve taahhüt ederler.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ'nin bu fikri eseri, Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı ile yayınlamasına izin verirler. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı, eserin ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.
Yazar(lar)ın veya varsa yazar(lar)ın işverenin telif dâhil patent hakları, yazar(lar)ın gelecekte kitaplarında veya diğer çalışmalarında makalenin tümünü ücret ödemesiz kullanma hakkı makaleyi satmamak koşuluyla kendi amaçları için çoğaltma hakkı gibi fikri mülkiyet hakları saklıdır.
Yayımlanan veya yayıma kabul edilmeden önce makalelerle ilgili dokümanlar (fotoğraf, orijinal şekil vb.) karar tarihinden başlamak üzere bir yıl süreyle İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ'nce saklanır ve bu sürenin sonunda imha edilir.
Ben/Biz, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslara vuku bulacak hak talebi veya açılacak davalarda İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ve Dergi Editörlerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını, tüm sorumluluğun yazarlara ait olduğunu taahhüt ederim/ederiz.
Ayrıca Ben/Biz makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını taahhüt ederim/ederiz.
Bu Telif Hakkı Anlaşması Formu tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır/onaylanmalıdır. Form farklı kurumlarda bulunan yazarlar tarafından ayrı kopyalar halinde doldurularak sunulabilir. Ancak, tüm imzaların orijinal veya kanıtlanabilir şekilde onaylı olması gerekir.

Responsible/Corresponding Author; Sorumlu Yazar;	Signature / İmza	Date / Tarih
	/...../.....

