



3-D printing of aortic valve model / Aort kapak modelinin üç boyutlu baskısı

#### ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

**Custom-Sized Aortic Valve: 3-Dimensional Printing Using Geometric Modeling Of Aortic Root Morphology**  
Özel Boyutlu Aort Kapak: Aort Kökü Morfolojisinin Geometrik Modellemesi Kullanarak Üç Boyutlu Baskı

**Kanser Tanılı Hastaların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Yaşa Göre Sarkopeni ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi**  
Evaluation of the Sarcopenia, Malnutrition and Nutritional Status of Patients With and Without Cancer Treatment by Age

**Uveal Malign Melanoma Hastalarının Serum/Plazmasında Yüksek miR-454 Ekspresyonu**  
High Level of miR-454 Expression in Serum/Plasma of Uveal Malign Melanoma Patients

**Mezenkimal Kök Hücrelerin Farklı Çözeltiler ve Sıcaklıklarda Saklanması**  
Storage of Mesenchymal Stem Cells in Different Solutions and Temperatures

**Karbapenemlere Dirençli Klebsiella Pneumoniae İzolatlarının Apramisin Duyarlılıklarının Araştırılması**  
Investigation of the Susceptibility of Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumoniae Isolates to Apramycin

#### DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

**Covid-19 Pandemi Döneminde Dış Hekimliği Eğitiminde Yeni Normaller**  
New Normals in Dental Education During Covid-19 Pandemic

**Yeni Koronavirüs (Covid-19) Salgınıyla Mücadelede Moleküler Biyoloji ve Genetik Çalışmaları**  
Molecular Biology and Genetic Studies in Combating the New Coronavirus (Covid-19) Outbreak

**Koronavirüs Hastalığında Mineral Takviyeleri**  
Mineral Supplements in the Coronavirus Disease

**Covid-19 Pandemisinin Dış Hekimliği Hizmetlerine Etkileri ve Etik**  
Effects Of Covid-19 Pandemic on Dentistry Services and Ethic

**Nanokristal Teknolojisi: Çözünürlüğü Düşük İlaçların Oral Biyoyararlanımın Artırılması**  
Nanocrystal Technology: Increasing Oral Bioavailability of Low-Soluble Drugs

**Sağlık Alanında Gümüş Yakalılar**  
Silver Collar in Health

#### OLGU SUNUMU / CASE REPORT

**Covid-19 Virüs ile Enfekte Olan Bir Hastanın Hemşirelik Bakımı: Olgu Sunumu**  
Nursing Care of Patient Infected With Covid-19 Virus: A Case Report



# SABIAD

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

Şubat/February 2022, Cilt/Volume 5, Sayı/Issue 1

e-ISSN:2651-4060

## Sahibi / Owner

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye  
Istanbul University, Graduate School of Health Sciences, Istanbul, Turkey

## Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Responsible Manager

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye  
Istanbul University, Graduate School of Health Sciences, Istanbul, Turkey

## Yazışma Adresi / Correspondence Address

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Bozdoğan Kemerli Cad. No: 4 Vezneciler Hamamı Sk.  
Vezneciler, Fatih 34126 İstanbul, Türkiye  
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00 (14131)  
Faks / Fax: +90 (212) 414 30 16  
E-mail: [sabiad@istanbul.edu.tr](mailto:sabiad@istanbul.edu.tr)  
<https://dergipark.org.tr/sabiad>  
<http://iupress.istanbul.edu.tr/tr/journal/jarhs/home>

## Yayıncı / Publisher

İstanbul Üniversitesi Yayınevi / Istanbul University Press  
İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt,  
Fatih / İstanbul, Türkiye  
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00

## Kapak fotoğrafı / Cover photo

Arş. Gör. Dr. Ferhat Taş / Prof. Dr. Nilgün Bozbuğa

---

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.  
*Authors bear responsibility for the content of their published articles.*

Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.  
*The publication languages of the journal are Turkish and English.*

Şubat, Haziran ve Ekim aylarında, yılda üç sayı olarak yayımlanan uluslararası, hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.  
*This is a scholarly, international, peer-reviewed and open-access journal published triannually in February, June and October.*

---

**Yayın türü / Publication Type:** Yaygın süreli / Periodical

---

## DERGİ YAZI KURULU / EDITORIAL MANAGEMENT BOARD

### Baş Editör / Editor-in-Chief

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - [zkarakas@istanbul.edu.tr](mailto:zkarakas@istanbul.edu.tr); [zeynepkar@hotmail.com](mailto:zeynepkar@hotmail.com)

### Baş Editör Yardımcıları / Co-Editors-in-Chief

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [mugeay@istanbul.edu.tr](mailto:mugeay@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Kivanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [bektaskk@istanbul.edu.tr](mailto:bektaskk@istanbul.edu.tr)

### Editör Yardımcıları / Associate Editors

Prof. Dr. Merva SOLUK TEKKEŞİN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [msoluk@istanbul.edu.tr](mailto:msoluk@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [serdal@istanbul.edu.tr](mailto:serdal@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Kivanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [bektaskk@istanbul.edu.tr](mailto:bektaskk@istanbul.edu.tr)

### Yönetici Editör / Managing Editor

Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [serdal@istanbul.edu.tr](mailto:serdal@istanbul.edu.tr)

### Yazı Kurulu Üyeleri / Editorial Management Board Members

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [mugeay@istanbul.edu.tr](mailto:mugeay@istanbul.edu.tr)  
Prof. Dr. Volkan ARISAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [varisan@istanbul.edu.tr](mailto:varisan@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Kivanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [bektaskk@istanbul.edu.tr](mailto:bektaskk@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [serdal@istanbul.edu.tr](mailto:serdal@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [ebayrak@istanbul.edu.tr](mailto:ebayrak@istanbul.edu.tr)

### Alan Editörleri / Section Editors

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [mugeay@istanbul.edu.tr](mailto:mugeay@istanbul.edu.tr)  
Prof. Dr. Volkan ARISAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [varisan@istanbul.edu.tr](mailto:varisan@istanbul.edu.tr)  
Prof. Dr. Merva SOLUK TEKKEŞİN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [msoluk@istanbul.edu.tr](mailto:msoluk@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [serdal@istanbul.edu.tr](mailto:serdal@istanbul.edu.tr)  
Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [ebayrak@istanbul.edu.tr](mailto:ebayrak@istanbul.edu.tr)

### Bilimsel Sekreteryası / Scientific Secretariat

Uzm. Dr. Yasin YILMAZ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [dryasinyilmaz@gmail.com](mailto:dryasinyilmaz@gmail.com)

### İstatistik Editörü / Statistics Editor

Doç. Dr. Eray YURTSEVEN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [eyurt@istanbul.edu.tr](mailto:eyurt@istanbul.edu.tr)

### Editöryal İlişkiler Yöneticisi / Editorial Relations Manager

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [mugeay@istanbul.edu.tr](mailto:mugeay@istanbul.edu.tr)

### Tanıtım Yöneticisi / Publicity Manager

Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [ebayrak@istanbul.edu.tr](mailto:ebayrak@istanbul.edu.tr)  
Uzm. Dr. Yasin YILMAZ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [dryasinyilmaz@gmail.com](mailto:dryasinyilmaz@gmail.com)  
Sevda MUTLU, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - [smutlu@istanbul.edu.tr](mailto:smutlu@istanbul.edu.tr)  
Birgül TAŞTEMİR, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayıncılık Birimi Şefi, İstanbul, Türkiye - [birgul@istanbul.edu.tr](mailto:birgul@istanbul.edu.tr)  
Pınar SIĞAK, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - [pinarkacan@istanbul.edu.tr](mailto:pinarkacan@istanbul.edu.tr)

### Editöryal Asistanlar / Editorial Assistants

Birgül TAŞTEMİR, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayıncılık Birimi Şefi, İstanbul, Türkiye - [birgul@istanbul.edu.tr](mailto:birgul@istanbul.edu.tr)  
Araş. Gör. Dr. Safiye ÖZKAN SARILI, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - [sozkan76@istanbul.edu.tr](mailto:sozkan76@istanbul.edu.tr)

### Dil Editörleri / Language Editors

Elizabeth Mary EARL, İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye - [elizabeth.earl@istanbul.edu.tr](mailto:elizabeth.earl@istanbul.edu.tr)  
Alan James NEWSON, İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye - [alan.newson@istanbul.edu.tr](mailto:alan.newson@istanbul.edu.tr)

## YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

- Prof. Dr. Alper BARAN, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. Mustafa DEMİR, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. Tamer DEMİRALP, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. Günnur DENİZ, İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. Melek Nihal ESİN, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. Ahmet GÜL, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye  
Prof. Dr. Godoberto GUEVARA-ROJAS, University of Applied Sciences, Viyana, Avusturya  
Prof. Dr. Christine HAUSKELLER, Exeter Üniversitesi, Sosyoloji ve Felsefe Bölümü, Exeter, İngiltere  
Prof. Dr. Amid İSMAIL, Temple University, School of Dentistry, Philadelphia, ABD  
Prof. Dr. Alev Akdoğan KAYMAZ, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. Ahmet KIZIR, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. Eitan MİJİRİTSKY, Tel Aviv Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Tel Aviv, İsrail  
Prof. Dr. Fuat ODUNCU, Münih Ludwig Maximillian Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Münih, Almanya  
Prof. Dr. Vedat ONAR, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. Özen Doğan ONUR, İstanbul Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye  
Prof. Dr. Hans-Martin SASS, Georgetown University, GU The Kennedy Institute of Ethics, Washington, ABD – Bochum Almanya  
Prof. Dr. Emine Akalın URUŞAK, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Prof. Dr. T. Mesud YELBUZ, King Abdulaziz Cardiac Center, Riyad, S. Arabistan  
Prof. Dr. Eray YURTSEVEN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Doç. Dr. Eda Yılmaz ALARÇİN, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye  
Doç. Dr. Fatemah BAHADORİ, Bezmialem Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

### Onursal Editör / Honorary Editor

Prof. Dr. İlhan İLKILIÇ, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - [ilhan.ilkilic@istanbul.edu.tr](mailto:ilhan.ilkilic@istanbul.edu.tr)

## **Editörden**

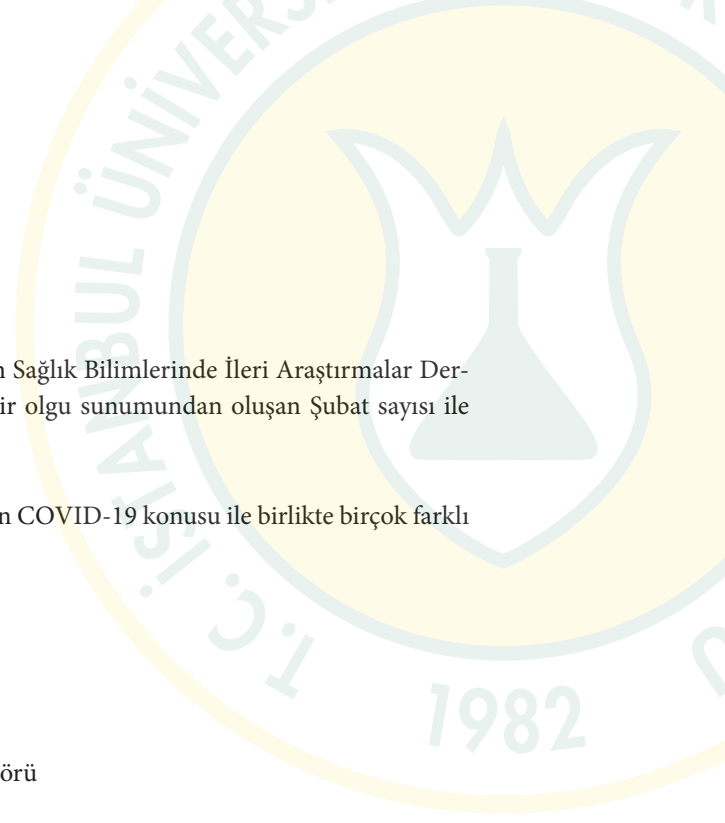
İstanbul Üniversitesi süreli yayınlarından biri olan Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi'nin altı araştırma makalesi, beş derleme ve bir olgu sunumundan oluşan şubat sayısı ile karşınızdayız.

Dergimizin bu sayısı, henüz gündemden dūřmeyen COVID-19 konusu ile birlikte birçok farklı konuyu da içeren yazıları kapsamaktadır.

İYİ OKUMALAR

**Prof. Dr. Zeynep Karakaş**

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi Editörü



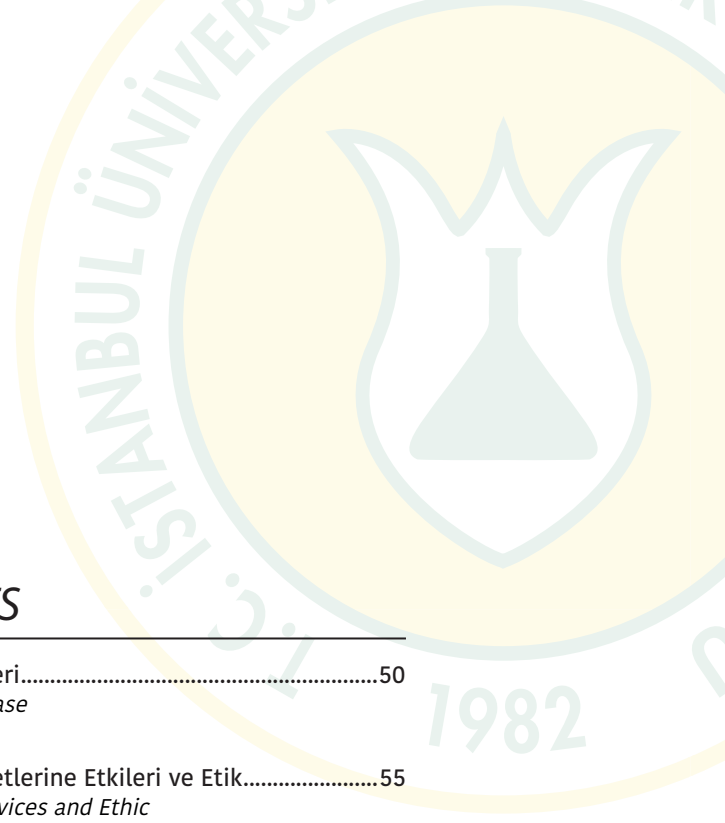
## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- Custom-Sized Aortic Valve: 3-Dimensional Printing Using Geometric Modeling Of Aortic Root Morphology ..... 1  
*Özel Boyutlu Aort Kapak: Aort Kökü Morfolojisinin Geometrik Modellemesi Kullanarak Üç Boyutlu Baskı*  
Nilgün Bozbuğa, Ferhat Taş
- Kanser Tanılı Hastaların Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Yaşa Göre Sarkopeni ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi..... 6  
*Evaluation of Sarcopenia, Malnutrition and Nutritional Status of Patients With and Without Cancer Treatment by Age*  
Tuğçe Aytulu, Fatih Selçukbiricik, Fulya Çalikoğlu, Meltem Yılmaz, Gözde Ergene, Halim İşsever, İlhan Satman
- Uveal Malign Melanoma Hastalarının Serum/Plazmasında Yüksek miR-454 Ekspresyonu ..... 14  
*High Level of miR-454 Expression in Serum/Plasma of Uveal Malign Melanom Patients*  
Masoumeh Hassani, Demet Akdeniz Ödemiş, Tunay Doğan, Samuray Tuncer, Hülya Yazıcı,
- Mezenkimal Kök Hücrelerin Farklı Çözelti ve Sıcaklıklarda Saklanması.....20  
*Storage of Mesenchymal Stem Cells in Different Solutions and Temperatures*  
Mehmet Berker, Emine Utlu Özen, Fatma Öz Bağcı
- Karbapenemlere Dirençli Klebsiella Pneumoniae İzolatlarının Apramisine Duyarlılıklarının Araştırılması ..... 25  
*Investigation of the Susceptibility of Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumoniae Isolates to Apramycin*  
Sevinç Baba, Zerrin Aktaş, Mustafa Oral Öncül

### DERLEME / REVIEW

- Covid-19 Pandemi Döneminde Diş Hekimliği Eğitiminde Yeni Normaller ..... 32  
*New Normals in Dental Education During Covid-19 Pandemic*  
Özen Doğan Onur, Sabire İşler, Gülsüm Ak, Kadriye Peker, Mustafa Mert Açıköz
- Yeni Koronavirüs (Covid-19) Salgınıyla Mücadelede Moleküler Biyoloji ve Genetik Çalışmaları..... 41  
*Molecular Biology and Genetic Studies in Combating the New Coronavirus (Covid-19) Outbreak*  
Pervin Elvan Tokgün, Sude Dedeoğlu, Ayşe Gaye Tomatır



## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

---

<b>Koronavirüs Hastalığında Mineral Takviyeleri.....</b>	<b>50</b>
<i>Mineral Supplements in the Coronavirus Disease</i>	
Nurgül Veyisoğlu, Beyza Mendes	
<b>Covid-19 Pandemisinin Diş Hekimliği Hizmetlerine Etkileri ve Etik.....</b>	<b>55</b>
<i>Effects Of Covid-19 Pandemic on Dentistry Services and Ethic</i>	
Gülsüm Ak, Sabire İşler, Kadriye Peker, Özen Doğan Onur, Mustafa Mert Açıkgoz	
<b>Nanokristal Teknolojisi: Çözünürlüğü Düşük İlaçların</b>	
<b>Oral Biyoyararlanımının Artırılması.....</b>	<b>62</b>
<i>Nanocrystal Technology: Increasing Oral Bioavailability of Low-Soluble Drugs</i>	
Yağmur Pirinçci Tok, Sevgi Güngör, Yıldız Özsoy	
<b>Sağlık Alanında Gümüş Yakalılar.....</b>	<b>71</b>
<i>Silver Collar in Health</i>	
Nilgün Bozbuğa, Eda Yılmaz Alarçin	
<b>OLGU SUNUMU / CASE REPORT</b>	
<b>Covid-19 Virüs ile Enfekte Olan Bir Hastanın Hemşirelik Bakımı:</b>	
<b>Olgu Sunumu.....</b>	<b>78</b>
<i>Nursing Care of Patient Infected With Covid-19 Virus: A Case Report</i>	
Fadime Gök, Gülbanu Zencir	



# CUSTOM-SIZED AORTIC VALVE: 3-DIMENSIONAL PRINTING USING GEOMETRIC MODELING OF AORTIC ROOT MORPHOLOGY

## ÖZEL BOYUTLU AORT KAPAK: AORT KÖKÜ MORFOLOJİSİNİN GEOMETRİK MODELLEMESİ KULLANARAK ÜÇ BOYUTLU BASKI

Nilgün BOZBUĞA<sup>1</sup>, Ferhat TAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Surgical Medical Sciences, Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul University, Faculty of Science, Department of Mathematics, Geometry Division, Istanbul, Turkey

ORCID ID: N.B. 0000-0002-4401-5250; F.T. 0000-0001-5903-2881

**Citation/Atf:** Bozbuga N, Tas F. Custom-sized aortic valve: 3-dimensional printing using geometric modeling of aortic root morphology. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):1-5. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1041198>

### ABSTRACT

**Objective:** The aortic valve complex is an anatomical and a physiological junctional structure. Its root morphology presents a complex junctional structure extending from the ventriculoarterial to sinotubular junction and consisting of three Valsalva sinuses and cusps to achieve an optimal physiological pump function of the left ventricle. In this research study, a geometric model of the aortic complex was created allowing input to make it applicable in cardiac surgery.

**Material and Methods:** The aortic valve has a consistent shape that can be described mathematically, dependent on the root diameter. The geometric model of the mathematical structures was developed with the Bézier technique, that is, by obtaining a curve or surface that can be controlled by the designer. Primarily, the boundary Bézier curves of the aortic valve tissue to be modeled were determined, which then revealed a frame of the surface. In the next step, within this frame, aortic leaflets were obtained by interpolations.

**Results:** After the three-dimensional (3-D) computer-aided design display was finished in Blender, the aortic valve complex was exported as a stereolithographic document and a model of the aortic root was printed using polylactic corrosive fibers.

**Conclusion:** Geometric modeling of heart valves obtained by three-dimensional imaging can be used in the production of customized prosthetic valves. Evaluation of the anatomical structure features of the heart valves using geometrical modeling could be developed and adapted for other heart valves.

**Keywords:** Aortic valve, aortic root, geometric modeling, threedimensional printing

### ÖZ

**Amaç:** Aort kök morfolojisi, Valsalva sinüsleriyle aortik küspisler olmak üzere ventrikuloarteriyel bileşkedan sinotübüler bileşkeye uzanarak sol ventrikül fizyolojik pompa işlevi için optimal yapıyı oluşturur. Aort kapak kompleksi, anatomik ve fizyolojik bir kavşak yapı şeklindedir. Bu çalışmada, aort kapak kompleksinin görüntüleme verileri kullanılarak, kardiyak cerrahiye uyarlanabilir geometrik aort kapak modeli oluşturulmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Aort kapağı, kök çapına bağlı olarak matematiksel olarak tanımlanabilen tutarlı bir forma sahiptir. Matematiksel yapıların geometrik modeli Bézier tekniği ile yani kurgulayıcı tarafından kontrol edilebilen bir eğri veya yüzey elde edilerek geliştirilmiştir. Öncelikle, modellenen aort kapak dokusunun sınır Bézier eğrileri belirlenmiş, daha sonra yüzeyin bir çerçevesi ortaya çıkartılmıştır. Bir sonraki aşamada bu çerçevede, interpolasyonlarla aort yaprakçıklarının modellenmesi gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Üç boyutlu (3-B) bilgisayar destekli tasarım gösterimi Blender'da tamamlandıktan sonra, aort kapak kompleksi stereolitografik bir dokümana dönüştürülerek, aort kökü modeli polilaktik aşındırıcı lifler kullanılarak basıldı.

**Sonuç:** Üç boyutlu görüntüleme ile elde edilen kalp kapakçıklarının geometrik modellemesi, özel boyutlu protez kapakların üretiminde kullanılabilir. Kalp kapakçıklarının anatomik yapı özelliklerinin geometrik modelleme kullanılarak değerlendirilmesi geliştirilebilir ve diğer kalp kapakçıkları için de uyarlanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Aort kapak, aort kökü, geometrik modelleme, üç boyutlu baskı

### INTRODUCTION

Aortic root morphology presents a complex junctional structure extending from the ventriculoarterial line to sinotubular line consisting of three Valsalva sinuses and cusps to achieve a pro-

per physiological pump function of the left ventricle (1-4). The surgical treatment modalities of aortic valve diseases are either the repair or replacement of the aortic valve with a prosthesis. In recent years, aortic valve repair, rather than aortic valve replacement has gained popularity in the treatment of aortic root

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Nilgün BOZBUĞA E-mail: [nilgun.bozbuga@istanbul.edu.tr](mailto:nilgun.bozbuga@istanbul.edu.tr)

**Submitted/Başvuru:** 24.12.2021 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 11.01.2022 • **Last Revision Received/Son Revizyon:** 14.01.2022 •

**Accepted/Kabul:** 18.01.2022 • **Published Online/Online Yayın:** 03.02.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

pathology because of better hemodynamics and fewer presenting complications (1, 5-7).

There is still controversy about the best treatment for patients suffering from an aneurysmal dilatation of the ascending aorta concomitant with aortic valve insufficiency (8). Satisfactory results have been reported with the valve-preserving aortic replacement for patients whose aortic regurgitation is caused by an aortic root dilatation. Reconstructive techniques are comparable to the gold standard composite prosthetic graft replacement. For aortic valve disease, aortic valve replacement (AVR) is the gold standard for surgical therapy. Bioprosthetic implantation in elderly and fertility aged women is preferred due to a shorter life expectancy that does not require anticoagulation after AVR.

However, hemodynamic performance of prosthetic valves is not yet comparable to that of native aortic valves, because of limited durability. The current strategies used to create such valves are decellularized human donor tissue for tissue engineering (9). The creation of living-tissue engineered heart valves could be the solution for complications arising from prosthetic heart valves.

Tissue engineering and approximation to the modeling of aortic valve is particularly important for the reasons mentioned above. There are some models for approximation that utilize the finite element method (10, 11). Weber et al. (12) studied aortic leaflets design using tissue-engineering protocols. The design process is divided into several sub-stages: such as data collection, developments of ideas, concept, and suitable software. Apart from these, the process is expected to be short and effective both in the design phase and in the software. Previous works generally use the mesh method from data.

In this study researchers presented the Bézier technique which is central in computer-aided geometric design and a special case of splines. Splines use control points and nodes, so more data is needed. However, in the Bézier section only control points are needed. Although this reduces control over the desired shape, it enables operations to be done faster. For this reason, this study chose the Bézier technique.

## METHOD

A geometrical model of the aortic root was developed using computed tomography data of the heart. The aortic valve has a consistent shape with varying size, which is mathematically related to the root diameter. In future studies addressing aortic valve replacement, an anatomical approach using a customized geometric model of the aortic root will be used instead of replacing the defective valve with a standard artificial prosthesis. The advantage of producing a customized prosthetic valve using this method is that it reflects the unique geometric properties of the aortic valve better and the torsion and degeneration complications would be significantly reduced due to supporting the elastic structure of surgical annulus.

### Geometric Modeling Elements

Geometric modeling is an extremely useful interdisciplinary subject with a wide range of applications such as engineering and

medicine. Some scientists approach this subject mathematically (means here differential equation type) while others approach it geometrically. The Bézier technique is one of the main tools of computer-aided geometric design and a special case of splines. This technique is used for a user-controlled curve and surface. Primarily in this study, the boundary Bézier curves of the aortic valve tissue to be modeled are determined and thus a boundary of the surface is revealed. Then, a rational Bézier interpolation is performed in between on the boundary curves to form the desired aortic valve pattern. One of the most important issues is that the model depends entirely on the patient's data.

**Definition 1.** In general, a Bézier curve is a combination of three dimensional (3-D) real space points (control points) and Bernstein polynomials:

$$B_i^n(t) = \sum_{i=0}^n \binom{n}{i} (1-t)^{n-i} t^i$$

and

$$\beta(t) = B_i^n(t)P_i$$

is a representation of a Bézier curve where  $P_i$  are control points. Note that all expressions share the same index, i.e., the points belong to the sum symbol. One of the characteristics of these curves is that they can be designed completely as desired. In addition, the created Bézier curve passes through the first and last control points where it is defined. Thus, it has a convex structure (13).

**Definition 2.** A rational Bézier curve  $\gamma(t)$  is defined as: given  $(n+1)$  points and related weights  $q_j$ :

$$\gamma(t) = \frac{\sum_{j=0}^n B_j^n(t)q_j P_j}{\sum_{j=0}^n B_j^n(t)q_j}$$

where  $B_j^n$  are  $n$ th order Bernstein polynomials, (13). Here, the weight is a scalar number to affect the shape of Bézier curve  $\gamma(t)$ .

**Definition 3.** A rational Bézier surface patch  $\alpha(u, v)$  is defined as: given  $(m+1) \times (n+1)$  points and related weights

$$\alpha(u, v) = \frac{\sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n B_i^m(u)B_j^n(v)q_{ij} P_{ij}}{\sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n B_i^m(u)B_j^n(v)q_{ij}}$$

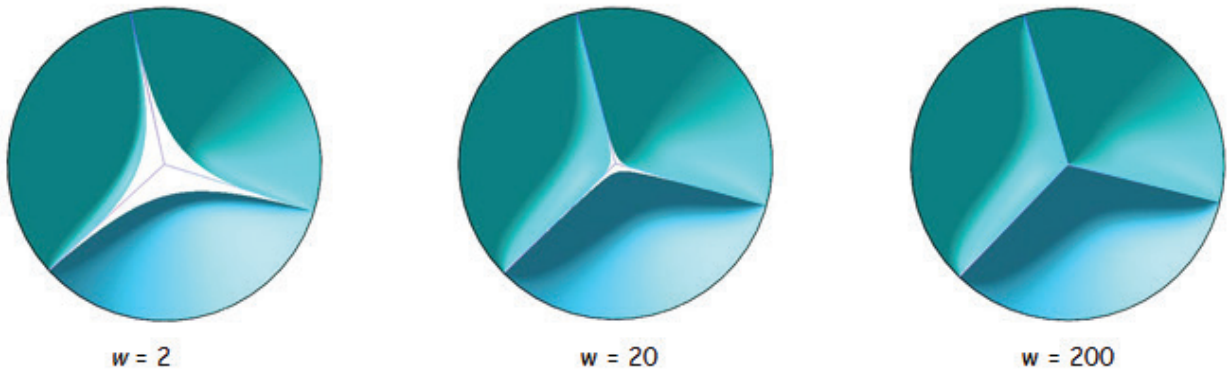
where  $P_{ij}$  and  $q_{ij}$  are control points and their corresponding weights, respectively, (13).

## RESULTS

In the first stage of the design, control circles were discussed instead of control points for defining the aortic vascular pathway:

$$\zeta_0 := [2 \cos t \quad 2 \sin t \quad 2], \zeta_1 := [4 \cos t \quad 4 \sin t \quad 4], \zeta_2 := [2 \cos t \quad 2 \sin t \quad 7]$$

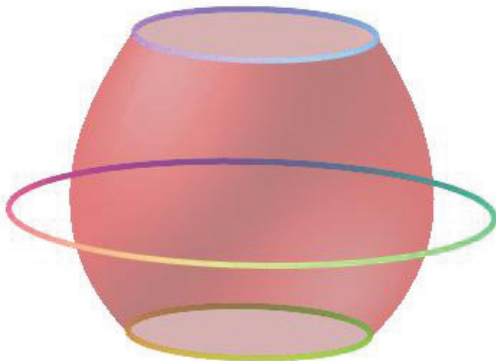
Therefore, z-axis is vertical element for geometry. Interpolating control curves, we have a tube-type surface as follow for the geometric model of the sinotubular surface:



**Figure 2:** Different weight to construct the aortic valve types: Left to right the weights are 2, 20, 200.

$$\mathbf{X}(u, t) = \sum_{i=0}^2 \binom{2}{i} (1-u)^{2-i} u^i \zeta_i$$

Here, the position and number of circles can be varied as desired. This allows the formation of individual models. Note that  $\zeta_1$  is not on the surface.



**Figure 1:** The aortic vascular pathway with its control circles

The model discussed was made with minimum geometric elements to create a standard frame. Moreover, a scale of elements of the geometric model can be easily adapted according to data.

In the design of aortic valves, start by taking the circle of the stent in the widest part of the vessel geometry ( $u = 1/2$ ), in which the geometry of the three-valve sheets was formed. For this purpose, a 120-degree circle arc, which is 1 in 3 of the 360-degree frame, was taken as a control curve. Then, another control curve was obtained by rotating 90 degrees downward about the axis of the secant line segment whose endpoints are the same as those formed by the combination of these endpoints. Nevertheless, the mid-control point generally differs from the former curve since the sectional curve of the surface of the aortic valve is of various types.

The last control curve, which is also considered a Bézier curve, takes the endpoints of these curves and the center of the big circle as control points. So, a rational Bézier surface patch is

obtained. When this surface is reproduced at 120 degrees of rotation around axis (generated by points which are center of horizontal sectional circles) of tube-type surface, all the aortic valves are obtained to form the entire geometry.

#### APPLICATION

The equations of the above construction are given as follows: Let first define the control curves as follows,

$$\mathbf{k}_0 = (1-w)^2 \left[ 3 \quad 0 \quad \frac{17}{4} \right] + 2w(1-w) [0 \quad 0 \quad 0] + w^2 \left[ -\frac{3}{2} \quad \left(\frac{3}{2}\right)\sqrt{3} \quad \frac{17}{4} \right],$$

$$\mathbf{k}_1 = \frac{1}{1+400w-400w^2} \left( (1-w)^2 \left[ 3 \quad 0 \quad \frac{17}{4} \right] + 400w(1-w) \left[ 0 \quad 0 \quad \frac{17}{4} \right] + w^2 \left[ -\frac{3}{2} \quad \left(\frac{3}{2}\right)\sqrt{3} \quad \frac{17}{4} \right] \right),$$

$$\mathbf{k}_2 = \left[ 3\cos\frac{2w\pi}{3} \quad 3\sin\frac{2w\pi}{3} \quad 17/4 \right]$$

where  $w \in [0,1]$  and  $\mathbf{k}_i$  are the control curves of the geometry representing the aortic valve. Now the leaflets of the aortic valve can be constructed. Interpolation of these control curves gives the geometry of leaflet of the aortic valve

$$\mathbf{s}_1 = \sum_{i=0}^2 \binom{2}{i} (1-\mu)^{2-i} \mu^i \mathbf{k}_i.$$

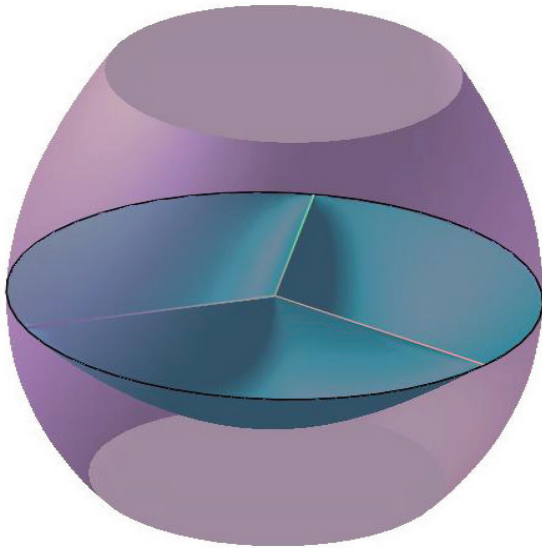
The other leaflets can be represented by matrix multiplication so a rotation around the vertical axis  $z$ :

$$\mathbf{s}_2 = \mathbf{s}_1 \cdot \begin{pmatrix} \cos 2\pi/3 & \sin 2\pi/3 & 0 \\ -\sin 2\pi/3 & \cos 2\pi/3 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{s}_3 = \mathbf{s}_1 \cdot \begin{pmatrix} \cos 4\pi/3 & \sin 4\pi/3 & 0 \\ -\sin 4\pi/3 & \cos 4\pi/3 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

where  $\mu \in [0,1]$  and  $\mathbf{s}_i$  are patches showing the leaflets. The weight value in the example was considered 400 in order for the aortic valves to merge sufficiently in the center. As the weight value increases, the entire geometry of the aortic valve nearly closes, especially at the midpoint (Figure 2).

As a result, the combined model of aortic valve complex and sinotubular surface from this mathematical construction can be given (Figure 3).



**Figure 3:** The aortic valve complex

**3-dimensional printing:** After the 3-D computer aided design is completed in Blender, the aortic valve is exported as a stereolithographic (STL) document. This is the necessary for fast prototyping purposes. The STL document altered by Blender was cut in the SIMPLIFY3D programming (V: 4.1.2) for 3-D printing (Figure 4).

#### DISCUSSION

The anatomic approach to the geometry of the aortic valve complex was based largely on autopsy and cadaveric studies (2). The aortic root is the anatomic and functional unit that constitutes the main portion of the left ventricular outflow tract; it includes the aortic valve leaflets, the aortic annulus surrounding the valvular orifice, the Valsalva sinuses containing both coronary ostia and the proximal ascending aorta. Aortic root pathologies requiring surgical intervention have high incidence of mortality and morbidity. On this basis, computational models are increasingly used to restore aortic root biomechanics.

Complete experimental measurements with quantification of tissue strains and stresses, as well as of blood fluid dynamics have been documented (14, 15).

Aortic valve replacement is the treatment of choice for aortic valve disease, and despite the progress of the design and construction of artificial prosthetic valves, hemodynamic performance is not yet comparable to that of native aortic valves. There are some limitations of durability in consequence of degeneration with bioprosthetic valves and disadvantages of anticoagulation and risk of endocarditis with mechanical prosthetic valves (16). Bioprosthetic valves are used increasingly because of the complications with inevitable postoperative anticoagulation of mechanical valves in the elderly. Bioprosthetic valves are also preferred by young women of childbearing age for avoiding embryopathic and teratogenic effects of warfarin. Replacement with a bioprosthesis can cause accelerated degeneration in young patients because of calcium metabolism. Immune reaction and calcium turn-over may play a role in the degeneration of an implanted bioprosthesis, especially in younger patients during their growth period. Pediatric patients with valve disease are faced with a lifelong risk of prosthetic valve-related morbidity and up to 50% reduction in life expectancy. Under these life-threatening circumstances, the necessity for a new prosthetic valve solution continues.

The ideal valve prosthesis provides nonthrombogenic long-term durability so the potential solution may be a tissue engineered heart valves. Techniques for tissue engineered heart valve development have included in vitro fabrication, cell seeding, conditioning, and secondary implantation more recently, in situ scaffold implantation and subsequent autologous tissue replacement (9).

#### CONCLUSION

The geometric model from three-dimensional imaging of the heart valves developed here can be adapted for individual customized aortic valves. The analysis of geometrical modeling concluded that the 3-D printing of the aortic valve for surgical valve-prosthesis replacement treatment and surgical treatment of the various aortic root pathologies depends on the anatomic and geometric design of the aortic root.



**Figure 4:** 3-D printing of aortic valve model made of soft filament



The researchers of this study think that geometric modeling of tissue will become more important in the coming years. This special technique for the production of a customized aortic valve developed here could be adapted for other heart valves, so that three-dimensional printing usage could be expanded. There is no doubt that the medical effects of this study will become common and universal. The aortic root morphology of particular interest in this study has a complex geometry. Especially in the design phase of leaflets, the design method chosen was discussed extensively. Geometric modeling can provide detailed information on aortic root biomechanics and an understanding of the aortic valve complex pathophysiology. Other techniques can of course be found for modeling this type of geometry. Evaluation of the anatomical structure features of heart valves using geometrical modeling could be developed and adapted for other heart valves.

However, we chose the method that created the most effective model for both the user and the software. As a continuation of this study, an evaluation will be done on how biocompatible material behaves against physical influences by making a model out of this material.

---

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

---

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** N.B.,F.T.; Veri Toplama- N.B.,F.T.; Veri Analizi/Yorumlama- N.B.,F.T.; Yazı Taslağı- N.B.,F.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.B.,F.T.; Son Onay ve Sorumluluk- N.B.,F.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Bozbuğa N, Erentuğ V, Kırılı K, Akıncı E, Işık Ö, Yakut C. Mid-term results of aortic valve repair with the pericardial cusp extension technique in rheumatic valve disease. *Ann Thorac Surg* 2004;77(4):1272-6.
2. Uğurlucan M, Beyaz MO, Öztaş MD, Öztürk A, Şahinoğlu K, Alpogut U, Bozbuğa N. The geometrical modeling of aortic root complex. *Heart Views* 2019;20(1):6-10.
3. Flamini V, DeAnda A, Griffith BE. Immersed boundary-finite element model of fluid-structure interaction in the aortic root. *Theor Comput Fluid Dyn* 2016;30(1):139-64.
4. Qiao A, Pan Y, Dong N. Modeling study of aortic root for Ross procedure: a structural finite element analysis. *J Heart Valve Dis* 2014;23(6):683-7.
5. Bozbuğa N, Erentuğ V, Erdoğan HB, Kırılı K, Ardal H, Taş S, Akıncı E, Yakut C. Surgical treatment of aortic abscess and fistula: Reconstruction of the aortic annulus with pericardium in complex aortic root infection. *Tex Heart Inst J* 2004;31(4):382-6.
6. Bozbuğa N, Güler M, Kırılı K, Akıncı E, Işık Ö, Yakut C. The durability of valve reconstruction in rheumatic mitral and aortic valves: controversial in the best treatment for double valve disease. *Journal of Cardiovascular Forum on Line* 2003;1(2):0037-46.
7. Bozbuğa N, Mansuroğlu D, Işık Ö, İpek G, Eren E, Gürbüz A, Balkanay M, Dağlar B, Yakut C. Aortic reconstructions. *European Journal for Cardiac Interventions (Cor Europeum)* 1996;5(4):143-5.
8. Al-Atassi T, Toeg HD, Jafar R, Sohmer B, Labrosse M, Boodhwani M. Impact of aortic annular geometry on aortic valve insufficiency: Insights from a preclinical, ex vivo, porcine model. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2015;150(3):656-64. e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.06.060.
9. Cöyan GN, D'Amore A, Matsumura Y, Pedersen DD, Samul K, Luketich SK, Shanov V, Katz WE, David TE, Wagner WR, Badhwar V. In vivo functional assessment of a novel degradable metal and elastomeric scaffold-based tissue engineered heart valve. *The JTCVS* 2018;157(5):1809-16.
10. Driessen, NJ, Boerboom RA, Huyghe JM, Bouten CV, Baaijens F. Computational analyses of mechanically induced collagen fiber remodeling in the aortic heart valve. *J Biomech Eng* 2003;125(4):549-57.
11. Ovcharenko EA, Klyshnikov KU, Vlad AR, Sizova IN, Kokov AN, Nushtaev DV, Yuzhalin AE, Zhuravleva IU. Computer-aided design of the human aortic root. *Comput Biol Med* 2014;54:109-15.
12. Weber M, Heta E, Moreira R, Gesche VN, Schermer T, Frese J, Jockenhoevel S, Mela P. Tissue-engineered fibrin-based heart valve with a tubular leaflet design. *Tissue Eng Part C Methods*. 2014;20(4):265-75. doi: 10.1089/ten.TEC.2013.0258.
13. Farin, G. Curves and surfaces for computer-aided geometric design: a practical guide. Elsevier, 2014.
14. Pan Y, Qiao A, Dong N. Fluid-structure interaction simulation of aortic valve closure with various sinotubular junction and sinus diameters. *Ann Biomed Eng* 2015;43(6):1363-9
15. Crooke PS, Beavan LA, Griffin CD, Mazzitelli D, Rankin JS. A geometric model of the normal human aortic root and design of a fully anatomic aortic root graft. *Innovations (Phila)*. 2015;10(1):57-62.
16. Kuana YH, Kabinejadiana F, Nguyenb VT, Yoganathanc AP, Leoa HL. Comparison of hinge microflow fields of bileaflet mechanical heart valves implanted in different sinus shape and downstream geometry. *COMPUT metod biome engin* 18(16):1785-96, 2015

# KANSER TANILI HASTALARIN KEMOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI YAŞA GÖRE SARKOPENİ VE BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF SARCOPENIA, MALNUTRITION AND NUTRITIONAL STATUS OF PATIENTS WITH AND WITHOUT CANCER TREATMENT BY AGE

Tuğçe AYTULU<sup>1,2</sup> , Fatih SELÇUKBİRİCİK<sup>3</sup> , Fulya ÇALIKOĞLU<sup>1</sup> , Meltem YILMAZ<sup>4</sup> ,  
Gözde ERGENE<sup>4</sup> , Halim İŞSEVER<sup>5</sup> , İlhan SATMAN<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Amerikan Hastanesi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: T.A. 0000-0002-2552-2847; F.S. 0000-0002-1273-1674; F.Ç. 0000-0002-0964-5142; M.Y. 0000-0003-4918-0316; G.E. 0000-0002-8276-0948; H.İ.0000-0002-5435-706X; İ.S. 0000-0001-8613-1797

**Atf/Citation:** Aytulu T, Selcukbiricik F, Calikoglu F, Yilmaz M, Ergene G, Issever H, et al. Evaluation of sarcopenia, malnutrition and nutritional status of patients with and without cancer treatment by age. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):6-13. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1035701>

### ÖZ

**Amaç:** Kemoterapiye yeni başlayacak veya başlamış olan, geriatrik olan ve olmayan hastalarda sarkopeninin ve beslenme durumunun değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, ilk kez kemoterapi alacak yetişkin kanser hastalar, kemoterapi tedavisinin 3.ayı ile 1.yılı arasında olan hastalarla sarkopeni yönünden ve beslenme durumları açısından değerlendirilmiştir. Hastaların geriatrik olup olmamasına göre karşılaştırılmış ve ayrıca sarkopenik olan hastalar kanser türlerine göre sınıflandırılarak da değerlendirilmiştir. Hastaların el kavrama kuvvetleri, biyoelektrik impedans ile appendiküler iskelet kas indeksi (boya göre düzeltilmiş), yürüme hızları ölçülmüş ve sarkopenik düzeyleri, malnütrisyon riskleri, üç günlük besin tüketim kayıtları ve laboratuvar parametreleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Toplamda 123 yetişkin hasta değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastaların 58'i (%47,2'si) geriatriktir (65 yaş ≥) ve %39'unun malnütrisyon riski yüksektir. Geriatrik olan grupta (%46,6) olmayanlara göre (%32,3) anlamlı derecede malnütrisyon riski yüksek bulunmuştur (p=0,029). Malnütrisyon riski kanserin tanı gruplarıyla da ilişkili bulunmuştur. Meme kanserine göre, malnütrisyon riskinin hepatobiliyer kanserlerde (pankreas dahil) 18,2 kat (p=0,002) ve diğer kanserlerde (baş-boyun, sarkom, beyin, mide, periton) 7,6 kat (p=0,018) daha yüksek olduğu görülmüştür. **Sonuç:** Özellikle geriatrik hastalarda, kanserin neden olduğu malnütrisyonun, tedavinin başlangıcında farkedilmesi ve değerlendirilmesi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, sarkopeni, geriatri, beslenme, malnütrisyon

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate patients who are just starting or have started chemotherapy and also who are geriatric and non-geriatric, of sarcopenia and nutritional status.

**Materials and Methods:** In this study, adult cancer patients who will receive chemotherapy for the first time were evaluated in terms of sarcopenia and nutritional status with patients between the 3rd month and 1st year of chemotherapy treatment. Patients were compared according to whether they were geriatric or not, and sarcopenic patients were also evaluated by classifying them according to cancer sides. The patients' hand grip strength, bioelectrical impedance, appendicular skeletal muscle index (corrected for height), walking speed were measured and evaluated for sarcopenia. In addition, malnutrition risks, three-day food consumption records and laboratory parameters were examined.

**Results:** A total of 123 adult patients were evaluated and 58 (47.2%) of the patients in the study were geriatric (65 years ≥). The risk of malnutrition was high in 39% of the patients and was found to be significantly higher in the geriatric group (46.6%) than in the non-geriatric group (32.3%) (p=0.029). The risk of malnutrition was found to be associated with the diagnosis groups of cancer. Compared to breast cancer, the risk of malnutrition was 18.2 times (p=0.002) higher in hepatobiliary cancers (including pancreas) and 7.6 times (p=0.018) in other cancers (head and neck, sarcoma, brain, stomach, peritoneum). **Conclusion:** Especially in geriatric patients, it is important to recognize and evaluate malnutrition caused by cancer at the beginning of treatment.

**Keywords:** Cancer, sarcopenia, geriatric, nutrition, malnutrition

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Tuğçe AYTULU E-mail: tugcea@amerikanhastanesi.org

**Başvuru/Submitted:** 14.12.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 12.01.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 25.01.2022 • **Kabul/Accepted:** 26.01.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

## GİRİŞ

Dünya genelinde tüm sebeplere bağlı mortalite ve morbiditelerin başında kanser gelmektedir. Kanser tedavisi için cerrahi, farmakolojik tedaviler ve radyasyon terapileri de zaman içinde gelişim göstermektedir. Ancak bu tedaviler, kanser hastalarında malnütrisyon gelişme sıklığının yüksek olması ve metabolik bozulmalar nedeniyle aksamakta veya gecikmektedir (1-3).

Kanser hastalarında, malnütrisyon tablosu oldukça yaygın görülmektedir (4). Malnütrisyon, Mislang ve arkadaşları kemo-terapi alan gastrointestinal sistem kanserli hastaların çoğunda görülen ve sıklıkla tanı konmayan veya tedavi edilmeyen bir fiziksel belirti olarak tanımlanmıştır (5). Yetişkin kanser hastalarında malnütrisyon görülme sıklığı kanserin evresi, türü veya uygulanan tedaviye bağlı olarak değişimle birlikte, %31-87 civarındadır (6). Davies ve arkadaşlarına göre tüm kanser hastalarının %85'inde klinik malnütrisyon gelişmekte ve bu durum hem hastaların tedaviye yanıtını olumsuz etkilemekte, hem tedavinin yan etkilerinin görülme sıklığını arttırmakta hem de sağkalım olasılığını azaltmaktadır. Hastaların kötü beslenme durumunun veya malnütrisyon riskinin erken dönemde tanımlanması ise iyileşmeyi kolaylaştırabilir ve prognozu iyileştirebilir (7-9).

Uzun yıllar boyunca "kaşeksi" kanserin bir yan etkisi olarak kabul edilmiş (10) ve azalan fiziksel fonksiyon, kanser tedavilerine olan toleransla ve sağkalım olasılığının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (11-13). Fearon ve arkadaşları 2011'de "kanseri kaşeksi"ni ayrı bir mekanizma ile tanımlayarak evrelemişlerdir. Günümüzde kaşeksi, yüksek dereceli inflamasyonla ilişkili ağır kronik bir hastalık sürecinde artan katabolik aktivite olarak tanımlanmaktadır. Kaşeksi tablosu, yağ kaybı ile birlikte veya yağ kaybı olmaksızın kas kaybının görüldüğü ağırlık kaybı, metabolik bozukluklar ve anoreksi ile karakterizedir (14).

Sarkopeni ise günümüze kadar yaşlılığa bağlı kas kaybı olarak tanımlanırken bugün, kronik hastalıklar, fiziksel inaktivite veya mobilitenin bozulmasıyla ve malnütrisyonla ilişkili kas kaybı olarak tanımlanmaktadır. Öte yandan, yaşa bağlı gelişen primer sarkopeni, kronik hastalık veya mobilite kaybına bağlı sekonder sarkopeniden farklı olsa da yaşlı hastaların farklı komorbiditelerinin varlığı nedeniyle günlük pratikte bu iki kavramı ayırmak güçtür (14). Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) 2018 yılında revize ettiği konsensusta, sarkopeninin anahtar karakteristik özelliği olarak düşük kas kuvvetine odaklanmıştır ve sarkopeni tanısının konfirmasyonunda düşük kas kitlesi ve kalitesinin de değerlendirilmesi gerektiğini, zayıf fiziksel performansın şiddetli sarkopeninin belirteci olduğunu vurgulamıştır (15). Bu sebeple sarkopeni tanısını koyabilmek için düşük kas kuvvetini ölçmek elzemdir. EWGSOP, bu yüzden pratik uygulamada el kavrama kuvvetinin ölçülmesini ve bunun sarkopeniye bağlı mobilite ve güçsüzlük problemleriyle ilişkisinin tespitini önermektedir (16).

Geriatrik hastalarda, kanser hastalığının yanısıra sistemik diğer hastalıklar da sarkopeniye neden olabilmektedir.

Saka ve arkadaşlarına göre geriatrik bireylerde malnütrisyon riski yüksekliği ile geriatrik sendromların görülme sıklığı arasında

pozitif korelasyon vardır (17). Tedaviyi etkileyen faktörler evre, komorbid hastalıklar, azalan ve bozulan organ fonksiyonları, hastanın psikolojik durumu, küratif veya palyatif yaklaşım niyeti ve tedavinin yaşam kalitesine etkisidir (18).

Beslenmenin yaşlılarda kas kuvveti, kitlesi ve fonksiyonu ile ilişkisini ortaya koyan kanıtlar giderek artmakta (19,20) ve bu da beslenmenin, sarkopeninin oluşması ve önlenmesinde ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Protein takviyesi ve egzersiz kombine etkisi ile postprandiyal protein sentezi artmaktadır ve buna kas protein miktarındaki artış da eşlik etmektedir (21).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı, ilk kez kemoterapi alacak kanser hastalarını ve kemoterapi tedavisinin 3. ayı ile 1. yılı arasında olan hastalarla beslenme durumu, malnütrisyon ve sarkopeni açısından kıyaslamaktır. Ayrıca bu etkiler, hastaların geriatrik olup olmasına göre karşılaştırılmış ve ayrıca sarkopenik olan hastalar kanser türlerine göre de sınıflandırılarak değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Bu çalışma Mart-Ekim 2021 tarihleri arasında Koç Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Ayaktan Tedavi Ünitesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya, ilk kez kemoterapi alacak olan ve kemoterapisinin üçüncü ayıyla birinci yılı arasında olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir.

Koç Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Ayaktan Tedavi Ünitesi'nde tedavi görmekte olan hastalarla görüşülmüş, çalışmanın ayrıntıları anlatılmış, çalışmaya katılmak isteyen hastalardan onam alınmış, çalışmaya katılmak istemeyen veya onam vermek istemeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Çalışmaya herhangi bir evredeki, herhangi bir türde kanser hastalığı sebebiyle kemoterapi alacak olan veya almakta olan hastalar dahil edilmiştir. Kemoterapiyle eş zamanlı olarak immünoterapi veya radyoterapi alan hastalar da çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. Mobilize olamayan, kemoterapisi iptal edilen, demansı bulunan, son bir yıl içinde el, bilek ve parmak eklemlerinde kırık öyküsü olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

### ÇALIŞMA DİZAYNI VE PROTOKOLÜ

Hastaların değerlendirilmesinde kullanılmak üzere hazırlanan Olgu Rapor Formu, hastalarla yüz yüze değerlendirilirken doldurulmuştur. Bu formda hastalara demografik özellikleri (meslek, yaş vb.), özgeçmiş ve soygeçmişleri, ailede kanser öyküsü, kullanmakta olduğu ilaçlar, vitaminler, mineraller ve oral beslenme desteği (ONS), sigara ve alkol kullanım sorgusu, fiziksel aktivite düzeyleri sorulmuştur. Hastaların malnütrisyon durumları Nütrisyon Risk Skoru (NRS 2002) ile ölçülmüştür (4). Beslenme düzeylerinin ölçümü için 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Antropometrik ölçümleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, Beden Kitle İndeksi (BKİ), bel çevresi, kalça çevresi, üst orta kol çevresi (ÜOKÇ), triceps deri kıvrım kalınlığı) ölçülmüştür. El

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri ve sağlık durumları

	GERİATRİK				GERİATRİK OLMAYAN			
	1.KÜR		2.KÜR		1.KÜR		2.KÜR	
	SAYI(n:31)	YÜZDE (%)	SAYI(n:27)	YÜZDE (%)	SAYI(n:29)	YÜZDE (%)	SAYI(n:36)	YÜZDE (%)
Kadın	17	54,8	12	44,4	18	62,1	20	55,6
Erkek	14	45,2	15	55,6	11	37,9	16	44,4
Kanser Türü								
Meme	3	9,7	2	7,4	3	10,3	7	19,4
Akciğer	10	32,3	4	14,8	6	20,7	5	13,9
*Hepatobiliyer	5	16,1	9	33,3	3	10,3	2	5,6
Kolorektal	8	25,8	7	5,9	9	31,0	14	3,9
**Diğer	5	16,1	5	18,5	8	27,6	8	22,2

\*Pankreas da dahil edilmiştir. \*\* Sarkom, mesane, periton, beyin, mide, jinekolojik, baş-boyun kanserleri

1.kür: Kemoterapiye yeni başlayacak olan hastalar, 2.kür: Kemoterapinin üçüncü ayıyla birinci yılı arasında tedavi almakta olan hastalar

kavrama kuvveti ölçümü için Jamar® dijital el dinamometresi kullanılmıştır. Kas kuvveti ölçümleri Bahat ve arkadaşlarının Türkiye için belirlediği kesim noktaları değerlerine göre kıyaslanmıştır (22). Buna göre el kavrama kuvveti erkekler için <35 kg, kadınlar içinse <20 ise “yetersiz” olarak değerlendirilmiştir. Hastaların bazı biyokimyasal parametreleri de incelenmiştir. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA) ölçümü Tanita BC 418 cihazı ile yapılmıştır, yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi (FFM) ölçülmüştür. Apendiküler kas kitlesi indeksi (ASMI) cihazın verdiği tahmini iskelet kas ölçümlerinin toplamı ile (boya göre düzeltilmiş olarak, kg/m<sup>2</sup>) hesaplanmıştır (23). ASMI için kesim noktaları olarak EWGSOP2'nin önerdiği erkekler için <7,0, kadınlar için <5,5 değerleri yetersiz olarak değerlendirilmiştir (15).

#### ÇALIŞMA GRUBUNDA SARKOPENİNİN TANIMLANMASI

Hastalar EWGSOP2'nin sarkopeni kriterlerine göre el kavrama kuvveti yetersiz ancak kas kitlesi yeterli olan hastalar “muhtemel sarkopenik” olarak değerlendirilmiştir. Hem el kavrama kuvveti hem de kas kitlesi yetersiz olan hastalar ise “konfirme sarkopenik” olarak değerlendirilmiştir. Hastalar geriatrik olan ve olmayanlar olarak ve kür ayırımına göre kıyaslanmıştır. Konfirme sarkopenik hastaların olağan yürüme hızı da düşük olanları “şiddetli sarkopenik” olarak değerlendirilmiştir.

#### ETİK BEYANI

Tez çalışmamıza başlamadan önce ‘Koç Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (19. 07.2019, karar no: 2019.204. IRB1.027) onay alınmıştır. Araştırma kesitsel olup ilaç dışı klinik araştırmadır.

#### İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin analizinde IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Besin tüketimleri için BEBİS Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programının 9. Versiyonu kullanılmıştır. Araştırmada tanımlayıcı istatistikler için verilerin dağılımlarına bakılmış, sınıflandırılmış veriler frekans ve yüzde, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği, Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, ikili grup karşılaştırmaları normal

dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız Gruplarda t test, göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. İki den fazla sayıdaki grup ortalamalarının karşılaştırılması için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Kanserde sarkopeniyi ve malnütrisyonu etkileyen değişkenler “Binary Lojistik Regresyon Modeli” ( Forward LR) ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 ve iki yönlü olarak kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

Çalışmaya katılan 123 hastanın % 54,5'i kadın (n=67) ve %45,5'i erkektir (n=56), Koç Üniversitesi Hastanesi Medikal Onkoloji Ünitesi'nde tedavi almaktadırlar ve %48,8'i (n=60) 1. kür (ilk kez kemoterapi almak üzere tedaviye başlayacak) olan hastalardır. Hastaların %51,2'si (n=63) ise kemoterapi tedavisinin ilk 3. ayı ile birinci yılı arasında tedaviye devam etmektedirler, %47,2'si (n=58) geriatrik (65 ve yaş üzeri), %52,8'i (n=65) genç yetişkindir (18-65 yaş arası). Demografik bilgileri ve sağlık durumları Tablo 1'de verilmiştir, primer kanser türleri sırasıyla; %31'i (n=38) kolorektal, %20,3'ü (n=25) akciğer, %15,4'ü hepatobiliyer ve pankreas (n=19), %12,2'si (n=15) meme, %21,1 ise diğer kanserlerden (sarkom, mesane, periton, jinekolojik kanserler, baş-boyun, beyin kanserlerinden) oluşmaktadır ve %62,6'sı (n=77) kanser cerrahisi geçirmiştir, %6,5'i (n=8) kemoterapiyle eş zamanlı radyoterapi, %31,7'si (n=39) kemoterapiyle eş zamanlı hedefe yönelik tedavi veya immünoterapi almaktadır, %31,7'sinin (n=39) aile öyküsünde de kanser bulunmaktadır, %60,2'sinin (n=74) kanseri metastatiktir.

Geriatrik hastaların 1.kürde yağ kitlesi (kg) 24,3±8,1, 2.kürdekilerin 19,8±8,1 olarak bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,038).

Çalışmamıza katılan kanser hastalarının %89,4'ü muhtemel sarkopenik, %10,6'sı konfirme sarkopeniktir ve hastaların %6,5'u şiddetli sarkopenik bulunmuştur. Ayrıca çalışmaya katılan hastaların %15,4'ü (n=19) sarkopenik obezdir. Konfirme sarkopenik olan hiçbir hasta obez değildir.



**Tablo 2:** Hastaların antropometrik özellikleri

	GERİATRİK		P	GERİATRİK OLMAYAN		P
	1.KÜR (n:31)	2.KÜR (n:27)		1.KÜR (n:29)	2.KÜR (n:36)	
	Ort ±SS	Ort ±SS		Ort ±SS	Ort ±SS	
Yaş(yıl)	72,7±7,8	70,3±5,1		53,8±10,3	50,4±10,3	
Ağırlık(kg)	73,6±12,8	69,8±11,7	0,243	70,7±14,0	72,1±12,6	0,662
Boy(cm)	163,7±9,4	164,8±9,2	0,645	166,0±9,5	166,8±9,1	0,746
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,5±4,1	25,7±4,2	0,111	25,6±4,5	26,0±4,8	0,712
Yağ kütlesi(kg)	24,3±8,1	19,8±8,1	<b>0,038</b>	21,2±8,2	20,5±8,5	0,716
Yağsız kitle(kg)	49,3±8,8	50,0±9,1	0,762	49,4±10,4	51,7±10,2	0,374
Toplam kas kütlesi (kg)	46,9±8,5	47,8±8,7	0,684	47,0±10,0	49,2±9,8	0,375
Bel çevresi(cm)	99,4±13,5	96,4±9,8	0,336	91,6±13,6	92,1±12,6	0,873
Kalça çevresi (cm)	104,0±16,6	103,4±13,9	0,885	104,8±7,0	104,1±9,8	0,755
TDKK (mm)	16,7±7,4	16,59±6,13	0,956	17,8± 8,3	16,0±5,3	0,290
ÜOKÇ (cm)	28,7±2,9	28,9±3,8	0,843	28,9 ±3,0	29,4±3,7	0,586

BKİ: Beden Kitle İndeksi, TDKK: Triceps deri kıvrım kalınlığı, ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi

Kürler ve yaş gruplarına göre ayrıldığında sarkopeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek parametre, sarkopeninin şiddetidir. Geriatrik konfirme sarkopenilerin 6'sı (%85,7'si), geriatrik olmayanların 2'si (%33,3'ü) şiddetli sarkopeniktir (p<0,001).

Geriatrik hastaların %70,7'sinin (n=41), geriatrik olmayanların ise %23,1'inin (n=15) olağan yürüme hızı yetersizdir. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,001).

Çalışmamızdaki hastaların %39'unun malnütrisyon riski yüksektir. Kürler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmazken, geriatrik olan grupta (%46,6) olmayanlara göre (%32,3) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,029).

**Tablo 3:** Sarkopenik olan ve olmayan hastaların malnütrisyon durumu

SARKOPENİ		MALNÜTRİSYON		
		YOK (SKOR <3)	VAR (SKOR ≥3)	TOPLAM
MUHEMEL SARKOPENİ	SAYI (n)	61	36	97
	YÜZDE (%)	81,3	75,0	78,9
KONFİRME SARKOPENİ	SAYI (n)	3	10	13
	YÜZDE (%)	4,0	20,8	10,6
SARKOPENİ YOK	SAYI (n)	11	2	13
	YÜZDE (%)	14,7	4,2	10,6
TOPLAM	SAYI (n)	75	48	123
	YÜZDE (%)	100,0	100,0	100,0

P<0,005

Malnütrisyon NRS 2002 ile hesaplanmıştır.

Sarkopeni durumuna göre malnütrisyon varlığı Tablo 3'te gösterilmiştir. Muhtemel sarkopenik olan 97 hastanın %37,1'i (n=36),

konfirme sarkopenik 13 hastanın %76,9'unda (n=10) malnütrisyon riski yüksek bulunmuştur. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,005).

**Tablo 4:** Hastaların malnütrisyon durumlarına göre albumin, prealbumin, CRP düzeyleri

PARAMETRE	MALNÜTRİSYON (NRS 2002)		
	YOK n:75	VAR n:48	P
Albumin	41,7±3,4	40,0±4,5	<b>0,023</b>
Prealbumin	0,21±0,04	0,19±0,05	<b>0,046</b>
CRP	13,4±19,9	20,3±35,8	0,174

CRP: C-reaktif protein NRS 2002: Nütrisyon Risk Skoru 2002

Malnütrisyon riski yüksek olan hastaların albumin, prealbumin ve CRP değerleri ortalama ve standart sapmaları Tablo 4'te verilmiştir. Buna göre malnütrisyon riski düşük hastaların albumin ve prealbumin değerleri sırasıyla 41,7±3,4 ve 0,21±0,04 malnütrisyon riski yüksek olanların sırasıyla 40,0±4,5 ve 0,19±0,05 olarak bulunmuştur. Her iki değer de istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,023 ve p:0,046).

**Tablo 5:** Yaş gruplarına göre malnütrisyon varlığı

Malnütrisyon (*NRS 2002)	GERİATRİK		GERİATRİK OLMAYAN		p
	n: 58	%	n: 65	%	
Yok (<3)	31	53,4	44	67,7	<b>0,029</b>
Var (≥3)	27	46,6	21	32,3	

\* Nütrisyon Risk Skoru Tarama Testi

Tablo 5'te yaşa göre hastaların malnütrisyon varlığı gösterilmiştir. Geriatrik hastaların %46,6 oranında, geriatrik olmayan hasta-

**Tablo 6:** Malnütrisyon riskiyle ilişkili faktörler

Değişken	B	SE	Wald	df	p	OR	%95 G.A. OR	
							Alt	Üst
Tanı Grupları			17,71	4	<b>0,001</b>			
Ref (Meme)						1		
Akciğer Kanseri	0,486	0,909	0,285	1	0,593	1,625	0,273	9,685
Hepatobiliyer	2,901	0,921	9,923	1	<b>0,002</b>	<b>18,2</b>	<b>2,993</b>	<b>110,682</b>
Diğer**	2,026	0,855	5,61	1	<b>0,018</b>	<b>7,583</b>	<b>1,418</b>	<b>40,548</b>
Kolorektal kanser	1,218	0,833	2,138	1	0,144	3,38	0,661	17,296
Sabit	-1,872	0,76	6,073	1	<b>0,014</b>	0,154		

CCR: %61 , \*\* Sarkom, mesane, periton, beyin, mide, jinekolojik, baş-boyun kanserleri

ların ise %32,3 oranında malnütrisyon riski taşıdığı görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,029).

Malnütrisyonun bağımlı değişken olarak alındığı ve bağımsız değişkenler olarak tanı grubu, BKİ, sarkopeni, geriatrik yaşta olup olmama, oral beslenme desteği (ONS) kullanım durumu, kanser cerrahisi geçirip geçirmeme durumu ve kemoterapi almamış veya almış olması alınmıştır. Lojistik regresyon modeli buna göre kurulmuştur. Modelde sadece primer kanserler anlamlı değişken olarak kalmıştır. Meme kanserine göre, malnütrisyon riskinin hepatobiliyer kanserlerde (pankreas dahil) 18,2 kat (p=0,002) ve diğer kanserlerde (baş-boyun, sarkom, beyin, mide, periton) 7,6 kat (p=0,018) daha yüksek olduğu görülmüştür.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, ilk kez kemoterapi alacak kanser tanılı 60 ve kemoterapi tedavisinin 3.ayı ile 1.yılı arasında olan 63 yetişkin hasta ile beslenme durumu, malnütrisyon ve sarkopeni açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastalar, geriatrik olup olmamalarına göre karşılaştırılıp kanser türlerine göre sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızda sarkopeni olan ve olmayan hastalarda malnütrisyon varlığı değerlendirilmiş ve sarkopeni varlığıyla kıyaslanmıştır. Sarkopenik hastalarda malnütrisyon riski anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Malnütrisyon kas fonksiyonunu kötüleştirir, yağsız vücut kitlesinde ve kas performansında azalmaya neden olduğu için sarkopeni ile sıkı bir şekilde bağlantılıdır (24). Bizim çalışmamız da bu bilgiyi desteklemektedir. Oflazoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, çoğunluğu kadın (%55,8) olan yeni tanı 461 kanser hastaları incelenmiştir. Sarkopeni ile ilişkili olabilecek kemoterapi öncesi faktörlerden 65 yaş üzeri erkek, BKİ <25 ve NRS 2002 puanı <3 sarkopeni ile pozitif ilişkili bulunmuştur (25). Malnütrisyonun sarkopeni patogenezinde rol aldığı ve birçok yaşlı bireyde, özellikle düşük vücut ağırlığı olan yaşlılarda kas fonksiyonunda azalmaya katkıda bulunduğu açıktır (26).

Ayrıca malnütrisyon riski primer kanser türleriyle ilişkili bulunmuştur. Buna göre hepatobiliyer kanserlerde (pankreas da dâhil) malnütrisyon riski meme kanserine göre 18,20 kat fazla, diğer kanserlerde (baş-boyun, sarkom, beyin, mide, periton

kanserlerinde) ise malnütrisyon riski meme kanserine göre 7,58 kat fazla olduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında beslenme desteği alan hastalarda malnütrisyon prevalansının araştırıldığı 1903 hastada (%58 erkek, ortalama yaş; 59) primer kanser türüne göre malnütrisyon prevalansı şu şekilde bulunmuştur: %48,9 (baş ve boyun) ile %13,9 (prostat) arasında değişmektedir (27). Dewys ve arkadaşları 1980'de farklı tümör tiplerinde 3047 hastada, %30-70 oranında orta ila şiddetli malnütrisyon rapor etmişlerdir. En yüksek insidans solid tümörleri (mide, pankreas, akciğer, kolorektal ve baş ve boyun kanserleri) olan hastalarda görülmüştür. Neredeyse 30 yıl sonra, 2009'da Bozzetti ve arkadaşları, ayakta tedavi gören 1000 onkoloji hastasının beslenme durumunu incelemiş ve hastaların %40'ının vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybettiğini ve %50'sinden fazlasının anoreksiyaya sahip olduğunu bildirmiştir. Üst gastrointestinal sistemin solid tümörleri olan hastalarda ortalama kilo kaybı %15 bulunmuştur. Tangvik ve arkadaşlarının yakın dönemde, 3279 yatan hastada malnütrisyon riskini taradıkları çalışmaları, değerlendirilen kanser hastalarının %49'u beslenme riski altında bulunmuştur. Beslenme riski yüksek hastaların büyük kısmı normal BKİ veya hafif kilolu, yaşları ise 60-80 arasında bulunmuştur (28).

Büyük bir meta-regresyon çalışmasında valide beslenme tarama araçları tarafından malnütrisyon riskleri değerlendirilmiş ve bazı biyokimyasal parametrelerle (albumin, prealbumin, hemoglobin, total kolesterolle) karşılaştırılmıştır. Meta-analize 52911 katılımcı (%55 kadın, 72±17 yaşında) ve 111 çalışma dâhil edilmiştir. Mini nutrisyonel değerlendirme (MNA) testi uygulanıp yüksek malnütrisyon riski saptanan bireylerde BKİ ve albumin, hemoglobin, toplam kolesterol, prealbumin ve toplam protein anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Benzer sonuçlar SGA ve NRS-2002 için de elde edilmiştir. Akut hastalığı olan hastaların dâhil edildiği duyarlılık analizinde, albumin ve prealbumin konsantrasyonlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (29). Çalışmamızda malnütrisyon riski yüksek hastaların albumin ve prealbumin değerleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Malnütrisyonun değerlendirilmesi klinisyenler için her zaman zor olmuştur. Ek olarak, malnütrisyonun beliteçleri olarak, albumin ve prealbumin serum düzeylerinin kullanılması da zordur; bu visceral proteinlerin sadece homeostazdayken beslenme duru-

munun belirteçleri olarak geçerli olduğu düşünülmektedir (30). Ancak prealbumin, malnütrisyonla ilişkili prognoz için iyi bir belirteçtir ve inflamasyona rağmen yeniden besleme etkinliğini izlemede daha da etkilidir (31).

Çalışmamızda geriatrik hastaların 2.kürdeki yağ kitlesi 1.küre göre anlamlı şekilde daha düşüktür. Geriatrik olmayan hastalardaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Geriatrik hastalar kemoterapinin yan etkilerinden daha fazla etkilenilmekte, genç yetişkinlere göre daha yüksek derecede iştah kaybı, yetersiz beslenme ile karşı karşıya kalabilmektedirler. Geriatrik hastaların ONS kullanımı gibi müdahalelere uyumu çoğu zaman daha kötüdür. Nütrisyonel müdahalelerde hasta uyumunu sağlamak nütrisyonel durumun iyileştirilmesi ve sonuçları açısından önemlidir. Hasta eğitimi ve düzenli takip medikal beslenmede uyum açısından önemli iki faktördür (32,33). Kanser hastalarında, özellikle de tedavi sırasında hasta uyumunu sağlamak zor bir konudur (32).

Çalışmamıza katılan kanser hastalarının %89,4'ü muhtemel sarkopenili, bunların %10,6'sı konfirme sarkopeniktir. Sarkopeni şiddeti incelendiğinde ise oran %6,5'tur. Çalışmanın alt gruplarına inildiğinde, yaş grupları arasında ve kürler arasındaki muhtemel sarkopeni ve konfirme sarkopeni arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Olağan yürüme hızı geriatrik yaş grubunda geriatrik olmayan gruba göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu sebeple hastaların kas ve yağ kitlelerini ölçerken aynı zamanda son derece basit olan yürüme hızı testini de günlük pratiğimize koymak, özellikle geriatrik hastalardaki kırılabilirliği tanımlamamızı kolaylaştırabilir. Williams ve arkadaşlarının, yayınladıkları çalışmada kanser öncesi ve sonrası geriatrik bireylerin değerlerini, sağkalımlarını ve güçsüzlüklerini incelemişlerdir. Dâhil edilen 3075 hastanın 1491'i (%48,5) erkektir. Bu çalışmada yavaş yürüme hızı, ölüm oranında %44'lük bir artışla ve güçsüzlükte %70'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir, ancak düşük apendiküler kas kitlesi veya el kavrama kuvveti ile ilişkilendirilmemiştir. Kanser teşhisi öncesindeki yürüme hızındaki düşüşler ve kanser teşhisi sonrasında apendiküler kas kitlesindeki hızlanan kayıplar, kanser teşhisinin bazı sarkopeni göstergelerindeki yaşa bağlı kayıpları etkilediğini düşündürmektedir (34).

Hopancı ve arkadaşlarının 153 hastada yaptığı çalışmada (ortalama yaş 71±6 yıl, %71,2 erkek) el kavrama kuvveti, ÜOKÇ ölçülmüş ve aynı ölçümler bir kemoterapi çevrimi sonunda tekrar yapılmıştır (minimum: 4, maksimum: 6 hafta sonra). ÜOKÇ (KT öncesi 28,5 ± 4,4, KT sonrası 28,1 ± 4,9, P = 0,034) ve el kavrama kuvveti ölçümleri (KT öncesi 27,5 ± 8,6, KT sonrası 26,8 ± 8,8, P = 0,007) önemli ölçüde azalmıştır (35). Bizim çalışmamızda el kavrama gücü yetersizliği 1. kürde %93,3'ünde, 2.kürde %85,7'sinde düşüktür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada 1 ve 2.kürlerde hastaların farklı oluşu sonucu etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda geriatrik yaşta olan ve olmayan hastaları malnütrisyon ve sarkopeni açısından değerlendirilmesi, henüz kemoterapiye yeni başlayacak hastalarla ve kemoterapinin ikinci küründeki hastaların karşılaştırılmış olması, ayrıca hastalardan

gerçek zamanlı besin tüketim kayıtları istenerek fizik ve laboratuvar sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi-ülkemizde bu tür çalışmaların sayıca az olması göz önüne alındığında- bu araştırmanın güçlü ve değerli yönlerini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda belli sınırlılıklar vardır. Çalışmamızın kesitsel olması ve heterojen bir kanser grubu olması sebebiyle birinci kür ve ikinci kür arasındaki beklenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamış olabilir. İçinde bulunduğumuz pandemi koşulları ve buna bağlı getirilen çeşitli kısıtlamalar nedeniyle hastaların pek çoğu zorunlu haller dışında hastanelere gelmekte, geldiklerinde de en hızlı şekilde işlerini tamamlayıp evlerine dönmektedir. Çalışmamızın hasta alım süreci bu döneme denk geldiği için hem başvuran hasta sayısında ciddi bir düşüş olmuş, hem de hastaneye gelen hastalar sağlık personeliyle minimum temas içinde olmayı tercih etmiştir. Bu nedenle çalışmaya dâhil edilen ve onam veren hastalarla sadece bir kez görüşülmüş, 1. ve 2. kürler farklı hastalardan oluşmuştur. Hastaların ilk kürde beslenme eğitimi almış olması, bu sebeple protein-enerji alımlarını arttırmaya yönelik desteklenmeleri de aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasında etkili olmuş olabilir.

Sonuç olarak, kanser tedavisinde kas kitlesinin ve fonksiyonunun korunması, fiziksel performansın iyiliği, yani sarkopeninin önlenmesi hastaların hastanede yatış süreleri hastaliksız sağ kalımı, yaşam kalitesi gibi koşulları etkilemektedir. Yaşla beraber sarkopeni daha da artmaktadır. Bu sebeple sarkopeninin ve malnütrisyonun kanser tedavisinin başında tespit edilmesi ve önlenmesi elzemdir. Basitçe, günlük klinik pratiğe el kavrama kuvveti ölçümleri, olağan yürüme hızı gibi basit testlerin eklenmesi, beslenme risk taramalarının düzenli olarak yapılması ve hastaların beslenme yönünden değerlendirilmesi hastaların yaşam kalitesini olumlu etkileyecektir. Özellikle geriatrik kanser hastalarının dâhil edildiği prospektif, geniş katımlı, uzun takipli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

---

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Koç Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 19.07.2019, No: 2019.204. IRB1.027).

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- İ.S.,T.A.,F.S.; Veri Toplama-T.A., M.Y.,G.E.; Veri Analizi/Yorumlama- T.A.,F.Ç.,H.İ.,F.S.; Yazı Taslağı- İ.S.,T.A.,G.E.,M.Y.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- İ.S.,F.S.,F.Ç.,H.İ.; Son Onay ve Sorumluluk-T.A.,F.S.,F.Ç.,M.Y.,G.E.,H.İ.,İ.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Clinical

Research Ethical Committee of the Koc University (Date: 31.01.2020, No: 2019.204. IRB1.027).

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- İ.S.,T.A.,F.S.; Data Acquisition- T.A., M.Y.,G.E.; Data Analysis/Interpretation- T.A.,F.Ç.,H.İ.,F.S.; Drafting Manuscript- İ.S.,T.A.,G.E.,M.Y.; Critical Revision of Manuscript-İ.S.,F.S.,F.Ç.,H.İ.; Final Approval and Accountability- T.A., F.S.,F.Ç.,M.Y.,G.E.,H.İ.,İ.S.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## REFERANSLAR

1. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2017;36(1):11-48.
2. Brandhorst S, Longo VD. Fasting and Caloric Restriction in Cancer Prevention and Treatment. *Recent Results Cancer Res* 2016;207:241-66.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941-53.
4. Benoist S, Brouquet A. Nutritional assessment and screening for malnutrition. *J Visc Surg* 2015;152(1):S3-7.
5. Mislang AR, Di Donato S, Hubbard J, Krishna L, Mottino G et al. Nutritional management of older adults with gastrointestinal cancers: An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) review paper. *Journal of Geriatric Oncology* 2018;9(4):382-92.
6. Mantzorou M, Koutelidakis A, Theocharis S, Giaginis C. Clinical value of nutritional status in cancer: What is its impact and how it affects disease progression and prognosis? *Nutrition in Cancer* 2017;69(8):1151-76.
7. Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(2):S64-73.
8. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition* 2019;38(1):1-9.
9. Arends J ve diğerleri. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition* 2017;36(5):1187-96.
10. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical Nutrition* 2010;29(2):154-9.
11. Cereda E, Turri A, Klersy C, Cappello S, Ferrari A et al. Whey protein isolate supplementation improves body composition, muscle strength, and treatment tolerance in malnourished advanced cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med* 2019;8(16):6923-32.
12. Mattox TW. Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment. *Nutr Clin Pract* 2017;32(5):599-606.
13. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncology* 2011;12(5):489-95.
14. Tournadre A. Sarcopenia. *Joint Bone Spine* 2019;86(3):309-14.
15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16-31.
16. Bahat G, Altinkaynak M, Karan MA. Handgrip strength cut-offs to define sarcopenia in Turkish population. *Aging Clinical and Experimental Research* 2021;33(1):207-8.
17. Saka B, Kaya O, Ozturk GB, Erten N, Karan MA. Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. *Clinical Nutrition* 2010;29(6):745-8.
18. Alan S et al. Patterns of Comorbidity in Older Adults with Heart Failure: The Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Journal of American Geriatrics Society* 2013;61(1):26-33.
19. Xiao J, Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Meyerhardt JA et al. Association of Low Muscle Mass and Low Muscle Radiodensity With Morbidity and Mortality for Colon Cancer Surgery. *JAMA Surg* 2020;155(10):942-9.
20. Ubachs J, Ziemons J, Minis-Rutten IJG, Kruitwagen RPFM, Kleijnen J et al. Sarcopenia and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10(6):1165-74.
21. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, Shaw SC, Kanis JA, Bautmans I et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr* 2018;37(4):1121-32.
22. Bahat G, Kilic C, Altinkaynak M, Karan MA. Comparison of standard versus population-specific handgrip strength cut-off points in the detection of probable sarcopenia after launch of EWGSOP2. *Aging Male* 2020;23(5):1564-9.
23. Kılınçarslan MG, Şahin EM, Sarıgül B, Kocaoğlu SB. Postmenopozal Türk Kadınlarında Vücut Kompozisyonu ve Fiziksel Aktivitenin Kemik Mineral Yoğunluğu ile İlişkisi. *Türk J Osteoporos* 2020;26:70-4.
24. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13(6):1980.
25. Oflazoglu U, Alacacioglu A, Varol U, Y Kucukzeybek Y, Salman T et al. Chemotherapy-induced sarcopenia in newly diagnosed cancer patients: Izmir Oncology Group (IZOG) study. *Supportive Care in Cancer* 2020;28(6):2899-910.
26. Keller K. Sarcopenia. *Wien Med Wochenschr* 2019;169(7-8):157-72.
27. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, Montreuil CB, Schneider SM et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *Journal of Parenteral Enteral Nutrition* 2014;38(2):196-204.
28. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Bhuchalla EN et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc* 2016;75(2):199-211.
29. Williams GR, Chen Y, Kenzik KM, McDonald A, Shachar SS et al. Assessment of Sarcopenia Measures, Survival, and Disability in Older Adults Before and After Diagnosis With Cancer. *The Journal of The American Medical Association* 2020;3(5):e204783.
30. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9(8):829.
31. Loftus TJ, Brown MP, Slish JH, Rosenthal MD. Serum Levels of Prealbumin and Albumin for Preoperative Risk Stratification. *Nutrition in Clinical Practice* 2019;34(3):340-8.

32. Dellière S, Cynober L. Is transthyretin a good marker of nutritional status? *Clinical Nutrition* 2017;36(2):364-70.
33. Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31(6):793-8.
34. Rauh S, Antonuzzo A, Bossi P, Eckert R, Fallon M et al. Nutrition in patients with cancer: a new area for medical oncologists? A practising oncologist's interdisciplinary position paper *ESMO Open* 2018;3(4):e000345.
35. Hopancı DB, Çehreli R, Özveren A, Meseri R, Uslu R et al. Evaluation of sarcopenia, sarcopenic obesity, and phase angle in geriatric gastrointestinal cancer patients: before and after chemotherapy. *Turkish Journal of Medical Science* 2019;49(2):583-8.



# UVEAL MALIGN MELANOMA HASTALARININ SERUM/ PLAZMASINDA YÜKSEK miR-454 EKSPRESYONU

## HIGH LEVEL OF miR-454 EXPRESSION IN SERUM/PLASMA OF UVEAL MALIGN MELANOM PATIENTS

Masoumeh HASSANI<sup>1,2</sup> , Demet AKDENİZ ÖDEMiŞ<sup>1</sup> , Tunay DOĞAN<sup>1</sup> , Samuray TUNCER<sup>1</sup> ,  
Hülya YAZICI<sup>1,4</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Kanser Genetiği Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Arel Üniversitesi, İstanbul Arel Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: M.H.0000-0001-8976-4450; D.A.Ö. 0000-0002-2271-8481; T.D.0000-0001-5281-7360; S.T.0000-0001-7491-8613; H.Y.0000-0002-8919-0482

**Atf/Citation:** Hassani M, Akdeniz Odemis D, Dogan T, Tuncer S, Yazici H. Uveal malign melanoma hastalarının serum/plazmasında yüksek miR-454 ekspresyonu. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):14-19. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-981726>

### Öz

**Amaç:** Uveal malign melanoma (UMM) kötü prognoza sahip, yüksek metastaz eğilimi gösteren ve erken teşhisi zor bir kanser türüdür. Bu nedenle bu hastalıkta non-invaziv diyagnostik ve prognostik biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda UMM tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrollerin periferik kan örneklerindeki miR-454 düzeyi ve ilgili molekülün diyagnostik ve prognostik bir biyobelirteç olma özelliği taşıyıp taşımadığı araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ile Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran, 72 UMM'li hasta ve bu hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve etnik köken açısından eşleştirilmiş 72 sağlıklı kontrolden oluşan bir katılımcı grubunun periferik kan örnekleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Periferik kan örneklerine ait serum/plazmalardan cell free RNA (cfRNA) izolasyonu yapılarak miR-454 ifade düzeyi gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (GZ-PZR) ile analiz edilmiştir. Referans gene göre belirlenen miR-454 ekspresyon düzeyi hasta ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Uveal malign melanoma ve sağlıklı kontrol grupları arasında yapılan incelemede, miR-454 ifade düzeyinin sağlıklı kontrollere göre hasta grubunda 4,14 kat arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Çalışmada miR-454 ifade düzeyi ile sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Daha sonra miR-454'ün hedef mRNA'ları biyoinformatik araçlarla incelenmiş ve miR-454'ün kanserde tümör baskılayıcı ve onkogenik fonksiyonlara sahip olduğu anlaşılmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamız, daha önce çeşitli hücre hatlarında ve UMM tümör dokusunda yüksek ifade düzeyine sahip olduğu bildirilen miR-454'ün UMM hastalarının serum/plazmasında da yüksek düzeyde ifade edildiğini göstermiştir. Periferik kan dolaşımında, özellikle serum/plazmada araştırılan miR-454 ifadesinin UMM'de diyagnostik ve prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini ve önemli bir terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Uveal Malign Melanoma, MikroRNA-454, periferik dolaşım, serum, plazma, biyobelirteç

### ABSTRACT

**Objective:** Uveal malignant melanoma (UMM) is a cancer type that has a poor prognosis and high metastasis tendency and is difficult to diagnose early. Therefore, non-invasive diagnostic and prognostic markers are needed in this disease. In the study, it was investigated the expression level of miR-454 in serum /plasma samples of UMM patients and also evaluated the feature of a diagnostic and prognostic biomarker of miR-454.

**Material and Method:** This study was performed on peripheral blood samples from 72 patients with UMM and 72 healthy controls matched for age, sex, and ethnicity, who applied to Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology and Oncology Institute. MicroRNA-454 expression level in cell-free RNA (cfRNA) isolated from serum/plasma was investigated by the Real-Time PCR (RT-PCR). The expression level of miR-454 determined according to the reference gene was evaluated by comparing it with patients and healthy controls.

**Results:** It was found that the expression level of miR-454 increased 4.14 times in the patient group compared to the healthy controls, and it was statistically significant. In the study, it was shown that there is a significant relationship between miR-454 expression level and smoking and alcohol intake. When the mRNAs targeted by the miR-454 molecule were examined via bioinformatic tools and, it was understood that the relevant miRNA had a repressing feature and accordingly assumed the role of an oncogene.

**Conclusion:** Our study has shown that miR-454, which was previously reported to have high expression levels in cell lines and UMM tumor tissue, is also found at high levels in the serum/plasma of UMM patients. The results suggest that miR-454 can be a diagnostic and prognostic biomarker in uveal malignant melanoma and can be considered as a important therapeutic target.

**Keywords:** Uveal Malignant Melanoma, MicroRNA-454, peripheral circulation, serum, plasma, biomarker

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Hülya YAZICI E-mail: [hulayazici67@gmail.com](mailto:hulayazici67@gmail.com); [hy2188@istanbul.edu.tr](mailto:hy2188@istanbul.edu.tr)

**Başvuru/Submitted:** 12.08.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 06.09.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 13.09.2021 •

**Kabul/Accepted:** 14.10.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 27.01.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

## GİRİŞ

Uveal malign melanoma (UMM) yetişkinlerde göz içinde oluşan, hastaların görme yeteneğini ve buna bağlı olarak yaşam kalitesini ciddi anlamda bozan bir kanser türüdür (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2000 yeni UMM vakası bildirilmektedir (5). Kötü prognoza sahip bu tümör, hastalığın erken aşamalarında metastaz yapmakta ve sağkalımı kısaltmaktadır (2,3). Günümüzdeki tedavi olanaklarıyla bile hastaların %50'si metastaza bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (4). Uveal malign melanoma karaciğer metastazı için yüksek potansiyele sahip olan bir malignitedir (6). Uveal malign melanoma göz içinde iris, siliar cisim ve yüksek oranda koroid bölgesine yayılmaktadır. Bazı kaynaklara göre çok nadir de olsa konjonktiva bölgesinde de yer aldığı ve kutanöz melanom olarak sınıflandırıldığı da bildirilmiştir (7,8). Konjonktiva bölgesinde yer alan bu melanomlar bazı kaynaklarda ise oküler melanoma sınıfında değerlendirilmektedir. (9, 10). Hastalığın yayılım şekli ve metastatik özellikleri hastalar için hayati tehlike arz etmekte ve UMM hastalarının %40-50'si metastaz nedeniyle birkaç ay içerisinde hayatlarını kaybetmektedirler (11).

Uveal malign melanomanın klinik muayenede neredeyse %100 doğrulukla teşhisi mümkün olmasına rağmen (12), birçok hastada tümör gözden kaçırılmaktadır ve bu durum geç teşhis edilmesine veya yanlış tanı koyulmasına neden olmaktadır (13). Anatomik konumu ve siliyer cisimlerin yüksek hareket kabiliyetine sahip olması nedeniyle UMM teşhisinde zorluklar bulunmaktadır. İlave olarak, bu bölgede damar ağının yoğun olması kötü prognozlu ekstravasküler matris paterninin oluşmasına ve UMM'nin yüksek metastatik potansiyele sahip olmasına neden olmaktadır (14,15). Uveal malign melanomlu hastaların tanı anında yaklaşık %50'sinde metastaz gerçekleşmiş durumdadır (16). Yüksek oranda metastaz yapma eğilimine sahip bu kanserin uzak metastazı hematojen yayılımla ve %90-95 oranında karaciğere olmaktadır. Uzak metastaz gelişiminin önemli bir nedeni, ilk tanı anında dolaşımda bulunan tümör hücreleridir (17). Başka bir deyişle, genelde hastaların %50'sinde tümör teşhisi esnasında tümör hücreleri zaten yayılmıştır (18). Bu nedenle gerek UMM tanısında gerekse hastalığın takibinde yeni non-invaziv veya minimal-invaziv yöntemlerle elde edilebilecek yüksek hassasiyete ve özgüllüğe sahip biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde UMM ile ilgili olan genetik ve epigenetik araştırmaların son derece kısıtlı olması nedeniyle bu hastalıkla ilişkili olabilecek biyobelirteçlerin ve terapötik hedeflerin araştırması yüksek önem arz etmektedir.

Klinikte UMM teşhisinde olabilecek yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçları azaltmak amacıyla günümüzde serum ve plazmada diyagnostik ve prognostik önemi olan miRNA'ların araştırılması gündemde olan bir konudur. İlaveten dolaşımdaki miRNA araştırılması son derece hassasiyet ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte invaziv olmayan bir metod olması ve hastalığın her aşamasını izleme imkânı taşıması açısından değerlidir (19-21). MikroRNA'lar, küçük protein kodlamayan RNA'ların bir üyesidir ve yaklaşık olarak 22 nükleotid içermektedirler. Gen

anlatımının baskılanması ve hedef mRNA'ların transkripsiyon sonrası aktivitesinin düzenlenmesi gibi rolleriyle kanser progresyonunda önemli rollere sahip oldukları düşünülmektedir. Hücredeki önemli yollarda, gerek hücre çoğalması, gerekse farklılaşma ve programlı hücre ölümü aktivitesini etkisi altına alarak hücrelerin malign dönüşümüne katkı sağlamaktadır (22, 23). Birçok kanserde olduğu gibi UMM'nin ilerlemesinde de onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin çok aşamalı genetik ve epigenetik değişimlere maruz kalması söz konusudur. Yapılan güncel araştırmalara göre küçük kodlanmayan RNA'ların UMM gelişiminde rolü olduğu bildirilmiştir (24). Farklı mikroRNA'ların çeşitli UMM hücre hatları ve tümör dokusunda anlatım seviyelerinin normal hücre ve dokulara kıyasla farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (12, 25, 26). Bu çalışmalardan çıkan sonuçlar birçok miRNA'nın UMM için biyobelirteç ve/veya terapötik hedef olarak kullanılabilirliğine işaret etmektedir (27).

Tümör dokusunda miR-454'ün ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada ise söz konusu miRNA molekülünün *PTEN* genini doğrudan hedef aldığı gösterilmiş ve bu durumun hücre proliferasyonu ve invazyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (12). Bahsi geçen çalışmada miR-454'ün araştırıldığı hücre hatlarına ilave olarak kısıtlı sayıda insan tümör doku ve normal dokusunda miR-454'e ilişkin anlamlı veriler de bildirilmiştir. Buna karşılık, literatürde miR-454'ün diyagnostik ve prognostik önemini belirlemek üzere insan periferik kan dolaşımında plazma ya da serum örneklerindeki düzeyini ele alan bir çalışma bulunmamaktadır.

Sunulan çalışmada, miR-454'ün ifade düzeyinin UMM'de diyagnostik ve prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda miR-454'ün, ifade düzeyi, toplam 144 bireyden oluşan deney grubunda UMM'li hastalar ile hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve etnik köken açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuna ait katılımcıların periferik kanlarından elde edilen serum/plazma örneklerinde araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Gereç:** Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 13.09.2019 tarihli toplantısında 182634 sayılı yazı ile onay alınmış olup İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı ve İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim dalına başvuran ve UMM tanısı almış hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubu 2019 yılında 5 ay içerisinde, İstanbul Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim dalı polikliniğine başvuru yapan 72 uveal malign melanomlu hasta ile hasta popülasyonu ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, kendisinde ve ailesinde üç jenerasyon geriye dönük olarak kanser hastalığı bulunmayan 72 sağlıklı bireyden oluşan kontrol ve deney gruplarından oluşturulmuştur. Çalışmaya dâhil edilen tüm bireyler, bilgilendirilmiş onam formunu imzaladıktan sonra gönüllü olarak çalışmaya dahil olmuşlardır.

**Yöntem:** Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarından alınan periferik kan örneklerinden öncelikle plazma/serum ayrıştırılmış ve ardından total cRNA izole edilmiştir. Elde edilen RNA örneklerinden miR-

454'e özgü cDNA sentezlenmiştir. MikroRNA-454 ve U6 referans geninin düzeyleri hasta ve sağlıklı kontrol örneklerinde GZ-PZR yöntemiyle analiz edilmiştir. Hasta ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grupları arasındaki miR-454'ün ifade düzeyi, miR-U6 kontrol geni ile karşılaştırılmıştır. Her bir örneğin ekspresyon seviyeleri Ct (Threshold Cycle = Eşik döngüsü) değerleri üzerinden hesaplanmıştır.

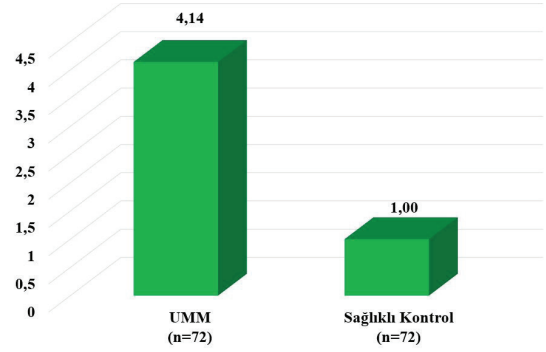
## BULGULAR

Çalışmamızda UMM'li hastalar (n=72) ve sağlıklı kontrol (n=72) grubu olmak üzere toplam 144 bireyin periferik kanlarından elde edilen serum/plazma örnekleri kullanıldı. Hastaların yaş ortalaması 54,68 (±13,69); sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 54,25 (±13,24), hastaların tanı yaşı ortalamasının ise 48,19 (±12,97) olduğu görüldü. Çalışmada karşılaştırılan gruplar arasındaki yaş ortalamaları arasında istatistiksel bir fark bulunmamakta, gruplar yaş açısından benzer dağılmaktaydı. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve klinik özelliklere ilişkin tüm bilgiler Tablo 1'de verildi (Tablo 1).

MikroRNA ifade farklılıkları (2- $\Delta\Delta Ct$ ) formülü kullanılarak değerlendirildi. Bu yöntemde hedef gen ile referans genin arasında olan değişik  $\Delta Ct$  hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı hesaplandı. Ardından her bir hasta örneğine ait  $\Delta Ct$  değerinden sağlıklı gruba ait ortalama  $\Delta Ct$  değeri belirlendi ve her bir hasta örneğine ait  $\Delta\Delta Ct$  değeri bulundu. Bu değer 2- $\Delta\Delta Ct$  formüle göre U6 gen ifadesi referans alınarak hasta grubuna ait miR-454'ün ifade düzeylerinin kontrol grubuna göre ne kadar oranda arttığı ya da azaldığı hesaplandı.

**Tablo 1:** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Özellikler	Hasta Sayısı ve Yüzdeleri (n / %)
Yaş	≤60	26 (%36,11)
	>60	46 (%63,89)
Histolojik Tanı	İris Melanoma	7 (%9,72)
	Siliyar Cisimler Melanoma	1 (%1,39)
	Koroid Melanoma	56 (%77,78)
	Konjonktival Melanoma	3 (%4,17)
	İris + Siliyar Cisimler Melanoma	1 (%1,39)
	Koroid + Siliyar Cisimler Melanoma	4 (%5,55)
Evre	Erken Evre (I, II)	38 (%52,77)
	İleri Evre (III, IV)	34 (%47,23)
Metastaz	Var	4 (%5,55)
	Yok	68 (%94,45)
Riskli Meslek	Var	31 (%43,06)
	Yok	41 (%56,94)
Sekonder Primer Tumor	Var	4 (%5,55)
	Yok	68 (%94,45)
Siliyar Tutulumu	Var	6 (%8,33)
	Yok	66 (%91,67)
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	36 (%50,00)
	Kullanmıyor	36 (%50,00)



**Şekil 1:** Uveal Malign Melanomlu Hastaların ve Sağlıklı Kontrollerin miRNA İfade Düzeyi

Uveal malign melanomlu hastaların, sağlıklı gruba göre ifade düzeylerindeki (2- $\Delta\Delta Ct$ ) artış veya azalışı gösteren grafikler Şekil 1'de verildi (Şekil 1). Hasta verilerinin Fold & Change ( $|FC| \geq 2$ ) değeri göz önüne alındığında, gen ifade düzeylerinin 2 kattan fazla arttığı görüldü (Şekil 1). Bu sonuçlara göre hastalardaki miR-454 gen ifade düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında miR-454'ün hastalarda 2- $\Delta\Delta Ct = 4,14$  kat arttığı saptandı.

SPSS v21.0 programı ile yapılan istatistiksel analizlere göre; gruplar arasındaki dağılımın normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Normallik varsayımı sonuçlarına göre  $p < 0,05$  olduğu için, grupların normal dağılım göstermediğine ve verilerin incelenmesinde parametrik olmayan Mann-Whitney U testinin kullanılmasının uygun olduğuna karar verildi. Mann-Whitney U testi ile yapılan değerlendirmeye göre hasta ve kontrol grupları arasındaki 2- $\Delta\Delta Ct$  değerleri baz alınarak yapılan hesaplamalarda araştırdığımız miRNA-454 ifade düzeyinin hasta gruplarında sağlıklı kontrollerle göre istatistiksel açıdan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olduğu görüldü. Çalışmamızda miRNA-454 için elde edilen p değerinin  $p=0,005$  olduğu hesaplandı.

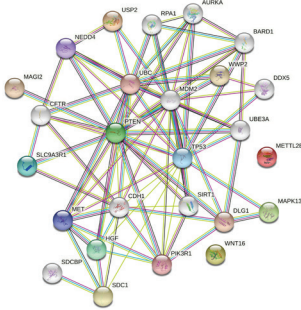
Uveal malign melanomalı hastalarda miR-454 ifade düzeyi ile hastaların cinsiyeti, tanı yaşları, klinik evreleri, tümör boyutu, metastaz durumu, cerrahi, radyasyon ya da kemoterapi gibi tedavi seçenekleri, herhangi bir riskli meslek grubunda çalışıp çalışmadığı, sigara ve alkol kullanımı gibi değişkenler arasındaki ilişki ayrıca Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Söz konusu miR-454 ile alkol ve sigara kullanımı hariç olmak üzere yukarıda sayılan diğer tüm değişkenler arasında istatistiksel anlamlılık saptanamazken, miR-454 ekspresyon düzeyi ile sigara ve alkol kullanımı arasında yapılan karşılaştırmada p değerlerinin sırasıyla 0,009 ve 0,026 ( $< 0,05$ ) olduğu ve ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 2).



**Tablo 2:** MikroRNA-454 İfade Düzeyleri ile Sigara ve Alkol Kullanımı Arasındaki İlişki

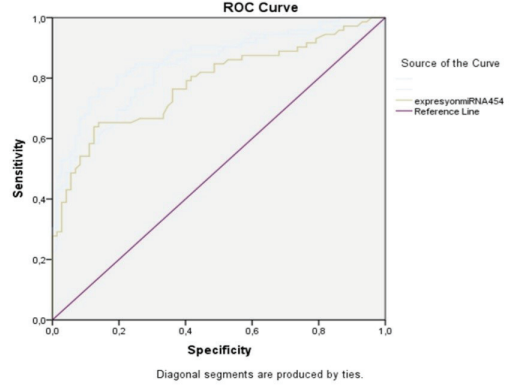
miRNA-454 Ekspresyon Düzeyi:			
Ekspresyon Düzeyi	Azalmış n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)
<b>Sigara Kullanımı</b>			
Yok	2 (%2,8)	33 (%45,8)	35 (%48,6)
Var	11 (%15,3)	26 (%36,1)	37 (%51,4)
<b>Toplam n(%)</b>	<b>13 (%18,1)</b>	<b>59 (%81,9)</b>	<b>72(%100)</b>
p=0,009			
<b>Alkol Kullanımı</b>			
Yok	11 (%15,3)	58 (%80,6)	69 (%95,8)
Var	2 (%2,8)	1 (%1,4)	3 (%4,2)
<b>Toplam n (%)</b>	<b>13 (%18,1)</b>	<b>59 (%81,9)</b>	<b>72 (%100)</b>
p=0,026			

MikroRNA-454 hedef genleri "mirTarBase" ve "TargetScan" veri tabanları kullanılarak belirlendi ve miR-454'ün önemli hedef genleri olan *MDM4*, *PTEN*, *WNT1*, *WNT2B*, *MAPK1*, *MET*, *HGF* arasında olası anlamlı etkileşim için STRING analizi yapıldı. STRING analizi sonuçlarına göre miR-454'ün hedef proteinleri için en fazla etkileşim MET ile HGF molekülleri ve PTEN ile MDM4 molekülleri arasında olduğu görüldü. Ayrıca bu analizde en yakın sekans benzerliği olan WNT1 ve WNT2B moleküllerinin de miR-454 ile yakın etkileşimde oldukları görüldü (p<0,05) (Şekil 2).



**Şekil 2:** MikroRNA-454'ün Hedef Genleri için Yapılan STRING Analizi (p değeri: 0,000129)

İncelediğimiz miR-454 molekülünün aday biyobelirteç olarak tanınan performansını diğer bir değişle UMM tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grubunu ayırt edebilme gücünü gösterebilmek amacı ile Receiver Operator Characteristics (ROC) analizi gerçekleştirildi ve miRNA-454 için belirlenen ROC-AUC değerleri %95 CI (Güven Aralığı) aralığında belirlendi (Şekil 3). Bu sonuçlara göre uveal malign melanomalı hastaların tanısında miRNA-454 molekülünün tanınan gücünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,000).



**Şekil 3:** MikroRNA-454 Ekspresyonunun ROC Analizli

### TARTIŞMA

Günümüzde yapılan araştırmalarda insan genlerinin ekspresyon verileri, kanser oluşumu ve ilerlemesinde miRNA'ların önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (28-31). Yapılan birçok çalışmada miRNA'ların kanserin tanı ve takibi ile terapötik ajan ya da terapötik hedef olarak kanser tedavisinde kullanılabilirlik etkili moleküller oldukları bildirilmiştir (32-34). miR-454 ekspresyonunun, hepatoselüler karsinom (HCC) (35), serviks kanseri (36), meme kanseri (37) ve glioma (38) olmak üzere birçok kanser türünde de artış gösterdiği bildirilmiştir. MikroRNA-454'ün özellikle *PTEN* ekspresyonu üzerinden hücre proliferasyonunu etkileyerek kansinogenezde rol oynadığı ifade edilmektedir (12). Söz konusu miRNA'nın da farklı bir çok çalışmada UMM hücre hatları ile UMM tümör dokusu örneklerinde yüksek düzeyde anlatım yaptığı, hücre proliferasyonu, invazyon ve metastaz ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (12, 25, 26, 39-48). Uveal malign melanom ile ilgili olarak bugüne kadar yapılan birçok çalışmada farklı miRNA'ların bu hastalıkta tümör supresor ve/veya onkogen olarak davrandığına işaret edilmektedir. Uveal malign melanomada miR-367, miR-21, miR-21a, miR-155, miR-181b, miR-92a-3p'nin UMM hücre hatları ile tümör dokusunda onkogenik etki gösterdiği belirtilirken, miR-137, miR-144, miR145, miR-296-3p ve miR-23a'nın tümör baskılayıcı role sahip olduğu bildirilmiştir (24).

Yukarıda bahsi geçen ve literatürde var olan çalışmaların çoğu UMM hücre hatlarında ve tümör doku örneklerinde yapılmış olup hastalara ait serum/plazma örneklerindeki miRNA'ların ekspresyon düzeyinin araştırıldığı bir çalışma literatürde yer almamaktadır (12, 25, 26, 39-48).

Uveal malign melanomalı ve sağlıklı kişilerin periferik kanına ait serum/plazma örneklerinde yaptığımız çalışmada daha önce UMM'li hastaların tümör dokusunda yüksek düzeyde ifade edildiği gösterilen miR-454'ün ifade düzeyinin hastalara ait serum/plazma örneklerinde sağlıklı kontrollere göre 4,14 kat arttığı ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,005). Uveal malign melanomalı hastaların serum/plazmasında gösterilen yüksek miR-454 ifade düzeyinin, hedef mRNA'ları baskılaması nedeniyle onkogenik etki gösterdiği düşünülmektedir (12). Çalışmamızda sigara ve alkol kullanımı arasında istatistiksel anlamlılık gösteren miR-454'ün gerek pri-

mer hastalığı olan gerekse metastatik hastalığı olan kişilerin serum/plazma örneklerinde de benzer düzeyde eksprese olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular miR-454'ün non-invaziv tanıl ve prognostik öneme sahip olabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı ROC analizi verileriyle serum/plazmada yüksek düzeyde saptanan miRNA-454'ün UMM tanılı hastaların sağlıklı kişilerden ayrılmasında tanıl performansının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu serum/plazmada saptanan miR-454'ün gerek hastalığın tanıl ve takibinde non-invaziv bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini gerekse terapötik bir hedef olarak gelecekteki çalışmalarda değerlendirilmesi ve geniş çapta araştırılmasının gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışma kapsamında yapılan STRING analizinde miR-454 ile en fazla etkileşim gösteren hedef proteinlerin MET ve HGF molekülleri olduğu görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda MET ve HGF moleküllerinin HGFR-HGF etkileşimi üzerinden hücre dışı matriksten sinyalleri sitoplazmaya aktaran reseptör tirozin kinaz aktivitesi ile çoğalma, morfogenez, invazyon ve hayatta kalma dâhil birçok fizyolojik süreci düzenlediği bildirilmiştir (49). Hücre yüzeyine ligand bağlanmasının ardından, down stream sinyal moleküllerinin aktivasyonu takiben hücre içinde bulunan MET'in otoposforilasyonu MAPK yolağının ve PI3K-AKT-mTOR sinyal yollarının aktivasyonlarının gerçekleştiği bilinmektedir. Aktive olan bu yollar hücre proliferasyonu ile hücrenin hayatta kalmasına yol açarak kanser progresyonunda rol oynamaktadırlar. Uveal Malign melanomlu hastaların periferik kanında artış gösteren miR-454 molekülünün de bu etki mekanizmasıyla malign formasyonun gelişimine neden olduğu söylenebilir. Bundan başka, çalışma kapsamında yapılan STRING analizinde miR-454'ün PTEN ve MDM4 sinyal yolunda MDM2, FOXO ve TP53 proteinleriyle, yanı sıra, WNT1 ve WNT2B gibi farklı yollardaki moleküllerle de etkileştiği görüldüğünden miR-454'ün karsinogenezde farklı gen yollarını etkileyen etkinliği son derece yaygın bir molekül olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamız kapsamında ele aldığımız miR-454'ün periferik kan dolaşımında araştırılan ifade düzeyinin UMM hastalığında yüksek diyagnostik değere sahip olduğu ve terapötik hedef olarak değerlendirilebileceği görülmektedir. Buna karşılık söz konusu molekülün benign ve diğer malign göz tümörlerinde araştırılmamış olması bu çalışmanın en önemli kısıtları arasındadır. Söz konusu eksiklikler gelecekte yapılacak olan çalışmalarda değerlendirilecektir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 13.09.2019, No: 182634).

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım-M.H.,H.Y.; Veri Toplama- M.H.,D.A.Ö.,T.D.,S.T.,H.Y.; Veri Analizi/Yorumlama-M.H.,D.A.Ö.,T.D.,H.Y.; Yazı Taslağı- M.H.,D.A.Ö.,T.D.,S.T.,H.Y.; İçeriğin

Eleştirel İncelemesi- M.H.,D.A.Ö.,T.D.,S.T.,H.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- M.H.,D.A.Ö.,T.D.,S.T.,H.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (No: TDK-2019-35336)

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Clinical Research Ethical Committee of the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine (Date: 13.09.2019, No:182634)

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.H.,H.Y.; Data Acquisition-M.H.,D.A.Ö.,T.D.,S.T.,H.Y.; Data Analysis/Interpretation- M.H.,D.A.Ö.,T.D.,H.Y.; Drafting Manuscript- M.H.,D.A.Ö.,T.D.,S.T.,H.Y.; Critical Revision of Manuscript- M.H.,D.A.Ö.,T.D.,S.T.,H.Y.; Final Approval and Accountability- M.H.,D.A.Ö.,T.D.,S.T.,H.Y.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Unit. (No: TDK-2019-35336)

## REFERANSLAR

1. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol* 2017;11:279-89.
2. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology* 2013;120(10):2066-71.
3. Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology* 2015;122(2):414-28.
4. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivela T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology* 2000;107(8):1443-9.
5. Materin MA, Faries M, Kluger HM. Molecular alternations in uveal melanoma. *Curr Probl Cancer* 2011;35(4):211-24.
6. Dithmar S, Diaz CE, Grossniklaus HE. Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. *Retina* 2000;20(1):76-9.
7. Koc I, Kiratli H. Current Management of Conjunctival Melanoma Part 2: Treatment and Future Directions. *Turk J Ophthalmol* 2020;50(6):362-70.
8. Wong JR, Nanji AA, Galor A, Karp CL. Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. *Expert Rev Ophthalmol* 2014;9(3):185-204.
9. Seregard S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 1998;42(4):321-50.
10. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer Control* 2004;11(5):310-6.
11. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11):4651-9.

12. Sun L et, Wang Q, Gao X, Shi D, Mi S, Han Q. MicroRNA-454 functions as an oncogene by regulating PTEN in uveal melanoma. *FEBS Lett* 2015;589(19 Pt B):2791-6.
13. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005;103(5):1000-7.
14. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83(8):1664-78.
15. Johansson CC, Mougiakakos D, Trocme E, All-Ericsson C, Economou MA, Larsson O, et al. Expression and prognostic significance of iNOS in uveal melanoma. *Int J Cancer* 2010;126(11):2682-9.
16. Yan D et, Zhou X, Chen X, Hu DN, Xiang Da Dong XD, Wang J, et al. MicroRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through downregulation of c-Met. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1559-65.
17. Chen X, Wang J, Shen H, Lu J, Li C, Hu DN, Epigenetics, microRNAs, and carcinogenesis: functional role of microRNA-137 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3):1193-9.
18. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res* 2001;11(3):255-63.
19. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008;18(10):997-1006.
20. Gilad S, Meiri E, Yogeve Y, Benjamin S, Lebanony D, Yerushalmi N, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One* 2008;3(9):e3148. doi: 10.1371/journal.pone.0003148.
21. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(30):10513-8.
22. Bignotti E, Calza S, Tassi RA, Zanotti L, Bandiera E, Sartori E, et al. Identification of stably expressed reference small non-coding RNAs for microRNA quantification in high-grade serous ovarian carcinoma tissues. *J Cell Mol Med* 2016;20(12):2341-8.
23. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116(2):281-97.
24. Yi Fan Li, Li Dong, Yang Li, Wen Bin Wei: A Review of MicroRNA in Uveal Melanoma. *Onco Targets Ther* 2020;13:6351-9.
25. Zhang L He X, Li F, Pan H, Huang X, Wen X, et al. The miR-181 family promotes cell cycle by targeting CTDSPL, a phosphatase-like tumor suppressor in uveal melanoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2018;37:15.
26. Peng J, Liu H, Liu C. MiR-155 Promotes Uveal Melanoma Cell Proliferation and Invasion by Regulating NDFIP1 Expression. *Technol Cancer Res Treat* 2017;16(6):1160-7.
27. Li Z, Yu X, Shen J, Jiang Y. MicroRNA dysregulation in uveal melanoma: a new player enters the game. *Oncotarget* 2015;6(7):4562-8.
28. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007;302(1):1-12.
29. Aughton K, Kalirai H., Coupland SE. MicroRNAs and Uveal Melanoma: Understanding the Diverse Role of These Small Molecular Regulators. *Int J Mol Sci* 2020;21(16):5648.
30. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *Int J Mol Sci* 2016;17(10):1712.
31. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004;5(7):522-31.
32. Erson AE, Petty EM. miRNAs and cancer: New research developments and potential clinical applications. *Cancer Biol Ther* 2009;8(24):2317-22.
33. Lagana A, Russo F, Sismeiro C, Giugno R, Pulvirenti A, Ferro A. Variability in the incidence of miRNAs and genes in fragile sites and the role of repeats and CpG islands in the distribution of genetic material. *PLoS One* 2010;5(6):e11166. doi: 10.1371/journal.pone.0011166
34. Lamy P, Andersen CL, Dyrskjot L, Tørring N, Tjørntoft T, Wiuf C. Are microRNAs located in genomic regions associated with cancer? *Br J Cancer* 2006;95(10):1415-8.
35. Li Y, Jiao Y, Fu Z, Luo Z, Su J, Li Y. High miR-454-3p expression predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 2795-802.
36. Song Y, Guo Q, Gao S, Hua K. MiR-454-3p promotes proliferation and induces apoptosis in human cervical cancer cells by targeting TRIM3. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2019;516(3):872-9.
37. Liangliang R, Han C, Junwei S, Xuhong C, Chun L, Xiaolan Z, Ning H et al. MiR-454-3p-Mediated Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling Antagonists Suppression Promotes Breast Cancer Metastasis. *Theranostics* 2019;9(2):449-65.
38. Naiyuan S, Lei W, Lian X, Rong W, Qing L. Plasma miR-454-3p as a potential prognostic indicator in human glioma. *Neurological Sciences* 2015;36:309-13.
39. Eedunuri VK, Rajapakshe K, Fiskus W, Geng C, Chew SA, Foley C. miR-137 Targets p160 Steroid Receptor Coactivators SRC1, SRC2, and SRC3 and Inhibits Cell Proliferation. *Mol Endocrinol* 2015;29(8):1170-83.
40. Li Y, Qiming H, Xuehui S, Xiang j, Xiaolin X et al. MicroRNA 145 may play an important role in uveal melanoma cell growth by potentially targeting insulin receptor substrate-1. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(8):1410-6.
41. Sun L, Bian G, Meng Z, Dang G, Shi D, Mi S. MiR-144 Inhibits Uveal Melanoma Cell Proliferation and Invasion by Regulating c-Met Expression. *PLoS One* 2015;10(5):e0124428. doi: 10.1371/journal.pone.0124428. eCollection 2015.
42. Venza , Visalli M, Beninati C, Benfatto S, Teti D, Venza I et al. miR-92a-3p and MYCBP2 are involved in MS-275-induced and c-myc-mediated TRAIL-sensitivity in melanoma cells. *Int Immunopharmacol* 2016;40:235-43.
43. Wang X, Hu Y, Cui J, Zhou Y, Chen L. Coordinated targeting of MMP-2/ MMP-9 by miR-296-3p/FOXCUT exerts tumor-suppressing effects in choroidal malignant melanoma. *Mol Cell Biochem* 2018;445(1-2):25-33.
44. Zhou J, Hu Y, Cui J, Zhou Y, Chen L. Oncogenic role of microRNA20a in human uveal melanoma. *Mol Med Rep* 2016;14(2):1560-6.
45. Ling JW, Lu PR, Zhang YB, Jiang S, Zhang ZC. miR-367 promotes uveal melanoma cell proliferation and migration by regulating PTEN. *Genet Mol Res* 2017;16(3). doi: 10.4238/gmr16039067.
46. Li J, Liu X, Li C, Wang W. miR-224-5p inhibits proliferation, migration, and invasion by targeting PIK3R3/AKT3 in uveal melanoma. *J Cell Biochem* 2019;120(8):12412-21.
47. Wang YC, Yang X, Wei WB, Xu XL. Role of microRNA-21 in uveal melanoma cell invasion and metastasis by regulating p53 and its downstream protein. *Int J Ophthalmol* 2018;11(8):1258-68.
48. Wang Y, Luo Y, Guan W, Zhao H. Role of miR-23a/Zeb1 negative feedback loop in regulating epithelial-mesenchymal transition and tumorigenicity of intraocular tumors. *Oncol Lett* 2018;16(2):2462-70.
49. Ilangumaran, S, Villalobos-Hernandez A, Bobbala, D, Ramanathan S. The hepatocyte growth factor (HGF)-MET receptor tyrosine kinase signaling pathway: Diverse roles in modulating immune cell functions. *Cytokine* 2016;82:125-39.

# MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN FARKLI ÇÖZELTİ VE SICAKLIKLARDA SAKLANMASI

## STORAGE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN DIFFERENT SOLUTIONS AND TEMPERATURES

Mehmet BERKER<sup>1</sup> , Emine UTLU ÖZEN<sup>2</sup> , Fatma ÖZ BAĞCI<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ORCID ID: M.B. 0000-0003-4755-023X; E.U.Ö. 0000-0002-7397-8769; F.Ö.B. 0000-0002-5507-9639

**Atıf/Citation:** Berker M, Utlü Ozen E, Oz Bagci F. Storage of mesenchymal stem cells in different solutions and temperatures. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):20-24. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-991485>

### ÖZ

**Amaç:** Mezenkimal Kök Hücreler (MKH) kendi kendini yenileme ve çeşitli hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahiptir. Rejeneratif tıpta kullanımları günümüzde yaygın hale gelmiştir. Bununla birlikte, başarılı bir klinik uygulama için, MKH'lerin canlılığının ve potansiyelinin transplantasyon öncesi hazırlık ve nakliye sırasında korunması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı; yeterince araştırılmamış olan bu konuda klinik olarak amaçlanan MKH etkinliğini korumak için önemli olan saklama koşulları ile ilgili literatüre katkı sağlamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 4°C'de ve oda sıcaklığında (24°C), Phosphate Buffered Saline (PBS) ve Serum Fizyolojik(SF) solüsyonunda kısa süreli in vitro depolamada MKH'lerin canlılığı ve CD73, CD90, CD105, CD19 yüzey antijenleri değerlendirildi.

**Sonuç:** 4°C ve 24°C'de PBS ve SF solüsyonunda canlılık oranları ve yüzey antijenleri açısından sonuçlar benzer olsa da, PBS'te ve 4°C'de daha yüksek oranlar elde edilmiştir. Farklı ortam şartlarında MKH'lerin farklılaşma, yaşlanma ve çoğalma kapasiteleri analiz edilerek ileri araştırmalar yapılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Mezenkimal Kök Hücre, Flow Sitometri, Canlılık

### ABSTRACT

**Objective:** Mesenchymal Stem Cells (MSCs) have the ability to self-renew and differentiate into various cell types. Their use in regenerative medicine is widespread today. However, for successful clinical application, the viability and potency of MSCs must be maintained during pre-transplant preparation and transportation. The aim of this study (an area which has not been adequately researched), is to contribute to the literature on storage conditions, which is important for maintaining the effectiveness of MSCs.

**Material and Method:** The viability of MSCs and CD73, CD90, CD105, CD19 surface antigens were evaluated in short-term in vitro storage in Phosphate Buffered Saline (PBS) and Serum Physiological solution at 4°C and room temperature (24°C).

**Conclusion:** Although MSCs are similar in terms of viability and surface antigens in PBS and SF solution at 4°C and 24°C, higher results were obtained in cells kept in PBS at 4°C. Further research can be conducted by analyzing the differentiation, aging and proliferation capacities of MSCs under different environmental conditions.

**Keywords:** Mesenchymal Stem Cell, Flow Cytometry, Vitality

### GİRİŞ

Mezenkimal kök hücreler; çoğalabilen, farklılaşabilen ve kendi kendini yenileyebilen hücrelerdir. Antiinflamatuvar ve immunmodulator etkileri yoluyla prelinik ve klinik çalışmalarda, hücresel terapilerde kullanılmaktadırlar. Otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, cilt hastalıkları klinik kullanım alanlarındandır (1-4). MKH'ler pratikte

en çok kemik iliği, yağ dokusu ve Wharton Jelinden elde edilirler (5, 6).

MKH'lerin klinik uygulamalarda kullanımının artışı ile birlikte; hücrelerin bakımı ve taşınmasının pratikleşmeye ihtiyacı doğmuştur. Hücre kültürü esnasındaki ortam koşulları ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve kültür şartları optimize edilmeye çalışılmıştır (7, 8). Ancak çok önemli olan bir konu da; kök hücrelerin hasta-

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Mehmet BERKER E-mail: drberker@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 05.09.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 04.01.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 16.09.2021 • **Kabul/Accepted:** 23.09.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 27.01.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License



**Tablo 1:** İstatistiksel analiz sonuçları

MKH Yüzey Antijenleri	Gruplar				P (KW)
	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	
	Min-Max	Min-Max	Min-Max	Min-Max	
7AAD	85,0-89,4	71,5-83,0	75,0-85,0	83,0-96,0	0,004*
CD73	97,0-98,8	93,5-96,3	96,5-99,6	95,8-98,0	0,011*
CD90	94,7-98,0	94,8-98,2	94,8-99,0	96,7-98,2	0,386
CD105	64,8-70,0	44,0-50,0	64,0-75,0	59,0-67,0	0,002*
CD19	1,2-3,0	0,0-0,9	0,0-0,0	0,0-0,2	0,002*

\*p<0,05

ya nakli öncesindeki işlemlerde hücrelerin saklanması sırasında kullanılan ortamın sıcaklığı, çözelti çeşidi ve saklanma süresi gibi faktörlerin etkisidir (9).

Bu çalışmada PBS ve Serum fizyolojik sıvısında farklı sıcaklıkta depolanan MKH'lerin canlılık değerleri ve temel hücre yüzey antijenleri değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Kök hücrelerin kültürlenmesi

Umbilikal kord türevi, wharton jeli kaynaklı satın alınmış mezenekimal kök hücre hattı kullanıldı(ATTC PCS 500-010, ABD). Kök hücreler %10 fetal sığır serumu (FBS)(Wisent, Kanada), penisilin (100 µg/ml)/streptomisin (100 µg/ml)/Glutamin(Capricorn) ile desteklenmiş Dulbecco'nun modifiye Eagle's ortamı (DMEM) (Gibco) içeren medyuma 25 cm<sup>2</sup>lik flasklara ekildi ve nemlendirilmiş bir CO<sub>2</sub> inkübatöründe 37°C'de inkübe edildi. Wharton Jeli kaynaklı MKH'ler 25 cm<sup>2</sup>lik kültür kaplarında yaklaşık 8-10 gün boyunca kültürlendi, Kültürlerde, her 3-4 günde bir %10 FBS/DMEM değişikliği yapıldı. Hücreler %70-80 doluluğa ulaştığında, PBS(PAN Biotech) ile durulandı, %0,25 tripsin-EDTA (Wisent, Kanada) ile kültür kabı yüzeyinden kaldırıldı ve PBS ile süspansiyon edildi. Daha sonra süspansiyon halindeki kök hücreler konik tabanlı santrifüj tüpüne alınarak santrifüj edildi ve sıvı kısım uzaklaştırıldı. Her gruptaki kök hücreler ayrı ayrı PBS ve serum fizyolojik ile resüspansiyon edildi.

### Gruplar

**4 ayrı grup oluşturuldu:** PBS: Fosfat Tamponlu Salin, SF: %0,9 Serum Fizyolojik

1. grup: PBS'te 4°C sıcaklıkta bir gece bekletme
2. grup: SF'te 4°C sıcaklıkta bir gece bekletme
3. grup: SF'te 24°C sıcaklıkta bir gece bekletme
4. grup: PBS'te 24°C sıcaklıkta bir gece bekletme

### Flow sitometri analizleri

Flow sitometrik analiz için her bir hücre grubu konik tabanlı santrifüj tüpüne alınarak 800 devirde 10 dk santrifüj edildi. Süpernatant kısımları atıldı ve Flow Sitometri Kiti (RD) kullanılarak analiz edildi. 7AAD(BD) ile canlılık analizleri ile CD73, CD90, CD105 ve CD19 yüzey antijenleri analizleri hücre akış sitometri cihazı (BD Canto) ile yapıldı. Analiz öncesi yuvarlak tabanlı santrifüj tüpüne alınacak hücreler tekrar santrifüj edilerek resüspansiyon edildi. Deneyler 5'er kez tekrarlandı.

### İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli veriler ortanca, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verilmiştir. Verilerin istatistiksel karşılaştırmasında sürekli veriler için normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov analizi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız grupta sürekli verilerin karşılaştırılmasında 2'den fazla bağımsız grupta gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis Testi kullanılarak yapılmıştır. Çoklu grupta saptanan farklılığın ikili grupta karşılaştırılması bonferroni düzeltmesi ile Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında 0,05 in altındaki p değeri (p<0,05) anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için, İstanbul Üniversitesi tarafından lisanslı olan SPSS v 21,0 programı kullanılmıştır.

### BULGULAR

Hücre akış sitometrisi ile yapılan analizler sonucunda elde edilen veriler:

7AAD ile yapılan flow sitometri analizinde canlılık oranı: Birinci grupta ortalama %87,2; ikinci grupta ortalama %77,8; üçüncü grupta ortalama %81,1 ve dördüncü grupta ortalama %88,6 olarak ölçüldü (Resim 1).

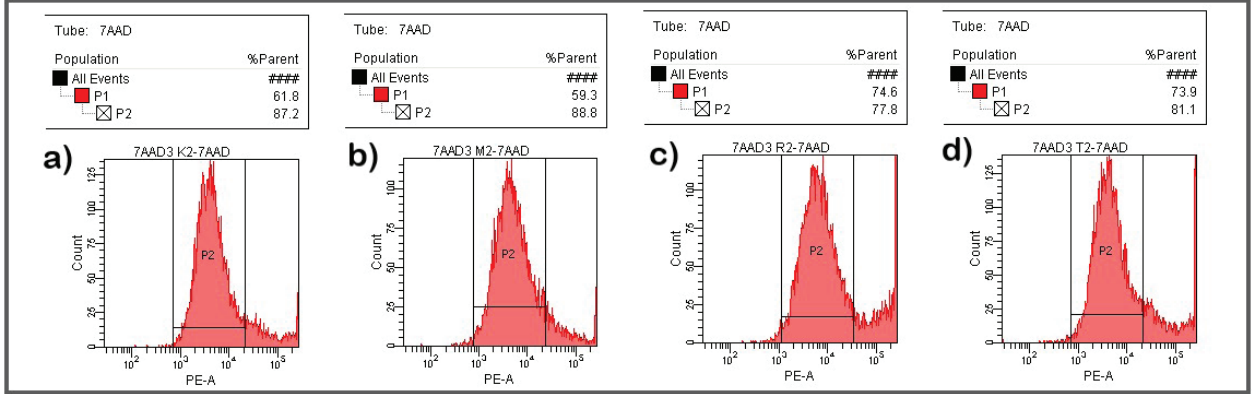
Kök hücrelerin karakterizasyonu amacıyla CD73, CD90, CD105 ve CD19 içeren antijenlerle yapılan flow sitometrik analizde: Birinci grupta sırasıyla ortalama %98, %96,7, %68, %2,4; ikinci grupta sırasıyla ortalama %94, %97, %47, %0,4; üçüncü grupta sırasıyla ortalama %98, %98, %71, %0,0; ve dördüncü grupta sırasıyla ortalama %97,5, %98, %62, %0,1 olarak ölçüldü (Resim 2).

7AAD (%): (p=0,004), CD73(%): (p=0,011), CD105(%): (p=0,002) ve CD19(%): (p=0,002) değeri sıcaklık (4°C ve 24°C) ve çözelti (PBS ve SF) koşullarının değiştiği dört grup arasında istatistiksel ve anlamlı olarak farklılık göstermektedir.

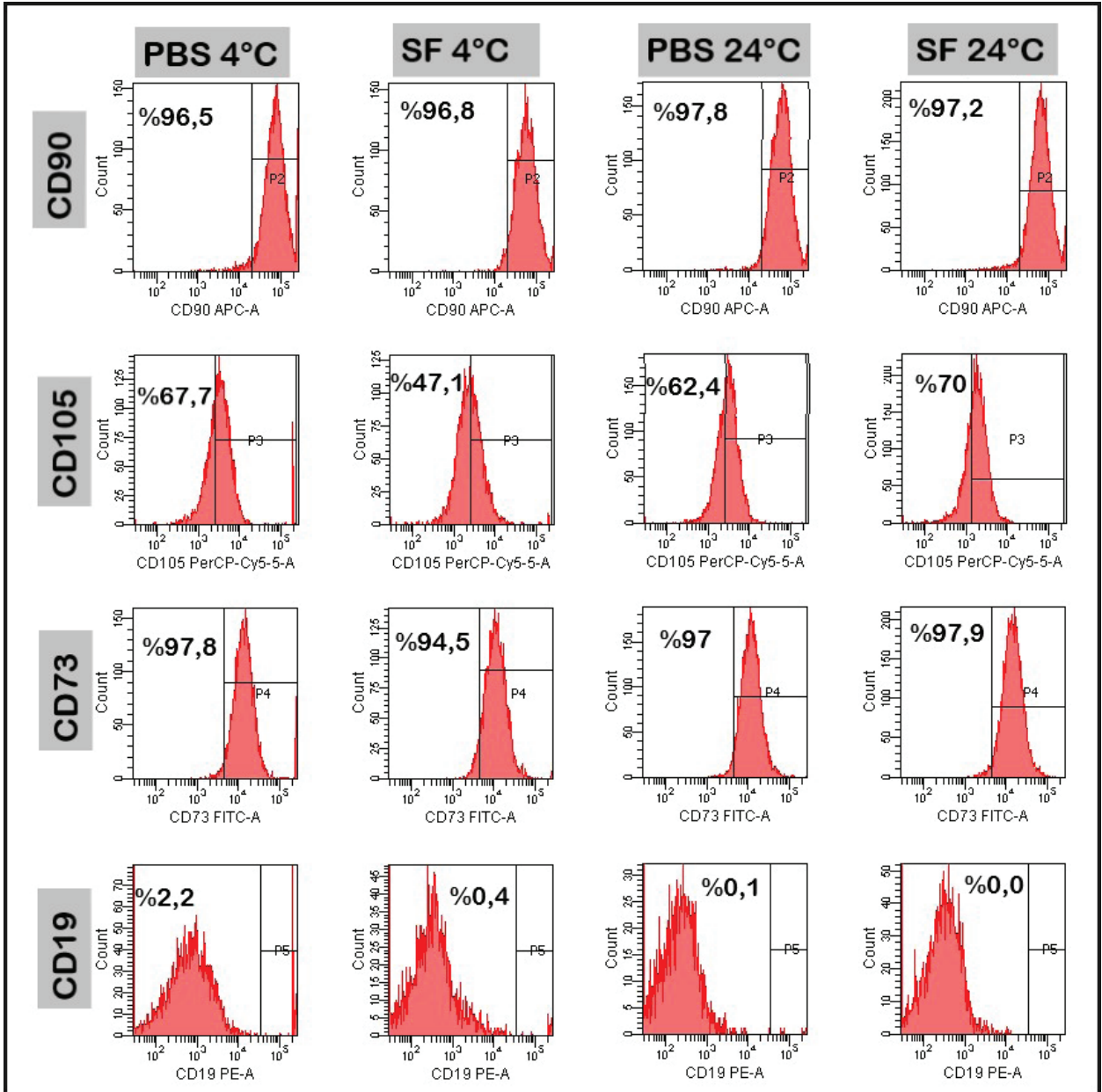
7AAD(% için; farklılığın ikili karşılaştırmalarına bakıldığında 1. grupta ve 4. grupta değerler 2. gruptan istatistiksel ve anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,035, p=0,018).

CD73(% için; farklılığın ikili karşılaştırmalarına bakıldığında 1. grupta ve 3. grupta değerler 2. gruptan istatistiksel ve anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,023, p=0,023).

CD105(% için; farklılığın ikili karşılaştırmalarına bakıldığında 1. grupta ve 3. grupta değerler 2. gruptan istatistiksel ve anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,017, p=0,003).



Resim 1: Mezenkimal Kök Hücre çalışma gruplarında Flow Sitometri canlılık analizi sonuçları: a) 1.grup, b) 4.grup, c) 2.grup, d) 3.grup



Resim 2: Mezenkimal Kök Hücre çalışma gruplarında Flow Sitometri ile karakterizasyon sonuçları

CD19(%) için; farklılığın ikili karşılaştırmalarına bakıldığında 1. Grupta, 3. ve 4. gruptan istatistiksel ve anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,034$ ).

CD90(%) değeri ( $p=0,386$ ) sıcaklık ve çözelti koşullarının değiştiği dört grup arasında istatistiksel ve anlamlı olarak farklılık göstermemektedir.

Bizim çalışmamızda; elde ettiğimiz sonuçlara göre PBS'te ve 4°C'de (1. grup) bekletilen MKH'ler diğer gruplara göre daha iyi korunmuştur.

## TARTIŞMA

Rejeneratif tıpta ve doku mühendisliğinde MKH'lerin kullanım potansiyeli gittikçe artmaktadır. MKH'lerin klinik uygulamaları göz önüne alındığında, çeşitli dokulardan elde edilen MKH'lerin sayısı düşüktür ve bu nedenle MKH'lerin çoğaltılması için birçok aşama gereklidir (8). Kök hücrelerin kültürde çoğaltılması ile ilgili gerekli bütün prosedürlerde ortam şartları optimum olmalıdır ve herhangi bir bakteri veya mantar enfeksiyonu olmamalıdır. Bu nedenle oldukça maliyetli laboratuvarlarda hassas ortamlarda işlemler gerçekleştirilmektedir (10). Biyolojik olarak güvenilirlik sağlamak için her merkezin ve hastanenin kültür laboratuvarları kurması oldukça maliyetlidir. Bu nedenle farklı hastanelerden ihtiyaç durumunda kök hücre kültürlenen merkezlerden MKH talep edilebilmektedir. Bu aşamada MKH'lerin bir merkezden başka bir merkeze taşınması veya yoğun merkezlerde hastaya nakil öncesi hazırlanıp bekletilmesi gerekebilmektedir. Gerekli olan belirli süre içerisinde (birkaç saat veya bir gece) hücrelerin canlılığının ve farklılaşma özelliklerinin korunduğundan emin olunması gerekmektedir (11).

MKH'lerin 4°C'de depolandığı ve farklı solüsyonlarda bekletildiği bir çalışmada kök hücrelerin 4°C'de depolanarak 6 saat içinde nakledilmesi gerektiği belirtilmiştir (12). Çalışmamızda her ne kadar hücre canlılıkları ve fenotipleri korunmuş olsa da daha geniş hücre gruplarında ve farklı kaynaktan elde edilen hücrelerde farklılaşma kapasiteleri de çalışılmalıdır. Adipoz dokudan elde edilen MKH'lerle yapılan başka bir çalışmada 4°C'de 48 saat boyunca %20 albümin içeren Laktatlı Ringer Solüsyonunda bekletilen kök hücrelerin canlılığını %80 oranında koruduğu gösterilmiştir (13). Bir diğer çalışmada ise PBS'te 4°C'de 24 saate kadar hücrelerin bekletilebileceği gösterilmiştir (14). Daha önceki çalışmalarda bu verilerin sonuçları, bizim çalışmamızdaki verilerle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda PBS'te ve 4°C'de bekletilen MKH'lerin canlılık ve yüzey işaretleyicileri daha iyi korunmuştur.

## SONUÇ

Yaptığımız bu ön çalışma niteliğindeki makalemizde daha iyi imkanlarla grup sayısı artırılarak geniş bir şekilde ele alınıp anlamlı sonuçlar elde edilebilecek ileri çalışmalar yapılabilir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.B., E.U.Ö., F.Ö.B.; Yazı Taslağı- M.B; Son Onay ve Sorumluluk- M.B., E.U.Ö., F.Ö.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.B., E.U.Ö., F.Ö.B.; Drafting Manuscript-M.BFinal Approval and Accountability- M.B., E.U.Ö., F.Ö.B.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## REFERANSLAR

1. Shen T, Xia L, Dong W, Wang J, Su F, Niu S, Fang Y. A systematic review and meta-analysis: safety and efficacy of mesenchymal stem cells therapy for heart failure. *Curr Stem Cell Res Ther* 2021;16(3):354-65.
2. Lavorato A, Raimondo S, Boido M, Muratori L, Durante G, Cofano F, Garbossa D. Mesenchymal stem cell treatment perspectives in peripheral nerve regeneration: systematic review. *Int J Mol Sci* 2021; 2(2):572.
3. Gentile P, Garcovich S. Systematic review: adipose-derived mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma and biomaterials as new regenerative strategies in chronic skin wounds and soft tissue defects. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):1538.
4. Wang LT, Liu KJ, Sytwu HK, Yen ML, Yen BL. Advances in mesenchymal stem cell therapy for immune and inflammatory diseases: Use of cell-free products and human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl Med* 2021; 10(9):1288-1303.
5. Wang YH, Tao YC, Wu DB, Wang ML, Tang H, Chen EQ. Cell heterogeneity, rather than the cell storage solution, affects the behavior of mesenchymal stem cells in vitro and in vivo. *Stem Cell Res Ther* 2021;12(1):1-11.
6. Çiçek G, Duman S, Aktan TMJE. Mesenchymal Stem Cell Signaling Pathway and Interaction Factors. *Experimed* 2020;9(3):120-9.
7. Jung Y, Bauer G, Nolte JA. Concise review: induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells: progress toward safe clinical products. *Stem Cells* 2012;30(1):42-7.
8. Çiçek G, Ozen EU, Bağcı FO, Duman S, Aktan TM, Gundeslioglu AO, et al. Examination of Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cell Surface Markers in a Hypoxic Environment. *Cell Tissue Biology Journal* 2020;14(5):325-31.
9. Ścieżnyńska A, Soszyńska M, Szpak P, Krzeńskiak N, Malejczyk J, Kalaszczynska I. Influence of Hypothermic Storage Fluids on Mesenchymal Stem Cell Stability: A Comprehensive Review and Personal Experience. *Cells* 2021;10(5):1043.
10. Hoang VT, Trinh QM, Phuong DTM, Bui HTH, Ngan NTH, Anh NTT, Hoang DM. Standardized xeno-and serum-free culture platform enables large-scale expansion of high-quality mesenchymal stem/stromal cells from perinatal and adult tissue sources. *Cytotherapy* 2021;23(1):88-99.
11. Cui LL, Kinnunen T, Boltze J, Nystedt, J, Jolkonen J. Clumping and viability of bone marrow derived mesenchymal stromal cells under different preparation procedures: a flow cytometry-based in vitro study. *Stem Cells Int* 2016; 1764938. doi.org/10.1155/2016/1764938.

12. Chen Y, Yu B, Xue G, Zhao J, Li R-K, Liu Z et al. Effects of storage solutions on the viability of human umbilical cord mesenchymal stem cells for transplantation. *Cell Transplant* 2013;22(6):1075-86.
13. Gálvez-Martín P, Hmadcha A, Soria B, Calpena-Campmany AC, Clares-Naveros B. Study of the stability of packaging and storage conditions of human mesenchymal stem cell for intra-arterial clinical application in patient with critical limb ischemia. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;86(3):459-68.
14. Muraki K, Hirose M, Kotobuki N, Kato Y, Machida H, Takakura Y, et al. Technical report: Assessment of viability and osteogenic ability of human mesenchymal stem cells after being stored in suspension for clinical transplantation. *Tissue Eng* 2006;12(6):1711-9.



# KARBAPENEMLERE DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARININ APRAMİSİNE DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

## INVESTIGATION OF THE SUSCEPTIBILITY OF CARBAPENEM-RESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLATES TO APRAMYCIN

Sevinç Baba<sup>1</sup> , Zerrin Aktaş<sup>1</sup> , Mustafa Oral Öncül<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: S.B. 0000-0003-3625-155X; Z.A. 0000-0002-5998-0440; M.O.Ö. 0000-0002-1681-1866

**Atf/Citation:** Baba S, Aktaş Z, Öncül MO. Investigation of the susceptibility of carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae isolates to apramycin. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):25-31. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1034594>

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenemlere dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında bla<sub>OXA-48</sub> benzeri<sup>1</sup> bla<sub>CTX-M-15'</sub> bla<sub>NDM-1</sub> genlerinin varlığı ve apramisine duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Haziran-Eylül 2020 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 12 çoğul dirençli *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. Bu izolatlarda imipenem, meropenem, ertapenem ve apramisin için minimum inhibisyon konsantrasyonu (Mik) değerleri, EUCAST önerilerine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır. Antibiyotik konsantrasyonları EUCAST (imipenem, meropenem, ertapenem) ve NARMS (apramisin) klinik sınır değerlerini kapsayacak şekilde <0,016-256 µg/mL olarak belirlenmiştir. Klasik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle *K. pneumoniae* izolatlarında bla<sub>OXA-48</sub>, bla<sub>NDM-1'</sub> bla<sub>CTX-M-15</sub> genlerinin varlığı araştırılmıştır.

**Bulgular:** Karbapenemlere dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının tamamında (n=12) bla<sub>OXA-48</sub> benzeri<sup>1</sup> ve bla<sub>CTX-M-15</sub> genleri, bir izolatta (%8,33) bla<sub>NDM-1</sub> geni saptanmıştır. İzolatlarının tümü ertapeneme, %91,7'si meropeneme ve %58,3'ü imipeneme dirençli bulunmuştur. Tüm izolatların apramisine duyarlı olduğu belirlenmiştir. Mik aralığı ertapenem için 4-256 µg/mL, meropenem için 0,5-64 µg/mL, imipenem için 0,5-128 µg/mL, apramisin için <0,016-2 µg/mL aralığında saptanmıştır.

**Sonuç:** *K. pneumoniae* izolatlarında apramisin için düşük Mik değerlerinin saptanması, karbapenemlere veya tüm antibiyotiklere dirençli izolatlarda, tedavide alternatif olarak kullanılacak bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle apramisin klinikte kullanılabilmesiyle ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Klebsiella pneumoniae*, Karbapenemler, Apramisin, OXA-48, NDM-1, CTX-M-15

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, it was aimed to investigate the presence of bla<sub>OXA-48-like</sub><sup>1</sup> bla<sub>CTX-M-15'</sub> bla<sub>NDM-1</sub> genes and susceptibility to apramycin of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates isolated from various clinical samples.

**Material and Methods:** Twelve multiple resistant *K. pneumoniae* isolates isolated from various clinical samples of hospitalized patients in Istanbul Faculty of Medicine Hospital between June and September 2020 were included in the study. The minimum inhibitory concentration (MIC) values for imipenem, meropenem, ertapenem and apramycin in these isolates were determined using the broth microdilution method according to EUCAST recommendations. The antibiotic concentrations were determined as <0.016-256 µg/mL, including the clinical breakpoints of EUCAST (imipenem, meropenem, ertapenem) and NARMS (apramycin). The presence of bla<sub>OXA-48-like</sub><sup>1</sup> bla<sub>NDM-1'</sub> bla<sub>CTX-M-15</sub> genes in *K. pneumoniae* isolates was investigated using the classical polymerase chain reaction (PCR) method.

**Results:** The bla<sub>OXA-48-like</sub> and bla<sub>CTX-M-15</sub> genes were detected in all isolates (n=12) of *K. pneumoniae* resistant to carbapenems, and the bla<sub>NDM-1</sub> gene was found in one (8.33%). All isolates were found to be resistant to ertapenem, 91.7% of meropenem, 58.3% of imipenem. All isolates were determined as being susceptible to apramycin. The MIC values were detected between 4-256 µg/mL for ertapenem, 0.5-64 µg/mL for meropenem, 0.5-128 µg/mL for imipenem, and <0.016-2 µg/mL for apramycin.

**Conclusion:** The detection of low MIC values for apramycin in *K. pneumoniae* isolates suggests that it may be an alternative treatment agent for isolates resistant to carbapenems or all antibiotics. Therefore, there is a need for more comprehensive studies on the clinical use of apramycin.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, Carbapenems, Apramycin, OXA-48, NDM-1, CTX-M-15

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Sevinç BABA E-mail: sevincbaba@hotmail.com

**Başvuru/Submitted:** 16.12.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 12.01.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 19.01.2022 • **Kabul/Accepted:** 19.01.2022 • **Online Yayın/Published Online:** 02.02.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

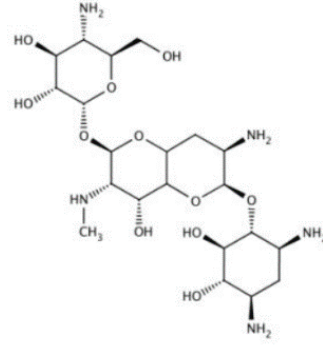
## GİRİŞ

Günümüzde çoklu ilaca dirençli bakteriler en önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaktadır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (The Infectious Diseases Society of America, IDSA)'nin hazırladığı rehber göre, "dünya çapında insan sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri" olarak kabul edilmektedir. Karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakteriler, dünyanın birçok yerinde hızla yayılım göstererek hem toplum hem de sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önemli bir nedeni olarak bilinmektedir (1-3). Karbapenemler, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) oluşturan Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan beta-laktam grubu içerisinde yer alan en etkili antibiyotiklerden biridir. Ancak karbapenem antibiyotiklerinin yaygın kullanımı ile karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin prevalansı hızla artmıştır (4). Karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae* türlerindeki artışın çoğu, karbapenem sınıfı antibiyotiklere karşı etkili  $\beta$ -laktamaz üreten (karbapenemazlar) izolatların ortaya çıkması ve yayılmasından kaynaklanmaktadır (1, 5). Karbapenemaz üreten Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlar tedavi sorunlarına neden olmakta, morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde arttırmaktadır. Bunun yanı sıra, antibiyotik direnci ve bu dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak seçeneklerin daralmasına neden olmaktadır (6).

*Enterobacteriaceae* türlerinden özellikle *K. pneumoniae* izolatları dünyanın birçok yerinde sıklıkla izole edilmesi ve bu izolatların antibiyotiklerin hemen hemen tümüne dirençli olması nedeniyle bu konuda yapılacak araştırmalara acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

Aminoglikozidler, suda iyi çözünen, katyonik özellikli, amino şekerlerden oluşan geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlar olarak kullanılır. 1940'lı yıllarda streptomisin keşfinden itibaren çok sayıda aminoglikozid bulunmuş ve yeni türevleri sentezlenmiştir. Aminoglikozitlerin klinik kullanımının önemli bir dezavantajı ototoksisitelerinin olmasıdır. Kısa süreli tedavilerde hastaların yaklaşık %20'sini etkileyen işitme hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu ototoksisite iç kulağın duyu hücrelerinin zarar görmesine bağlanmış, kalıcı olarak hem doğal hem de yarı sentetik aminoglikozidlerle ilişkilendirilmiştir. Toksisitelerine rağmen, aminoglikozitler yüksek etkinlikleri, alerji oluşturmaması ve düşük maliyetleri nedeniyle dünya çapında hala en yaygın kullanılan antibiyotikler arasındadır.

Yapısal olarak benzersiz bir aminoglikozit olan apramisin, Gram pozitif ve *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için veterinerlikte kullanılan, ancak insanlarda tedavide kullanılmayan, düşük toksisite gösteren bir antibiyotiktir (7). Apramisinin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Apramisinin kimyasal (C<sub>21</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>.xH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) yapısı

1970'li yıllarda, Gram-negatif enfeksiyonlara karşı daha güvenli ve etkili olan aminoglikozid antibiyotiklerin yerini florokinolonlar gibi diğer antibiyotikler almıştır. Bununla birlikte, son yıllarda florokinolon direncinin hızla yayılması, tüberküloz, pnömoni, peritonit, bakteriyemi ve genitoüriner sistem enfeksiyonları gibi bakteriyel enfeksiyonlara karşı mücadelede bu antibiyotiklerin etkinliğini ciddi şekilde azaltmıştır. Çoğul dirençli mikroorganizmaların artışı, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara karşı aminoglikozid antibiyotiklerin önemini altını çizmektedir. Bu nedenle güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip zararlı yan etkileri olmaksızın aminoglikozid antibiyotikleri belirlemek büyük önem taşımaktadır. Ototoksisite ile ilgili olarak, aminoglikozid grubu antibiyotiklerden neomisin ve gentamisin ile karşılaştırıldığı *in vitro* ve *in vivo* modellerde, apramisinin neomisin ve gentamisinden daha düşük toksik etkili olduğu gösterilmiştir (8).

Aminoglikozid grubu antibiyotikler bakteriyel ribozomu hedefleyerek, protein biyosentez sürecini engellemektedir. Aminoglikozidler, ciddi sistemik enfeksiyonlarda hızlı bakterisidal aktivite göstermektedir. (9, 10). Veterinerlikte kullanılan apramisinin moleküler yapısının diğer aminoglikozidlerden farklı ve daha düşük toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir (7, 11).

Apramisinin (EBL-1003) prelinik profilini araştırılan bir çalışmada gentamisin ile karşılaştırıldığında benzer etkinliği göstermekte, ancak düşük nefrotoksisitesi sebebiyle komplike üriner sistem enfeksiyonları ve akut piyelonefrit tedavisinde tercih edilebileceği ve daha geniş bir terapötik aralığa sahip olduğu belirtilmiştir (12).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem grubu antibiyotiklerden (ertapenem, imipenem veya meropenem) herhangi birine dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında bla<sub>OXA-48</sub> benzeri, bla<sub>NDM-1</sub>' bla<sub>CTX-M-15</sub> genlerinin varlığı ve tedavide alternatif olarak düşünülebilecek arayışlara katkı sağlamak için apramisine duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Haziran-Eylül 2020 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji Bilim Dalı Laboratuvarına gönderilen, çeşitli klinik örneklerden

izole edilen ve karbapenemlere dirençli 12 *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 31.01.2020/26657 tarih ve sayılı etik onay alınmıştır.

İzolatlar konvansiyonel ve otomatize sistemlerle (VITEK 2, bioMérieux Fransa) tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Daha sonra çoğul dirençli izolatların imipenem, meropenem, ertapenem ve apramisin için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri EUCAST kriterlerine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. EUCAST önerileri doğrultusunda her bir izolatın 24 saatlik saf kültüründen 0,5 McFarland bulanıklığında olacak şekilde süspansiyon hazırlanmıştır. Antibiyotik konsantrasyonları EUCAST klinik sınır değerlerini kapsayacak şekilde <0,016-256 µg/mL aralığında belirlenmiş ve seri seyreltmeleri yapılmıştır. 96 kuyucuklu plaklarda antibiyotik içeren kuyucuklara 10 µl bakteri süspansiyonu eklenmiş ve 37 °C'de 16-18 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında plaklar siyah zemin üzerinde incelenmiş bakteri üremesini inhibe eden en düşük konsantrasyonları MİK değerleri olarak belirlenmiştir. Apramisin için sınır değerler EUCAST ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) rehberlerinde bulunmadığından Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC)'nin, Ulusal Antibiyotik Direnç İzleme Sistemi (National Antibiotic Resistance Monitoring System-NARMS) raporunda *Escherichia coli* için yer alan sınır değerleri kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları kontrol olarak kullanılmıştır (13, 14).

*K. pneumoniae* izolatlarında bla<sub>OXA-48 benzeri</sub>, bla<sub>NDM-1</sub>, bla<sub>CTX-M-15</sub> genlerinin varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırılmıştır. 37 °C'de 18- 24 saat üreyen izolatlardan 1-2 koloni steril öze yardımıyla 50 µl steril distile su bulunan ependorf tüplerinde süspanse edilmiştir. Tüpler ısıtıcı bloğunun içerisinde 95 °C'de 10 dakika bekletilmiş, daha sonra 3000 rpm'de 10 dakika sentrifüj edilerek dipteki çökelti atılmış ve üst sıvı kalıp DNA olarak kullanılmıştır. Amplifikasyon karışımı son hacim 25 µl olacak şekilde; DreamTaq Green PCR Master Mix (2X) (2,5µl), DNA 0,5 µl, primerler 2,5 µl, distile su 18,75 µl, 40 mM içeren dNTP karışımından 0,5 µL, Dream Taq DNA polimeraz 0,25 µL (5 U/ µL) kullanılarak hazırlanmıştır.

PCR protokolü modifiye edilerek ilk denatürasyon 94 °C'de 5 dakika; denatürasyon 94 °C'de 60 saniye, primer bağlanması 56 °C'de (bla<sub>OXA-48 benzeri</sub>), 60 °C'de (bla<sub>NDM-1</sub>, 62°C'de (bla<sub>CTX-M-15</sub>) 45saniye, uzama 72 °C'de 1 dakika, toplam 35 döngü ve son uzama 72°C'de 7 dakika olacak şekilde uygulanmıştır (15, 16). bla<sub>OXA-48</sub>-F (5'-TTGGTGGCATCGATTATCGG-3'), bla<sub>OXA-48</sub>-R (5'-GAGCACTCTTTTGATGGC-3') (743 bp) (16); bla<sub>NDM-1</sub>-F (5'-TCTCGACATGCCGGGTTTCGG-3'), bla<sub>NDM-1</sub>-R (5'- ACCGAGATTGCCGAGCGACTT-3') (475 bp) (17); bla<sub>CTX-M-15</sub>-F (5'-CGCTTTCGATGTGCAG-3') bla<sub>CTX-M-15</sub>-R (5'- ACCGCGATATCGTTGGT-3') (550 bp) (18) primerleri kullanılmıştır.

Amplifikasyon ürünleri etidyum bromür ile boyanan % 1'lik agaroz jelde 120 V da 30 dakika yürütülerek UV ışığı altında görüntülenmiştir.

## BULGULAR

Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının tamamında bla<sub>OXA-48 benzeri</sub> ve bla<sub>CTX-M-15</sub> genleri, bir izolatta (%8,33) bla<sub>NDM-1</sub> geni saptanmıştır (Tablo-1).

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile izolatların ertapenem, meropenem, imipenem ve apramisin MİK değerleri EUCAST kriterlerine göre araştırılmıştır. Apramisin için sınır değerleri EUCAST ve CLSI'da bulunmadığından dolayı, NARMS raporunda *E. coli* için yer alan sınır değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir (Tablo-2). İzolatların tümü ertapeneme, %91,7'si meropeneme, %58,3'ü imipeneme dirençli bulunmuştur. Apramisine dirençli izolat saptanmamıştır (Tablo-3). İzolatların MİK değerleri ertapenem için 4-256 µg/mL, meropenem için 0,5-64 µg/mL, imipenem için 0,5-128 µg/mL, apramisinde <0,016-2 µg/mL aralığında saptanmıştır (Tablo-4).

**Tablo 1:** *K. pneumoniae* izolatlarında (n=12) saptanan direnç genleri

Suş no	PCR ile saptanan direnç genleri		
	OXA-48 benzeri	NDM-1	CTX-M-15
1	+	+	+
2	+	-	+
3	+	-	+
4	+	-	+
5	+	-	+
6	+	-	+
7	+	-	+
8	+	-	+
9	+	-	+
10	+	-	+
11	+	-	+
12	+	-	+

**Tablo 2:** Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin EUCAST'e göre MİK sınır değerleri (mg/L)

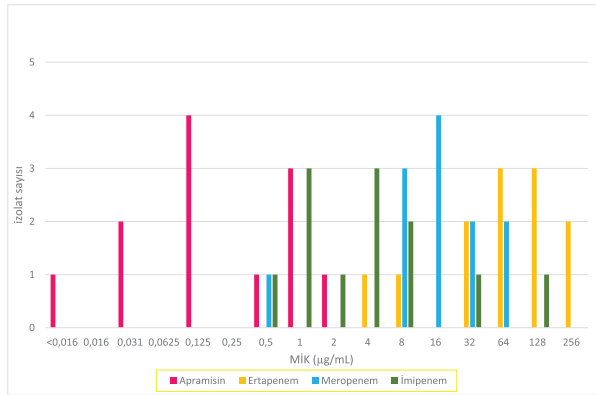
Antibiyotik	Duyarlı ≤ (mg/L)	Dirençli > (mg/L)
Ertapenem	0,5	0,5
Meropenem	2	4
İmipenem	2	8
Apramisin*	8	64

\*: National Antibiotic Resistance Monitoring System (NARMS)'e göre MİK sınır değerleri.

**Tablo 3:** İzolatların sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile MİK (mg/L) değerleri ve sonuçları

Suş No	Ertapenem (mg/L)	Sonuç	Meropenem (mg/L)	Sonuç	İmipenem (mg/L)	Sonuç	Apramisin (mg/L)	Sonuç
1	256	Dirençli	64	Dirençli	128	Dirençli	< 0,016	Duyarlı
2	128	Dirençli	16	Dirençli	4	Dirençli	0,125	Duyarlı
3	64	Dirençli	8	Dirençli	32	Dirençli	0,031	Duyarlı
4	8	Dirençli	8	Dirençli	8	Dirençli	0,031	Duyarlı
5	64	Dirençli	8	Dirençli	4	Dirençli	0,125	Duyarlı
6	128	Dirençli	16	Dirençli	1	Duyarlı	0,125	Duyarlı
7	32	Dirençli	32	Dirençli	2	Duyarlı	0,125	Duyarlı
8	4	Dirençli	0,5	Duyarlı	0,5	Duyarlı	0,5	Duyarlı
9	32	Dirençli	16	Dirençli	1	Duyarlı	1	Duyarlı
10	128	Dirençli	64	Dirençli	8	Dirençli	1	Duyarlı
11	256	Dirençli	32	Dirençli	4	Dirençli	2	Duyarlı
12	64	Dirençli	16	Dirençli	1	Duyarlı	1	Duyarlı

**Tablo 4:** İzolatların antibiyotiklere göre MİK (mg/L) değerleri (n=12).



## TARTIŞMA

Antimikrobiyal direnç, küresel halk sağlığı açısından önemli bir tehdittir. Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* türleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization-WHO) raporunda kritik öneme sahip öncelikli patojenler arasında ilk üçte yer almaktadır (19, 20). 2012 yılında, CDC karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* türlerini geniş spektrumlu sefalosporinlere (seftriakson, seftazidim ve seftaksim) dirençli, imipenem, meropenem ve/veya doripeneme duyarlı olmayanlar olarak tanımlamıştır (21). CDC bu tanımı 2015 yılında, sefalosporinlere direnç bildirimine ihtiyaç duymaksızın, bir ya da birden fazla karbapeneme (ertapenem de dahil) *in vitro* direnç gelişimi olarak güncellemiştir (22).

Karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin yaygın görülmesi, esas olarak karbapenemazların üretimine ve bu enzimleri kodlayan genlerin plazmid aracılı geçişine dayandırılmaktadır. Karbapenemaz çeşitleri coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir (4).

Metallobetalaktamaz sınıfından NDM-1 (New Delhi metallobetalaktamaz-1) enzimi ilk kez 2008 yılında İsviçre'de üriner sistem enfeksiyonu olan hastanın *K. pneumoniae* izolatında saptanmıştır (23). 2010 yılının Ağustos ayından itibaren Orta ve Güney Amerika kıtaları hariç özellikle Hindistan ile doğrudan bağlantılı olan yerlerde NDM-1 tipi karbapenemaz tespit edilmiş ve hızla yayılım göstermiştir. Son bulgular NDM-1 enziminde ikincil rezervuarları olarak Balkan devletleri ve Orta Doğu olduğunu göstermektedir (24).

2000'li yılların başı itibarıyla genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL'ler) üreten *E. coli* izolatları görülmeye başlanmıştır. Çoğunlukla CTX-M-15 (seftotaksimi hidrolize eden beta laktamaz - Münih) tipinde olan bu GSBL'ler, sefamisinler ve karbapenemler hariç tüm  $\beta$ -laktamlara direnç sağlamaktadır (24).

CTX-M-15 tipi beta-laktamaz ilk kez Hindistan'da 2000 yılında saptanmıştır. Hindistan, Pakistan ve Bangladeş'te GSBL'lerin yayılımı için enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin kullanımı katkı sağlamış ve NDM-1 tipi karbapenemazların artmasına da zemin hazırlamıştır. NDM-1 enzimi üreten izolatlar, aynı zamanda CTX-M-15 tipi GSBL'lere de sahiptir. Bunun dışında asetiltransferazlar ve metilazlar gibi geniş spektrumlu aminoglikozid direnç enzimlerini de üretmeleri, çoklu ilaca dirençli gelişmesiyle sonuçlanmaktadır (25). Çalışmamızda CTX-M-15 tipi beta laktamazlar ve OXA-48 (oksasilinaz-48) tipi karbapenemazlar tüm izolatlarda bulunmuş, sadece bir tanesinde NDM-1 ve OXA -48 tipi karbapenemazlar ve CTX-M-15 tipi beta laktamazlar saptanmıştır.

OXA-48 enzimi ilk kez *K. pneumoniae*'da 2001 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nde izole edilmiş ve sonraki yıllarda tüm dünyada bildirilmiştir (16). OXA-48 enzimi üreten izolatların ülkemizden ya da ülkemizle bağlantılı olan hastalardan bildirildiği görülmüştür (15). 2014-2015 yıllarında, karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* türleri ile ilgili 38 Avrupa ülkesinin verilerini içeren çalışmada, OXA-48 üreten izolatların ülkemizde en yüksek



epidemiolojik seviyede (endemik) olduğu bildirilmiştir (26). Hastanemizde de OXA-48 üreten *K. pneumoniae* suşları endemik hale geçtiğinden dolayı, doğal olarak çalışmamızda da, *K. pneumoniae* izolatlarının tümünde OXA-48 geni bulunmuştur.

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* türleri ile enfekte olan hastaların sınırlı antimikrobiyal tedavi seçenekleri nedeniyle, genellikle yüksek ölüm oranlarına sahip olmaları nedeniyle, etkili antibiyotik arayışlarına sebep olmaktadır. Son çalışmalar özellikle veterinerlikte kullanılan bir aminoglikozit olan apramisin'in çoklu ilaca, karbapenemlere ve aminoglikozitlere dirençli *Enterobacteriaceae* türlerine karşı etkili bir antibiyotik olduğu gösterilmiştir (9, 27-29).

2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada *Enterobacteriaceae* izolatlarının (n=141) %78'inin ve karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin (n=72) %70,8'inin apramisine duyarlı olduğu belirlenmiştir. Çalışmada karbapeneme dirençli izolatların %47,2'si gentamisine, %34,7'si tobramisine, %65,3'ü amikasinine duyarlı bulunmuş; apramisin, amikasin dışındaki diğer aminoglikozidlerin duyarlılıklarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (28).

2014-2019 yılları arasında Çin'in farklı bölgelerindeki üç hastaneden toplanan klinik örneklerden izole edilen 84 karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* ve 40 karbapeneme dirençli olmayan *K. pneumoniae* izolatının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile apramisine duyarlılığı araştırılmıştır. Gruplar arasında antimikrobiyal ajanlara direnç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ( $p>0,05$ ) saptanmamıştır. Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının tamamı apramisine duyarlı, MİK<sub>50/90</sub> değeri 4/8 µg/mL; ertapenem, meropenem ve imipenem direnç oranları sırasıyla %100, %100, %97,6 bulunmuştur. KPC-2 tipi (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı 2) karbapenemaz karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında %100, karbapeneme dirençli olmayan *K. pneumoniae* izolatlarında %72,5 oranında; NDM enzimi karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında saptanmamışken, karbapeneme dirençli olmayan *K. pneumoniae* izolatlarının %12,5'inde (bla<sub>NDM-1</sub> (n=4), bla<sub>NDM-5</sub> (n=1) ) varlığı saptanmıştır. OXA-48 enzimi ise her iki grupta da gösterilmemiştir (27). Çin'de KPC-2, NDM-1, NDM-5 tipi karbapenemazların yaygın olduğu gösterilirken, çalışmamızda ülkemizde OXA-48 enzimi izolatların tamamında bulunması, coğrafik olarak ülkeler arasında farklılıklar olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda izolatların ertapenem, meropenem ve imipenem direnç oranları sırasıyla %100, %91,7 ve %58,3 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmayla benzer bir şekilde tüm izolatlar apramisine duyarlı ve MİK değerleri <0,016-2µg/mL aralığında olduğu saptanmıştır. Apramisin MİK değerlerinin çoğunluğunun dirençli izolatlarımızda oldukça düşük saptanması dikkat çekmiş ve klinikte alternatif ajan olarak kullanılabilme potansiyeli olduğu gözlemlenmiştir.

2019 yılında İspanya'da bir üniversite hastanesindeki klinik örneklerden izole edilen 61 antimikrobiyal dirençli ESKAPE paneli (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Enterobacter* türleri) patojenleri olarak bilinen

türler dahil edilmiştir. Florokinolon direncinin yayılımı ile tedavide önemli bir yeri olan aminoglikozid antibiyotiklerin klinik kullanımı üzerine yapılan çalışmada apramisin ve gentamisin C1a'nın neomisin ve gentamisin ile karşılaştırıldığında daha düşük ototoksositeye sahip olduğu gösterilmiştir. Sadece üç izolat (%4.92) (*K. pneumoniae* x2 ve *A. baumannii*) MİK değeri 64 µg/mL'nin üstünde bulunmuştur (8).

2016-2017 yılları arasında Çin'de 17 hastaneden alınan klinik örneklerden izole edilen 134 karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* izolatının dahil edildiği çalışmada %95.5'inin apramisine duyarlı olduğu saptanmış, MİK değeri 0,5->256 µg/mL aralığında bulunmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarının (n=86) %98.8'inin apramisine duyarlı olduğu gösterilmiştir (29).

2021 yılında New York ve New Jersey bölgesindeki hastanelerin yatan hastalarından izole edilen karbapeneme dirençli 155 *K. pneumoniae* izolatı ile yapılan çalışmada %15.5'inin (n=24) apramisine dirençli olduğu gösterilmiş, MİK<sub>50/90</sub> değeri 8->128 mg/L olarak bulunmuştur (30).

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çeşitli klinik örneklerden izole edilen 38 karbapenemaz üreten yaygın dirençli *K. pneumoniae* izolatları ile yapılan çalışmada apramisin için MİK değerleri; %16'sında (n=6) 2 µg/mL, %60'ında (n=23) 4 µg/mL, %3'ünde (n=1) 8 µg/mL ve %21'inde (n=8) >256 µg/mL bulunmuştur. MİK değerlerine göre izolatların sadece 4'ü (%10,5) meropeneme duyarlıdır. Meropenem/apramisin kombinasyonu araştırılmış, izolatların %52'sinin sinerjistik etkiye, %31'inin aditif etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. İzolatların %81,5'inde (n=31) kombinasyondaki apramisin için MİK değeri 0,5-2 µg/mL arasında bulunmuştur. Ayrıca karbapenemaz enzimleri araştırılmış, izolatların %34,2'sinde (n=13) yalnızca NDM-1 enzimi, %31,6'sında yalnızca OXA-48 enzimi, %10,5'inde hem NDM-1 hem de OXA-48 enzimi saptanmıştır (31).

2014-2017 yılları arasında Avrupa, Asya, Afrika ve Güney Amerika'daki hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen çoğunluğunun dirençli bakteriler, karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* türleri ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarıyla *in vitro* apramisin'in aktivitesinin araştırıldığı çalışmada klinik kullanımdaki aminoglikozidlere kıyasla üstün etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca bla<sub>NDM-1</sub>, bla<sub>OXA-48</sub>, bla<sub>OXA-23</sub>, bla<sub>OXA-232</sub>, bla<sub>OXA-181</sub>, bla<sub>KPC-2</sub>, bla<sub>IMP-1</sub> genleri taşıyan izolatların yanı sıra plazmit aracılı kolistin direnci sağlayan direnç geni *mcr-1* geni taşıyan klinik *E. coli* izolatlarına karşı apramisin'in etkinliği gösterilmiştir (9).

Apramisin'in, aminoglikozidler arasında kimyasal yapısındaki benzersizliği, aminoglikozid-değiştirici enzimlerin birçoğu tarafından etkisiz hale getirilmesini engellemektedir. Bunun sonucunda apramisin, aminoglikozidlere dirençli bakterilere karşı iyi aktivite göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, apramisin'in insanlarda kullanılan aminoglikozidlerle karşılaştırıldığında karbapenemlere dirençli izolatlara karşı etkili olan tek aminoglikozid olduğu bulunmuştur (32).

Amikasin de dahil olmak üzere aminoglikozidlerden daha güçlü aktiviteye sahip olması tedavisi zor olan enfeksiyonlar açısından apramisin'in klinikte kullanımında büyük beklenti oluşturmaktadır.

dir. Ayrıca çoğul dirençli *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarının apramisine duyarlılığı çoğul dirençli olmayan izolatlarla benzer olduğu görülmüştür. Düşük ototoksik potansiyeli ile birlikte değerlendirildiğinde klinik kullanımda seçenek oluşturabileceği bildirilmiştir (7).

Küresel bir halk sağlığı sorunu olan antibiyotik direncinin nedenlerinden birini oluşturan gereksiz antibiyotik kullanımı insan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Yeni antibiyotiklerin keşfedilmesinden çok bilinen antibiyotiklerle tedavi seçeneklerinin oluşturulması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, karbapenemlere dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, geliştirilmekte olan yeni antibiyotiklerin yanı sıra, var olan antibiyotiklerden etkili bir ajan bulma konusunda çözüm arayışları devam etmektedir. Ön çalışma niteliğinde olan bu çalışmanın sonuçlarına göre, apramisinin tedavide önemli bir alternatif ajan olabileceği ihtimali gözlemlendiğinden dolayı, daha kapsamlı klinik çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 31.01.2020, No: 26657).

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Z.A.,S.B.; Veri Toplama- Z.A.,S.B.; Veri Analizi/Yorumlama- Z.A.,S.B., M.O.Ö.; Yazı Taslağı- Z.A.,S.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Z.A.,S.B., M.O.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- Z.A.,S.B., M.O.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Clinical Research Ethical Committee of the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine (Date: 31.01.2020, No: 26657)

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- Z.A.,S.B.; Data Acquisition- Z.A.,S.B.; Data Analysis/Interpretation- Z.A.,S.B., M.O.Ö.; Drafting Manuscript- Z.A.,S.B.; Critical Revision of Manuscript- Z.A.,S.B., M.O.Ö.; Final Approval and Accountability- Z.A.,S.B., M.O.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## REFERANSLAR

1. Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the United States. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2014;12(5):565-80.
2. Gupta P, Bollam N, Mehta Y, Sengupta S, Gandra S. Risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a tertiary-care hospital in India. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;1-3.

3. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community Trends and Lessons Learned. *Infect Dis Clin N Am* 2016;30(2):377-90.
4. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Detection and Antimicrobial Therapy. *Front Microbiol* 2019;10:1823.
5. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging Infectious Diseases* 2011;17(10):1791-8.
6. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(9):821-30.
7. Matt T, Ng CL, Lang K, Sha SH, Akbergenov R, Shcherbakov D, et al. Dissociation of antibacterial activity and aminoglycoside ototoxicity in the 4-monosubstituted 2-deoxystreptamine apramycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(27):10984-9.
8. Ishikawa M, Garcia-Mateo N, Cusak A, Lopez-Hernandez I, Fernandez-Martinez M, Muller M, et al. Lower ototoxicity and absence of hidden hearing loss point to gentamicin C1a and apramycin as promising antibiotics for clinical use. *Sci Rep-Uk* 2019;9(1):2410.
9. Juhas M, Widlake E, Teo J, Huseby DL, Tyrrell JM, Polikanov YS, et al. In vitro activity of apramycin against multidrug-, carbapenem- and aminoglycoside-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(4):944-52.
10. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(6):a027029.
11. Kang AD, Smith KP, Eliopoulos GM, Berg AH, McCoy C, Kirby JE. In vitro Apramycin Activity against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;88(2):188-91.
12. Becker K, Cao S, Nilsson A, Erlandsson M, Hotop SK, Kuka J, et al. Antibacterial activity of apramycin at acidic pH warrants wide therapeutic window in the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *EBioMedicine* 2021;73:103652.
13. 2000 National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) For Enteric Bacteria Participants (Human Isolates) Available from: URL [https://www.cdc.gov/narms/annual/2000/NARMS\\_final\\_report\\_2000.pdf](https://www.cdc.gov/narms/annual/2000/NARMS_final_report_2000.pdf). Alıntılanma tarihi: 30.07.2021.
14. EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures. Available from: URL: [http://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria/warnings/](http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/). Alıntılanma tarihi 19.08.2019.
15. Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy* 2008;54(2):101-6.
16. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):15-22.
17. Hidalgo L, Hopkins KL, Gutierrez B, Ovejero CM, Shukla S, Douthwaite S, et al. Association of the novel aminoglycoside resistance determinant RmtF with NDM carbapenemase in *Enterobacteriaceae* isolated in India and the UK. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(7):1543-50.
18. Poirel L, Naas T, Le Thomas I, Karim A, Bingen E, Nordmann P. CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase that hydrolyzes ceftazidime through a single amino acid substitution in the omega loop. *Antimicrob Agents Ch* 2001;45(12):3355-61.

19. World Health Organization. WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>.2017.
20. van Duin D, Arias CA, Komarow L, Chen L, Hanson BM, Weston G, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriales* in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):731-41.
21. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in 7 US Communities, 2012-2013. *JAMA* 2015;314(14):1479-87.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). November 2015 Update - CRE Toolkit. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>
23. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(12):5046-54.
24. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother* 2011;66(4):689-92.
25. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Hsueh PR, Paterson DL. Emergence of high levels of extended-spectrum-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the Asia-Pacific region: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program, 2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(8):3280-4.
26. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* working g. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 2015;20(45):1-18.
27. Hao M, Shi X, Lv J, Niu S, Cheng S, Du H, et al. In vitro Activity of Apramycin Against Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *Front Microbiol* 2020;11:425.
28. Smith KP, Kirby JE. Evaluation of apramycin activity against carbapenem-resistant and -susceptible strains of *Enterobacteriaceae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;86(4):439-41.
29. Hu Y, Liu L, Zhang X, Feng Y, Zong Z. *In Vitro* Activity of Neomycin, Streptomycin, Paromomycin and Apramycin against Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* Clinical Strains. *Front Microbiol* 2017;8:2275.
30. Hao M, Schuyler J, Zhang H, Shashkina E, Du H, Fouts DE, et al. Apramycin resistance in epidemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 strains. *J Antimicrob Chemother* 2021;76(8):2017-23.
31. Kilic U, Koroglu M, Olmez M, Altindis M. Investigation of the In Vitro Effectiveness of Aztreonam/Avibactam, Colistin/Apramycin, and Meropenem/Apramycin Combinations Against Carbapenemase-Producing, Extensively Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains. *Microb Drug Resist* 2020;26(11):1291-97.
32. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang JC, Maharjan S, Doumith M, et al. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(1):48-53

# COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE DİŞ HEKİMLİĞİ EĞİTİMİNDE YENİ NORMALLER

## NEW NORMALS IN DENTAL EDUCATION DURING COVID-19 PANDEMIC

Özen Doğan Onur<sup>1</sup> , Sabire İşler<sup>2</sup> , Gülsüm Ak<sup>1</sup> , Kadriye Peker<sup>3</sup> , Mustafa Mert Açıköz<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Ö.D.O. 0000-0003-3659-4464; S.İ. 0000-0002-1455-2127; G.A. 0000-0002-3339-1568; K.P. 0000-0003-1436-6508; M.M.A. 0000-0002-2346-1622

**Atf/Citation:** Onur OD, İşler S, Ak G, Peker K, Acikgoz MM. New normals in dental education during Covid-19 pandemic. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):32-40. <https://doi.org/10.26650/JARHS2021-945208>

### ÖZ

Diş hekimliği eğitimi, prelinik ve klinik dönemleri içeren, teorik ve pratik uygulamaların birlikte yürütüldüğü beş yıllık zorlu bir süreçte gerçekleşir. COVID-19 pandemisinin diş hekimliği eğitimi, hizmet sunumu, bilimsel araştırmalar üzerinde önemli etkileri olmuştur. En çarpıcı değişim, eğitimde modern bilişim teknolojilerinin kullanılması, çevrimiçi öğretim ve değerlendirme biçimlerinin uygulanması, toplumun ağız sağlığının korunması ve geliştirilmesinde odaklanma, tele-diş hekimliği uygulamalarının aktif kullanımı olarak özetlenebilmektedir. Ülkemizde Yükseköğretim Kurulu ve Sağlık Bakanlığı önerileri doğrultusunda diş hekimliği fakülteleri, koruyucu önlemler alarak diş hekimliği eğitimlerine devam etmişlerdir. Diş hekimliği eğitimi içerisinde uygulamalı eğitimler önemli yer tutar. Her ne kadar pandemi sürecine uyum sağlanmaya çalışılsa da öğrencilerin motor fonksiyonlarının gelişimini, bağımsız karar verebilme, çalışma yetkinliğini kazandırmayı hedefleyen pratik uygulamalardaki eksikler nedeniyle bazı etik sorunların ortaya çıktığı açıktır. Bu çalışma pandeminin diş hekimliği eğitimi üzerine olumsuz etkilerini derlerken, ortaya çıkan sorunların giderilmesine yönelik pozitif katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19 pandemisi, diş hekimliği eğitimi, çevrimiçi eğitim, etik

### ABSTRACT

Dental education takes place in a challenging five-year period, which includes preclinical and clinical periods, and where theoretical and practical applications are carried out together. The COVID-19 pandemic has had significant effects on dental education, service delivery, and scientific research. The most striking change can be summarized as the use of modern information technologies in education, the application of online teaching and assessment forms, the focus on protecting and improving the oral health of the society, and the active use of tele-dentistry practices. In our country, in line with the recommendations of the Council of Higher Education and the Ministry of Health, dental faculties continued their dentistry education by taking preventive measures. Practical training has an important place in dentistry education. Even with the efforts to adapt to the pandemic process, it is clear that some ethical problems have arisen due to the deficiencies in the practical applications aimed at improving the motor functions of the students, making independent decisions, and gaining working competence. This study aims to make a positive contribution to the elimination of emerging problems while compiling the negative effects of the pandemic on dentistry education.

**Keywords:** COVID-19 Pandemic, Dental Education, Online Education, Ethics

### GİRİŞ

Diş hekimliği eğitimi, prelinik ve klinik dönemlerden oluşup teorik ve pratik uygulamalar ile beş yıllık zorlu bir süreçte gerçekleşir. Tıp alanındaki tüm eğitimlerden farklı olarak diş hekimliği öğrencileri prelinik dönemde psikomotor fonksiyonlarını geliştirmek amacıyla laboratuvarla fantom ve simüle modellerde, klinik dönemde ise doğrudan hasta üzerinde uygulamalar yaparlar. Prelinik dönemde 'hands-on' uygulama derslerinin yanı

sıra öğrencilerimiz ağırlıklı olarak temel bilimler eğitimi alırlar. İnsan vücudunu tanımanın ilk şartı olan bu modülde öğrenciler başta anatomi, fizyoloji, histoloji, embriyoloji, mikrobiyoloji, patoloji, biyokimya, farmakoloji olmak üzere tıp öğrencileri ile benzer dersleri alırlar. Genel sağlık-ağız diş sağlığı ilişkisi kapsamında hastaya 'Primum non nocere=önce zarar verme' ilkesi ile yaklaşılarak sistemik sağlık sorunu olan hastalara güvenli tedavi hizmeti sunulabilmesi amacıyla medikal diş hekimliği modüllü

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Mustafa Mert AÇIKGÖZ E-mail: [mertacikgoz@istanbul.edu.tr](mailto:mertacikgoz@istanbul.edu.tr)

**Başvuru/Submitted:** 31.05.2021 • **Kabul/Accepted:** 17.08.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 20.10.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License



içerisinde dahiliye, hematoloji, genel cerrahi, dermatoloji, nöroloji, psikiyatri, kulak-burun-boğaz, adli tıp ve diş hekimliği, göz dersleri verilmektedir (1). Ayrıca mesleki dersleri ile diş hekimliğinin her türlü tedavilerini yapabilecek yeterlilik seviyesine kavuşmaktadırlar. Tüm bu dersler, diş hekimlerinin asepsi ve antisepsi kurallarına uygun şartları sağlayarak tedavilerini gerçekleştirmelerinin yanı sıra acil tıbbi müdahale, travma ve enfeksiyon hastalarına doğru yaklaşım ve ilk müdahale konularında alt yapılarını geliştirmektedir.

11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), toplum sağlığını tehdit eden COVID-19 salgınının "pandemi" seviyesine yükseldiğini resmen ilan etmiştir (1, 2). Tüm dünyada sağlık sistemi bu yükün karşısında ilk günlerde organize olmak yolunda zorlu sınav vermiş, başta kişisel koruyucu ekipmanlar olmak üzere, aşı konusunda hazırlıksız yakalandığını kabul etmiştir. Kaynakların verimli kullanılması ve pandemiyi söndürülmesi adına tüm ülkelerin sağlık kuruluşları yol haritaları belirlemiş ve paylaşmıştır.

Son yıllarda yaşanan SARS ve MERS salgınlarının hiçbirinde diş hekimliği eğitimine ara verilmemiştir. İnsan soyunun geleceğinin bu denli büyük bir tehditle karşı karşıya kaldığı COVID-19 pandemi döneminde;

- Diş hekimleri pandemide sağlık hizmetlerine nasıl katkı verebilir?
- Diş hekimliği eğitimi nasıl sürdürülebilir?
- Diş hekimliği eğitiminin yeniden yapılanması nasıl olmalıdır?'
- Diş hekimliği eğitimi sürecinde öğrenciler, eğitimciler, personel ve hastalar çapraz enfeksiyondan nasıl korunabilir? soruları gündeme gelmiştir.

#### **Küresel Perspektifte Pandemiyin Diş Hekimliği Eğitimine Etkileri ve Normalleşme**

COVID-19 pandemisi, diş hekimliği mesleğinde, hizmet sunumunda, eğitim ve bilimsel araştırmalarda uzun dönem önemli etkiler yaratmıştır. Bu etkiler, eğitimde modern bilişim teknolojilerin kullanılması, çevrimiçi öğretim ve değerlendirme biçimlerinin uygulanması, toplumun ağız sağlığının korunması ve geliştirilmesine odaklanma, hastaların eğitimle güçlendirilmesi, tele-diş hekimliği uygulamalarının meslek pratiğinde aktif kullanımı ve diş hekimliği alanında hasta ve toplum odaklı çalışmalar olarak özetlenebilir (3).

Gerek diş hekimliği eğitimi sırasında gerekse diş hekimliği hizmeti uygulamalarında hasta ile yakın mesafeden yüz yüze çalışılması, uygulanan tedavilerde çalışma alanının ağız boşluğu olması ve yüksek devirli döner aletlerin, hava su spreylerinin kullanılması, etrafa bol miktarda damlacıkların ve aerosollerin yayılmasına, eşyaların ve yüzeylerin bunlarla teması sonucu fomitlerin gelişmesine yol açmaktadır. Ayrıca hastaların öksürme, öğürme, ağızlarını çalkalama, tedavi sırasında korkudan veya acıdan bağırması nedeniyle tedavi işlemleri sırasında damlacıkların çevreye yayılması da söz konusudur. Her bir damlacığın en az 1200 aerosol taşıdığı, COVID-19 pozitif bireylerin maske

takmadıklarında veya maskeyi doğru kullanmadıklarında etraflarında 5 m çapında bir alanda bulunan sağlıklı kişileri enfekte edebilecekleri bildirilmiştir (4). Sosyal mesafe kuralının uygulanmayacağı diş hekimliği eğitimi ve tedavi hizmetleri sürecinde çapraz enfeksiyonların önlenmesine yönelik sıkı tedbirlerin alınması gerekmiş ve bilinmezlerin yoğun olduğu pandemiyin ilk günlerinde özel/kamu ayrımı yapılmaksızın tüm kurumlarda diş hekimliği çalışmaları aciller haricinde durdurulmuştur (5). Pandemi nedeniyle Kuzey Amerika'da Mart 2020 tarihinden itibaren diş hekimliği fakültelerinin öğrenci klinikleri kapatılmış, öğrenciler uzaktan eğitim için evlerine gönderilmiş, acil kategorisinde olan hastalara tele-diş hekimliği yöntemi ile belirlenip fakültelerin kadro ekpleri tarafından gerekli hizmet verilmiştir (6). Amerikan Diş Hekimleri Birliği pandemiyin ilerleyen günlerinde aciller ile sınırlandırılmış diş hekimliği tedavi hizmetlerinde gerekli tedbirler eşliğinde normalleşme dönemine geçilebileceğini bildirmiştir (7).

Öğrenci kliniklerinin kapanması enfeksiyondan korunmaya önemli katkı sunarken klinik yetkinlik şartlarının oluşturulmasına sebep olmuş, fakültelerin bu kaybı telafi edecek online eğitim destekli müfredat güncellemeleri yapmasını gerektirmiştir (8).

Pandemi süreci her ne kadar bize zor şartlar yaşatsa da bundan sonra yaşanması muhtemel felaket senaryolarına karşı hazırlanılması gerektiğini de vurgulamış ve '*Diş hekimliği eğitiminde geleceğe yönelik gelişim ne olabilir?*' sorusunu gündeme taşımıştır. Kısa sürede üstesinden gelinebileceği düşünülen pandemi sürecinin uzaması ve ilerleyen zamanda hastalığa yönelik tecrübelerin artması ile diş hekimliği eğitiminin devamlılığının sağlanmasına yönelik çalışmalar başlatılmıştır. Eğitimde yaşanan en büyük değişiklik, teorik derslerin online olarak verilmesi olmuştur. Online eğitimlerde Zoom, Skype, GoToMeeting, Google Meet, Hangout, Google Classroom, WebEx, Microsoft Teams gibi yazılımlardan faydalanılmıştır. Sadece lisans eğitimleri değil, mezuniyet sonrası eğitimlerde kongreler, kurslar online hazırlanmış, geniş kitlelere ulaşılabilen webinarlar düzenlenmiş, senkron/asenkron videolar hazırlanıp izlenmesi sağlanmıştır. Uygulamaların kayda alınıp izlenebilmesi, hasta hizmetlerinin zorlaştığı pandemi döneminde mesleki gelişime önemli katkılar sunmuştur. Online sisteme günümüz gençliği derhal uyum sağlamış ve derslere katılım zamanlarını kendilerine göre yorumlamışlar, istedikleri zamanlarda derslerin video kayıtlarını tekrar izlemişlerdir. Bu yöntemlerin kullanılmasına alışık olmayan öğretim üyeleri ilk başlarda eğitimin bu yöntemler desteğinde sürdürülmesine karşı çekincelerini ifade etmişlerdir. Uzayan pandemi dönemi başka çare olmadığını eğitimcilere net şekilde göstermiştir. Bu gerçekten yola çıkarak derslerin dijital teknoloji eşliğinde hazırlanıp sunulmasında eğitimcilere kolay kullanılacak sistemleri kurumun hazırlayıp sunması beklenmektedir. Pandemi döneminde konvansiyonel yöntemler eşliğinde diş hekimliği eğitiminin verilmesi mümkün olmamakla birlikte gelecekte benzer sorunlara karşı hazırlıklı olmak gerektiğinden oluşturulacak karma eğitim modellerinde öğrenciler yaşam boyu eğitim felsefesine mutlaka hazırlanmalıdır (1, 6, 9-13).

Diş hekimliğinde online eğitim sistemine öğrencilerin ve eğitimcilerin uyumunun değerlendirildiği bir anket çalışmasında öğrencilerin sadece %36.8'inin yüz yüze eğitimi tercih ettikleri, öğrencilerin ve eğitimcilerin bu eğitim modeline gelecekte devam edilmesine taraf oldukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada online eğitimlerin müfredatta yer alma oranı açısından her iki gruptan elde edilen veriler arasında anlamlı fark saptanmıştır. Öğrenciler %53,2, eğitimciler %38,6 oranında istek bildirmişlerdir (14).

Online eğitimler gerçek hasta üzerinde yapılan eğitimlerin avantajlarını tam karşılayamadıkları gibi öğrenciler arasında akran eğitimi yönünden de zayıftır. Uluslararası öğrencileri olan kurumlarda saat farkının derslere katılımda getirdiği zorluklar, teknolojik alt yapıların geliştirilmesi, pahalı sistemlere gereksinim olması ve taşınabilirliğin pek mümkün olmaması gibi sorunları içermesine rağmen artık eğitim hayatımızın bir parçası olmuştur (6, 15).

Man Hung ve arkadaşlarının %92.4'ünü doktora öncesi diş hekimliği öğrencilerinin oluşturduğu 145 katılımcı ile COVID-19 enfeksiyonunun diş hekimliği eğitimi üzerine etkisi konulu çalışmalarında öğrencilerin yoğun stres altında oldukları, klinik eğitimlerinin önemli oranda olumsuz etkilendiğine inandıkları, teorik derslerin yeni teknolojiler eşliğinde online verilmesine çabuk uyum sağladıkları bildirilmiştir (7). Aggarwal ve arkadaşları COVID-19 pandemi döneminde tıp eğitimi ile ilgili yayın oranının sadece %0.7 seviyesinde olduğunu, gelecekte eğitimin ihtiyaçlar doğrultusunda yeniden yapılanmasında, bu döneme ait çalışmaların önemli rehber görevi göreceğine inandıklarını bildirmişlerdir (16).

Öğrenciler COVID-19 pandemisi döneminde diş hekimliği eğitiminin prelinik döneminin hands-on (pratik uygulama) çalışmalar yapılamadığı için önemli oranda olumsuz etkilendiğini, klinik dönemde gerçek hasta bakılmamasının da kazanılması beklenen yetkinlikler açısından kayba sebep olduğunu, teorik eğitimlerin bu süreçte pek etkilenmediğini, online olgu tartışmalarının gerçek hastanın yerini tutmasa da tanı koyma, tedavi protokolü geliştirmede karar verme açısından faydası olduğu görüşünde olduklarını bildirmişlerdir (17).

Diş hekimliğinin prelinik dönemi, eğitimin kilit taşı oluşturur. Prelinik dönemde yüz yüze laboratuvar ortamında gerçekleştirilen çalışmalar, kapanma döneminde hocaların önceden hazırladıkları videolar aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada simüle hastalardan, sanal gerçeklik modellerinden faydalanılarak öğrencilerin motor gelişimleri, el becerileri, el-göz koordinasyonları desteklenebilir (13). Sanal gerçeklik modellerinde öksürme, öğürtü refleksi, dil ve tükürük mücadelesi simüle edilerek öğrenciler gerçek hastalara daha iyi hazırlanabilir. Simülasyon örneklerinde haptik teknolojilerin kullanılması lokal anestezi uygulamaları, endodontik tedavi, periodontal tedavi, implant uygulamalarında önemli katkı sunar. Sanal gerçeklik modellerinin anatomi derslerinde ve acil tıbbi müdahale eğitimlerinde önemli yeri bulunmaktadır. 17. Yüzyıldan günümüze kadavra üzerinde verilen anatomi eğitiminde pandemi döneminde sosyal mesafenin korunması gereği kadavra üzerinde diseksiyon çalışmaları yapılamamıştır. Iwanaga ve arkadaşlarının COVID-19

pandemi döneminde anatomi derslerinin veriliş yöntemleri üzerine yapmış oldukları çalışmada derslerin güçlendirilmiş gerçeklik, sanal gerçeklik, haptik teknolojiler ile sürdürülmesi incelenmiş, kadvrada öğrencilerin birebir gerçekleştirdikleri diseksiyonlar sayesinde elde ettikleri kazanımları simülasyonların veremediği, karma yöntemler ile derslerin sunulması görüşü paylaşılmıştır (18, 19). Hasta hizmetlerinin pandemiye yönelik enfeksiyon kontrolü şartları gereği yavaşladığı günümüzde teknolojinin sunduğu gelişmiş simülasyon modellerinin katkıları sayesinde daha az sayıda hasta bakılarak yine öğrenci eğitiminde beklenen öğrenim hedeflerine ulaşılabilir.

İlk günlerde gerek eğitim kurumu, gerek öğrenciler hasta temasından ve enfekte olmaktan korkmuş ve klinik uygulamalara dâhil olmayı reddetmişlerdir. Uzayan süreçte tecrübelerin de artmasına paralel öğrenciler daha realistik düşünerek tedbirler eşliğinde tedavi hizmetlerinin devam edebildiğini görmüşler, yetkinlik ve yeterliklerinin gelişmesi için klinik uygulama derslerinin önemini kavramışlar, klinikte çalışmak istediklerini kendileri ifade etmişlerdir.

Diş hekimliği eğitimi programında enfeksiyon kontrolü, asepti/antisepti kurallarına yer verilmiş olmakla birlikte aerosol ve damlacıklar yolu ile bu denli hızlı yayılan COVID-19 enfeksiyonu, müfredat güncellemesini gündeme getirmiştir. Enfeksiyon kontrolü eğitimleri çalışanların ve hastaların korunmasına yönelik tedbirleri ve çalışma ortamının hazırlanmasına yönelik işlemleri, donanımları, malzemeleri kapsmalıdır. Diş hekimliği ve dental hijyenist öğrencilerinin pandemi dönemi şartlarına adaptasyonları ile ilgili yapılan bir çalışmada, klinik dönem öğrencilerinin enfeksiyon kontrolü ile ilgili derslere prelinik dönem öğrencilerinden daha fazla ilgi gösterdikleri bildirilmiştir (20).

Kurumların enfeksiyon kontrol komitesinin sorumluluğu yükselemiştir. Enfeksiyon kontrol komiteleri sadece eğitim vermekle kalmamalı, sahada şartlara uygun çalışıldığını izlemelidir. Sağlık hizmetlerinde kişisel koruyucu ekipmanlara ulaşmak kadar doğru kullanılmasının sağlanması da önemlidir. El hijyeni, doğru sıra ile giyinme, doğru sıra ile ekipmanın çıkarılması mutlaka üzerinde durulması ve kontrol edilmesi gereken aşamalıdır.

Diş hekimliği eğitiminde öğrencilerin bilgi, beceri, tutum yönünden geliştirilmesi hedeflenir. Bu kazanımların kontrolü de sınavlar ile mümkündür. Eğitimin içeriğine ve dönemine göre farklı sınav yöntemleri kullanılmıştır. Fakat pandemi döneminde sınav sistemlerinde de uzaktan eğitimde olduğu gibi online sistemler kullanılmıştır. Hiçbir sistemin klinik uygulamaların ve hands-on kursların yerini tutamadığının bilindiği pandemi sürecinde yetkin diş hekimi mezunları verdiğinden emin olma sorumluluğu eğitim kurumunun omuzuna yüklenmiştir. Sınavlarda başarılı olabilmek için verilen eğitimin katkısının da yüksek olması gerekir. Online eğitimlerde öğrencilerin kendi sorumlulukları paralelinde derslere katılmaları ve motive olmaları gerekmektedir. Uzaktan eğitimlerde sadece hocanın teorik ders verdiği platformlarda öğrenci inaktif kaldığında eğitimin verimi düşmektedir. Diş hekimliği, gelişen teknolojilerden oldukça fazla etkilenen bir disiplin olduğundan, eğitimin amaçlarından biri olan yaşam boyu eğitim yaklaşımı öğrenciye kazandırılmaktadır. Androgojik

yaklaşımla hazırlanan probleme dayalı eğitim modelleri ile öğrencinin öğrenim hedefini kendisinin koyması, motive olması sağlanmalıdır. Bu nedenle probleme dayalı öğrenme kurguları, küçük grup çalışmaları, eğitim videolarına ön test son test sorularının yerleştirilmesi, dersten önce hocaların dijital bir havuzda notlarını kaynakları ile birlikte yüklediği platformlar aracılığı ile öğrencilerin derslere konu hakkında okuyarak gelmesinin sağlanması (Flipped Classroom), videoları izlediklerinin kontrol edilmesi, verimliliği arttıracaktır. Amerikan Dış Hekimliği Eğitimi Birliği (ADEA) bu tür videoların hazırlanması özel olarak üzerinde çalışılması gereken ve zaman alan süreçler olduğundan diğer fakülteler ile paylaşılmasını önermektedir. Objektif yapılandırılmış yazılı klinik sınavların hazırlanmasının güvenilir ölçme/ değerlendirme fırsatı sunacağı bildirilmektedir (21).

James Donn ve arkadaşları tıp eğitiminde 40 yılı aşkın süredir kullanılmakta olan objektif yapılandırılmış klinik sınavları Glasgow Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesinde sanal ortamda denemişlerdir. Sınav zoom programı kullanılarak gerçekleştirilmiş, sınav öncesi öğrencilere ve eğitimcilere sistemin kullanımına yönelik bilgilendirme yapılmıştır. Zoom programının bu sınav yönteminde de verimli kullanılabilmesi, sanal sınavlarda sınav sorularının hazırlanmasının güçlüğü haricinde bir zorluk yaşanmadığı bildirilmiştir (22).

Almanya Kuzey Ren Westfalya Sağlık Bakanlığı üniversitelerle birlikte dış hekimliği öğrencilerinin eyalet yetkinlik sınavının sosyal mesafenin korunması ve kapanma şartlarının ihlal edilmemesi amacıyla online yapılması kararını almışlardır. Wicht ve arkadaşları bu yeni sınav yöntemini bir önceki yılın sınav sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Öğrencilerden pratik sınavda fantom çeneler üzerinde anterior ve posterior dişlerde restoratif tedavi, endodontik tedavi ve periodontal tedavi gerçekleştirmeleri istenmiştir. Öğrenciler fantom çenelerde daha fazla zorlandıklarını, performanslarını gerçek hastalarda olduğundan daha kötü sergilediklerini ifade etmişlerdir. Çalışmada bu yorumun nedeni olarak fantom çenelerde öğrencilerin yapmış oldukları işi daha detaylı inceleme şansına sahip olmalarının sebep olabileceği düşünülmüştür. Teorik sınav tüm öğrencilere eşit zamanda aynı sorular ile online yapılmış olup her iki yıla ait benzer sonuçlara ulaşıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ölçme değerlendirmeye etik açıdan yaklaşıldığında, tüm öğrencilerin eşit şartlarda sınava dâhil olmalarının hakkaniyetli olduğu, gelecekte bu yöntemin devamının düşünülebileceği görüşü paylaşılmıştır (23).

Birleşik Arap Emirlikleri'nde yetkinlik sınavında dört günlük süreçte öğrencilere 3 gün çoklu sınav yapılandırması çeşitleri ile teorik, bir gün sözlü sınav yapılmıştır. Sınavlarda kullanılan modeller çoktan seçmeli sorular, nesnel yapılandırılmış klinik sınav (OSCE), modifiye yazılı sınav (Modified Essay Questions-MEQ) tarzında olmuş, bir gün de sözlü sınav yapılmıştır. Online sınavlarda beş öğrenciye bir teknik eleman verilmiş, öğrenciler kendi cep telefonlarından sisteme bağlanmışlar ve sınav boyunca telefonlarını kullanmamaları teknik personel tarafından güvence altına alınmıştır. İnternet bağlantısı koptuğunda saat durdurulmuş, bağlantı yenilenmiş ve öğrenci kaldığı yerden sı-

navına devam etmiştir. Sözlü sınavlar yine online olarak öğrenci ile sınav jürisi arasında gerçekleştirilmiştir. Öğrencilerin sınav sonrası geri bildirimleri, daha fazla zamana ihtiyaçları olduğu yönündedir. Araştırmacılar bu yeni sınav tipinde öğrencilerin ve eğitimcilerin konuya henüz alışık olmamalarından kaynaklanan kaygılar yaşadıkları, ilerleyen zamanda verimin yükseleceği görüşünde olduklarını bildirmişlerdir (24).

Bu pandemi, dış hekimliği eğitim programlarına teletıp ve dış hekimliği uygulamalarının da dâhil edilerek öğrencilerin bu konudaki bilgi, pratik uygulama ve yetkinlik düzeylerinin artırılmasının önemini ortaya koymuştur. Dış hekimliği eğitiminde, dış hekimlerinin doğal afetler ve pandemi dönemlerindeki aktif rolleri dikkate alınarak derslerin öğrenme çıktılarının genişletilmesi gerekmektedir. Dış hekimliği birlikleri ve dernekleri, sürekli eğitim programları ile temel yaşam desteği, flebotomi ve ilaç reçeteleme gibi acil sağlık hizmetleri konusunda kurslar düzenlemelidir (25, 26).

### Ülkemizde Pandeminin Dış Hekimliği Eğitimi Üzerine Etkileri ve Normalleşme

Ankara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi tarafından online düzenlenen 1. Uluslararası Dış Hekimliği Eğitimi Kongresinde de gerek yurt içi gerekse yurt dışı katılımcılarla bilgi alışverişi yapılmış, uygulamalar ile ilgili paylaşımlar gerçekleştirilmiş, paneller düzenlenmiştir. Tarih itibarı ile henüz kaç dış hekimliği fakültesinde klinik uygulamaların yapıldığı, eğitim şartları konusunda net veriler yoktur. Yurt içi katılımcıların bazıları fakültelerinde öğrencileri klinik uygulamaya almadıklarını belirtirken, bazı yurt dışı katılımcılar, süreçte uygulama gruplarında öğrenci sayılarının düşürülüp grup sayılarının arttırıldığını, uygulama sayılarının azaltıldığını, bazı fakülteler de hafta sonlarını da eğitime dahil ettikleri bilgilerini aktarmıştır.

Pandemi ile birlikte, birçok eğitim alanında olduğu gibi dış hekimliği eğitimi de ülkemizde uzaktan eğitimle karşı karşıya kalmıştır. Mesleki becerinin özellikle 4 ve 5. sınıflarda sağlandığı eğitim öğretimin uzaktan sağlanamayacağı açıktır. Öğretim üyeleri ve öğrenciler aşına olmadıkları yeni bir eğitim modeline geçerek, süreç içerisinde planla-uygula-kontrol et- önlem al (PUKÖ) döngüsü ile mevcut şartlarda en efektif eğitimi verme çalışmıştır. Konuyla ilgili olarak özellikle Sağlık Bakanlığı ve Yüksek Öğretim Kurumu'nun (YÖK) aldıkları kararlar yön verici olmuştur. Bünyesinde uzaktan eğitim fakültesi içeren üniversiteler ilgili fakültelerin alt yapılarını kullanarak eğitimlerini uzaktan vermeye başlamıştır. İstanbul Üniversitesi'nin Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi'nin alt yapı ve deneyimlerinin desteği, Bilgi İşlem Birimi'nin senkronizasyonu ile birlikte Dış Hekimliği Fakültesi'nde uzaktan eğitime hızlı bir geçiş yapılmıştır. **Senkron, asenkron, yüzyüze ders** terminolojisi eğitimde yerini almıştır. Her sınıfa ait erişim alanlarına derslerle ilgili makaleler, kaynaklar, sunumlar yüklenerek eğitim materyalleri zenginleştirilmeye çalışılmıştır. Ancak pratik uygulamaların uzaktan yapılabilmesi, becerinin kazandırılabilmesi söz konusu değildir. Yardımcı uygulamalar olabilmesi için kayıt ve canlı yayın bağlantısı sağlayan gözlükler alınarak, örnek klinik/preklinik uygulamalar kaydedilerek canlı/kayıt öğrencilere iletilmiştir. İstanbul

Üniversitesi'nde, YÖK'ün 06.03.2020 de aldığı karar ile öğretim üyeleri ve personelin seyahat hareketliliğine sınırlamalar getirilmiştir. Uzaktan eğitim alt yapısı bulunmayan üniversiteler için alt yapısı bulunan üniversiteler ile iş birlikleri sağlanmaya çalışılmıştır.

İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesinde klinik uygulamalara öğrencilerin dahil olması için, pratik uygulamalar öncesinde staj gruplarına enfeksiyon kontrolü ile ilgili eğitimler verilmiş, öğrencilere kişisel koruyucu ekipmanların (KKE) giyilmesi ve çıkartılması, atılması, değiştirilmesi sürecinde fiilen destek olunmuştur.

Öncelikle lisans öncesi ve sonrası enfeksiyon kontrolü eğitimlerinin tekrar edilmesi, bilgilerin güncellenmesi tavsiye edilmektedir (25).

YÖK, 13.03.2020 tarihinde ülkemizdeki tüm yüksek öğretim kurumlarında 16.03.2020 tarihinden itibaren eğitime üç hafta süre ile ara verildiğini duyurmuştur. YÖK, 23.03.2020 tarihinde; üniversiteler tarafından hazırlanan dijital ders içeriklerinin 'YÖK Dersleri Platformu' başlığı ile üniversite öğrencilerinin açık erişimine sunulduğunu duyurmuştur. Hızla gelişen pandemi şartları nedeni ile öğrencilerden başka şehirlerdeki evlerine dönenlerin, eğitimin sadece uzaktan yapılabildiği için erişim sağlayamayan öğrencilerin mevcudiyeti nedeni ile YÖK 01.04.2021 tarihinde aldığı kararla öğrencilere kayıt dondurma ve erteleme hakkı tanımıştır.

Dış hekimliği pratiği, planlama ve uygulama aşamalarında hem materyal hem de kullanılan cihazlar alanında hızla gelişen teknoloji ile iç içedir. Günümüzde bilgisayar destekli uygulamalar ve yazılımlarına uyum sağlamak ve kullanıp, geliştirebilir yetkinlikte olmanın önem kazanması göz ardı edilmemiş ve İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi'nde 2020-2021 yılı eğitim öğretim döneminde, yapay zeka ve makine öğrenmesi müfredata dahil edilmiştir.

YÖK, 11.04.2020 tarihinde aldığı kararda, "...kalan uygulama süresinin az olması dikkate alınarak; Dış Hekimliği ve Eczacılık programlarından mezun aşamasında olan öğrencilerin, 2019-2020 eğitim ve öğretim yılı bahar dönemiyle sınırlı kalmak kaydıyla, staj/uygulama eğitimlerini; Dış Hekimliği ile Eczacılık programlarında yaz dönemi de dahil uygun zamanda sağlık birimlerinde ve serbest eczanelerde koruyucu önlemler alınarak yapabilecekleri" şeklinde bildirmiştir.

İ.Ü. Dış Hekimliği Fakültesi'nde öncelikle klinikler pandemi şartlarına göre yeniden düzenlenerek protokoller oluşturulmuş, öğrencilere bilgilendirme eğitimi verilmiş, tüm koruyucu ekipmanlar fakülte tarafından temin edilmiş, normal şartlarda öğrencilerin sahip olması gereken el aleti ve araçlar tamamen fakülte tarafından sağlanmış, bilgilendirme posterleri hazırlanmış, koruyucu ekipmanların giyimi ve davranış eğitimleri verilmiş, onam/bilgilendirme formları oluşturulmuş ve belirlenen minimum sayılarla gruplar oluşturularak son sınıf öğrencileri eğitime alınmıştır. Mezuniyete kalan süreçte dört uygulama grubundan oluşan öğrenciler sadece ilgili tek uygulama grubunu

içeren disiplinlerde sınırlı uygulamalar yapabilmıştır. Öğrenciler pandemi ile ilgili eğitimi ayrıca pandemi şartlarında uygulamaları olarak tecrübe etmişlerdir.

27.05.2020 tarihinde YÖK, üniversitelerde dijital ortamda gerçekleştirilebilecek sınavların temel ilkelerini yayınlamıştır. İ.Ü. Dış Hekimliği Fakültesinde, AUZEF in verdiği eğitim ve teknik alt yapı desteği ile tüm sınavlar klasik, çoktan seçmeli, proje, ödev olarak sorunsuz olarak gerçekleştirilebilmiştir. Sınav süreçlerinde kopya olasılığına karşı bazı fakülteler kamera uygulaması yapmış ancak hızlı gelişen pandemi şartlarına bağlı olarak öğrencilerin farklı eğitim çeşitleri ile karşı karşıya kalması, ağırlıklı olarak fakülte şartlarından uzak kalmaları, iletişimin sadece elektronik veya mobil telefonlar ile olabilmesi gibi şartların da olumsuz etkisi ile büyük tepki göstermelerine yol açmıştır. Her ne kadar elimizde somut veri bulunmasa da gelişen teknolojik imkanların çevrimiçi sınavlarda kopya çekmeye imkan vermesinin, öğrenciler arasında değerlendirme sürecinin objektif yapılmasına gölge düşüreceği düşünülmektedir. Çalışan ve çalışmayan öğrenci arasındaki ayrımın yapılamamasının bir sonucu olarak eğitim kalitesinin düşebileceği gözardı edilmemelidir.

Pandemi, öğrencilerin mezuniyet törenlerini de olumsuz etkilemiştir. İ.Ü. Dış Hekimliği Fakültesi'nde ortalama 200 mezun olacak öğrenci için pandemi şartlarına uygun mezuniyet töreni de düzenlenmiştir. Üniversitenin Beyazıt kampüsünde bahçe alanı hem öğrenciler hem de öğretim üyeleri için uygun mesafelerde yerleşim planı ve sunum platformu oluşturulmuş, maalesef çocuklarının mezuniyetlerini görmek isteyen ebeveynlerin alınamadığı ancak bu eksikliğin canlı yayınla giderildiği, diplomaların mezun öğrenciye klasik takdiminin geleneksel olmadığı mesafe ile uzatıldığı, ancak öğrencilerin her şeye rağmen mezuniyet coşkusuyla yaşayabildikleri bir mezuniyet töreni gerçekleştirilmiştir.

Pandemi şartları eğitim ve iletişimde hızla dijitalleşmeye yol açmış, yeni teknoloji ve uygulamaları öğrenmeyi gerektirmiştir. Süreç içinde gerek öğrencilerle gerek öğretim üyeleriyle dijital ortamda aktif olarak yapılan toplantılarla iletişim sağlanmıştır. Doğal olarak mesai saatleri dijital ortamda akşam saatlerini de kapsamaya başlamıştır.

YÖK, 30.07.2020 tarihinde; *Uzaktan Öğretim Uygulamaları, Uygulamalı Eğitimler, Ölçme ve Değerlendirme Uygulamaları, Yabancı Uyruklu Öğrenciler, Toplantılar, Kongreler ve Değişim Programları* başlıkları altında çerçeve kararlar ve önerileri içeren 'Küresel Salgında Yeni Normalleşme Süreci' başlıklı rehberi yayınlamıştır. 13.08.2020 tarihinde ise 2020-2021 Eğitim Öğretim Dönemine Yönelik Açıklamayı duyurmuştur. Salgın sürecinin belirsizliğini koruması nedeni ile tüm dünyada 2020-2021 yılında eğitim öğretime ait kesin açıklamalar yapılamamakta, hibrid, uzaktan eğitim yönünde süresi belli olmayan açıklamalar yapılmıştır. Açıklamada, salgının dinamik bir süreç olması, bölgesel ve yerel seyir farklılıklarının, üniversitelerin farklı imkanlara sahip olmaları gibi nedenlerle üniversitelerin farklı uygulamalar yapmasına fırsat verildiği ifade edilmiştir. Tüm üniversitelerin, eğitim öğretim takvimlerini 1 Ekim 2020 tarihi sonrasında başlayacak şekilde planlamaları istenmiştir. İ.Ü. Dış



Hekimliği Fakültesi, bu kapsamda İ.Ü. Rektörlük ve Senatosunun da onayıyla 4 ve 5. sınıf öğrencilerine klinik uygulama yapma kararı almıştır. Mevcut klinik alanı, çalışacak tüm personel dahil olmak üzere minimal sayıda klinik uygulama grupları ve kontrollü protokoller oluşturularak eğitim programlanmış ve uygulamaya sokulmuştur. Pandemi şartları ile birlikte ünit alan standardizasyonları da değişmiş dolayısıyla mevcut alanda kullanılabilir ünit sayısı düşerken, uygulama gruplarında yer alan öğrenci sayısının düşmesi fakat grup sayısının artması nedeni ile sınırlı süreler ortaya çıkmıştır. Tüm dünyada olduğu gibi, normal şartlarda öğrencilere belirlenen uygulama sayıları da düşürülmek zorunda kalmıştır. Kütüphane dijital arşivi geliştirilerek gerek öğretim üyelerinin gerekse öğrencilerin kaynaklara hızla ulaşımı sağlanmıştır.

Pandeminin bir diğer etkisi ise öğrenci yurtlarına olmuştur. Yurtların sınırlı açık olması veya pandemi riskleri nedeni ile ailesi şehir dışında olup yurtlarda kalan öğrenciler, ortak ev kiralamak gibi çözüm arayışlarına da götürmüştür.

2020-2021 eğitim öğretim döneminde fakültemize yeni gelen öğrencilerin aidiyetini kazanma sevincini kaybetmemeleri, okuyacakları fakülteye entegrasyonlarını sağlayabilmek amacıyla dijital entegrasyon düzenlenmiştir. İdari kadro, anabilim dalları tanıtıldıktan sonra fakültemize gelmelerinden duyduğumuz memnuniyet ifade edilmiş, dereceye girenler tanıtılmış eğitim öğretim yönetmeliği, eğitim öğretim koordinatörlüğü tarafından anlatılmış, kulüpler tek tek kulüp başkanı öğrenciler tarafından tanıtılmış/üyelikleri anlatılmış, spor faaliyetleri hakkında bilgi verilmiş, farklı eğitim imkânları ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Eğitim öğretim yılının başlaması ile birlikte birinci sınıflar dâhil olmak üzere her sınıfı temsil edecek öğrencilerin seçimi sağlanmıştır. Günümüzdeki yaş grubunun eğilim ve özellikleri de değerlendirilerek en aktif iletişimin sağlanabileceği platformlar belirlenerek iletişim grupları oluşturulmuştur.

İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi dijitalleşme ile birlikte süreçte, mezun hekimlere de düzenli olarak Web Tabanlı Sürekli Eğitim Programını başlatmış ve sürdürmektedir. 2020-2021 eğitim öğretim döneminde İstanbul Üniversitesi'nin zoom imkânı sağlaması ile birlikte son sınıf öğrencileri ile müfredat dışı vaka tartışmaları, tüm sınıflara ayrı ayrı yine müfredat dışı mesleki sunumlar, tanıtımlar düzenlenmiştir.

Klinik öncesi uygulamalar, kliniğe hazırlık için temel müfredat oluşturması nedeni ile ayrı bir öneme sahiptir. Bazı öğrenciler elektrikli motor edinerek evlerinde minik laboratuvarlar oluşturmuşlar, öğretim üyeleri ile birlikte birebir zoom dijital platformu üzerinden aktif olarak çalışmışlardır. Elbette süreç içinde her öğrencinin aynı ortamı sağlayamaması farklı şartlara sebep olmuştur.

Pandemi sürecinde gerçekleştirilmeye çalışılan eğitim öğretim uygulamaları etik sorunları da beraberinde getirmiştir. Öğretim üyelerinin bilimsel kaynaklardan faydalanıp, tecrübe ve emeklerini harcayarak, vakalarını kullanarak hazırladıkları dersler dijital ortamda yayılmış ve telif ile ilgili sorunlar doğmuştur. Kullanı-

lan vakaların tümünün internette ulaşılabilir olması başka bir etik sorun yaratmıştır. Vakalarda genellikle hastaların, görüntülerinin eğitimde kullanılmasının onayı alınırken yayın izinleri alınmamaktadır.

Yüz yüze eğitim için büyük özen ve çaba harcanırken öğrenci katılımlarının gittikçe düşmesi, katılan öğrencilerin kameralarını açmayıp ekranda kara kutular olarak yer almaları öğretim üyelerinin de motivasyonunun düşmesine neden olmuştur. Öğrencilerin ders video kayıtlarının istedikleri bir saatte izlemeyi isteme eğilimleri, çarpanlı hızlarda seyretmeleri öğrenmekten çok sınava yönelik ezbere yönlendirmiştir. PUKÖ döngüsünde etkin önlemlerin alınabilmesi ise pandeminin yaratmış olduğu olumsuz psikolojik etkiler nedeni ile zorlaşmaktadır.

Pandemi döneminde dijital teknolojilerin eğitime verdiği desteğin kütüphane ayağı da ihmal edilmemelidir. Öğrencilerin ulaşabileceği sitelerin ve dijital kaynakların artırılması önemlidir. Doğrudan klinikte veya laboratuvar ortamında gerçekleştirilen araştırmalar, kaynakların verimli kullanılması, sosyal mesafenin korunması amacıyla durdurulmalı, online erişimli kaynak bazlı çalışmalara yönelmelidir. Mutlaka sahada çalışarak sürdürülecek araştırmalarda enfeksiyon kontrol kurallarına sıkı sıkıya sadık kalınmalıdır.

#### **Pandemi Döneminde Diş Hekimliği Eğitimi ve Etik**

Bugüne kadar toplum ağız diş sağlığı derslerinde hep dişlerin ve ağız sağlığının korunması hedeflenmiştir. Diş hekimlerinin olağanüstü hallerde sağlık takımının bir üyesi olabileceği, katkı sunabileceği anlaşılmıştır. Bu gerçek, toplum ağız diş sağlığı dersinin müfredatının, öğrenim hedeflerinin güncellenmesini gerektirmiştir. Halk sağlığı derslerinde öğrencilerin gönüllü çalışmasının ve toplumun farklı gelir seviyesinden, farklı kültürel, geleneksel yapıardan gelen hastalar ile etkili iletişim kurmayı ve kendini, mesleğinin varoluş nedenini anlaması sağlanmalıdır. Pandeminin ilk günlerinde diş hekimliği işlemlerinin durdurulması, hastaların enfekte olmaktan korkması, toplu taşıtlara binmeleri sınırlandırıldığı için tedavi merkezlerine ulaşamamaları gibi nedenlerle hastalar düzenli kontrollerini yaptıramamış ve ağız sağlıkları olumsuz etkilenmiştir. Bu gibi zorlu dönemlerde dijital sağlık hizmetlerinin kullanılmasına ağırlık verilmeli, hastalar telefon üzerinden görüntülü görüşmeler ile yönlendirilmeli, bilgilendirilmelidir. Tüm öğrenciler sadece bu pandemi döneminde değil, ileride karşılaşılabilecek muhtemel pandemi, doğal afet gibi felaket günlerine hazır olmaları amacıyla orofarengeal, nazofarengeal sürüntü ve tükürük örneklerini yöntemine uygun almayı öğrenmeli, çapraz enfeksiyonların önüne geçilmesine katkı sunabilmelidir. Disiplinler arası ve kurum dışı rotasyonlar kurgulanmalıdır. Tele diş hekimliği dersleri ile hastalarla uzaktan iletişim kurup triaj yapma, meslektaşları ile konsültasyon yapma, tanı koyma, tavsiyelerde bulunma, hastayı takip etme yetkinliği kazandırılmalıdır. Tele diş hekimliği uygulamaları özellikle oral kanserlerin erken tanısında, patoloji çalışmalarında önemli katkı sunmaktadır. Gelişen teknoloji ile tele diş hekimliği üzerinden akıllı telefonlara ilave edilen programlar sayesinde tele-mikroskoplar oluşturulmuş, tele-sitoloji yapılabilir hale gelmiştir (6, 12, 27).

Pandemi döneminde, diş hekimliği eğitiminde video konsültasyon kliniklerinin daha fazla kullanımı, klinik simülasyon eğitimi,



yetkinlik odaklı ve çevrimiçi online eğitim ve öğretim yöntemleri ağırlık kazanmıştır (28, 29).

### **Covid-19 Pandemi Sürecinde Diş Hekimliği Eğitimi ile İlgili Tavsiyeler**

COVID-19 pandemisinin yönetilmesinde, biyomedikal yaklaşım yalnız başına yeterli değildir. Biyopsikosozyal yaklaşım çerçevesinde, toplum sağlığına yönelik eylemler planlanırken sektörler arası işbirliği, çalışma esnekliği, kapasitesi, sosyal adalet, eşitlik ve insan hakları dikkate alınmalıdır. Geleceğin halk sağlığı iş gücü olacak hekim adaylarının bu konularda etik bir yaklaşımla bilgi ve kritik becerilere sahip olması gerekmektedir. Eğitimciler ve okul yöneticileri tarafından halk sağlığı eğitiminin özünü oluşturacak bu konular dikkate alınmalı ve eğitimler ve kurslar vasıtası ile öğrencilerin toplum sağlığına yönelik uygulamalarındaki bilgi düzeyi, yetkinlik ve becerileri geliştirilmelidir (30).

Diş hekimliği erişimi sınırlı olduğu pandemi döneminde diş hekimliği öğrencilerinin ağız hijyeninin öğretilmesi, doğru bilgilerin topluma iletilmesi ve sağlıklı davranış değişiminin sağlanması için modern iletişim tekniklerini kullanarak mevcut halk sağlığı kampanyalarına katılması ve farklı ortamlarda farklı yaş gruplarına ulaşabilmesi toplumun ağız sağlığı ve genel iyilik halinde fark yaratacağı (31).

Pandemi döneminde diş hekimliği birlikleri, organizasyonları ve diş hekimliği fakülteleri dijital diş hekimliği uygulamaları ile hastaların ve çocukların ağız sağlığını korumak ve geliştirmek için faaliyetlerde bulunmalıdır (32).

Diş hekimliği fakültelerindeki müfredat, pandemi ve afet yardımı ile ilgili yeterlikleri içerecek şekilde genişletilmelidir. Müfredat belirleyiciler, bunlara ek olarak pandemi koşullarında diş hekimliği uygulamaları konusunda da içeriği zenginleştirmelidirler. Gönüllü tıbbi çalışma ve toplum katlımlı programları toplum diş hekimliği müfredatının bir parçası haline getirilerek diş hekimliği adaylarının pandemi döneminde toplumun farklı kesimlerini sosyal ve kültürel açıdan tanıması, ihtiyaçlarını tespit etmesi, klinik becerilerini toplum uygulamaları ile birleştirmesi, ekip çalışması, iletişim ve liderlik becerilerini geliştirmesi, diş hekimliği hizmeti ile ilgili sosyal ve etik konuları öğrenmesi için imkân sağlayacaktır (25).

Pandemi döneminde, yaşlılar başta olmak üzere toplumda dezavantajlı gruplara yönelik yürütülecek ağız diş sağlığını geliştirme programlarında başarı elde edebilmek için öğrencilerin bu grupların ağız sağlığı ihtiyaçlarını bilmesi; toplumun farklı kesimlerinde davranış değişikliği oluşturarak hastalıklardan korunmayı sağlayabilmesi için ise onların iletişim ve multisektörel çalışmalar yapma beceri ve yetkinliklerinin artırılması gereklidir (33).

COVID-19 salgını, diş hekimleri ve toplum için önemli bir risk oluşturmaktadır. COVID-19 salgınının ekonomik ve psikolojik yönü de salgının bu benzeri görülmemiş ve stresli zamanlarda nüfusun geniş kesimlerinin ruh sağlığına zarar verdiği için özel dikkat gerektirmektedir. COVID-19 salgınının dünya çapında diş hekimliği mesleği üzerinde önemli bir etkisi olmasına rağmen, incelememiz yeni normu benimsemek için birçok muayenehane yönetimi yaklaşımını vurgulamaktadır. Diş hekimlerinin bilgiye

dayalı kararlar vermesine ve mesleği hem hasta hem de diş hekimliği profesyonelleri için güvenli hale getirmesine yardımcı olmak için kanıta dayalı güvenlik uygulamalarını ve çok sektörlü iş birliğini vurgulayan daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (34).

Gerçek yaşam bize artık yeni bir dünyaya kapının açıldığını göstermiştir. Yeni normallere geçilmekle birlikte pandeminin sönmediği bu dönemde artık eskiden sürdürdüğümüz geleneksel diş hekimliği eğitim programı yeterli olmayacak, tek başına dijital teknoloji ihtiyacı karşılayamayacaktır. Karma modeller ve ortaya çıkan, çıkması muhtemel ihtiyaçlara yönelik karma programların geliştirilmesi gerekmektedir.

Eğitim kurumları, topluma, öğrencilerine ve ailelerine karşı söz verdikleri yetkinlikte mezun verme sorumluluğundadırlar. Bu konunun güvencesi hakkaniyetli ölçme değerlendirme yöntemlerinin kullanılmasıdır. Uzaktan eğitimde amacına ulaşan ölçme değerlendirmenin yapılabilmesi için sınav yöntemlerinin çeşitlendirilmesi, teknolojik alt yapının geliştirilmesi, sınavları kurgulayan hocalara ve kullanıcılara eğitimler verilmesi gerekmektedir. Uzaktan eğitimin bir parçası olarak yapılan online sınavların güvenliğinin sağlanması, teknik olanaklarla güvenliği artırılmış sınav ortamının oluşturulması, ders devamlarının artırılması, kontrolü ve ekran karartmalarının önlenmesine yönelik düzenlemelere ve çalışmalara ihtiyaç vardır. Pandemiye uzaktan eğitimin getirdiği dezavantajların önüne geçmek için bazı ülkelerde uygulanan mezuniyet sonrası yetkinlik sınavı bizim ülkemizde de uygulanabilirliği tartışılmalıdır.

### **SONUÇ**

Olası salgınlara, doğal afetlere her zaman hazırlıklı olunması amacıyla müfredat güncellenmeli, enfeksiyon kontrolü, toplum ağız diş sağlığı, tele-diş hekimliği dersleri yeniden kurgulanmalıdır. Öğrencilere interdisipliner çalışma alışkanlığı sağlanması ve toplumu, kendini tanıması amacıyla kurum dışı, interdisipliner stajlar konmalıdır. Dijital teknolojinin eğitime katkısı yadsınamaz bir gerçektir. Fakat yüksek maliyet, taşınamaz altyapı ve internet bağımlılığı, eğiten ve eğitilenlerin kullanıcı eğitimlerine ihtiyaç duyması gibi olumsuzluklarının giderilmesi yönünde çözüm üretilmesi gerekecektir. İlerleyen zamanda pandemi günlerinde verilen eğitime yönelik yapılacak retrospektif analizler yeniden yapılanma sürecinde önemli rehber olacaktır.

---

**Hakem Değerlendirmesi:** Diş bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım: Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.; Veri Toplama- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.; Yazı Taslağı- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

---

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- Ö.D.O., S.İ.,

G.A.,K.P.,M.M.A.; Data Acquisition- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.; Data Analysis/Interpretation- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.; Drafting Manuscript- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.; Critical Revision of Manuscript- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.; Final Approval and Accountability- Ö.D.O., S.İ., G.A.,K.P.,M.M.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

#### KAYNAKLAR

1. Quin B, Field J, Gorter R, Akota I, Manzanares MC, Paganelli C et al. COVID-19: The immediate response of european academic dental institutions and future implications for dental education. *Eur J Dent Educ* 2020;24:811-4.
2. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. (Cited 10 May 2021) Available from: URL:-<https://www.who.int/directorgeneral/speeches/detail/who-director-generals-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Barabari P, Moharamzadeh K. Novel Coronavirus (COVID-19) and Dentistry—A Comprehensive Review of Literature. *Dent J* 2020;8(2):53.
4. Salas J, Zafra M. An analysis of three COVID-19 outbreaks: How they happened and how they can be avoided. 2020. (Cited 5 May 2021) Available from: URL: [https://english.elpais.com/spanish\\_news/2020-06-17/an-analysis-of-threecovid-19-outbreaks-how-they-happened-and-howthey-can-be-avoided.html](https://english.elpais.com/spanish_news/2020-06-17/an-analysis-of-threecovid-19-outbreaks-how-they-happened-and-howthey-can-be-avoided.html).
5. T Liang. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020. (Cited 1 May 2021) Available from URL: <https://covid-19.conacyt.mx/jspui/handle/1000/25>.
6. David T Wu, Kevin Y Wu, Thomas T Nguyen, Simon D. Tran. The impact of COVID-19 on dental education in North America—Where do we go next? *Eur J Dent Educ* 2020;24(4):825-27.
7. Hung M, Licari FW, Hon ES, Lauren E, Su S, Birmingham WC et al. In an era of uncertainty: Impact of COVID-19 on dental education. *J Dent Educ* 2021;85:148-56.
8. Desai BK. Clinical implications of the COVID-19 pandemic on dental education. *J Dent Educ* 2020;84(5): 512.
9. Deery C. The COVID-19 pandemic: implications for dental education. *Evid Based Dent* 2020;21(2):46-47.
10. Dedeilia A, Sotiropoulos MG, Hanrahan JG, Janga D, Dedeilias P, Sideris M. Medical and Surgical Education Challenges and Innovations in the COVID-19 Era: A Systematic Review. *In Vivo* 2020;34(3 Suppl):1603-11.
11. Sukhbir SS, Sahoo NK. Pandemic proofing dental education. *Med J Armed Forces India* 2020;77(Suppl 1):S31-S36.
12. Machado RA, Bonan PRF, Perez DEC, Martelli H. COVID-19 pandemic and the impact on dental education: discussing current and future perspectives. *Braz Oral Res* 2020;34:e083.
13. Haroon Z, Azad AA, Sharif M, Aslam A, Arshad K et al. COVID-19 Era: Challenges and solutions in dental education. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020;30(10):129-131.
14. Schlenz MA, Schmidt A, Wöstmann B, Krämer N, Schulz-Weidner N. Students' and lecturers' perspective on the implementation of online learning in dental education due to SARS-CoV-2 (COVID-19): a cross-sectional study. *BMC Medical Education* 2020; 20:354.
15. Nasseripour M, Turner J, Rajadurai S, San Diego J, Quinn B , Bartlett A et al. COVID 19 and dental education: Transitioning from a well-established synchronous format and face to face teaching to an asynchronous format of dental clinical teaching and learning. *J Med Educ Curric Dev* 2021;8:1-3.
16. Aggarwal G, Aggarwal S, Robles J, Depasquale JR, Auseon A. Medical education focus in published articles related to COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(14):7905-07.
17. Van Doren EJ, Lee JE, Breitman LS, Chutinan S, Ohyama H. Students' perceptions on dental education in the wake of the COVID-19 pandemic. *J Dent Educ* 2020;85(Issue S1):1187-89.
18. Iwanaga J, Loukas M, Dumont AS, Tubbs RS. A review of anatomy education during and after the COVID-19 pandemic: Revisiting traditional and modern methods to achieve future innovation. *Clin Anat* 2021;34(1):108-14.
19. Chang TY, Hong G, Paganelli C, Phantumvanit P, Chang WJ, Shieh YS et al. Innovation of dental education during COVID-19 pandemic. *JDS* 2021;16(1):15-20.
20. Akinkugbe AA, Garcia DT, Smith CS, Brickhouse TH, Mosavel M. A descriptive pilot study of the immediate impacts of COVID-19 on dental and dental hygiene students' readiness and wellness. *J Dent Educ* 2021;85(3):401-10.
21. Iyer P, Aziz K, Ojcius DM. Impact of COVID-19 on dental education in the United States. *J Dent Educ* 2020;84(6):718-22.
22. Donn J, Scott JA, Binnie V, Bell A. A pilot of a Virtual Objective Structured Clinical Examination in dental education. A response to COVID-19. *Eur J Dent Educ* 2020;25(3):488-94.
23. Wicht MJ, Höfer K, Derman SHM, Noack MJ, Barbe AG. Retrospective investigation of organization and examination results of the state examination in restorative dentistry, endodontology and periodontology under simulated conditions in times of Covid-19 compared to standard conditions when treating patients. *GMS J Med Educ* 2020;37(7):Doc87.
24. Khalaf K, El-Kishawi M, Moufti MA, Al Kawas S. Introducing a comprehensive high-stake online exam to final-year dental students during the COVID-19 pandemic and evaluation of its effectiveness. *Med Educ Online* 2020;25(1):1826861.
25. Seneviratne CJ, Lau MWJ, Goh BT. The Role of Dentists in COVID-19 Is Beyond Dentistry: Voluntary Medical Engagements and Future Preparedness. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7:566.
26. Gurgel BCV, Borges SB, Borges REA, Calderon PDS. COVID-19: Perspectives for the management of dental care and education. *J Appl Oral Sci* 2020;28:e20200358.
27. Ghai S. Teledentistry during COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):337-9.
28. Coulthard P, Thomson P, Dave M, Coulthard FP, Seoudi N, Hill M. The COVID-19 pandemic and dentistry: the clinical, legal and economic consequences- part 2: consequences of withholding dental care. *Br Dent J* 2020;229(12):801-5.
29. Kramer KJ. The COVID-19 Pandemic and Its Impact on Dentistry. *Anesth Prog* 2020; 67(2):65-6.

30. Ghaffar A, Rashid SF, Wanyenze RK, et al. Public health education post-COVID-19: a proposal for critical revisions. *BMJ Global Health* 2021;6(4):e005669.
31. Liu C, Onudiwe F. The 'new normal' in oral health promotion. *Br Dent J* 2020;229(10):641-2.
32. FDI. COVID-19: FDI members distributed PPE for dental teams on World Oral Health Day. (Cited 5 May 2021) Available from: URL: <https://www.fdiworlddental.org/covid-19-fdi-members-distributed-ppe-dental-teams-world-oral-health-day>.
33. León S, Giacaman RA. COVID-19 and Inequities in Oral Health Care for Older People: An Opportunity for Emerging Paradigms. *JDR Clinical & Translational Research* 2020;5(4):290-2.
34. Mahdi SS, Ahmed Z, Allana R, Peretti A, Amenta F, Nadeem Bijle M, Seow LL, Daood U. Pivoting Dental Practice Management during the COVID-19 Pandemic-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)* 2020;56(12):644.

# YENİ KORONAVİRÜS (COVID-19) SALGINIYLA MÜCADELEDE MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ÇALIŞMALARI

## MOLECULAR BIOLOGY AND GENETIC STUDIES IN COMBATING THE NEW CORONAVIRUS (COVID-19) OUTBREAK

Pervin Elvan TOKGÜN<sup>1</sup> , Sude DEDEOĞLU<sup>2</sup> , Ayşe Gaye TOMATIR<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Denizli, Türkiye

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ORCID ID: P.E.T. 0000-0001-9025-4140; S.D. 0000-0002-6684-2599; A.G.T. 0000-0001-9251-9632

**Atıf/Citation:** Tokgun PE, Dedeoglu S, Tomatir AG. Yeni koronavirüs (covid-19) salgınıyla mücadelede moleküler biyoloji ve genetik çalışmaları. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):41-49. <https://doi.org/10.26650/JARHS2022-946582>

### ÖZ

İnsandan insana bulaşan ve Ağır Akut Solunum Yetmezliği Sendromuna (SARS) neden olan yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. Damlacıklar yoluyla insandan insana bulaşan koronavirüsün kesin tanısı PZR tabanlı testler ile verilmektedir. COVID-19 pandemisinin devam etmesi SARS-CoV-2 'ye karşı etkili bir aşı geliştirmenin gerekliliği ortaya çıkmıştır. COVID-19'a karşı geliştirilen aşilar inaktive edilmiş / canlı virüs aşiları, rekombinant protein aşiları / vektörlü aşilar ve RNA/ DNA aşiları olarak sınıflandırılabilir. Bu derlemede SARS-CoV-2 virüsünün moleküler yapısı ve genetik özellikleri, laboratuvar teşhis metotları, potansiyel terapötik ilaçlar ve aşı çalışmaları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-COV-2, Moleküler genetik yöntemler, COVID-19 tedavisi, Aşı çalışmaları

### ABSTRACT

The new type of coronavirus (SARS-CoV-2), which is transmitted from person to person and causes Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (SARS), emerged in Wuhan, China in December 2019. The definitive diagnosis of the coronavirus, which is transmitted from person to person through droplets, is given through PCR-based tests. The continuation of the COVID-19 pandemic has made it necessary to develop an effective vaccine against SARS-CoV-2. Vaccines developed against COVID-19 can be classified as inactivated/live virus vaccines, recombinant protein vaccines/ vectored vaccines or RNA/DNA vaccines. This review aims to give information about the molecular structure and genetic features of SARS-CoV-2 virus, laboratory diagnostic methods, potential therapeutic drugs and vaccine studies.

**Keywords:** SARS-COV-2, Molecular genetics methods, COVID-19 treatment, Vaccine strategies

### GİRİŞ

İnsandan insana bulaşan ve Ağır Akut Solunum Yetmezliği Sendromuna (SARS) neden olan yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. SARS-CoV, MERS-CoV ve COVID-19 için birincil rezervuar yarasalar denilse de SARS-CoV Çin'deki Misk kedilerinden, MERS-CoV'nin, Orta Doğu'daki develerden, COVID-19'un ise pangolinlerden bulaşmış olabileceği ihtimali çıkmıştır. SARS-CoV-2 virüsü 2002 yılında ortaya çıkan SARS-CoV ile ~%79,5, %96 oranında yarasa *koronavirüs* (BatCoV) RaTG13 ve 2012'de ortaya çıkan MERS-CoV ile yaklaşık %51,8 genomik benzerlik görülmüştür

(1). Salgına neden olan bu üç virüs insanlarda enfeksiyona neden olan Beta koronavirüs cinsine aittir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), koronavirüsün reseptörüdür ve virüsün insan hücrelerine girişi bu reseptör ile gerçekleşir. Virüsün insandan insana damlacıklar yoluyla yayıldığı, doğrudan temas ve dışkı-ağız yolu gibi diğer olası bulaşma yolları ile bulaştığı görülmüştür. COVID-19 semptomu gözlenen olası vakaların pozitiflik durumunun analizi için solunum yolu numunelerinden kantitatif RT-PZR tabanlı analizler önerilmiştir (2). Tüm dünyada uygun tedavi seçenekleri arayışına girilmiştir ve virüsün yayılmasını önlemek için güvenilir ve hızlı tanı testleri oluşturulmuştur. Bu derleme ile SARS-CoV-2 virüsünün moleküler yapısı ve genetik

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Pervin Elvan TOKGÜN E-mail: [parslan@pau.edu.tr](mailto:parslan@pau.edu.tr)

**Başvuru/Submitted:** 01.06.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 11.08.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 27.08.2021 •

**Kabul/Accepted:** 02.09.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 20.01.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License





16) dönüştürülür ve nsp'ler çift zarlı kesecikleri ile replikasyon ve transkripsiyon kompleksini oluştururlar. Yeni oluşturulan bu yapısal proteinler ve genomik RNA endoplazmik retikulum, Golgi ara kompartmanında (ERGIC) bir araya gelerek yeni virionlar oluşur ve ekzozomları kullanarak hücre dışına çıkarlar (1).

#### 1.4. COVID-19'un Genomik Varyasyonları

Hastalardan elde edilen suşlara ait verilerin %99,98 benzer olduğu ve çok fazla varyasyon olmadığını göstermektedir. SARS-CoV-2 ile ilişkili 103 genoma ait analizler sonucunda iki ana L ve S tipi belirlenmiş olup bunlardan L tipinin daha agresif ve daha hızlı yayıldığı, S tipinin ise aksine daha hafif olduğu bildirilmiştir. Ancak Koronavirüsün bir RNA virüsü olmasından dolayı kolay mutasyonel değişikliğe açık olduğu göz önüne alınmalıdır (13).

## 2.COVID-19 TANI TESTLERİ

Salgına neden olan COVID-19 virüsünün daha fazla yayılmasını önlemek ve vakalardaki mutasyon durumunu tanımlayabilmek için hassas ve spesifik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde viral hastalıkların tanısında serolojik ve moleküler testler kullanılmaktadır. Fakat sonuçların güvenilirliği için serolojik yanıtın ve hastalığın evresinin göz önünde bulundurulması ve ona uygun testler yapılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra numune alınımı sırasında kişisel koruyucu ekipmanların (N95 maske, gözlük, yüz koruyucu) kullanılması ve uygulamayı yapacak kişinin daha önceden koruyucu ekipman kullanımı, numune alınımı, numunenin uygun koşullarda saklanması gibi konularda uzman kişilerden eğitim alması önem arz etmektedir.

Tanı testlerini gerçekleştirebilmek için numune alımı aşamasında virüs ile enfekte kişiden öncelikle orofaringeal sürüntü alınması sonrasında sonrasında ise aynı swab kullanılarak nazofaringeal sürüntü alınması akabinde ise bu örneklerin aynı viral besi taşıma yerine konulması gerekmektedir. Numune alınımında kullanılacak ekipmanın doğru seçimi de oldukça önemlidir. Kalsiyum aljinat, ahşap veya pamuk içeren çubuklar polimeraz zincir reaksiyonunu (PZR) inhibe edebileceğinden dolayı bunlar yerine alüminyum ve plastik olanları tercih edilmektedir. Daha ağır solunum yolu hastalığı olan bireylerde balgam, endotrakeal aspirat örnekleri ve bronkoalveolar lavaj örnekleri de kullanılabilir. Ancak bu durumda bulaş riski artmaktadır. Viral RNA, hasta örneklerinden Nükleik Asit Pürifikasyon kitleri kullanılarak, hücre kültürü üst fazlarından ise viral RNA mini kiti ile izole edilebilir ve elde edilen viral RNA'lar -80°C'de saklanabilir (4, 9).

COVID-19 tanısında kullanılan testleri moleküler testler, serolojik testler ve radyografik testler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu metodların karşılaştırmaları Tablo 1'de maddeler halinde ayrıntılı şekilde verilmiştir.

### 2.1.Moleküler Testler

COVID-19 tanısında temeli rutin PZR tabanlı metodlar ve viral genomun tespitine yönelik yeni nesil dizileme metodları oluşturmaktadır.

#### 2.1.1.Konvansiyonel PZR

Viral RNA örneklerinde COVID-19 mutasyonunun saptanma-

sında PZR rutin ve güvenilir haline gelen bir tekniktir. Virüsün nükleik asit amplifikasyonu ile moleküler tanı olası hale gelmektedir. Koronavirüslerin saptanması için PZR' den sonra jel elektroforezi ve dizileme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler hem zamanlama hem de yüksek maliyetli olmaları nedeniyle dezavantaj oluşturmaktadır. Sekans verilerinin zenginleştirilmesiyle tasarlanan ve güncellenen spesifik problemler ve primerler nükleik asit amplifikasyon testini (NAAT) ideal bir tanı modu haline getirir. Bu testler, Gerçek Zamanlı Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (rRT-PZR), izotermal amplifikasyon yöntemleri ve CRISPR-Cas tabanlı tespit sistemleri ile tamamlayıcı olmaktadır (14).

#### 2.1.2. Gerçek Zamanlı Kantitatif Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Viral RNA ilk başta, viral RNA genom dizileri için spesifik olan uygun primerler kullanılarak RNA'ya bağımlı DNA polimeraz (RdDp) kullanılarak kısa cDNA'ya çevrilir ve floresan boyalar kullanılarak gerçek zamanlı amplifikasyon gerçekleştirilir. SARS-CoV-2 tespiti için, PZR amplifikasyonu için nükleokapsid (N), zarf (E), spike (S) genleri, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRP), ORF1ab veya ORF8 bölgeleri hedef olarak kullanılmaktadır, nazofaringeal ve solunum yolu örnekleriyle Gerçek Zamanlı PZR, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kalitatif tespiti için altın standart olarak kabul edilmektedir (15). Bazı çalışmalar SARS-CoV-2 viral nükleik asidin balgam, nazofaringeal sürüntü, bronşiyal aspiratlar, bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL), kan, anal sürüntü ve idrar gibi numunelerde tespit edilebileceğini ileri sürmektedir (16). COVID-19 için rRT-PZR testi birkaç saat içinde sonuç vermesi, konvansiyonel PZR'de olduğu gibi jel elektroforez işlemine ihtiyaç duymaması, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Viral RNA testlerinin doğruluğu viral yükün miktarına, hastalık evresine ve virüsün çoğalma derecesine göre değişmektedir (4).

**Tablo 1:** COVID-19 Test Karşılaştırmaları

	Moleküler	Antijen	Antikor
Bilinen diğer adı	PZR,NAAT,YND	Hızlı	Serolojik
Numune	Nazofaringeal	Nazofaringeal	Kan
Ne test edilir?	Viral genetik materyal (RNA)	Viral proteinler	Enfeksiyona cevap olarak geliştirilen antikorlar
Test neden yapılır?	Aktif koronavirüs varlığının kesin tayini	aktif viral enfeksiyon tayini	Önceden koronavirüs geçirip/geçirilmediğinin tayini
Sonuçların kesinliği	"Altın standart" yöntem. Tekrar gerektirmez (%95 hassasiyet)	Pozitif sonuçlar doğrudur. Negatif sonuçlar için moleküler test önerilebilir	Hassasiyeti ve özgüllüğü teste göre değişkenlik gösterebilir
Süre	Birkaç gün	15-30 dakika	Aynı gün ya da 1-3 gün

### 2.1.3. İzotermal Amplifikasyon Teknolojileri

İzotermal amplifikasyon yöntemleri, sofistike termal döngüsel ekipman, maliyetli reaktiflere gereksinimin ortadan kalkmasına ve gerçek zamanlı PZR'dan daha kısa sürede sonuç verilmesine olanak sağlamaktadır (14).

#### 2.1.3.1 Döngü Aracılı İzotermal Amplifikasyon (LAMP)

Bu yöntem bulaşıcı hastalıkların tanısında kullanılan, hızlı ve ekonomik yöntemlerden biridir. Revers transkripsiyon Döngü aracılı izotermal amplifikasyon (RT-LAMP) 4-8 primer ile 60–65°C'lik sabit sıcaklıkta DNA polimeraz zincir yer değiştirme aktivitesini kullanarak DNA'yı 13–20 dakikada amplifiye edebilen hızlı nükleik asit amplifikasyon metodudur. LAMP yönteminin SARS-CoV-2 virüsünün 10 kopyasına eşdeğer sentezlenmiş RNA'yı saptayabildiğini ve klinik duyarlılığının kantitatif eş zamanlı PZR ile %97,6 oranında uyumlu olduğunu gösterilmiştir (17).

#### 2.1.3.2.Rekombinaz Polimeraz Amplifikasyonu (RPA)

COVID-19 tespiti için Hızlı İzotermal Nükleik Asit Tespiti (FIND) olarak da adlandırılan rekombinaz polimeraz amplifikasyonuna (RPA) dayalı bir teşhis testi geliştirilmiştir. Rekombinaz polimeraz amplifikasyonu (RPA), patojenlerin tespitinde yaygın olarak kullanılan, 15-20 dakika içinde sonuç verebilen, bir yöntemdir ve reaksiyonlar düşük sabit sıcaklıklarda (37-42°C) gerçekleştirilebilmektedir (18).

RPA'nın LAMP yönteminden farkı, nükleik asitleri 37°C ya da daha düşük sıcaklıklarda hızlı bir şekilde çoğaltabilmesi ve rekombinaz proteinlerini kullanmasıdır (14).

#### 2.1.3.3. Yuvarlanan Daire Amplifikasyonu (RCA)

Yuvarlanan daire amplifikasyonu (RCA), hedef aracılı bir asma kilit probu (PLP) ve phi 29 , Bst DNA polimeraz ları kullanan başka bir verimli izotermal DNA amplifikasyon tanı yöntemidir. Bu yöntem, 90 dakika içinde her daire için amplifikasyon sinyallerini 10<sup>9</sup> kat artırmaktadır. Femtomolar seviyedeki ultra yüksek hassasiyeti ve tek bazlı varyantları bile ayırt eden özgülüğü, onu dikkat çekici bir moleküler tanı aracı haline getirmektedir (19).

#### 2.1.3.4. Diğer İzotermal Amplifikasyon Yöntemleri

Diğer mevcut izotermal amplifikasyon teknikleri arasında nükleik asit sekansı bazlı amplifikasyon (NASBA), transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA), çoklu sarmal yer değiştirme amplifikasyonu (SDA), izotermal helikaza bağlı amplifikasyon (HDA) bulunur ve tamamı nükleik asit tespiti için kullanılabilir. Kullanımları kolaydır, ısı bloğu veya su banyosu gerektirir ve sabit sıcaklık sağlar (20). SARS-CoV-2 saptaması için, 41 ° C'de Nükleik Asit Dizisine Dayalı Amplifikasyon (NASBA) ve Yeni Nesil Dizileme teknolojileri olmak üzere iki aşamalı test yaklaşımı önerilmiştir ve INSIGHT (Isothermal NASBA-Sequencing based HIGH-throughput Test) olarak adlandırılmıştır (21).

#### 2.1.4. CRISPR-Cas testleri

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats: Düzenli Aralıklarla Bölünmüş Kısa Palindromik Tekrar Kümeleri) ile ilişkili Cas (CRISPR Associated: CRISPR ilişkili

Genler) proteinlerinin genom düzenleme aracı olarak kullanılabilirliği söylenmiştir ve patojenleri tespit etmede, hastalığın izlenmesinde hızlı, ucuz ve ultra duyarlı bir teşhis aracı olabilir (14). SARS-CoV-2 teşhisinde önerilen CRISPR sistemleri, hedef RNA'yı tespit etmek için Cas 12, Cas-12a, Cas-13 ve Cas-9 gibi farklı Cas enzimlerinin yardımcı katalitik aktivitesini kullanmaktadır. SHERLOCK (Sherlock BioSciences, Amerika) ve DETECTR (Mammoth Biosciences, Avustralya) SARS-COV-2 için piyasada mevcut olarak bulunan CRISPR tabanlı kitlerdir.

#### 2.1.6. Sanger Dizileme

Sanger dizileme platformu, yeni nesil dizileme yöntemlerini kullanma olanağı olmayan laboratuvarlarda dizileme işlemi gerçekleştirmek için iyi bir alternatif yöntemdir. Bu yöntem ile COVID-19 şüphesi bulunan hastalardan toplanan nazofarengal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2'den RNA'yı tespit etmek için tasarlanmış bir primer çifti ile SARS-CoV-2 dizileri ve bir spike-in dizisi amplifiye edilir. Yöntem, 6 saatten daha kısa süre içerisinde %99.97 hassasiyetle analize olanak sağlamaktadır (22).

#### 2.1.7. Yeni Nesil Dizileme

Mevcut PZR testi yalnızca virüsün varlığını belirlemektedir fakat virüsün genetik dizisi, ko-enfeksiyonun varlığı veya hastanın bağışıklık yanıtı hakkında herhangi bir bilgi vermez. COVID-19 salgınının başlangıcından bu yana, dünya çapında bulaşıcı ajanların kökenlerini izlemek ve evrimini anlamak, salgınların yayılma ve bulaşma zincirlerini araştırmak ve etkili ve hızlı moleküler tanı testlerinin geliştirilmesini kolaylaştırmanın yanı sıra tedavi ve aşı arayışına katkıda bulunmak için çeşitli yeni nesil dizileme (YND) tabanlı stratejiler başarıyla kullanılmıştır. SARS-CoV-2 genomlarına çeşitli yaklaşımlar ve sekanslama yöntemleri uygulanabilir. Bugüne kadar, gerçekleştirilen çalışmalarda (i) shotgun metatranskriptomiks, (ii) hibrit yakalama-zenginleştirme, (iii) amplikon dizileme ve (iv) doğrudan RNA dizileme olmak üzere farklı dört yaklaşım uygulanmıştır (23). Fakat her teknoloji ve dizileme yaklaşımının avantajları ve sınırlamaları vardır (Tablo 2). YND, SARS-CoV-2 virüsünü tespit etmek, sağkalım ve epidemiyolojik araştırmalar yapmak, virüsteki mutasyonel değişiklikleri izlemek, tarafsız patojen keşfini sağlamak ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna potansiyel yakınlık ve cevabı analiz etmek için kullanılabilir (24).

#### 2.2. Serolojik Testler

Serolojik testler, semptom gösteren ve semptomsuz vakaların da tanımlanabilmesine hızlı bir şekilde olanak sağlayan testlerdir. Klinik örneklerden SARS-CoV-2 'ye karşı antikorları (IgM, IgA, IgG ve total antikorları) tarayan serolojik testler (ELISA vb) moleküler testlere kıyasla daha az komplikedir. ELISA testlerinde sıklıkla hedef nükleokapsid (N) ve "Spike" (S) proteinleri hedef olarak seçilmektedir (25). Jin ve arkadaşlarının CLIA yöntemiyle yaptıkları çalışmada, Ig M duyarlılığının %48,1 özgülüğünün %100, Ig G için duyarlılığın %88,9, özgülüğünün %90,9 olarak bulmuşlardır (26). Pan ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada, 15. günden sonra IgM, IgG ve total antikor seviyelerinin en yüksek seviyede olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bir çalışmada ilk müdahale ekibindeki IgG antikorlarının yaygınlığı araştırılmıştır ve SARS-CoV-2 IgG seroprevalansı genel topluluktan üç kat daha fazla olarak saptanmıştır (27).

**Tablo 2:** SARS-COV-2 Dizileme Yaklaşımlarının Karakteristikleri

	Shotgun metatranskriptomiks	Amplikon dizileme	Hibrit yakalama-zenginleştirme	Doğrudan RNA dizileme
Hedefler	SARS-CoV-2, konak mikrobiota ve konağın enfeksiyon yanıtı	SARS-CoV-2 genomu	SARS-CoV-2 genomu	SARS-CoV-2, konak transkriptom ve epitranskriptom
Koenfeksiyon tayini	Evet	Hayır	Gen paneline bağımlı	Evet
Minimum okuma sayısı	20–50 M	5–20 M	5–20 M	0.5 M
Genom Kaplamı	≥ %99	≥%95–99	≥%95–99	≥%99
SNV tanımlamasındaki kesinlik	Yüksek	Yüksek	Orta Derece	Düşük
Gerekli viral yüklem (Ct)	<24–28	≥24–28	≥24–28	<24–28
RNA input (ng)	10–200	1–50	10–50	≥1000
Örnek tipi	Hasta numunesi	Hasta numunesi, çevresel örnekler	Hasta numunesi, çevresel örnekler	Viral hücre kültürleri

### 2.3.Radyografik Testler

Akciğerdeki enfeksiyonu değerlendirmek için göğüs radyografisi (CXR) ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat bilgisayarlı tomografinin PCR testi negatif olan COVID-19 hastalarında erken dönemde radyografiye göre daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir. SARS-COV-2 enfeksiyonu ile ilişkili gerçekleştirilen çalışmaların çoğunda hastaların bilgisayarlı tomografilerinde (%77,8-%100) buzlu cam opasitesi saptandığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra periferik dağılım, ince retiküler opasiteler ve vasküler kalınlaşma da yaygın olarak görülmüştür. BT tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntem değildir fakat hastada akut pulmoner tromboemboli gibi patolojilerin geliştiği durumda kontrastlı BT gerekebilir (2).

### 3.COVID-19 Aşı Çalışmaları

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisinin devam etmesi SARS-CoV-2 'ye karşı etkili bir aşı geliştirmenin gerekliliği ortaya çıkmıştır. SARS-CoV-2 salgını, hızlı eylem ve benzeri görülmemiş bir zaman diliminde aşılarda geliştirilmesini gerektirmiştir. Bu sebeple SARS-CoV ve MERS-CoV için aşılardan elde edilen ilk veriler ışığında buluş aşaması atlanıp faz I / II denemelerine başlanılmış ve faz III denemeleri, faz I / II sonuçlarının ara analizinin ardından, paralel olarak gerçekleştirilen birkaç klinik araştırma ile başlatılmıştır ve geliştirilen aşı adayları içinde hem geleneksel yöntemler hem de yeni teknolojiler kullanılmaya başlanmıştır (28).

#### 3.1. Geliştirilmekte Olan Aşı Türleri

SARS-CoV-2'ye karşı 180'den fazla aşı adayları geliştirilmektedir. Bu aşılarda inaktif edilmiş / canlı virüs aşılarda, rekombinant protein aşılarda / vektörlü aşılarda ve RNA/ DNA aşılarda sınıflandırılabilir.

##### 3.1.1. İnaktif Aşılarda

İnaktif aşılarda, SARS-CoV-2'nin hücre kültüründe çoğaltılması ve virüsün kimyasal inaktivasyonu ile üretilir (29,30). Bu tip aşılarda virüsün tamamı bağışıklık sistemine sunulur, sadece SARS-

CoV-2'nin spike proteini değil aynı zamanda matriksi, zarfı ve nükleoproteini muhtemelen hedeflenir (28). CoronaVac bu aşı türü için bir örnektir.

##### 3.1.2. Canlı Zayıflatılmış Aşılarda

Canlı zayıflatılmış aşılarda, virüsün sınırlı bir dereceye kadar çoğaltılarak genetik olarak zayıflatılmış bir versiyonunun oluşturulmasıyla üretilir, hiçbir hastalığa neden olmaz, ancak doğal enfeksiyon tarafından indüklenmeye benzer bağışıklık tepkileri indükler. Bu aşılarda intranasal yoldan verilebilmeleri ve ardından üst solunum yollarını koruyabilen mukozal bağışıklık tepkileri oluşturmaları önemli bir avantajdır. Bu aşı tipinde virüs aşılama bireyde kopyalandığı için, bağışıklık tepkisi olarak yapısal ve yapısal olmayan viral proteinleri antikorlar ve hücresel yol ile hedeflemesi muhtemeldir (28). Koronavirüsün mutasyon geçirmesi göz önüne alındığında COVID-19 için bu tip bir aşının geliştirilmesi zordur.

##### 3.1.3. Rekombinant Protein Aşılarda

Rekombinant protein aşılarda rekombinant spike protein bazlı aşılarda, rekombinant RBD bazlı aşılarda ve virüs benzeri partikül (VLP) bazlı aşılarda olmak üzere 3'e ayrılır. Bu rekombinant proteinler pek çok farklı sistemlerde (böcek hücreleri, memeli hücreleri, maya ve bitkiler, Escherichia coli vb) ifade edilebilirler (31). SARS-CoV-2'ye karşı pek çok rekombinant protein aşısı adayı preklinik geliştirme aşamasındadır, birkaç spike-protein bazlı ve RBD bazlı aşılarda ile Medicago tarafından üretilen aşı adayları da dahil olmak üzere VLP tabanlı aşı adayları da klinik denemelere girmiştir (32).

##### 3.1.4. Replikasyon-inkompetent Vektör

Bu tür aşılarda tipik olarak, spike proteinini ifade etmek üzere tasarlanmış ve genomunun parçalarının silinmesiyle in vivo replikasyondan çıkarılmış olan başka bir virüse dayalıdır. Bu yaklaşımlarda çoğu, adenovirüs (AdV) vektörlerine dayanmaktadır, ancak modifiye edilmiş aşı Ankara (MVA), insan parainfluenza virüsü vektörleri, grip virüsü, adeno ilişkili virüs ve Sendai virüsü de kullanılmaktadır (32). ChAdOx1 nCoV-19 bu aşı türü için örnektir.

### 3.1.4. Replikasyon-kompetent Vektör

Bu vektörler tipik olarak, bir transjeni, bu durumda spike proteini, ifade etmek üzere tasarlanmış olan zayıflatılmış virüslerden veya aşı nesillerinden türetilir. Bu yaklaşım, daha sağlam bir bağışıklık indüksiyonu ile sonuçlanabilir, çünkü vektör aşılansız bireyde bir dereceye kadar yayılır ve sıklıkla güçlü bir doğal bağışıklık tepkisini tetikler (28).

### 3.1.4. İnaktif Virüs Vektörleri

Şu anda geliştirilmekte olan bazı SARS-CoV-2 aşı adayları, yüzeylerinde spike proteini barındıran ancak sonrasında kullanımdan önce inaktif hale getirilen viral vektörlere dayanmaktadır (31). Bu yaklaşımın avantajı, inaktivasyon işleminin vektörleri daha güvenli hale getirmesidir. Standart viral vektörler kullanılarak, bağışıklık sistemine sunulan antijen miktarı kolaylıkla kontrol edilemez; ancak, inaktif edilmiş vektörlü aşılarla kolaylıkla standardize edilebilir (28).

### 3.1.5. DNA Aşıları

DNA aşıları, bakterilerden üretilen plazmid DNA'ya dayanmaktadır. Bu plazmitler, memeli ekspresyon promotörlerini ve aşılansız bireyde ifade edilen spike proteinini kodlayan geni içerir. Bu teknolojilerin en büyük avantajı, E. coli'de büyük ölçekli üretim olasılığı, plazmid DNA'nın yüksek stabilitesidir ve düşük immünojeniklik gösterir (28,32). Bu teknolojinin kullanıldığı lisanslı bir aşı bulunmamaktadır.

### 3.1.5. RNA Aşıları

Hem mRNA (modifikasyonlu) hem de kendini kopyalayan bir RNA kullanılabilir. Kendini kopyalayan RNA'ya kıyasla mRNA daha yüksek dozlar için gereklidir ve RNA genellikle lipid nanopartiküller (LNP'ler) aracılığıyla verilir. SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel aşılar olarak, bir dizi RNA aşısı adayı için umut verici klinik öncesi sonuçlar yayınlanmıştır (33). Pfizer and Moderna tarafından geliştirilen aşılar örneklerdir.

Bu zamana kadar 48 aşı klinik değerlendirme altındadır. Bunlardan birkaçı immünojenite göstermiştir ve 11'i şu anda faz 3 klinik etkinlik çalışmalarında değerlendirilmektedir (34). DSÖ belgesine göre Faz 3 aşamasında olan sekiz aşı ile ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir.

#### 3.2.1. COVID-10 Oxford Aşı Çalışması

ChAdOx1 nCoV-19 aşısı (AZD1222), SARS-CoV-2 yapısal yüzey glikoprotein antijen genini içeren bir şempanze adenoviral vektörü ChAdOx1'i kullanılarak geliştirilmiştir. İki dozdan sonra % 70,4'lük etkinlik ve en az bir standart dozdan sonra % 64 ± 1 koruma göstermiştir (35).

#### 3.2.2. Cansino Biological Inc.

Ad5 adlı bir adenovirüse dayalı bir aşıdır. Faz 1 çalışması aşının sağlıklı yetişkinlerde tolere edilebildiği ve immünojenik olduğunu göstermiştir. Fakat aşının yüksek dozunun yüksek ateş, yorgunluk, dispne, eklem ve kas ağrısı gibi reaktifitelere neden olduğu bildirilmiştir. Faz 2 çalışmasında  $5 \times 10^{10}$  viral partikül içeren Ad5 vektörlü COVID-19 aşısının tek bir aşılamada etkili olduğu gösterilmiştir. Faz 3 çalışması devam etmektedir (36).

### 3.2.3. Gam-COVID-Vac

Gam-COVID-Vac, her ikisi de SARS-CoV-2 glikoprotein S dizisinin tamamını içeren geni (rAd26-S ve rAd5-S) geni taşıyan rAd tip 26 (rAd26) ve rAd tip 5'e (rAd5)'e dayalı bir kombine vektör aşısıdır. Faz 1-2 çalışmaları sağlıklı katılımcılarda aşının iyi tolere edildiğini ve yüksek oranda immünojenik olduğunu göstermiştir. Faz 3 Gam-COVID-Vac denemesi, aşının COVID-19'a karşı % 91,6 etkili olduğunu göstermiştir (37).

### 3.2.4. Coronavac, Sinovac, Instituto Butantan (Sinovac, n.d.); Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm; Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm

Üç aşı da Çin'de üretilen inaktif virüs aşılardır. CoronaVac, SARS-CoV-2 ile aşılansız Afrika yeşil maymun böbrek hücrelerinden geliştirilen, COVID-19'a karşı inaktif edilmiş bir aşıdır. Evre 1/2 çalışmalarının sonuçları yan etkinin düşük, immünojenitenin yüksek olduğunu, aşılamadan 14 gün sonra nötralize edici antikorları indüklediğini göstermiştir (38).

### 3.2.5. Moderna

MRNA-1273 aşısı S2 alt birimindeki merkezi sarmalın tepesinde iki prolin değişimini içerecek şekilde modifiye edilmiş SARS-CoV-2 spike glikoprotein trimeri S-2P'nin stabilize edilmiş bir versiyonunu kodlamaktadır. mRNA-1273 aşısıyla ilişkili advers olayların çoğunlukla hafif veya orta düzeyde olduğunu göstermektedir (39).

### 3.2.6. Biontech/Fosun Pharma/Pfizer

BNT162b1, SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlanma alanını (RBD) kodlayan, lipid nanopartikül ile formüle edilmiş nükleozid modifiye mRNA aşısıdır. LNP ve lipozomla formüle edilmiş RNA aşılarının bulaşıcı hastalıkları önlemek veya kanseri tedavi etmede güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği klinik deneylerde gösterilmiştir. Aşı uygulamasından sonra herhangi bir doz için ciddi advers olay gözlenmemiş ve güçlü, doza bağımlı- aşı ile indüklenmiş antikor cevabı görüşmüştür (40).

## 4.COVID-19 'da Kullanılan İlaçlar

Türkiye'de ve dünyada hastanın klinik durumuna göre hidroklorokin, azitromisin, oseltamivir, lopinavir, ribavirin, ritonavir ve favipiravir kullanılmaktadır (41,42).

### 4.1. Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin ve hidroksiklorokin, SARS-CoV-2'nin Vero hücrelerini enfekte etme yeteneğini engellemektedir. Hücrelerin endozomal pH'ını artırır ve hücre girişi için düşük pH'a bağlı virüsleri inhibe ederler. COVID-19 hastalarını tedavi etmek için önceden kullanılan bir ilaçtır (43).

### 4.2. Favipiravir

Favipiravir (T-705), RNA'ya bağımlı RNA-polimeraz (RdRp) enzimi için bir substrat görevi görmekle birlikte viral protein sentezinin sona ermesine yol açar ve COVID-19 tedavisinde güncel olarak kullanılan ilaçtır (44).

### 4.3. Lopinavir / ritonavir

Lopinavir (LPV), HIV enfeksiyonu tedavisi ve önlenmesinde ritonavir (güçlendirici) ile kombinasyon halinde kullanılan bir



antiretroviral proteaz inhibitörüdür. LPV /r'nin ateşin daha kısa sürede düşmesi ile ilişkili olduğu, belirgin toksisite göstermediği ve çok az yan etkisi (mide bulantısı, kusma ve diyare) olduğu, ayrıca ilacın kullanımından sonra SARS-CoV-2 RNA testlerinden elde edilen bulgular ile hastaların daha kısa sürede negatif döndüğü bildirilmiştir (45).

#### 4.4. Remdesivir

Remdesivir, COVID-19 hastalarının tedavisi için FDA onaylı tek ilaçtır ve in vitro olarak şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) dahil olmak üzere patojenik hayvan ve insan koronavirüsleri üzerinde inhibe edici etkilere sahiptir (46).

#### 4.5. Ribavirin

Ribavirin, RNA ve DNA virüslerinin replikasyonunu engelleyen bir guanozin analogudur. Ribavirin'in kolay bulunabilirliği ve düşük maliyeti, nCoV enfeksiyonlarının tedavisini önemli ölçüde etkileme potansiyelini desteklemektedir. Fakat diğer antiviral ve interferonlarla kombine kullanımının ilacın etkinliğini artıracak yönde değerlendirmeler bulunmaktadır (47).

#### 4.6. Oseltamivir

Oseltamivir (OTV), antiviral aktiviteye sahip sentetik bir etil ester ön ilacıdır. İnfluenza virüsüne karşı bir nöraminidaz inhibitörü görevi görür ve ayrıca çeşitli kuş gribi virüsü suşları için etkilidir. OTV için SARS-CoV-2'ye karşı in vitro çalışma yapılmamıştır. Bazı klinik denemelerde, OTV diğer büyük terapötik adaylarla kombinasyon halinde kullanılmıştır ve yapılan bir çalışmada, ilacın COVID-19 üzerinde pozitif sonuç göstermediği bildirilmiştir (48).

#### 4.7. Azitromisin

Azitromisin (AZM), azalid sınıfına ait yarı sentetik bir makrolid antibiyotiktir. Yapılan çalışmalarda AZM'nin HCQ ile beraber, COVID-19 hastalarında virüs eliminasyonunda etkili olduğu ve COVID-19 hastalarında ölüm oranında azalma ile ilişkili olabileceği belirtilmiş olmakla birlikte, az sayıda çalışma COVID-19 hastalarının tedavisine dâhil edilen AZM'nin herhangi bir yararlı etki sağlamadığını bildirmiştir (49).

#### 4.8. Umifenovir

Umifenovir (UFV), yaygın olarak Arbidol olarak tanınan bir indolil karboksilik asittir. İlacın Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2'ye karşı inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda LPV / RTV ile kombine kullanımının COVID-19 hastalarında yalnızca LPV / RTV kullanımına kıyasla daha iyi sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (50).

### SONUÇ

COVID-19 ile mücadelede virüsün genomik analizinin yapılması virüsün konağa nasıl bulaştığı, şüpheli vakaların doğrulanması için güvenilir ve hızlı sonuçlar veren tanı testlerine, enfeksiyona karşı korunmada önemli yollardan birisi olan aşuların geliştirilmesi ve tedavi seçeneklerinin oluşturulması için önemli bir adımdır. Bu süreçte enfekte olan hastalarla temastan kaçınılması, el ve solunum hijyeninin sağlanması, ellerin ağız, burun ve gözlerden sakınması, maske takılması ve kişisel önlemler alınarak hareket

edilmesi gerekir. Hastalığın kontrol altına alınması için kurallara uymak önemlidir. Yaşanan bu pandemiden çıkarılacak dersler ileride karşılaşılabileceğimiz potansiyel salgınlara karşı daha hazırlıklı olmamızı sağlar.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- P.E.T.,S.D.,A.G.T.; Veri Toplama- P.E.T.,S.D.; Veri Analizi/Yorumlama- P.E.T.,S.D.,A.G.T.; Yazı Taslağı- P.E.T.,S.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- P.E.T.,A.G.T.; Son Onay ve Sorumluluk- P.E.T.,S.D.,A.G.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- P.E.T.,S.D.,A.G.T.; Data Acquisition- P.E.T.,S.D.; Data Analysis/Interpretation- P.E.T.,S.D.,A.G.T.; Drafting Manuscript- P.E.T.,S.D.; Critical Revision of Manuscript- P.E.T.,A.G.T.; Final Approval and Accountability- P.E.T.,S.D.,A.G.T.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

### REFERANSLAR

1. Ünal N. Yeni Koronavirüs Hastalığının Etiyolojisi. Eurasian JHS 2020;3:95-101.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-COV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı, Kasım 2020. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgierepidemiyolojivetanipdf.pdf>.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 -March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19-26-march-2021>.
4. Arabacı Ç, Aydın Tutak G, Eroğlu Kesim B, Ertürk B, Ak K, Ağaç E. The Characteristics of SARS-CoV-2 Virus and Microbiological Diagnosis. Eur Arc Med Res 2020;36(1):10-20.
5. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 2020;5:562-9.
6. Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM and et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2004;359(1447):1091-105.
7. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? Int J Epidemiol 2020;49(3):717-26.
8. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W and et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579(7798): 270-3.
9. Öztan G, İşsever H. Yeni Koronavirüsün (COVID-19) Moleküler Yapısı ve Genomik Karakterizasyonu SABİAD 2020;3(2):61-71.



10. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020;12:372.
11. Heinz FX, Stiasny K. Profile of SARS-CoV-2. *Wien Klin Wochenschr* 2020;132: 635–44.
12. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology* 2019;16 (69):2-22.
13. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X and et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review* 2020;7(6):1012–23.
14. Aktan Ç. COVID-19 Tanısında Kullanılan Moleküler Analiz Yöntemleri. *Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Çalışmalar - II, Gece Kitaplığı* 2020;2:257-66.
15. Park M, Won J, Choi BY, Lee CJ. Optimization of primer sets and detection protocols for SARS-CoV-2 of coronavirus disease 2019 (COVID-19) using PCR and real-time PCR. *Exp Mol Med* 2020;52(6):963–77.
16. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. *J Med Virol* 2020;92(9):1676-80.
17. Teoh BT, Sam SS, Tan KK, Johari J, Danlami MB, Hooi PS and et al. Detection of dengue viruses using reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *BMC Infect Dis* 2013;13:387.
18. Qian J, Boswell SA, Chidley C, Lu ZX, Pettit ME, Gaudio BL and et al. An enhanced isothermal amplification assay for viral detection. *bioRxiv (Preprint)* 2020. doi:10.1101/2020.05.28.118059.
19. Gu L, Yan W, Liu L, Wang S, Zhang X, Lyu M. Research Progress on Rolling Circle Amplification (RCA)-Based Biomedical Sensing. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11(2):35.
20. Kumar S, Kumar A, Venkatesan G. Isothermal nucleic acid amplification system: an update on methods and applications. *J Genet Genom* 2018;2(112):2.
21. Wu Q, Suo C, Brown T, Wang T, Teichmann SA, Bassett AR. INSIGHT: A population scale COVID-19 testing strategy combining point-of-care diagnosis with centralized high-throughput sequencing. *Science Advances* 2021;7(7):eabe5054. doi:10.1126/sciadv.abe5054.
22. Shaibu JO, Onwuamah CK, James AB, Okwuraiwe AP, Amoo OS, Salu OB and et al. Full length genomic sanger sequencing and phylogenetic analysis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Nigeria. *PLoS One* 2021;16(1):e0243271. doi.org/10.1371/journal.pone.0243271.
23. Chiara M, D'Erchia AM, Gissi C, Manzari C, Parisi A, Resta N and et al. Next generation sequencing of SARS-CoV-2 genomes: challenges, applications and opportunities. *Brief Bioinform* 2021;22(2):616-30.
24. Tokgun O, Caliskan A, Coskun C, Tokgun PE, Akca H. Whole Genome Sequencing and Phylogenetic Analysis of SARS-CoV-2 strains in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2021;15(4):470-7.
25. Burbelo PD, Riedo FX, Morishima C, Rawlings S, Smith D, Das S and et al. Detection of Nucleocapsid Antibody to SARS CoV-2 is More Sensitive than Antibody to Spike Protein in COVID-19 Patients. *J Infect Dis* 2020;222(2):206-13.
26. Pan Y, Li X, Yang G, Junli F, Yueting T, Jin Z and et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID19 patients. *J Infect* 2020;81(1):e28-e32.
27. McGuire SS, Klassen AB, Heywood J, Sztajnkrzyer MD. Prevalence of COVID-19 IgG Antibodies in a Cohort of Municipal First Responders. *Prehosp Disaster Med* 2021;36(2):131-4.
28. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586(7830):516-27.
29. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W and et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell* 2020;182(3):713-21.
30. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M and et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020;369(6499):77-81.
31. Chen WH, Tao X, Agrawal A, Algaissi A, Peng BH, Pollet J and et al. Yeast-Expressed SARS-CoV Recombinant Receptor-Binding Domain (RBD219-N1) Formulated with Alum Induces Protective Immunity and Reduces Immune Enhancement. *bioRxiv (Preprint)* 2020. doi: 10.1101/2020.05.15.098079.
32. World Health Organization. Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (WHO, accessed 26 September 2020).
33. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA and et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 2020;586(7830):567-71.
34. World Health Organization. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines—20 March 2020. Available from: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1> (accessed Nov 8, 2020).
35. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK and et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397(10269):99-111.
36. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH and et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396(10249):479-88.
37. Logunov DY, Dolzhenko IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671-81.
38. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K and et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(2):181-92.
39. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M and et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020;383(25):2427-38.
40. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M and et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020;586(7830):594-9.
41. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi. Güncellenme. Erişim adresi: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19-EriskinHastaTedavisi.pdf>. Erişim Tarihi: 14.04.2020.

42. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi. Güncellenme Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>. Erişim Tarihi: 07.05.2021
43. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N and et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature* 2020;585(7826):588-90.
44. Agrawal U, Raju R, Udawadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India* 2020;76(4):370-6.
45. Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharm Sci* 2020;24:3390-6.
46. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y and et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-78.
47. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol* 2020;92(7):740-6.
48. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(Supp1):i5-i21.
49. Rodríguez-Molinero A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Macho O, López GF and et al. Observational study of azithromycin in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One* 2020; 15(9):e0238681. doi:10.1371/journal.pone.0238681.
50. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H and et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect* 2020;81(1):e1-e5.

# KORONAVİRÜS HASTALIĞINDA MİNERAL TAKVİYELERİ

## MINERAL SUPPLEMENTS IN THE CORONAVIRUS DISEASE

Nurgül VEYİSOĞLU<sup>1</sup> , Beyza MENDEŞ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: N.V. 0000-0002-8103-1102; B.M. 0000-0002-4182-1273

**Atf/Citation:** Veyisoğlu N, Mendes B. Mineral supplements in the coronavirus disease. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):50-54. <https://doi.org/10.26650/JARHS2021-910667>

### ÖZ

Aralık 2019'da ortaya çıkan ve kısa sürede dünya çapında pandemi haline alan koronavirüs hastalığı (COVID-19) önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 adı verilen yeni bir virüsün neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Beslenme ile bağışıklık sistemi ve enfeksiyon hastalıkları arasında karşılıklı ilişkiler mevcuttur. Yetersiz beslenme bağışıklık sisteminin savunmasını azaltabilir, enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskini artırabilir ve bu hastalıkların semptomlarının şiddetinde artışa neden olabilir. Mineraller immün sistemin sağlıklı çalışması için gerekli olup doğuştan ve kazanılmış bağışıklıkta etkilidirler. COVID-19'da beslenmedeki mikro besin öğelerine ihtiyacı artabileceği düşünülmüştür. Artan ihtiyacı karşılamak için COVID-19'da bazı mineral takviyelerinin kullanımı gerekli olabilir. Henüz hastalığın çok yeni olmasından dolayı COVID-19'un tedavisi için mineral takviyesi konusunda bir rehber bulunmamaktadır. Bu derlemede, bakır, çinko, demir ve selenyum minerallerinin eksikliği durumunda immün sistemde görülen sorunları ve takviyelerinin COVID-19 üzerinde etkili olup olmayacağı tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Koronavirüs hastalığı (COVID-19), bakır, çinko, demir, selenyum

### ABSTRACT

The coronavirus disease (COVID-19), which emerged in December 2019 and quickly became a worldwide pandemic, has become an important public health problem. COVID-19 is an infectious disease caused by a novel virus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. There is a mutual relationship between infectious diseases and the effect of nutrition on the immune system. Malnutrition can reduce the defenses of the immune system, increase the risk of contracting infectious diseases, and increase the severity of symptoms of these diseases. Minerals are necessary for the healthy functioning of the immune system. They are effective in both innate and acquired immunity. It is thought that the need for minerals in nutrition may increase in COVID-19. In the light of all these factors, it may be necessary to use some mineral supplements in COVID-19 cases to deal with the increasing demand. Currently, there are no guidelines on mineral supplements for the treatment of the disease due to its very new nature. This study highlights problems in the immune system caused by deficiency of copper, zinc, iron and selenium minerals and discusses whether the supplements of these minerals can be effective in the treatment of COVID-19.

**Keywords:** Coronavirus disease (COVID-19), copper, zinc, iron, selenium

### GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) virüsünün sebep olduğu yeni bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu yeni virüs, Aralık 2019'da Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinde bir dizi 'viral pnömoni' vaka raporlarında öğrenilmiştir. COVID-19'un en yaygın belirtileri; ateş, kuru öksürük ve yorgunluktur. Daha az yaygın olan diğer belirtileri ise; tat ve koku kaybı, burun tıkanıklığı, konjunktivit, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas veya eklem ağrısı, cilt döküntüleri, mide bulantısı ya da kusma, ishal, titreme veya baş dönmesidir. Hastalığa sahip kişilerin yaklaşık %80'i hastanede tedavi-

ye ihtiyaç duymadan iyileşmektedir. Yaklaşık %15'i ise oksijen desteğine ve kalan %5'i ise yoğun bakıma ihtiyaç duymaktadır. Solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis ve septik şok, tromboembolizm ve/veya kalp, karaciğer, böbrek hasarı dâhil olmak üzere çoklu organ yetmezliği; ölüme yol açabilecek komplikasyonlar arasında yer almaktadır (1).

Beslenme ile bağışıklık sistemi ve enfeksiyon hastalıkları arasında karşılıklı ilişkiler mevcuttur. Yetersiz beslenme ve dolaşımıyla ortaya çıkabilecek olan mineral yetersizlikleri, bağışıklık sisteminin savunmasını azaltabilir, enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskini artırabilir ve bu hastalıkların semptomlarının

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Nurgül VEYİSOĞLU E-mail: [nurgulveyis@gmail.com](mailto:nurgulveyis@gmail.com)

**Başvuru/Submitted:** 14.04.2021 • **Kabul/Accepted:** 27.07.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 25.11.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

şiddetinde artışa neden olabilir (2, 3). Bakır, çinko ve selenyum mineralleri enzimatik antioksidan rollerinden kaynaklı olarak viral enfeksiyonlara karşı koruma sağlarlar ve immün sistem üzerinde farklı birçok etkileri bulunan mineraller olması nedeniyle yeterli alımları hastalıklara karşı savunmada oldukça önemlidir (4, 5). Demir, eksikliği durumunda solunum yolları enfeksiyonlarına yakalanma riski oluşturabilirken; aynı zamanda hem konakçı hem de patojen tarafından kullanılan mineral olduğu için viral hastalıklarda vücuttaki düzeyinin fazlalığı da sağlığı olumsuz yönde etkileyebilir (6). Dolayısıyla COVID-19 hastalığı durumunda bu minerallerin vücuttaki miktarının değerlendirilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması değerlidir. COVID-19 hastalığı yeni bir hastalık olduğundan henüz tedavisi için mikro besin takviyelerinin kullanımı konusunda bir rehber yayımlanmamıştır (1). Hastalıkla mücadeleye katkı sağlanması için en kısa zamanda bu eksiklik giderilmelidir. Bu makalenin amacı bakır, çinko, demir ve selenyum minerallerinin eksikliklerinde immün sistemde görülen sorunları ve COVID-19 olan bireylerde takviyelerinin etkisini incelemektir.

## KLİNİK ARAŞTIRMA ve ETKİLER

### Bakır

Bakır, demir emilimi ve hem sentezi için gerekli katalizör bir eser elementtir (6). Enzimatik antioksidanlardan süperoksit dismutaz enziminin yapısına katılır (4).

İmmün sistemin gelişebilmesi ve sağlığının korunabilmesi için gerekli bir mikro besindir. Bakır, interlökin-2 (IL-2) üretilmesi ve kazanılmış bağışıklıkta görev alması, antikor üretimi, hücre içi antioksidan dengesinin sürdürülmesi ve bağışıklık hücrelerin kendilerini koruması gibi etkileri bulunmaktadır (7). Eksikliğinde immün fonksiyonda; nötrofil seviyelerinin anormal düzeyde azalması ve fagositoz yeteneğinde düşüş, IL-2 ve T hücre (Th) proliferasyonunda azalma, enfeksiyonlara karşı bağışıklık cevabında etkisizlik, patojenlerin virülansında artış gibi sorunlar görülebilmektedir (8, 9). Yapılan çalışmalarda, bakır mineralinin virüs inaktivasyonu yaptığı bilinmektedir. Bakır; bronşit virüsü, poliovirüs, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tip 1 ve bazı başka deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) virüsleri gibi bulaşıcı özelliğe sahip virüsleri etkisiz hale getirebilir (10).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada bakırın, enflamatuar akciğer hastalıklarında arttığı bilinen proinflamatuar sitokin olan tümör nekroz faktörü alfa'nın (TNF- $\alpha$ ) üzerindeki etkisine bakılmış ve bakır eksikliğinin kronik TNF- $\alpha$ 'nın neden olduğu akciğer iltihabından kaynaklı olduğu sonucu bulunmuştur. Ayrıca bakır eksikliğinin iltihapla uyarılan akciğer hasarında önemli bir yer tuttuğu da görülmüştür. Bu sonuçlara göre, bakır durumunun iyileştirilmesinin, kronik akciğer enflamasyonu ve ilgili hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde önemlidir (11).

COVID-19 hastalarının serum bakır düzeyini inceleyen bir çalışmada, bakır ve selenoprotein P düzeylerine bakılmış. Bu düzeylerin hayatta kalan hastalarda ölen hastalara oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum takviyelerinin, hastaların hayatta kalımını arttırabileceği, bağışıklık yanıtı ve antioksidan savunma sistemleri için önemli olduğu için hastalığın seyri olumlu yönde etkileyebileceği şeklinde yorumlanmıştır (12).

Bakır vücuttan emilirken çinko ile rekabet halindedir. Bu durum çinko takviyesi alan COVID-19 hastalarında bakır durumunun değerlendirilmesinin yararlı olacağını düşündürmektedir (13). "Ultra iz element" olarak da bilinen bakır elementinin günlük ihtiyacı çok az olduğu için eksikliğine sık rastlanmamakta ve takviyesi sık uygulanmamaktadır (14). Aynı zamanda bakır elementi vücutun gereksinimden fazla bulunduğu toksik etkileri olabilir. Bu nedenle yetersizlik durumlarında takviye yapılırken toksisitesine de dikkat edilmelidir (15).

COVID-19'da bakırın takviyesiyle ilgili henüz yeterli bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak virüslerin enflamatuar akciğer hastalıkları üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, COVID-19 üzerindeki etkinliği de araştırılmaya değerdir.

### Çinko

Çinko; karbonhidratların, yağların, proteinlerin, nükleik asitlerin ve diğer mikro besinlerin metabolizmasında, sentezine ve yıkımına katılan çok sayıda enzimin önemli bir bileşenidir (8). Enzimatik antioksidanlardan süperoksit dismutaz enziminin yapısına katılır (4).

Eksikliği dünya genelinde dikkate alınması gereken bir halk sağlığı sorunudur (16). Çinko eksikliğinde immün fonksiyonda; enfeksiyonlarda (bakteriyal, viral ve fungal) artış, diyare ve solunum hastalıklarında artış, yara iyileşmelerinde bozulma, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi ve fagositozda bozulmalar, sitokin üretiminde değişiklikler, lenfosit proliferasyonu ve fonksiyonlarında düşüş, Th1/Th2 oranında dengesizlik, Th1 hücrelerinin sitokinlerinin üretiminde azalma ve bozulmuş antikor yanıtı gibi problemler görülebilmektedir (8, 17).

Yapılan bir çalışmada, çinkonun antiviral ve sistematik bağışıklığı iyileştirici etkisi incelenmiştir. Çinko eksikliğinin yaygın olarak görüldüğü bölgelerde genellikle HIV veya hepatit C virüsünün neden olduğu viral enfeksiyonlara yakalanma risklerinin yüksek olduğu bulunmuştur (18). Başka bir çalışmada ise, yaşlılarda yetersiz çinko depolarının pnömöni için bir risk faktörü olabileceği ele alınmıştır. Düşük serum çinko konsantrasyonu olan yaşlı popülasyonda, çinko takviyesinin pnömöni ataklarının sayısını ve süresini azaltabileceği, dolayısıyla pnömöni için kullanılan antibiyotik miktar ve süresini azaltacağı sonucuna varılmıştır (19). Randomize kontrollü bir çalışmada, Taylandlı çocuklara akut alt solunum yolu enfeksiyonunun tedavisinde çinko takviyesi uygulanmıştır. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan çocuklar plasebo ve çinko takviyesi alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sonucunda, takviye alan çocuklarda plasebo çocuklara oranla hasta kalınan günlerin sayısında ve hastanede yatış süresinde azalmalar görülmüştür (20). COVID-19 nedeniyle hastanede yatan bireyler ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki çinko düzeylerinin kıyaslandığı bir çalışmada, hasta olan bireylerin anlamlı derecede daha düşük çinko düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda çinko eksikliğine sahip hastaların daha fazla komplikasyona sahip olduğu ve hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu gözlemlenmiştir (21). Oral yoldan çinko tuzu pastilleri verilen COVID-19 hastası 4 bireyin incelendiği bir vaka serisinde ise, takviye alımı sonrasında hastalığın semptomlarında iyileşme görüldüğü rapor edilmiştir (22).

Çinonun SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel antiviral etkisinin bazı dolaylı göstergeleri bulunmaktadır. Ancak bunların arkasında yatan biyomedikal neden henüz bilinmemektedir. Hastalıkla ilgili yapılan klinik çalışmalara bakıldığında, yeterli çinko alımının akciğer inflamasyonunu azalttığını, mukosilyer klirensi iyileştirdiğini, ventilatör kaynaklı akciğer hasarını önlediğini, antibakteriyel modülasyonla özellikle yaşlılarda antiviral bağışıklık etkisiyle COVID-19'un adjuvan tedavisi olarak koruyucu etkiye sahip olabileceği görülmektedir (23).

Çinko eksikliğinde ortaya çıkabilecek olumsuz koşullara odaklanılırken, fazla alınması durumunda toksik etkileri olduğu göz ardı edilmemelidir. Toksikitesi durumunda komplikasyonlar (epigastrik karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve letarji) görülebilmektedir (24). Çinko eksikliğinin COVID-19 üzerindeki potansiyel rolünü, takviyesinin hastalığın semptomlarını azaltabileceği ve iyileşmeye yardımcı olabileceği konusunu aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsa da eksikliği görülen hastalarda takibi izlenerek takviyesinin uygulanması yararlı olabilir.

### Demir

Demir, hücreyel olaylarda görev alan hemoglobinin temel bileşeni olan bir mikro besin ögesidir (25). Eksikliğinde; anemi, nörolojik gelişim bozuklukları, bazı enfeksiyonlara karşı artan yatkınlık, deri ve mukoza zarında bozukluklar, fiziksel performansın düşmesi, asteni ve termoregülasyon bozuklukları gibi pek çok sorun ortaya çıkabilmektedir (26). Demir eksikliğinin immün fonksiyonda olumsuz etkileri olmasının yanı sıra, demir fazlasının da vücut için toksik etkileri bulunmaktadır (27).

Demir, yalnızca konakçı tarafından bağışıklık sisteminin düzgün işleyişi için kullanılan bir mineral değildir. Aynı zamanda patojenler tarafından da oksidatif stresin artması sonucunda virüs mutasyonlarının yayılması için de ihtiyaç duyulur (28). COVID-19 hastalarında görülen hiperferritineminin yalnızca hastalığın belirteci olmakla kalmayıp, patogenezinde de rol aldığı fikri düşünülmektedir (29). Demirin takviyeden ziyade şelasyonunun COVID-19 üzerinde kullanılabileceği düşünülmektedir. COVID-19'un ileri fazında serbest radikaller fazla miktarda bulunur ve proinflamatuvar sitokinlerin etkinliği artar. Demir şelasyonu bu olumsuz durumlara etki ederek akut akciğer hasarının oluşmasını ve ARDS'ye yol açılmasına engel olabilir (30).

COVID-19'da demir güvenliği ve etkinliği bilinmediğinden takviyesine karar verilirken dikkatli olunması gerekmektedir. Demir takviyesi yapılmadan önce demir eksikliği taraması yapmak bazı durumlarda yeterli olmaz. Çünkü ferritin gibi belirteçler, düşük vücut demir depoları olmasına karşın viral enfeksiyonlarda artış gösterebilir. Demir emilimini tahmin etmek için hepsidin ve/veya iltihabi tanımlamak için C-reaktif protein taraması gibi yöntemler uygulandıktan sonra demir takviyesini düşündürmek daha doğru olabilir (31). Demirin COVID-19 üzerindeki metabolizmasını ve tedavideki yerinin nasıl olması gerektiğini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Selenyum

Selenyum, tiroid hormon metabolizmasında, kardiyovasküler sistemde, nörodejenerasyon ve kanserin önlenmesinde ve optimal bağışıklık yanıtlarında görev alan insan sağlığı için önemli

bir mineraldir (32). Enzimatik antioksidanlardan glutatyon peroksidaz enzimin aktivitesini artırıp reaktif oksijen türleri oluşumunu baskılayarak antioksidan olarak görev alır (4). Selenyum eksikliğinde immün fonksiyonda; NK hücre sitotoksitesinde, immunoglobulin miktarında azalma, hücre aracılı bağışıklıkta bozulma ve aşılama etkinliğinin azalması gibi sorunlar görülebilmektedir (7). Selenyum eksikliği, konakçı üzerinde selenoprotein ekspresyonunu azaltarak bulaşıcı hastalıklara karşı savunmanın zayıflamasına sebep olur. Sadece konakçının üzerinde etkisi olmakla kalmayıp patojen üzerinde de etkileri görülür, virüsün hızlı bir şekilde mutasyona uğrayıp virülans özellik kazanmasına sebep olabilir (33, 34).

Çin'de yapılan retrospektif çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireylerin iyileşme oranının, geçmişte yapılmış bir çalışmadan elde edilen selenyum durumuyla ilişkisine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda, iyileşme oranları ile selenyum durumları arasında pozitif bir ilişkisi olduğu gözlemlenmiştir (35). COVID-19 sebebiyle hastanede yatan hastaların beslenme durumunu inceleyen bir çalışmada ise, bazı vitamin ve minerallerin düzeylerine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda, hastalarda D vitamini ve selenyum minerali eksikliği belirgin bir şekilde (sırasıyla %76 ve %42 oranlarında) gözlemlenmiştir (36). Başka benzer bir çalışmada COVID-19 hastalarında selenyum ve selenoprotein P düzeylerine bakılmış ve hayatta kalan hastalarda ölen hastalara kıyasla daha yüksek düzeylerde oldukları görülmüştür. Zayıf selenyum düzeyi inflamatuvar hastalıklara yakalanma riskini artırır. Hastalığa yakalandığında ise çeşitli yollarla selenyum ekspresyonu baskılanır ve selenyum biyosentezi azalır. Bu şekilde inflamatuvar hastalıklarda selenyum eksikliği bir kısır döngüde devam eder. Bu kısır döngünün bozulması için COVID-19 hastalığında takviye selenyum verilmesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür (37).

Selenyumun COVID-19 üzerine etkilerini ele alan klinik çalışmalar incelendiğinde, selenyum alımı düşük olduğu bilinen toplumlarda ve selenyum eksikliği görülen COVID-19 hastalarında takviyesi yararlı ve uygun maliyetli bir strateji olabilir.

### SONUÇ

COVID-19 pandemisi bir yılı aşkın süredir halen dünya gündeminde yer almakta ve insan hayatı için tehdit niteliğini taşımaya devam etmektedir. Hastalığın tedavisinde yer alabilecek veya komplikasyonlarını önleyebilecek tüm stratejiler önem taşımaktadır. Yetersiz beslenen kişilerde genellikle mikro besin ögesi eksiklikleri görüldüğünden immün sistemin fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Bu durumda COVID-19 semptomları ve komplikasyonlarının daha ağır seyretmesine sebep olabilir. COVID-19'da gerekli mikro besin ögesinin/öğelerinin yeterli alımlarının sağlanması ve eksiklikleri bulunanların yerine konulması yararlı ve uygun maliyetli bir strateji olabilir. Virüs inaktivasyonu yapan bakır ve çinko, hastalarda hiperferritinemi görülmesiyle karakterize demir ve son olarak da hastalarda eksikliğiyle dikkat çeken antioksidan mineral olan selenyum; COVID-19'un tedavisinde dikkate alınmaya değer mikro besin öğeleridir. COVID-19 hastalığının tedavisinde; hiperferritinemi durumunda demir şelasyonunun yapılması, çinko ve selenyumun eksikliği durumlarında ise takviyelerinin verilmesi yararlı olabilir. Ancak COVID-19



hastalığı üzerinde bu takviyelerin güvenilirliğinin aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması ve hali hazırda devam eden çalışmaların sonuçlandırılması yararlı olacaktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

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

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. WHO. Q&As on COVID-19 and related health topic.(cited 2020 September 10) Available from: URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/>
2. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients* 2018;10(10):1531.
3. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc* 2013;72(3):299-309.
4. Karabulut H, Gülay M. Antioksidanlar. *Maeu Vet Fak Derg* 2016;1(1):65-76.
5. Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ullah MI, Yasmeen H et al. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12(10):2992.
6. Barceloux DG, Barceloux D. Copper. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 1999 37:2;217-30.
7. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020;12(1):236.
8. WHO, FAO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, Second edition.(cited 2020 September 10) Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf?ua=1>
9. Saeed F, Nadeem M, Ahmed RS, Nadeem MT, Arshad MS, Ullah A. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – a review, *Food and Agricultural Immunology* 2016;27(2):205-29.
10. Sagripanti JL, Routson LB, Lytle CD. Virus inactivation by copper or iron ions alone and in the presence of peroxide. *Appl Environ Microbiol* 1993;59(12):4374-6.
11. Liu L, Geng X, McDermott J, Shen J, Corbin C, Xuan S, et al. Copper Deficiency in the Lungs of TNF- $\alpha$  Transgenic Mice. *Front Physiol* 2016;14:7:234.
12. Hackler J, Heller RA, Sun Q, Schwarzer M, Diegmann J, Bachmann M, et al. Relation of Serum Copper Status to Survival in COVID-19. *Nutrients* 2021;13(6):1898.
13. Fooladi S, Matin S, Mahmoodpoor A. Copper as a potential adjunct therapy for critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN* 2020;40:90-1.
14. Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020;12(6):1562.
15. Li C, Li Y, Ding C. The Role of Copper Homeostasis at the Host-Pathogen Axis: From Bacteria to Fungi. *Int J Mol Sci* 2019;20(1):175.
16. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One* 2012;7(11):e50568.
17. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 2015;14(4):277-85.
18. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr* 2019;10(4):696-710.
19. Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev* 2010;68(1):30-7.
20. Rerksupphaphol S, Rerksupphaphol L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatr Rep* 2019;11(2):7954.
21. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020;100:343-9.
22. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis* 2020;99:307-9.
23. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020;46(1):17-26.
24. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;51(2):225-7.
25. Duck KA, Connor JR. Iron uptake and transport across physiological barriers. *Biometals* 2016;29(4):573-91.
26. Tounian P, Chouraqui JP. Fer et nutrition [Iron in nutrition]. *Arch Pediatr* 2017;24(5S):5S23-5S31.
27. Özbolat G, Tuli A. Demir Fazlalığı İçin Şelasyon Tedavisi ve Şelasyon Ligandları. *Arsiv Kaynak Tarama Dergisi* 2019;28(1):66-81.
28. Wessling-Resnick M. Crossing the Iron Gate: Why and How Transferrin Receptors Mediate Viral Entry. *Annu Rev Nutr* 2018;21;38:431-58.
29. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis* 2020;97:303-5.
30. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res* 2020;68(4):213-4.
31. Augustine LF, Mullapudi V, Subramanian S, Kulkarni B. Infection-iron interaction during COVID-19 pandemic: Time to re-design iron supplementation programs. *Med Hypotheses* 2020;143:110173.

32. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012;16(7):705-43.
33. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients* 2019;11(9):2101.
34. Beck MA, Matthews CC. Micronutrients and host resistance to viral infection. *Proc Nutr Soc* 2000;59(4):581-5.
35. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr* 2020;111(6):1297-9.
36. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;100:390-3.
37. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, Hackler J, et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020;12(7):2098.

# COVID-19 PANDEMİSİNİN DIŞ HEKİMLİĞİ HİZMETLERİNE ETKİLERİ VE ETİK

## EFFECTS OF COVID-19 PANDEMIC ON DENTISTRY SERVICES AND ETHIC

Gülsüm AK<sup>1</sup> , Sabire İŞLER<sup>2</sup> , Kadriye PEKER<sup>3</sup> , Özen Doğan ONUR<sup>1</sup> , Mustafa Mert AÇIKGÖZ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: G.A. 0000-0002-3339-1568; S.İ. 0000-0002-1455-2127; K.P. 0000-0003-1436-6508; Ö.D.O. 0000-0003-3659-4464; M.M.A. 0000-0002-2346-1622

**Atf/Citation:** Ak G, Isler S, Peker K, Onur OD, Acikgoz MM. Effects of Covid-19 pandemic on dentistry services and ethic. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):55-61. <https://doi.org/10.26650/JARHS2021-945641>

### ÖZ

Diş hekimliği, vücudun ayrılmaz bir parçası olan ağız ve çevre dokularının öncelikli olarak sağlıklı kalmasını hedefleyen, eğer bir hastalık oluşmuşsa bunların teşhis ve tedavisini sağlayan bir disiplindir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19 hastalığı, diş hekimliği hizmetlerini hem küresel hem de ulusal açıdan doğrudan etkilemiştir. Ülkeler, kendi sağlık politikaları doğrultusunda, diş hekimliği hizmetlerinin uygulaması konusunda çeşitli rehberler ve algoritmalar oluşturmuşlardır. Tele-diş hekimliği, triaj, ilave kişisel koruyucu ekipman kullanımı, uygulanacak tedavi çeşitleri, klinik ortamlarının düzenlenmesi, havalandırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon konularında yeni uygulamalara gidilmiştir. Hem hastaların hem de hekim ve yardımcı personelin karşılıklı olarak korunması için önlemler artırılmıştır. Ülkemizde de COVID-19 pandemisi ile birlikte diş hekimliği hizmetleri konusunda, öncelikle acil olarak belirlenen tedavilerin uygulanmasına geçilmiş, çeşitli rehberler aracılığıyla önlemler artırılmıştır. Normalleşme süreci ile birlikte elektif işlemlerin yapılmasına başlansa da koruyucu önlemlerden taviz verilmemiştir. Pandemi döneminin diş hekimliği hizmetleri üzerindeki olumsuz etkileri bazı etik sorunlara da sebep olmuştur. Hastalara daha iyi hizmet verebilmek ve etik sorunların azaltılmasına yönelik daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çalışma pandemi döneminde gerek küresel perspektiften gerekse ulusal açıdan diş hekimliği hizmetlerine olan etkileri derlemek ve sorunların azaltılması noktasında pozitif katkı yapmayı amaçlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19 Pandemisi, diş hekimliği, rehberler, etik

### ABSTRACT

Dentistry is a discipline that primarily aims to keep the mouth and surrounding tissues, which are an integral part of the body, healthy, and if a disease occurs, it provides diagnosis and treatment. The COVID-19 disease, declared as a pandemic by the World Health Organization, has directly affected dental services both globally and nationally. Countries have created various guidelines and algorithms for the implementation of dental services in line with their own health policies. New applications were made in tele-dentistry, triage, use of additional personal protective equipment, treatment types to be applied, arrangement of clinical environments, ventilation, disinfection and sterilization. Measures have been increased for the mutual protection of both patients and dentists and other dental health professionals. With the COVID-19 pandemic in our country, first of all, emerging dental treatments have been implemented in the field of dentistry, and measures have been increased through various guidelines. Although elective treatments were started with the normalization process, protective measures were continued without compromising protective measures. The negative effects of the pandemic period on dentistry services have also caused some ethical problems. More studies are needed to provide better service to patients and to reduce ethical problems. This study compiles the effects on dentistry services both from a global perspective and nationally during the pandemic period, and aims to make a positive contribution to the reduction of problems.

**Keywords:** COVID-19 pandemic, dentistry, guidelines, ethics

### GİRİŞ

Diş hekimliği, vücudun ayrılmaz bir parçası olan ağız ve çevre dokularının öncelikli olarak sağlıklı kalmasını hedefleyen, eğer

bir hastalık oluşmuşsa bunların teşhis ve tedavisini sağlayan bir disiplindir. Doğası itibari ile diş hekimliğinin bütün alanları hasta ile yakın çalışma gerektirmektedir. Diş hekimleri lisans eğitimlerinden itibaren çeşitli bulaşıcı hastalıklar konusunda

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Mustafa Mert AÇIKGÖZ E-mail: [mertacikgoz@istanbul.edu.tr](mailto:mertacikgoz@istanbul.edu.tr)

**Başvuru/Submitted:** 31.05.2021 • **Kabul/Accepted:** 17.08.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 02.02.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

bilimsel birikimlerini geliştirirken, klinik hayata geçtikten sonra da bunların pratik uygulamasını yapar. Her hastasına, kan ile bulaşan hastalıklardan solunum yolu rahatsızlıklarına kadar geniş bir yelpazede riskli gözle bakarak önlemlerini alır. Nitekim bu yaklaşımların dünyayı etkisine alan COVID-19 pandemisinde ne kadar önemli olduğu bir kez daha görülmüştür.

### COVID-19 PANDEMİSİ

Koronavirüsler pozitif polariteli, tek zincirli ve zarflı RNA virüsleri olup basit soğuk algınlığından ağır solunum şikayetlerine kadar farklı semptomlar gösterebilmektedir. İsmi üzerindeki dikensi çıkıntılar sebebiyle Latince’de taç anlamına gelen “koro-na” kelimesinden almaktadır. İnsanlarda bulunan ve insandan insana geçen tipleri hafif soğuk algınlığı kliniği ile seyredirken hayvandan insana geçen tipleri daha ağır solunum semptomlarına sebep olabilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) virüsün neden olduğu hastalığı “COVID-19” olarak isimlendirilirken, virüsü “SARS-CoV-2” olarak tanımlamaktadır (2).

Aralık 2019 tarihinde Çin’in Wuhan kentinde görülmeye başlayan Koronavirüs, Çin Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi tarafından ilk kez 8 Ocak 2020 tarihinde resmi olarak duyurulmuştur (3).

DSÖ, COVID-19 salgınına 30 Ocak 2020’de “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak sınıflandırmıştır. Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı, şiddeti ve ölüm oranlarının %8’lere ulaşmasıyla birlikte DSÖ 11 Mart 2020’de küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamayı genişletmiştir (4,5). Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak’ta başlamış ve 22 Ocak’ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı gerçekleştirilmiş, alınan önlemler ile ilk COVID-19 vakası Avrupa ve İran gibi komşu olduğumuz ülkelerden sonra 11 Mart 2020’de görülmüştür (1).

Enfeksiyon zinciri kaynak, bulaşma yolu ve duyarlı kişilerdir. Kaynak insandan insana bulaşma özelliği kazandıktan sonra semptomatik ya da asemptomatik pozitif bireylerdir. Virüs pozitif bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla saçtıkları damlacıkların diğer bireylerin direk solunum yolları ya da elleriyle temasları sonrası ağız, burun veya göz mukozasıyla temaslarıyla bulaşmaktadır. Bulaştırıcılığın, semptomlar başlamadan bir iki gün önce başladığı ve semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir. Koronavirüse toplumun tümü duyarlıdır. Sağlık çalışanları en riskli grupta yer almaktadır (1, 6).

Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispne dir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir (1, 7).

SARS-CoV-2’nin bulaşma yolları ve dış hekimlerinin çalışma prensipleri göz önüne alındığında, dental işlemler sırasında oluşan damlacık ve aerosoller nedeniyle dış hekimleri, hastalar ve yardımcı personel COVID-19 enfeksiyonu açısından yüksek

risk altındadırlar (8). Her ne kadar enfeksiyon konusunda dış hekimleri gerekli tedbirleri alsalar da rutin koruyucu ekipmanlar yeterli olmamış ve COVID-19’dan (potansiyel olarak) etkilenen ülkelerdeki / bölgelerdeki dış hekimliği muayenehaneleri ve hastaneler için katı ve etkili enfeksiyon kontrol protokollerine acilen ihtiyaç duyulmuştur (3, 9).

### PANDEMİNİN KÜRESEL AÇIDAN DIŞ HEKİMLİĞİ HİZMETLERİNE ETKİSİ

15 Mart 2020 yılında New York Times’da yer alan bir makalede dış hekimlerinin koronavirüsten en fazla etkilenme riskiyle karşı karşıya olduğu belirtilmiştir (10).

26 Nisan 2020 itibarıyla küresel çapta 2,9 milyondan fazla vaka ve 205.000’den fazla ölüm meydana gelmiştir. Bu zorlu salgına yanıt olarak Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Amerikan Dışhekimleri Birliği (ADA), Ulusal Sağlık Hizmeti (NHS) ve diğer sağlık düzenleyici kurumlar, dış hekimlerine dış hekimliği hizmetlerini düzenlemek ve bunları sağlamak için tavsiyelerde bulunmuştur. Kendilerini, iş arkadaşlarını ve hastalarını bu enfeksiyondan korumak için rehberler yayınlamıştır (4).

İngiltere Halk Sağlığı (PHE)’nin toplumda birçok asemptomatik birey olduğunu belirtmesiyle, İngiliz Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (BAOMS), 4 Mayıs 2020 tarihinde güncellenen “Maksillofasiyal ve Kulak, Burun ve Boğaz (KBB) Cerrahlarının Yeni COVID-19 KKD Rehberi’nde, hastalarda yapılacak herhangi bir muayene ve işlem öncesi tam kişisel koruyucu donanım giymesini gerektiğini belirtmiştir. Ayrıca güncellenen rehber, oral/nazal muayeneyi içermeyen baş ve boyun derisi lezyonlarının tedavisi gibi prosedürlerde standart kişisel koruyucu donanım rehberliğinin uygulanmasını önermektedir (8, 11).

Wuhan Üniversitesinde dış hekimliği fakültesinde görev alan dış hekim ve dış hekimliği öğrencileri için COVID-19 pozitif hastaların tedavilerinde uygulanacak prosedürlerle ilgili rehberler yayınlamıştır (10).

DSÖ verilerine göre 1 Ekim 2020’de günlük 318.182 vaka bulunurken, 1 Ocak 2021’de bu rakam 753.954’e ulaşmıştır. 6 Mayıs 2021 tarihinde dünya genelinde günlük doğrulanmış vaka sayısı 847.537 vakadır. 6 Mayıs 2021 tarihine kadar dünya genelinde toplam 154.815.600 vaka bildirilmiş, 3.236.104 kişi koronavirüsten dolayı yaşamını yitirmiştir (12).

Sosyal mesafenin korunması amacıyla hasta teması olabildiğince azaltılmaya çalışılmış, hastaların vücut dirençlerinin düşmemesi amacıyla aciliyeti olmayan bazı tedavi hizmetleri ertelenmiştir. Klinikler pandemi dönemine özel yeni kurallar rehberliğinde yeniden düzenlenmiş, m<sup>2</sup> üzerinden hesaplamalar yapılarak çalışan ünit ve insan sayıları sınırlandırılmıştır. Klinik düzeninde olabildiğince az temas hedeflenerek enfekte aletlerin taşınması, insan temasının azaltılması amacıyla kliniklerde giriş çıkış yönleri düzenlenmeli, yönlendirme tabelaları konmalıdır. Hastalar randevu aşamasında telefonda ve kliniğe geldiklerinde pandemiye yönelik sorgulanmalı ve triajları yapılmalıdır. Yapılan sorgulama neticesinde Covid-19 şüphesi olan hastalarda izolasyon sürecinde tedavi hizmetleri ertelenebilir, yeni

randevu oluşturulabilir. Tele-dış hekimliği hizmetleri ile tedavi merkezine ulaşamayacak hastalara da hizmet vermek mümkün olmaktadır. Covid-19 pozitif olduğu saptanan hastalarda acil bir durum var ise negatif basınçlı odalarda, odaya giriş çıkışlar sınırlandırılarak ve ekstraoral güçlü aspiratörler ile damlacıklar aspire edilerek çapraz enfeksiyon gelişme ihtimali indirgenmeye çalışılır. Negatif basınçlı odalar denince saatte en az 12 döngülü veya hasta başına 160L/s döngülü ortamlar anlaşılır. Bu odalarda hasta tedavisi tamamlandıktan sonra diğer hasta kabul edilmeden ortamın mekanik havalandırması mutlaka sağlanmalıdır. Dış hekimliğinde özellikle Covid-19 pozitif hastalarda N95 veya FFP2 veya eşdeğer özellikte maskelerin kullanılması tavsiye edilir. Hastaların ağız gargarası kullanarak ağızdaki mikroorganizma yükleri seyreltilmelidir. Dış hekimliğinin her tedavi kalemine uygun olmamakla birlikte rubber dam kullanılması mikroorganizmaların çevreye yayılmalarını %90 oranında indirgeyebilmektedir. Basit dış çekimlerinde hastanın solunum yolundan uzaklaşabilmek için supin pozisyonda müdahale yapılması önerilmektedir (13–16).

CDC'nin pandemi sonrası oluşturduğu dış hekimlerine yönelik rehberde şu öneriler yer almaktadır.

- Dış hekimliğinde enfeksiyon kontrolü için uygulanan rutin önlemlere ek olarak COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili ek rehberleri de titizlikle uygulanmalıdır. Bu rehberler sadece SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen ya da enfekte hastalar için değil tüm hastalara uygulanması için hazırlanmıştır.
- Tüm hastalar için dış tedavisinden önce “tele-dışhekimliği” olarak adlandırılan telefonla/görüntülü olarak ön görüşme yapılmalıdır. Hastada COVID-19 semptomları gözlemleniyorsa acil tedaviler ertelenmeli ve telefonda önerilebilecek reçeteler ilgili rehberler eşliğinde hastaya sunulmalıdır. Dış tedavisi mümkünse karantina süresinin sonuna kadar ertelenmelidir.
- Telefonda triaj yapılarak hastanın genel sağlık durumu da göz önünde bulundurularak tedavi önceliği belirlenmelidir.
- Hastaların geldiği koridor, asansör gibi alanlar ile beklediği bölgelere el temizliği, solunum sistemi temizliği, maske kullanımı ve öksürme adabı ile ilgili görseller asılmalıdır. Ayrıca bu alanlarda en az %60 alkol içerikli dezenfektan bulundurulmalıdır.
- Bekleme salonundan dergi, oyuncak, sürekli temas oluşturabilecek nesnelere kaldırılmalıdır. Banko personeli ile hasta arasında plastik koruyucu fiziksel bariyerler bulundurulmalıdır.
- Hastalar mutlaka maske ile kliniğe girmeli ve sadece dış tedavisi sırasında maskelerini çıkartmalıdırlar. Tedavi bittikten hemen sonra maskeler yeniden takılmalıdır.
- Sosyal mesafeye uygun hareket edilmelidir.
- Dış hekim ve yardımcıları cerrahi maske, göz koruyucuları (yüz maskesi, gözlük gibi), tulum ya da koruyucu önlük ve eldiven giymelidir.

cuları (yüz maskesi, gözlük gibi), tulum ya da koruyucu önlük ve eldiven giymelidir.

- Dış hekim hasta odasına girmeden önce ellerini en az 20 saniye sabunla yıkamalı ve el dezenfektanı kullanmalıdır. Tükürük ve hastaya ait sıvıların vücuda girmesini önleyecek tulum ya da koruyucu önlük giyilmelidir. Cerrahi maske ve göz koruyucu giyilmelidir. Steril olmayan eldiven giyilerek hasta tedavi odasında girilmelidir.

- Tedavi sonrasında eldivenler çıkartılmalı, koruyucu önlük çıkartılarak tıbbi atık kutusuna atılmalıdır. Hasta tedavi odasından çıkartılmalı ve eller en az 20 saniye sabunla yıkanmalıdır. Göz koruyucu ve cerrahi maske çıkartılmalı ve tekrar eller yıkanmalıdır (17).

DSÖ tarafından COVID-19 enfeksiyonunun kontrolü amacıyla çeşitli rehberler yayınlanmakta ve sürekli güncellenmektedir (3,18–20). DSÖ tarafından yayınlanan “Kişisel Koruyucu Ekipman Rehberi” Tablo-1’de görülmektedir (8, 21).

**Tablo 1:** DSÖ tarafından yayınlanan kişisel koruyucu ekipman kullanım yönergesi

	Alan	Prosedür	Kişisel Koruyucu Donanım (KDD)
Birincil Koruma	Bekleme Salonu Asansör Tuvalet		Cerrahi maske Bone Önlük/Üniforma Koruyucu Gözlük Eldiven
	Triaj/ Muayene Odası	Hastalarla temas yok	Cerrahi maske Bone Önlük Koruyucu Gözlük Yüz Siperliği Eldiven
İkincil Koruma	Dental Klinik	Muayene	Cerrahi Maske Cerrahi Bone Tek Kullanımlık önlük Koruyucu gözlük Yüz siperliği Eldiven
		Aerosol üretmeyen işlem	N95/FFP2 solunum maskesi Cerrahi bone Tek Kullanımlık koruyucu giysi Koruyucu gözlük Yüz siperliği Tek kullanımlık lateks eldiven
	Dental Klinik		N99/FFP3 solunum maskesi Tek kullanımlık steril bone Tek kullanımlık koruyucu önlük Sıvı geçirmeyen steril önlük Koruyucu gözlük Yüz siperliği Steril eldiven
Üçüncül Koruma	Ameliyathane (Negatif Basınçlı)	Aerosol üreten işlem	



İngiltere 21 Mart 2020 tarihinde kapanmaya giderken diş klinikleri bu kapanma kapsamına alınmamıştır. 20 Mart 2020'de diş hekimleri aerosol gerektiren tüm işlemlerden kaçınılması gerektiği konusunda uyarılmıştır. 25 Mart 2020'de NHS tüm rutin ve ortodonti dâhil acil olmayan tedavilerin aksi bildirilene kadar durdurulmasını istemiştir. Tedavi Kalite Komisyonu(CQC) diş hekimlerini rutin diş tedavilerini durdurmaları, telefonla triaj, tavsiye ve gerekli ise reçete vermelerini, acil yapılacak tedaviler için de gerekli önlemlerin alınması konusunda uyarmıştır (7).

Mevcut sağlık hizmetlerine tele-diş hekimliği uygulamalarının entegrasyonu, alt yapının güçlendirilmesi için gerekli finansmanın sağlanmasının gerekliliği de aşıktır (22).

Salgınlarda alınabilecek ilk ve en önemli tedbir, kaynağın saptanması, enfekte kişilerin ve temaslarının belirlenip izole edilmesi, acil tedaviye ihtiyacı olanların ayırımının yapılması, kişisel koruyucu ekipmanların tedariki ve doğru kullanılmasının sağlanmasıdır. Bu amaçla COVID-19 pandemi döneminde derhal filyasyon ekipleri kurulmuş, hasta ve yakınlarından, temaslılardan orofarengeal, nazofarengeal sürüntü, tükürük, kan örnekleri alınarak enfekte bireylerin saptanmasına çalışılmıştır. Bulaşıcılığı çok yüksek olan COVID-19 virüsü ile enfekte olmuş, sayıları hızla artan olguların, hastaneleri, yoğun bakım servislerini doldurmasıyla karşı karşıya kalındığından, filyasyon çalışmalarında görevlendirilecek personelin, hastaların ihtiyacı olan sağlık hizmetlerini aksatmayacak şekilde belirlenmesi gerekmiştir.

İngiltere'de emekli sağlık personelleri sahada gönüllü çalışmak istediklerini bildirmişlerdir. Singapur National Dental Center, araştırma laboratuvarlarında çalışan diş hekimlerini ve personelinin biyotest örneklerini almaları için filyasyon ekiplerine yönlendirmiştir. Amerika'da CDC ve Birleşik Krallıkta NHS, tüm elektif ve aciliyeti olmayan diş hekimliği işlemlerini bol miktarda damlacık ve aerosol üretmelerinden dolayı pandemi döneminin başında durdurmuştur (23).

### PANDEMİNİN ÜLKEMİZDE DİŞ HEKİMLİĞİ HİZMETLERİNE ETKİSİ

Ülkemizde ilk Koronavirüs vakası Sağlık Bakanlığımız tarafından 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. Vaka sayılarının artmasıyla birlikte oluşturulan Bilim Kurulu, 17 Mart 2020 tarihinde elektif işlemlerin ertelenmesi ve diğer alınacak tedbirler konulu yazısının 3. maddesinde diş hekimlerine sadece acil tedavileri yapmalarını ve acil olmayan dental işlemleri ertelemelerini önermiştir. 1 Nisan 2020'de alınan kararlar diş hekimliği uygulamalarındaki acil ve zorunlu hizmetler belirlenmiştir. Bunlar;

- Pulpal inflamasyondan kaynaklanan şiddetli diş ağrısı,
- Perikoronitis veya üçüncü molar kaynaklı şiddetli ağrı,
- Postoperatif olarak gelişen osteitis veya alveolit,
- Lokalize ağrı ve şişmeye neden olan apse veya bakteriyel enfeksiyon,
- Ağrı veya yumuşak doku travmasına neden olan diş fraktürü,

- Travmaya bağlı diş avülsiyon/lüksasyonu,
- Çene ve yüz bölgesi fraktürleri,
- Oral mukozanın akut ve ağırlı lezyonları/ülserasyonları,
- Hayati tehdit edici ya da kontrolsüz kanamalar,
- Hastanın havayolu açıklığını tehdit eden intraoral/ekstraoral enfeksiyonlar,
- Radyoterapi ve kemoterapi alması planlanan ya da almakta olan ve organ nakli planlanan hastaların tedavileri,
- Medikal sorunları için dental konsültasyon istenilen hastalar,
- Dikiş alınması,
- Geçici restorasyon kaybı/kırıklarının ve hareketli protez kullanımına engel olan vuruksların aerosol oluşturmayacak şekilde tedavi,
- Ortodontik tedavi görmekte olan hastaların braket ve tellerinin kırılması sonucunda yumuşak dokuda oluşan yaralanmaya bağlı olarak gelişen ağrı ve/veya enfeksiyon,
- Yeni doğan dudak- damak yarıklı hastaların beslenme plağı uygulamaları
- Çene eklemi lüksasyonu,
- Biyopsi (Malignite şüphesi bulunan durumlarda) şeklinde tanımlanmıştır (9, 24).

Pandeminin seyrine göre alınan kararlar yeniden gözden geçirilerek güncellenmiştir. 1 Haziran 2020 tarihinde normalleşme sürecinin başlamasıyla birlikte, kişisel koruyucu ekipmanlar ve ilgili genelgeler dikkate alınarak, pandemi sonrasında vaka yükünü azaltmak amacıyla, ilan edilen rehber ve algoritmalar ışığında elektif işlemler de gerçekleştirilmeye başlanmıştır (19, 24).

COVID-19 pandemisi, diş hekimliği hizmetleri üzerinde doğrudan değişiklikler yapılmasını gerektirmiştir. Rutin diş hekimliği koruyucu yöntemlerinin COVID-19 üzerinde yeterli olmadığı çeşitli yayınlarla bildirilmiştir (8, 25–27). Hastanın kliniğe gelmeden önce, klinik tedavisi sırasında ve sonrasında uygulanan rutin uygulamalarda birçok farklı uygulamaya gidilmek zorunda kalmıştır.

Fakültemizde COVID-19 pandemi sürecinde alınan önlemler aşağıda belirtildiği gibidir:

- Acil ve zorunlu olmayan dental uygulamalar daha ileriki bir tarihe ertelenmelidir.
- Acil olan ve işlem yapılacak hastalar ve beraberindekilerin seyahat öyküsü sorgulanmalı ve ateş ölçümü yapılmalıdır.

- Rubber dam ve yüksek emiş gücüne sahip tükürük emiciler (gerekirse çift emici) kullanımı aerosol ve sıçramaları en aza indirmeye yardımcı olmaktadır.
- Su ve hava spreyi kullanımı ve havalı tribünlerin kullanımı ile oluşan aerosollerden korunmak için tüm yüz maskesi ve gözlük kullanımı gereklidir.
- Her işlem sonrasında ve hasta odadan ayrıldıktan sonra çevre temizliği ve dezenfeksiyon sağlanmalıdır.
- Dental tetkik için tükürük artışı ve öksürüğün tetiklenmemesi için panoramik veya BT grafler tercih edilmelidir.
- Dental prosedürler sırasında kullanılan rutin ekipmanlar COVID pandemisinde yeterli olmayacağı için tek kullanımlık önlük, N95 maske, gözlük/yüz maskesi ve eldiven kullanılmalıdır.
- El hijyeni kurallarına uyulmalıdır.
- İşlemler öncesinde antimikrobiyal gargara (%1 hidrojenperoksit) kullanılmalıdır.
- Çapraz enfeksiyonun önlenmesi amacıyla, tedavi ünitesi dışında hizmet alınan laboratuvar uygulamaları için her iki tarafı da koruyacak özel önlemler alınmalıdır.
- Tedavi için başvuran hastalarda COVID-19 şüphesi olduğu düşünülürse hasta en yakın sağlık kuruluşuna yönlendirilmelidir.
- SARS-CoV-2 ile enfekte hastanın tedavisi öncesinde hekimi ile hastanın durumu değerlendirilmeli, alınacak tedbirlere birlikte karar verilmelidir.
- Sosyal izolasyon kurallarına hasta bekleme ve tedavi alanlarında uygulanması için gerekli tedbirler alınmalı, hastaların randevu ile kuruma gelmesi sağlanarak bekleme alanlarında bekletilmemeli, bekletilmesi gereken durumlarda sosyal mesafeye uyulmalıdır.

Bunlara ek olarak fakültemizde görevli tüm hekimler, personel ve tedavi yapılacak hastalara HES kodu sorgulaması günlük olarak yapılmaktadır. Hizmet açısından herhangi bir aksama olmayacak şekilde nöbet sistemi getirilmesi, enfeksiyon olması durumunda izole edilmesi gereken personelinde belirlenmesini kolaylaştırmaktadır.

Pandemi döneminde insan kaynaklarının verimli kullanılması adına ülkemizde de dış hekimleri fiyasyon ekiplerine dahil edilmiştir (24). Dış hekimleri ağızdan, boğazdan, burundan örnek alırken öksürtmeden, öğürtmeden, hastaya zarar vermeden, kurallara uygun davranarak biyotest için örnekleri toplayabilmektedirler. Sahada takım üyesi olarak tıp hekimleri ile birlikte çalışarak triajlara, vital bulguların takibine, enfüzyon tedavilerine, anesteziyoloji bölümlerinde entübasyona, basit travma olgularında lokal anestezi altında yapılması gereken tedavi hizmetlerine katkı sunabilirler. Bu da bizlere dış hekimliği eğitiminin farklı disiplinler ile olan entegrasyonunun önemini bir kez daha göstermektedir.

COVID-19 aşılarının ülkemize gelmesiyle birlikte öncelikli olarak hastalıkla ön saflarda mücadele eden sağlık personeli aşılınmaya başlamıştır. Daha sonra belirli yaş gruplarından başlanarak öncelikli gruplar aşılınmaya devam edilmiştir. 7 Mayıs 2021 tarihi itibarı ile ülkemizde toplam 24.715.121 doz aşı yapılmıştır (28). Kamu ve özel sektörde görev yapan dış hekimleri ve yardımcı personeli Sağlık Bakanlığı ve SGK verilerine bakıldığında öncelikle aşılınması gereken 1.500.000 sağlık çalışanı içerisinde yer almıştır (19). TDB'nin 14 Ağustos 2021 verilerine bakıldığında ülkemizde COVID-19'a bağlı 32 meslektaşımız yaşamını yitirmiştir (29).

#### **PANDEMİ DÖNEMİNDE DİŞ HEKİMLİĞİ HİZMETLERİ VE ETİK**

Bir halk sağlığı sorunu olan COVID-19 pandemisinde, hastalığın yayılmasına yönelik alınan tedbirlerin hem bireysel hem de toplum sağlığı çerçevesinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Halkın sağlığını koruma ve sürdürmek için bireylerin özgürlükleri ile etkililik, orantılılık, zorunluluk, asgari ihlal, kamuoyu meşruiyeti ve adalet ilkeleri dikkate alınarak sınırlandırılmalar kaçınılmaz olacaktır (30).

COVID-19 pandemisi, gelişmiş ülkelerde dâhil olmak üzere tüm ülkelerde sağlık alanında ciddi kaynak sıkıntılarını da beraberinde getirmiştir. Sınırlı olan kaynakların, pandemi ile mücadele döneminde etkin ve adil kullanımı ve dağıtılması önem arz etmektedir. Bu aşamada, en fazla hayat kurtarma ve en uzun yaşam ilkelerini temel alan toplam fayda anlayışına göre sınırlı olan kaynak dağıtımı ve bölüşümünün yapılması gereklidir (31).

#### **PANDEMİ DÖNEMİNDE DİŞ HEKİMLİĞİ HİZMETLERİNE YÖNELİK TAVSİYELER**

Hastaların daima tedavi ile ilgili seçme hakkı bulunmaktadır. Hekim tanısını koyduktan sonra kurguladığı tedavi alternatifleri hakkında hastasına bilgilendirme yapmalı ve onamını almıştır. Pandemi döneminde enfekte olma korkusu ile yapılan bilgilendirmeler üzerinden hastaları gerekli tedaviden caydırmaya yönelik güdüleyici bilgilendirmelerden kaçınılmalı, gereksiz yere hastaları hastanelere yönlendirerek hastanelerin iş yükü, kaldırılmayacak seviyelere taşınmamalıdır. Seyreltilmiş hasta kabulünün yarattığı gelir kaybının telafisi, hasta kaybı endişesiyle aciliyeti olan problemlere sahip hastaların tekrarlayan antibiyotik reçeteleri ve benzer yöntemler ile uzun süre bekletilmesi gibi bir yanlış üzerinden sağlanmaya çalışılmamalı, müsait olan meslektaşlar ile hastalar paylaşılmalıdır. Dünyanın en yaygın hastalıkları olan diş çürükleri ve periodontitis, tedavisi geciktirildiğinde şiddetli ağrı, ağır enfeksiyonlar, genel sağlık sorunlarının kontrolünün güçleşmesi gibi önemli sorunlara evrilebilir. Yine organ nakil hastalarının, malignite şüphesi olan hastaların erken tanı ve tedaviye ihtiyacı bulunmaktadır. Bu bağlamda pandemi döneminde hastaların rutin kontrollerinin aksamasının yaratması muhtemel ağır problemler düşünülerek mutlaka tedavilerinin gerçekleştirilmesi yoluna gidilmelidir. Yeni şartların getirdiği mali yükler adaletsiz oranlarda hastalara yansıtılmamalıdır. Çalışmalar sırasında tüm ekibin, hastanın ve yakınlarının sağlığının korunması amacıyla gereksiz yere aerosol üretecek çalışmalarda bulunulmamalı, kişisel koruyucu ekipmanlar doğru kullanılmalı, ortam sık sık havalandırılmalı, gereksiz yere yüksek sesle ve bağırarak konuşulmamalı, çalışma alanları pandemiye özel yeniden düzenlenmelidir (7, 32, 33).

Ülkemizde, dış hekimleri 2018 yılında TDB 17. Olağan Genel Kurulu'nda güncel versiyonu onaylanan "Türk Dışhekimleri Birliği-Dışhekimliği Meslek Etiği Kuralları"na göre mesleklerini icra ederler (34). Bu kurallar, dış hekiminin hastasına, topluma, mesleğine ve meslektaşına karşı görevlerini yerine getirirken uyması beklenen tutum ve davranış ilkelerini belirlemekte, hizmet sunumuna ait mesleki ve etik ilkelerini açıklamaktadır.

Bu kurallar çerçevesinde dış hekim etik kurallar çerçevesinde hastasına nitelikli hizmet sunma, ayrımcılıktan kaçınma, özel yaşama saygı duyma, ilgili kayıtları tutma ve güvenliğini sağlama, yetki alanı dâhilinde acil müdahalelerde bulunma, hastanın hekim seçme hakkına saygı duyma, gereklilik halinde ikinci bir mesleki görüş alma, hastayı aydınlatma ve onam alma, doğru tanı koyma, tedavi uygulama ve sağlık hizmetinin sürekliliği ilkesine özen göstermek zorundadır.

Pandemi döneminde dış hekimleri hizmet sunumu aşamasında, bu etik kuralların haricinde Sağlık Bakanlığı ve hükümet tarafından alınan kararlara göre hareket etmek zorundadırlar. Sosyal mesafenin sağlanması, hasta bilgilerinin ilgili kurumlarla paylaşılması, acil hasta bakımı, malzeme temini ve yeni görevlendirmeler gibi konularda yeni etik yükümlülüklerle karşı karşıya kalmaktadırlar (35).

Dış hekimlerinin ana yükümlülüğü hastaya ve halka hizmet etmektir. Dış hekimliği uygulamalarının kısıtlanması, bu olağan dışı koşullar altında dikkate alınması gereken adalet ilkesinin sağlanabilmesi için "dış hekimliği mesleğinin, herkes için bakıma erişimi iyileştirmeye yardımcı olacak belirli faaliyetlerde toplumda aktif olarak müttefikler araması" gerekmektedir. İhtiyaç halinde dış hekimliği uygulamaları geçici olarak kapatmak veya sınırlandırılmak zorunda kalırsa kayıtlı hastaları yönlendirilebileceği kurumlar saptanmış olmalı ve kayıtlı hastaların acil bakımlarına yönelik makul düzenlemeler yapılmış olmalıdır. Özellikle özel sağlık kuruluşlarının kapatılması ve hizmetin sınırlandırılması hekim ve çalışanı açısından gelirin düşmesine ve ekonomik sıkıntılar yaşanmasına, maaşların ödenememesine, işten çıkarılmaya neden olabilmektedir. Hizmetin geçici olarak sınırlandırılması ve kapanma kararının alınmasında, "çalışanların ve toplumun sağlığı açısından bir risk görülmesi ve maksimum fayda sağlamak için yarar ilkesinin devreye sokulması gerekmektedir. Bu pandemide sağlık çalışanları da toplum da risk altındadır. Topluma bağlılık olarak adlandırılan sosyal etik ilke, dış hekimliği hizmet sunumunda gereklilik halinde toplum sağlığının da bütüncül bir anlayışla dikkate alınmasını gerektirmektedir (35).

Oral bölgenin rahatsızlıkları genellikle asemptomatik ve hızlı ilerlemektedir. Çürük, dış eti rahatsızlıkları, oral kanserlerin başlangıç evrelerinde hastaların genellikle çok belirgin şikayetleri yoktur ya da hasta tarafından fark edilemezler. COVID-19 pandemisi rutin kontrol ve acil olmayan tedavilerin ertelenmesine sebep olduğu için, pandemi sonrasında birçok hastada ilerlemiş oral problemler ile karşılaşmak olasıdır. Bu durum legal sonuçları olması ile birlikte hastalara karşı da etik problemler doğurmaktadır (7).

## SONUÇ

Sonuç olarak hekim olmanın bilinci içerisinde dış hekimliği hizmetleri, uygun önlemler alınarak, etik ilkeler ışığında, devam etmelidir. Hastaların şikâyetleri dikkatle dinlenilmeli pandemi döneminde takip ile ilgili aksamalar olacağı düşünülüyorsa hastalar donanımlı sağlık kuruluşlarına sevk edilmelidir. Pandemi sonrası dönemde ertelenen ve takip edilemeyen hastaların sağlık kuruluşlarında ilave yük oluşturacakları açıktır. Bu yükü azaltmak için rehberler göz önünde bulundurularak tedaviler devam etmelidir.

---

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; Veri Toplama- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; Veri Analizi/Yorumlama- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; Yazı Taslağı- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; Son Onay ve Sorumluluk- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

---

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study-G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; Data Acquisition- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; Data Analysis/Interpretation- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; Drafting Manuscript- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; Critical Revision of Manuscript- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.; Final Approval and Accountability- G.A., S.İ.,K.P., Ö.D.O., M.M.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. TC Sağlık Bakanlık 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid19rehberigenelbilgilerepidemiyojivetanipdf.pdf>.
2. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. (cited 30 February 2021) Available from: URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
3. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. J Dent Res 2020;99:481-7.
4. Odeh ND, Babkair H, Abu-Hammad S, Borzangy S, Abu-Hammad A, Abu-Hammad O. COVID-19: Present and future challenges for dental practice. Int J Environ Res Public Health 2020;17. doi:10.3390/ijerph17093151.
5. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. (cited 10 May 2021) Available from: URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.

6. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 2020;12(1):9.
7. Coulthard P, Thomson P, Dave M, Coulthard FP, Seoudi N, Hill M. The COVID-19 pandemic and dentistry: the clinical, legal and economic consequences - part 2: consequences of withholding dental care. *Br Dent J* 2020;229:801-5.
8. Akbıyık AZ, AK G. Oral and Dental Health Practice During The COVID-19 Pandemic. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg* 2020;25:312-2.
9. Soysal F, İşler SÇ, Peker İ, Akca G, Özmeriç N, Ünsal B. The impact of covid-19 pandemic on dentistry practices. *Klimik Derg* 2020;33:5-14.
10. Spagnuolo G, De Vito D, Rengo S, Tatullo M. COVID-19 outbreak: An overview on dentistry. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(6):2094.
11. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M et al. Management in oral and maxillofacial surgery during the COVID-19 pandemic: Our experience 2020;58:19-21.
12. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021. (cited 5 March 2021) Available from: URL: <https://covid19.who.int/>.
13. Ge Z yu, Yang L ming, Xia J jia, Fu X hui, Zhang Y zhen. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *J Zhejiang Univ Sci B* 2020;21:361-8.
14. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. *WHO Interim Guid* 2020;1:1-10.
15. Salas J, Zafra M. An analysis of three COVID-19 outbreaks: How they happened and how they can be avoided. 2020. (cited 9 May 2021) Available from: URL: [https://english.elpais.com/spanish\\_news/2020-06-17/an-analysis-of-threecovid-19-outbreaks-how-they-happened-and-howthey-can-be-avoided.html](https://english.elpais.com/spanish_news/2020-06-17/an-analysis-of-threecovid-19-outbreaks-how-they-happened-and-howthey-can-be-avoided.html).
16. T Liang. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020. <https://covid-19.conacyt.mx/jspui/handle/1000/25>.
17. Guidance for Dental Settings CDC. (cited 7 May 2021) Available from: URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dental-settings.html>.
18. Kilicarslan MA, Şenel FÇ, Mutlu Ö. Assessment of dental care during the covid-19 pandemic in Turkey and future projections. *Brazilian Dent Sci* 2020;23:1-7.
19. Şenel FÇ. COVID-19 Salgınının Dış Hekimliği Uygulamalarına Etkisi. *ADO Klin Bilim Derg* 2021;10:1-12.
20. Şimşek HO, Dilay Yosun Selbes. Ağız , Diş ve Çene Cerrahisi ve COVID - 19 Pandemisi : Prosedürler ve Enfeksiyon Kontrol Süreci Yönetimi. *Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Derg* 2020;1:33-40.
21. American Dental Association. ADA Interim Guidance for Minimizing Risk of COVID-19 Transmission. 2020. (cited 21 May 2021) Available from: URL: [https://www.ada.org/~media/CPS/%0AFiles/COVID/ADA\\_COVID\\_Int\\_Guidance\\_Treat\\_Pts.%0Apdf](https://www.ada.org/~media/CPS/%0AFiles/COVID/ADA_COVID_Int_Guidance_Treat_Pts.%0Apdf).
22. Ghai S. Teledentistry during COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):337-9.
23. Seneviratne CJ, Lau MWJ, Goh BT. The Role of Dentists in COVID-19 Is Beyond Dentistry: Voluntary Medical Engagements and Future Preparedness. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:566. doi:10.3389/fmed.2020.00566.
24. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. TC Sağlık Bakanl 2021. (cited 14 Mart 2021) Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66532/saglik-kurumlarinda-calisma-rehberi-ve-enfeksiyon-kontrol-onlemleri.html>.
25. European Centre for Disease Prevention and control. Cloth masks and mask sterilisation as options in case of shortage of surgical masks and respirators Use of cloth face masks for protection against COVID-19 in clinical settings. ECDC Tech Rep Published Online First: 2020. (cited 5 May 2021) Available from: URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/options-decontamination-and-reuse-respirators-covid-19-pandemic>.
26. Sarmasoğlu Ş, Tarakçıoğlu Çelik GH, Korkmaz F. İnceleme: COVID-19 Hastalığından Korunmaya Yönelik Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Derg* 2020;7:47-65.
27. Kilicarslan MA. COVID-19 Pandemisi Sürecinde Dış Hekimliği Uygulamaları. *Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Derg* 2020;1:36-42.
28. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2021. (cited 9 May 2021) Available from: URL: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/>.
29. Türk Dışhekimleri Birliği. COVID-19 salgını nedeniyle kaybettiklerimiz. 2021. (cited 14 August 2021) [http://www.tdb.org.tr/tdb/ek/Covid\\_Nedeniyle\\_Kaybettiklerimiz.pdf](http://www.tdb.org.tr/tdb/ek/Covid_Nedeniyle_Kaybettiklerimiz.pdf)
30. Avcı E. Salgın Tedbirlerinin Etik Açıdan Değerlendirilmesi. *Lib Perspekt Yorum* 2020;13:5-11.
31. Avcı E. Korona Virüsü Pandemisiyle (Covid-19) Mücadelede Sınırlı Kaynak Kullanımı. 2020;15:5-18.
32. Wadgave U, Khairnar M. Urgent need to tackle Covid-19 impact on academic research in India. *Indian J Med Ethics* 2021;6:1-2.
33. ADEA. Response Of The Dental Education Community To Novel Coronavirus (COVID-19). 2020. (cited 14 May 2021) Available from: URL: <https://www.adea.org/COVID19-Update/>.
34. TDB. Türk Dışhekimleri Birliği Dış Hekimliği Meslek Etiği Kuralları. Ankara 2013. (cited 14 August 2021) Available from: URL: [http://www.tdb.org.tr/mevzuat\\_goster.php?ld=210](http://www.tdb.org.tr/mevzuat_goster.php?ld=210).
35. Powezka K, Khan T, Narlawar R, Antoniou GA. Ethical practice during the COVID-19 pandemic. *J Am Dent Assoc.* 2020;151(5):377-8.

# NANOKRİSTAL TEKNOLOJİSİ: ÇÖZÜNÜRLÜĞÜ DÜŞÜK İLAÇLARIN ORAL BİYOYARARLANIMIN ARTIRILMASI

## NANOCRYSTAL TECHNOLOGY: INCREASING ORAL BIOAVAILABILITY OF LOW-SOLUBLE DRUGS

Yağmur Pirinççi TOK<sup>1</sup> , Sevgi GÜNGÖR<sup>1</sup> , Yıldız ÖZSOY<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Y.P.T. 0000-0001-6915-0283; S.G. 0000-0002-8199-3010; Y.Ö. 0000-0002-9110-3704

**Atf/Citation:** Pirincci Tok Y, Gungor S, Ozsoy Y. Nanocrystal technology: increasing oral bioavailability of low-soluble drugs. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):62-70. <https://doi.org/10.26650/JARHS2021-808337>

### ÖZ

Nanokristal teknolojisi partikül boyutu 1000 nanometre (nm)'nin altında, herhangi bir taşıyıcı sisteme ihtiyaç duymadan katı ilaç partiküllerinin üretilmesini sağlar. Sudaki çözünürlüğü düşük ilaçların partiküllerinin boyutunun küçültülmesi ile, yüzey alanlarının artması ve difüzyon tabakasının kalınlığının azaltılması k çözünürlük hızının da artışına yol açar. Buna bağlı olarak, absorpsiyon bölgesinde artan konsantrasyon gradienti bağırsak lümeni ve kan arasındaki pasif difüzyon yoluyla permeasyonu ve emilimi teşvik etmektedir. Dolayısıyla Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS) Sınıf II ve IV'e ait ilaç molekülleri için nanokristal teknolojisini kullanarak biyoyararlanımlarını geliştirmek ve/veya arttırmak oldukça önemlidir. Nanometre boyutunda ilaç partikülü elde edebilmek için yukarıdan aşağıya (top-down) ve aşağıdan yukarıya (bottom-up) yöntemlerinden yararlanılmaktadır. İlaç endüstrisinde uygulama kolaylığı, tekrar edilebilirliği ve ölçeklendirilebilmesi nedeniyle bilyeli değirmende yaş öğütme (BWM) ve yüksek basınçlı homojenizasyon (HPH) olarak alt bölümlere ayrılan yukarıdan aşağıya yöntemleri tercih edilmektedir. Nanokristal teknolojisini ilaç endüstrisinde hâlihazırda tedavide onaylanmış olan ilaç moleküllerinin daha az yan etki, daha düşük dozlar ve daha hızlı etki başlangıcı sağlayarak yeni dozaj formlarının geliştirilmesi ve yeni ilaç moleküllerinin daha iyi bir biyoyararlanımla formüle edilebilmesi amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Nanokristal teknolojisini, Suda çözünür ilaçlar, Oral yol, Hazırlama yöntemleri

### ABSTRACT

Nanocrystal technology enables the production of solid drug particles with a particle size below 1000 nm without the need for any carrier system. By reducing the size of the particles of drugs with low solubility in water, increasing the surface area and decreasing the thickness of the diffusion layer leads to an increase in k the solubility rate. Accordingly, the increasing concentration gradient in the absorption zone promotes permeation and absorption by passive diffusion between the intestinal lumen and blood. Therefore, it is very important to improve and / or increase their bioavailability by using the nanocrystal technology approach for drug molecules belonging to BCS Class II and IV. Top-down and bottom-up methods are used to obtain nanometer-sized drug particles. In the pharmaceutical industry, top-down methods, which are subdivided into wet milling (BWM) and high pressure homogenization (HPH), are preferred in the ball mill because of its ease of application, repeatability and scalability. With nanocrystal technology, it is aimed to create new dosage forms by providing less side effects, lower doses and faster onset of action of drug molecules that are already approved in the pharmaceutical industry. It is also aimed that new drug molecules can be formulated with better bioavailability.

**Keywords:** Nanocrystal technology, Water-soluble drugs, Oral route, Methods of preparation

### GİRİŞ

Kombinatoriyal kimya ve ilaç molekül tasarımı ortaya çıkan eğilimler, daha çok lipofilik, yüksek molekül ağırlığına sahip ve sudaki zayıf çözünürlüğü olan ilaç molekül adaylarının gelişmesine yol açmıştır. Bu nedenle keşif veya geliştirme aşamasında olan ilaç adayları kümesinin formüle edilmeleri giderek zorlaş-

maktadır. Geriye dönük ve ileriye dönük analizlerle pazardaki ilaçların %40'nın, yeni geliştirilen ilaçların ise yaklaşık %90'nın zayıf çözünür olduğu gösterilmiştir (1-3).

Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi (BCS), biyofarmasötik açıdan formülasyon geliştirmede çok yararlı bir yaklaşımdır. BCS sınıf II ve IV ilaç moleküllerinin oral yol ile uygulanmaları sonra-

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Yıldız ÖZSOY E-mail: yozsoy@istanbul.edu.tr

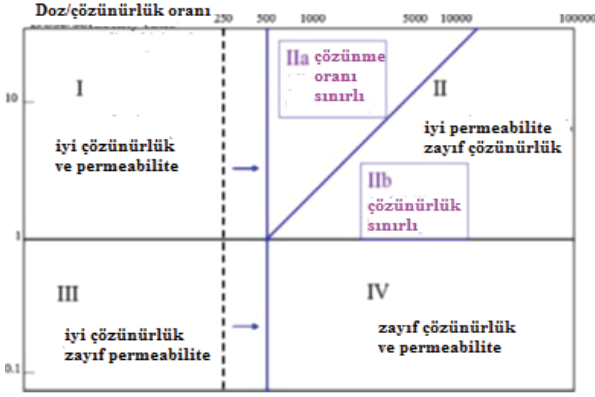
**Başvuru/Submitted:** 09.10.2020 • **Kabul/Accepted:** 19.11.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 20.10.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License



si, yeterli oranda ve tekrarlanabilir biyoyararlanım elde etmek için iyi tasarlanmış formülasyonlar gereklidir. Genellikle BCS Sınıf II'ye ait bir ilaç molekülünün biyoyararlanımı çözünme ile sınırlıyken BCS Sınıf IV'e ait bir etken maddenin emilimi için hem çözünürlük hem de permeabilite hız sınırlayıcı basamaklardır (4, 5). Geliştirilebilirlik sınıflandırma sistemine (DCS) göre BCS Sınıf II'ye ait ilaç molekülleri Sınıf IIa ve Sınıf IIb olarak alt sınıflara ayrılmıştır (Şekil 1). DCS, ilaç moleküllerinin *in vivo* davranışını ve hassasiyetlerini değerlendirmek, *in vivo* performansı için hangi faktörlerin daha önemli olduğunu belirlemek için daha uygun bir şekilde sınıflandırmayı sağlar (6).



**Şekil 1:** GI kanalda gerçeği daha çok yansıtan sıvı miktarları ve düşük çözünürlükte permeabilitenin telafi edici doğası için BCS sisteminin modifiye edilerek DCS sistemi geliştirilmiştir (6)

DCS sistemi aşağıdaki kavramları birleştirmeyi amaçlamaktadır: (6, 7)

- Emilimin derecesinin tahmini için *in vivo* çözünürlüğün birincil ölçüsü olarak yararlı olan açlık durumunda insan barsak çözünürlüğünün değerlendirilmesi
- Çözünürlük sınırlı emilebilir doz (SLAD) kavramı, sınıf II ilaçlar için emilim ve çözünürlüğün dengeleyici olduğu fikrine dayanmaktadır.
- Doz/çözünürlük oranından (çözünürlük hızı, kısıtlayıcı ilaçlar için) daha önemli olan hedef partikül büyüklüğü olarak ifade edilen çözünürlük hızı

DCS Sınıf IIa'da çözünme hızı kısıtlayıcı iken, DCS Sınıf IIb için çözünürlük sınırlayıcıdır. Sınıf IIb molekülleri dozaj şeklinde hâlihazırda çözülmüş bir şekilde formüle edilmedikçe tam olarak emilme eğilimi göstermezler. Katı dispersiyonlar ya da lipit bazlı sistemlerle formüle edilebilirler. Çözünme hızı, emilim bölgesinden geçiş süresi boyunca çözünemeyecek kadar yavaş olan sınıf IIa moleküller için standart bir formülasyondan ilaç salımını etkileyen partikül büyüklüğü, yüzey alanı ve ıslanabilirlik gibi faktörlerin kontrol edilmesi tamamen emilimin sağlanmasında kritik öneme sahip olacaktır (6, 7).

Klinikte, suda az çözünür ilaçların geleneksel yöntemlerle hazırlanan formülasyonları sıklıkla zayıf ve yüksek oranda değiş-

ken biyoyararlanım göstermeleri nedeni ile sıkıntılıdır. Dozaj formları çoğu kez hastanın açlık- tokluk durumundan etkilenir, etki beklenenden daha geç başlamakta ve uygun olmayan dozlama ve zayıf performans göstermektedirler (8). Bahsedilen ilaçların biyoyararlanımlarını iyileştirmek için tuz oluşumu; yardımcı çözücü, siklodekstrinler gibi kompleksleştirici ajan kullanımı; mikronizasyon; katı dispersiyonlar; katı lipid nanopartiküller gibi pek çok yaklaşım geliştirilmiştir. Çok fazla miktarda yardımcı madde kullanımından dolayı bu stratejilerin bazıları başarıyla kullanılmaktadır ancak çoğu düşük miktarda ilaç yüklemeye kapasitesine sahiptir. Dolayısıyla, günlük olarak yüksek dozda kullanılmasına gereken ilaçlar için yüksek miktarda ilaç yüklemeye kapasitesine sahip formülasyonların geliştirilmesi giderek artan bir ihtiyaçtır. Diğer formülasyon stratejilerinin aksine, ilaç nanokristalleri ise neredeyse %100 etken madde ve sadece çok az miktarda stabilize edici madde içerdiklerinden bu gruptaki etken maddeler için yüksek yüklemeye kapasitesine sahiptirler (9).

1990'lı yılların başında farmasötik alana sunulan nanokristal teknoloji (10) ile partikül boyutu 1000 nm'den küçük kristal halde katı ilaç partikülleri elde edilir. Partiküllerin boyutunun küçültülmesi, yüzey alanını artırarak difüzyon tabakasının kalınlığını azaltarak suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçların çözünme hızında artışa yol açar (11, 12). Bu nedenle BCS Sınıf II ve IV bileşikleri teorik olarak bazı istisnalar ile birlikte nano boyutlandırma için iyi adaylardır. Ayrıca küçük boyutları nedeniyle kendi mikronize ilaç partikülleri özelliklerinden belirgin bir şekilde farklı özelliklere sahiptirler (13).

Diğer nanopartikül ilaç taşıyıcı sistemlere göre nispeten daha düşük maliyet, daha yüksek ilaç yüklemeye kapasitesine sahiptirler, bu nedenle formülasyonda kullanılan taşıyıcı sisteme bağlı yan etkileri hiç ya da daha çok az gösterirken, farmakokinetik değişiklikleri en aza indirirler (14). Özellikle formülasyonun basitliği, yüksek ilaç yüklemeye yeteneği ve ölçek büyütme kolaylığı endüstri tarafından kabul edilebilmesini sağlamıştır. Bazı ilaç moleküllerinin nanokristal teknoloji ile geliştirilen farmasötik ürünleri 2000 yılından beri FDA tarafından onaylanmıştır. Günümüzde farklı klinik fazlarda araştırmaları devam eden moleküllerde bulunmaktadır (15).

Nanokristaller temel olarak partikül büyüklüğünü nano boyuta kadar indiren yukarıdan aşağıya (top-down) ve bir yardımcı çözücünün içinde antisolvent yardımı ile partiküllerin çöktürülmesine dayanan aşağıdan yukarıya (bottom-up) yöntemleri ile hazırlanırlar. Yukarıdan aşağıya yöntemler, uygulama kolaylığı ve ölçeklenebilirliği nedeniyle endüstride daha yaygın olarak kullanılmaktadır (16).

Nanokristaller sulu bir ortamda dispers edildiklerinde nanosüspansiyon olarak ifade edilmektedirler. Yüzey alanındaki dramatik artış Gibbs serbest enerjisini arttırdığından, termodinamik olarak kararlı olmayan bir sistemin oluşmasına yol açar, bu durumda moleküller enerjisini azaltmak için bir araya toplanma eğilimi gösterirler. Dolayısıyla sistemi kararlı hale getirmek için stabilizatörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Nanosüspansiyonları stabilize etmek için sterik engelleme (entropik bariyer) ve elektrostatik stabilizasyon olmak üzere iki temel yaklaşım uy-



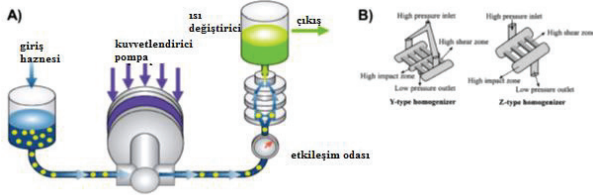
ağırlıklı yüzey aktif maddeden (Tween80) daha etkili görüldüğünü bildirmişlerdir.

### 2.1.2. Yüksek Basıncılı Homojenizasyon

Yüksek basınçlı homojenizasyon yaklaşımı, iki temel homojenizasyon prensibi ile çalışan mikro-akışkanlaştırma (micro-fluidization) ve piston-açıklıklı homojenizatörler ile yürütülmektedir (25).

#### 2.1.2.1. Mikroakışkanlaştırıcı Teknoloji

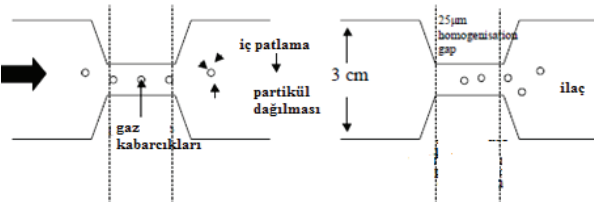
Çözünmeyen ilaç taşıyıcı Partikülleri (IDD-PTM) teknolojisi olarak da adlandırılan Mikroakışkan teknolojisi, jet akış homojenizatörleri kullanmaktadır. Etkin madde genellikle su olan dispersiyon ortamında süspansiyon edilir ve 1700 bara kadar basınç uygulanan bir bölgede iki yüksek enerjili sıvı akışının önden çarpışmasıyla küçük partiküller üretilir, bu durumda partikül çarpışmasına, kesme kuvvetlerine ve kavitasyon kuvvetlerine yol açmaktadır (Şekil 3A). İstenilen boyuta ulaşmak için 50-100 kere yapılan tekrarlamalı işlemi, öğütme yöntemine kıyasla zaman alıcı hale getirmektedir. Bu teknikte katı dispersiyonlar için kullanılan Z tipi ve emülsiyon, lipozom gibi sıvı-sıvı dispersiyonlar için Y tipi olmak üzere iki farklı tipte etkileşim odası kullanılabilir (Şekil 3B) (13, 25).



Şekil 3: Mikroakışkanlaştırıcı Teknolojinin şematik gösterimi (A) Nanokristal üretimi için kullanılan kurulum ve (B) Homojenleştirme odası tipleri (25)

#### 2.1.2.2. Piston Açıklıklı Homojenizatörler

Homojenizasyon, saf suda (Disso-Cubes® teknolojisi) veya su-suz/suyu azaltılmış ortamda (Nanopure® teknolojisi) yapılabilir. Müller ve ark. tarafından 1990'ların ortalarında Disso-Cubes® teknolojisi geliştirilirken milenyumun başında ilaç partiküllerinin sulu olmayan ortamlarda veya azaltılmış su içeriğine sahip dispersiyon ortamlarında (su-PEG veya su-glisero gibi suyla karışabilen sıvılarla) homojenleştirilmesine dayanan ikinci nesil Nanopure® teknoloji geliştirilmiştir (Şekil 4'te her iki teknolojinin mekanizmaları gösterilmiştir.) (7).



Şekil 4: Bir piston açıklıklı homojenizatörde akış dispersiyonunun çapının, kaba süspansiyonu içeren silindirden dar homojenizasyon boşluğuna değiştirilmesi şematize edilmiştir (sol taraf: suda homojenizasyon, sağ taraf: su karışımlarında veya susuz ortamda homojenizasyonu göstermektedir) (37).

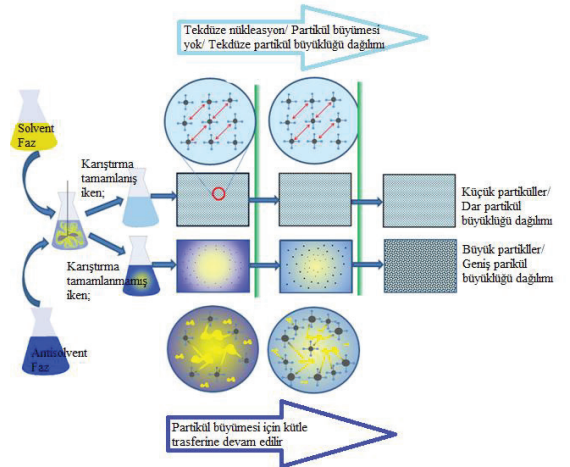
#### 2.1.2.2.1. Sulu Ortamda Yüksek Basıncılı Homojenizasyon (Disso-Cubes® Teknolojisi)

Mikronize boyutta süspansiyonlar, son derece yüksek bir hızda çok ince bir boşluktan (genellikle 25 µm) geçer. Boşluğa girmeden önce, süspansiyon boşluğun genişliğine kıyasla nispeten daha büyük bir çapa (genellikle 3 cm) sahip bir silindir içinde bulunur. Bernoulli'nin yasalarına göre (26), kesit başına kapalı bir sistemdeki sıvının akış hacmi sabittir. Bu, çaptaki azalmanın dinamik basınçta çok büyük bir artışa ve aynı zamanda sıvı ince boşluktan geçerken statik basıncın azalmasına yol açtığı anlamına gelmektedir. Statik basınç, suyun buhar basıncının altına düşer ve sıvının kaynamasına neden olur. Süspansiyon boşluktan ayrılırken, basınç aniden normal basınca yükselir ve buhar kabarcıkları uzaklaştırılır (26).

İlaç nanokristallerinin büyüklüğü esas olarak homojenizatörün güç yoğunluğu, homojenizasyon döngü sayısı ve sıcaklığa bağlıdır. Homojenizasyon basıncı ne kadar yüksek olursa, boşluktaki sıvının hızı o kadar yüksek olur ve statik basınç daha büyük bir oranda düşmektedir. Daha fazla kabarcık oluşarak partikülleri küçültmek için daha yüksek enerjiye yol açar ve ilaç nanokristallerinin üretimi için maksimum basınca (genellikle laboratuvar basıncı için 1500 bar) ihtiyaç vardır. Artan döngü sayısı, kristalin parçalanması için daha fazla enerji sağlamaktadır (27, 28).

#### 2.1.2.2.2. Organik Çözücüde Yüksek Basıncılı Homojenizasyon (Nanopure® Teknolojisi)

Homojenizasyonu düşük buhar basıncı ve düşük sıcaklıkla yürüten Nanopure® teknolojisinde yağ, PEG gibi su içermeyen veya glisero/su gibi suyla karışabilen ortamlar kullanılmaktadır. Sıvı nanosüspansiyonların kuru ürünlere dönüştürülmesi için, azaltılmış su içeriğine ve daha uçucu bir dispersiyon ortamına sahip süspansiyonlara sahip olmak avantaj sağlayabilmektedir (29).



Şekil 5: Karışımın nihai parçacık büyüklüğü üzerindeki etkisinin şematik gösterimi. Tam karıştırma, tekdüze ve tam çekirdeklenme oluşturmaya yardımcı olurken, eksik karıştırma, eksik çekirdeklenmeye neden olur ve büyümeye devam etmektedir (39)

Gora ve ark., 3 faktörlü ve 3 seviyeli Box-Behnken tasarımını kullanarak suda çözünürlüğü az olan ve düşük biyoyararlanım

gösteren valsartanın, yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemi ile nanosüspansiyonunu hazırlamışlardır (30). 500 barla başlayan homojenizasyon basıncı 1000 barla devam etmiş ve 1500 bar basınç 5 döngü ile optimize edilmiş ve en düşük partikül boyutunu vermiştir.

Li ve ark. etken maddenin fizikokimyasal özelliklerinin suda az çözünür etken maddelerle hazırlanan nanosüspansiyonların biyoyararlanımına etkisini araştırmak için yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemini kullanmışlardır (31). BCS Sınıf II bileşiklerinden model ilaç olarak seçilen albendazol, fenofibrat, itrakonazol, probukol ve revaprazan hidroklorür; farklı moleküler ağırlık, log P değerleri, erime noktaları ve polar yüzey alanları nedeniyle model ilaç olarak seçilmişlerdir. Etken maddelere 850 – 1200 bar arasında değişik değerlerde basınç uygulayarak 428.2 – 463.2 arasında partikül büyüklüğü elde edilmiştir. Sonuçlar erime noktası daha küçük, log P değeri 5 civarında ve polar yüzey alanı değeri 50-60 aralığında olan etken maddelerin eğri altında kalan alanın ( $AUC_{0-8h}$ ) daha yüksek olduğunu göstermiştir.

## 2.2. Aşağıdan Yukarıya Yaklaşımı

### 2.2.1. Çözücü ve organik çözücü eklenmesiyle çöktürme yöntemi

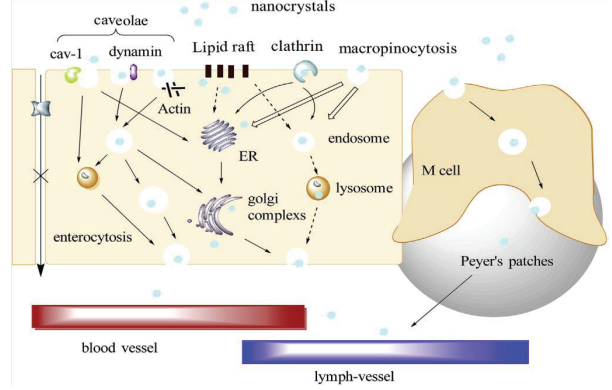
Çözücü/anti-çözücü yöntemi, suda az çözünür etken maddenin organik çözücü (suyla karışabilir) içindeki çözeltisinin bir anorganik (anti-çözücü) ortamla (genellik su veya sulu ortam) yoğun bir şekilde karıştırılmasına dayanır. Organik çözücünün anorganik ortama hızlı difüzyonu aşırı doymunluk durumunu meydana getirir, böylece mikron altı partiküllerin üretimine yol açan çekirdeklenme oranı artar ve partikül büyümesi gerçekleşir (32).

Çöktürme yöntemi; ölçek büyütme potansiyeli, basit ve uygun maliyetli yaklaşımlarıyla ilaç endüstrisinde kesintili işlemden sürekli bir imalat sürecinin gereklerini karşılamaktadır. Dondurarak kurutma ve püskürtmeyle kurutma, nanosüspansiyonları yeniden dağılabilir kuru tozlara dönüştürmek için yaygın olarak kullanılan iki yöntemdir (33).

Xia ve ark., nitrendipinin çözünme hızını ve oral biyoyararlanımını arttırmak için çöktürme-ultrasonikasyon yöntemi ile nanosüspansiyonunu hazırlamışlardır (34). Çöktürme yönteminde çekmeden sonra genellikle hızlı bir büyüme hızına sahip oldukları için oluşan partiküllerin büyüklüğünü kontrol etmek zordur, bu açıdan son 10 yılda çekirdeklenme ve kristalleşme sürecini kontrol etmek için etkili bir yöntem olarak dikkat çekmektedir. Sıçanlarda yapılan in vivo çalışma ile, nanosüspansiyonunun uygulanması ile elde edilen  $C_{max}$  ve  $AUC_0 \rightarrow 12$  değerlerinin, ticari tabletlerden sırasıyla yaklaşık 6.1 kat ve 5.0 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir.

### 2.2.2. Süperkritik Akışkan Teknolojisi

Süperkritik duruma dönüşmeyi kolaylaştıran ortam sıcaklığına yakın kritik sıcaklığı (yaklaşık 31 °C) ve nispeten düşük kritik basıncı (73,8 bar) nedeniyle çoğunlukla karbondioksit kullanılmaktadır. Süperkritik karbondioksit (SCO<sub>2</sub>) çözeltisinin düşük polaritesi nedeniyle, hidrofobik ilaçlar kolayca karışır ve bir çözelti oluşturur, daha sonra bu çözeltinin bir kılcal tüp yoluyla genişlemesi ve ince ilaç partiküllerinin formüle edilmesi sağlanmaktadır (35, 36).



**Şekil 6:** Nanokristallerin bağırsak membranı boyunca hücresel transport mekanizmaları (37)

### 2.2.3 Çözücü Buharlaştırma Yöntemi

Dondurarak kurutma ve püskürtmeyle kurutma, çözücü uzaklaştırma işlemlerine giren iki yöntemdir. Ancak her iki yöntemde de tek başına nanometre boyutunda ürün elde edebilmek için geliştirilmiş sıvı atomizasyon tekniği gereklidir. Püskürtmeyle kurutma tekniğinde partikül boyutunu etkileyen ana faktörlerin prekürsör (damlacık formuna dönüşmek için atomizasyon ekipmanını besleyen ilk sıvı/bulamaç) konsantrasyonundaki bir azalma ve seçilen atomizer tipi olduğu düşünülmektedir (37).

### Nanokristal Teknolojisiyle Hazırlanan İlaçların Oral Yoldan Absorpsiyon Mekanizmaları

Oral yoldan uygulanan nanokristal ilaçların gastrointestinal kalandan kan veya lenfatik sisteme geçişi; iyileştirilmiş doymunluk çözünürlüğü ve çözünme hızı, mukus tabaka ile artmış etkileşim, barsak membranı boyunca artmış transport ve genellikle stabilize edici maddelerle desteklenmiş diğer yöntemler olmak üzere kompleks mekanizmalarla sağlanmaktadır (35).

- İyileştirilmiş doymunluk çözünürlüğü ve çözünme hızı: Yukarıdaki mekanizmalarla açıklandığı gibi nano boyutta partikül büyüklüğü nedeniyle artmış çözünürlük hızı ve doymunluk çözünürlüğü ile mukozada daha yüksek bir ilaç konsantrasyonu oluşturulur, böylece gastrointestinal membran ve kan damarları arasında ilacın daha yüksek ilaç konsantrasyon gradyanı elde edilebilir ve ilaçların biyoyararlanımı artabilmektedir (35, 38).

- Mukus tabaka ile artmış etkileşim: Küçük partikül büyüklüğü ve nanokristaller ile mukoza arasındaki elektrostatik etkileşimleri arttıracak pozitif yüklü fonksiyonel stabilizatör maddelerin potansiyel kullanımı sayesinde nanokristaller daha yüksek elektrostatik çekim kuvvetleri, van der Waals kuvvetleri, penetrasyon ve etkileşim gösterebilmektedir. Mukoadesyonun iyileştirilmesi ile ilaçların kalış süresi uzatılır, bu sayede absorpsiyon bölgesinde etken maddenin salımı için rezervuar oluşarak ağ benzeri bir yapıya sahip müsün molekülleri ile ilacın alttaki epitele difüzyonu düzenlenebilmektedir (20, 39).

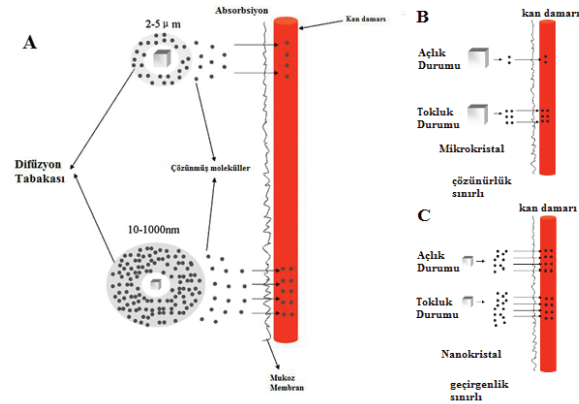
- Barsak membranı boyunca artmış transport: Nanokristaller, epitelial hücreler tarafından caveolin, caveola, ve makrofaj aracılı endositoz yoluyla alınabilmektedir ve giriş yapan nanokristaller epitelial hücre boyunca Golgi kompleksleri, lizozomlar



ve endozomlar yardımıyla ve Peyer yamaları içindeki M hücreleri tarafından alınabilir ve lenf damarına taşınabilmektedir (40–42).

### 3. Nanokristallerin Oral Yoldan Uygulanması

Genellikle oral yolla ilaç alınımında çözünürlük hız sınırlayıcı basamaktır. BCS Sınıf II ve IV'e ait ilaçlar genellikle tam çözünmeden önce gastrointestinal kanaldan elimine edilme eğiliminde olup yavaş ve düzensiz çözünürlükleri hızlı ve tam olarak absorbe edilmelerini önlemektedir. İlaç nanokristalleri şeklinde formüle edilmeleri çözünürlük hızı ve doyumluk çözünürlüğü ile barsak duvarına biyoadesyonu iyileştirerek (Şekil 7A) maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ), kan konsantrasyonu-zaman eğrisi (AUC) altında kalan alanı artırırken doruk plazma konsantrasyonuna varış süresi ( $T_{maks}$ ) ve açlık/tokluk durumu değişkenlikleri azalmaktadır (Şekil 7B ve 7C).



**Şekil 7:** Gastrointestinal kanal ve kan damarı arasında yüksek bir ilaç konsantrasyon gradienti oluşturur ve emilimde önemli bir iyileşmeye yol açar (57)

Fu ve ark.'nın mikroçöktürme-yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemiyle hazırladıkları, ortalama partikül çapı yaklaşık 833.3 nm olan Nimodipin nanokristallerinin ticari preparat olan

Nimotop®a göre farklı ortamlarda düşük çözünürlük profili göstermesine karşın biyoyararlanımının yaklaşık 2.6 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir ve bu olumsuz *in vitro* /*in vivo* korelasyonunun mekanizmasını araştırmışlardır (43). Araştırma sonucunda nanokristallerin bazı kısımlarının enterositler tarafından makropinositoz/caveolin aracılı endositoz ve M hücreleri tarafından alınıp mezenterik lenf kanalına boşaltıldığı, böylece karaciğerden ilk geçiş metabolizmasını atladığı ve biyoyararlanımının artmasına neden olduğu bulunmuştur.

Müller ve ark. protozoa paraziti *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonlarında kullanılan Buparvakuon'un oral uygulanması için nanosüspansiyonunu hazırlamışlar ve formülasyonun mukoadezif özelliklerini arttırmak için mukoadezif hidrojelere de formülasyona dahil etmişlerdir (44). İyonik olmayan yüzey etkin madde olan Poloksamer ve Polivinil alkol sterik, amfifilik olan lesitin elektrostatik stabilizasyon sağlamak için kullanılmıştır. Ağırılıkça %0.5 lesitin, %1 poloksamer, %1 buparvakuon içeren ve %2.5 buparvakuon ve %0.5 poloksamer 188 içeren formülasyonlar teorik olarak minimum elektrostatik stabilizasyon için -30mV ve sterik stabilizasyon için -20 mV zeta potansiyeli 6 ay boyunca sağlamışlardır.

Fu ve ark. öğütme yöntemiyle değişik stabilize edici maddeler ve öğütme süresinin ayarlanmasıyla 1227.7, 472.7 ve 240.3 nm boyutlarında nisoldipinin nanokristallerini elde etmişlerdir (45). *In vitro* çözünme çalışmaları, nanokristallerin çözünme oranlarının mikrokristallerinkinden çok daha hızlı olduğunu ve sıçanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalar, oral absorpsiyonun boyuta bağlı olduğunu ve 240.3 nm büyüklüğündeki nisoldipin nanokristalleri üstün bir oral absorpsiyon göstermiştir.

Lai ve ark. lipofilik, suda az çözünür olan Piroksikam'ın çözünürlük özelliklerini optimize etmek için yüksek basınçlı homojenizasyon tekniği ve stabilize edici madde olarak Poloksamer 188 ile nanokristal yaklaşımını kullanarak ağızda dağılan tablet (ODT) hazırlamışlardır (46). Piroksikamın nanosüspansiyonları

**Tablo 1:** FDA tarafından onaylanan nanokristal oral ilaç ürünleri (35, 47, 48)

Ürün	Etken madde	Dozaj Şekli	Üretim Yaklaşımı	Onay Tarihi
Gris-PEG®	Griseofulvin	Tablet	Çöktürme Yöntemi	1975
Celebrex®	Selekoksib	Kapsül		1998
Rapamune®	Sirolimus	Tablet	Yaş Öğütme	2000
Focalin XR®	Deksmetifenidat HCl	Uzatılmış salımlı kapsül	Yaş Öğütme	2001
Avinza®	Morfin Sülfat	Uzatılmış salımlı kapsül	Yaş Öğütme	2002
Ritalin LA®	Metifenidat HCl	Kapsül	Yaş Öğütme	2002
Zanaflex Capsules™	Tizanidin HCl	Kapsül	Yaş Öğütme	2002
Emend®	Aprepitant	Kapsül	Yaş Öğütme	2003
Tricor®	Fenofibrat	Tablet	Yaş Öğütme	2004
Megace® ES	Megastrol asetat	Süspansiyon	Yaş Öğütme	2005
Triglide™	Fenofibrat	Tablet	Yüksek basınçlı homojenizasyon	2005
Cesamet®	Nabilon	Kapsül	Çöktürme Yöntemi	2005



kullanılarak hazırlanan tüm ODT formülasyonları, kaba partikül boyutunda olan piroksikam ile hazırlanan ODT'ye kıyasla daha yüksek bir çözünme hızı göstermiştir. Çözünme hızındaki iyileşmenin esas olarak ilaç partiküllerinin mikron altı boyutundan dolayı artan yüzey / hacim oranından kaynaklandığı sonucuna varmışlardır.

Yukarıdaki çalışmalarla örneklendiği gibi nanokristal teknoloji sürekli geliştirilmektedir. Günümüzde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış tablet, kapsül ve süspanسیون şeklinde oral yoldan uygulanan birçok preparat ilaç endüstrisinde yerini almıştır, ayrıca ilaç endüstrisinde mevcut olan ve FDA'ya yapılan başvurularda en çok oral yoldan uygulanan preparatlar bulunmaktadır (47), Tablo 1'de gösterilmiştir.

Nanokristal teknoloji ile hazırlanan preparatlar FDA'daki İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER) tarafından yeni araştırma ürünü ilaç başvurusu (INDs), yeni ilaç başvurusu (NDA), hızlandırılmış yeni ilaç başvurusu (ANDA) şeklinde alınmaktadır. Dolayısıyla yapılan bu başvurular nano boyuttaki ilacın aynı dozda uygulanan mikrokristal veya çözünmüş bir formuna biyoeşdeğer olmadığı için jenerik olarak kabul edilmez, yeni ilaç başvurusu olarak kabul edilir ve patentlenebilmektedir. Böylece yeni ilaç dozaj formları, ilaç endüstrisine ürün portföylerini geliştirmeleri için avantaj sağlarken daha az yan etki, daha düşük dozlar ve daha hızlı etki başlangıcı ile tedavide hastalara da yarar sağlanabilmektedir. Örneğin Rapamune® (sirolimus) bir oral çözüldüden biyoyararlanımı %21 daha yüksek olan nanokristal teknoloji kullanılarak hazırlanan tablet dozaj formuna, Tricor® (fenofibrat) mikronize halden nano ölçekli bir preparata, mikronize bir süspanسیون olarak geliştirilen Megace®den nanokristal koloidal dispersiyondaki Megace® ES (megestrol asetat) yeniden formüle edilmiştir (48–50).

## SONUÇ

Nanokristal teknoloji lipofilik, yüksek molekül ağırlıklı ve sudaki çözünürlüğü düşük olan özellikle BCS Sınıf II ve IV'e ait ilaç moleküllerinin çözünürlük hızı ve doyunluk çözünürlüğünü artırarak biyoyararlanımını iyileştirilebilmekte ve/veya artırılabilir. Bu sınıflarda yer alan etken maddelerin oral yoldan verilmesiyle açıklı/tokluk durumu değişkenlikleri ve doruk plazma konsantrasyonuna varış süresi ( $T_{maks}$ ) azalırken maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ), kan konsantrasyonu-zaman eğrisi (AUC) altında kalan alanı artmaktadır. İlaç endüstrisinde oral yoldan verilen ilaçlar en büyük kısmı oluşturmaktadır ve üretimleri diğer veriliş yollarına nazaran daha kolaydır. Sonuç olarak nanokristal teknoloji, oral yoldan verilmesi istenen ilaç moleküllerinin nihai dozaj şekillerine getirilerek hasta kullanımına sunulması ile mevcut dozaj formlarına göre daha az yan etki, daha düşük doz ve daha hızlı etki başlangıcı ile hastaya uyuncunu arttırmakta ve aynı zamanda yeni ilaç moleküllerinin daha iyi bir biyoyararlanım gösterecek şekilde formüle edilmesini sağlamaktadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Y.P.T., S.G., Y.Ö.; Veri Toplama- S.P.T.; Veri Analizi/Yorumlama- Y.P.T., S.G., Y.Ö.; Yazı Taslağı- Y.P.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.G., Y.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- Y.P.T., S.G., Y.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- Y.P.T., S.G., Y.Ö.; Data Acquisition-S.P.T.; Data Analysis/Interpretation- Y.P.T., S.G., Y.Ö.; Drafting Manuscript- Y.P.T.; Critical Revision of Manuscript- S.G., Y.Ö.; Final Approval and Accountability- Y.P.T., S.G., Y.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies : review of recent advances and business prospects. Acta Pharm Sin B 2015;5(5): 442-53.
2. Augustijns P, Wuyts B, Hens B, Annaert P, Butler J, Brouwers J. A review of drug solubility in human intestinal fluids : Implications for the prediction of oral absorption. Eur J Pharm Sci 2014;57:322-32.
3. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins : basic science and product development. J Pharm Pharmacol 2010;62: 1607-21.
4. Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, Yamada S, Onoue S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system : Basic approaches and practical applications. Int J Pharm 2011;420: 1-10.
5. Wu C, Benet LZ. Predicting Drug Disposition via Application of BCS : Transport / Absorption / Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System Pharm Res 2005;22(1): 11-23.
6. Butler JM, Dressman JB. The Developability Classification System : Application of Biopharmaceutics Concepts to Formulation Development. J Pharm Sci 2010;99(12): 4940-54.
7. Möschwitzer JP. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process. Int J Pharm 2012;453: 142-56.
8. Merisko-liversidge E, Liversidge GG, Cooper ER. Nanosizing : a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. Eur J Pharm Sci 2003;18: 113-20.
9. Hou Y, Shao J, Fu Q, Li J, Sun J, He Z. Spray-dried nanocrystals for a highly hydrophobic drug : Increased drug loading, enhanced redispersity, and improved oral bioavailability. Int J Pharm 2017;516(1-2): 372-9.
10. Cheng M, Yuan F, Liu J, Liu W, Feng J, Jin Y, Tu L. Fabrication of Fine Puerarin Nanocrystals by Box – Behnken Design to Enhance Intestinal Absorption. AAPS PharmSciTech 2020: 1-12.
11. Soisuwan S, Teeranachaideekul V, Wongrakpanich A. Impact of uncharged and charged stabilizers on in vitro drug performances of clarithromycin nanocrystals. Eur J Pharm Biopharm 2019;137: 68-76.

12. Seto Y, Ueno K, Suzuki H, Sato H, Onoue S. Development of novel lutein nanocrystal formulation with improved oral bioavailability and ocular distribution. *J Funct Foods* 2019;61: 103499.
13. Shah DA, Murdande SB, Dave RH. A Review : Pharmaceutical and Pharmacokinetic Aspect of Nanocrystalline Suspensions. *J Pharm Sci* 2016;105: 10-24.
14. Ren X, Qi J, Wu W, Yin Z, Li T, Lu Y. Development of carrier-free nanocrystals of poorly water-soluble drugs by exploring metastable zone. *Acta Pharmacol Sinic* 2019;9(1): 118-27.
15. Chen L, Wang Y, Zhang J, Hao L, Guo H, Lou H, Zhang D. Bexarotene nanocrystal — Oral and parenteral formulation development, characterization and pharmacokinetic evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;87(1): 160-9.
16. Ferrar JA, Sellers BD, Chan C, Leung DH. Towards an improved understanding of drug excipient interactions to enable rapid optimization of nanosuspension formulations. *Int J Pharm* 2020;578: 119094.
17. Bitterlich A, Laabs C, Krautstrunk I, Dengler M, Juhnke M, Grandeury A, Bunyes H, Kwade A. Process parameter dependent growth phenomena of naproxen nanosuspension manufactured by wet media milling. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;92: 171-9.
18. Peltonen L, Hirvonen J. Drug nanocrystals – Versatile option for formulation of poorly soluble materials. *Int J Pharm* 2018;537(1-2): 73-83.
19. Sarnes A, Kovalainen M, Häkkinen MR, Laaksonen T, Laru J, Kiesevara J, Ilkka J, Oksala O et al. Nanocrystal-based per-oral itraconazole delivery : Superior in vitro dissolution enhancement versus Sporanox<sup>®</sup> is not realized in in vivo drug absorption. *J Control Release* 2014;180: 109-16.
20. Buraphacheep V, Morakul B. Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Asian J Pharm Sci* 2015;10(1): 13-23.
21. He Y, Ye Z. Can machine learning predict drug nanocrystals? *J Control Release* 2020;322: 274-85.
22. Eerdenbrugh B Van, Mooter G Van Den, Augustijns P. Top-down production of drug nanocrystals : Nanosuspension stabilization , miniaturization and transformation into solid products. *Int J Pharm* 2008;364: 64-75.
23. Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals : Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *Int J Pharm* 2010;399(1-2): 129-39.
24. Liu P, Rong X, Laru J, et al. Nanosuspensions of poorly soluble drugs : Preparation and development by wet milling. *Int J Pharm* 2011;411(1-2): 215-22.
25. Fontana F, Figueiredo P, Zhang P, Hirvonen JT, Liu D, Santos HA. Production of pure drug nanocrystals and nano co-crystals by confinement methods. *Adv Drug Deliv Rev* 2018;131: 3-21.
26. Gao L, Zhang D, Chen M. Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system. *J Nanopart Res* 2008;10: 845-62.
27. Keck CM, Mu RH. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation. *Eur J Pharm Biopharm* 2006;62: 3-16.
28. Krause KP, Kayser O, Ma K, Gust R, Mu RH. Heavy metal contamination of nanosuspensions produced by high-pressure homogenisation. *Int J Pharm* 2000;196: 169-72.
29. Hui Z, Kumar A, Wan P, Heng S. ScienceDirect Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian J Pharm Sci* 2015;10(4): 255-74.
30. Gora S, Mustafa G, Sahni JK, Ali J, Baboota S. Nanosizing of valsartan by high pressure homogenization to produce dissolution enhanced nanosuspension : pharmacokinetics and pharmacodynamic study. *Drug Deliv* 2016;23(3): 940-50.
31. Li W, Quan P, Zhang Y, Cheng J, Liu J, Cun D. Influence of drug physicochemical properties on absorption of water insoluble drug nanosuspensions. *Int J Pharm* 2014;460: 13-23.
32. Dong Y, Kiong W, Hu J, Shen S, Tan RBH. A continuous and highly effective static mixing process for antisolvent precipitation of nanoparticles of poorly water-soluble drugs. *Int J Pharm* 2010;386: 256-61.
33. Hu J, Kiong W, Dong Y, Shen S, Tan RBH. Continuous and scalable process for water-redispersible nanoformulation of poorly aqueous soluble APIs by antisolvent precipitation and spray-drying. *Int J Pharm* 2011;404: 198-204.
34. Xia D, Quan P, Piao H, Sun S, Yin Y, Cui F. Preparation of stable nitrendipine nanosuspensions using the precipitation – ultrasonication method for enhancement of dissolution and oral bioavailability. *Eur J Pharm Sci* 2010;40: 325-34.
35. Liu J, Tu L. Mechanisms for oral absorption enhancement of drugs by nanocrystals. *J Drug Deliv Sci Technol* 2020;56: 101607.
36. Shair I, Hu H, Yin L, He W. Drug nanocrystals : Fabrication methods and promising therapeutic applications. *Int J Pharm* 2019;562: 187-202.
37. Sinha B, Müller RH, Möschwitzer JP. Bottom-up approaches for preparing drug nanocrystals : Formulations and factors affecting particle size. *Int J Pharm* 2013;453: 126-41.
38. Kesioğlu F, Wu Y. Understanding the Effect of API Properties on Bioavailability Through Absorption Modeling. *AAPS J* 2008;10(4): 516-25.
39. Ueda K, Iwai T, Sunazuka Y, Chen Z, Kato N, Higashi K. Effect of molecular weight of hypromellose on mucin diffusion and oral absorption behavior of fenofibrate nanocrystal. *Int J Pharm* 2019;564: 39-47.
40. Guo M, Wei M, Li W, Guo M, Guo C, Ma M, et al. Impacts of particle shapes on the oral delivery of drug nanocrystals : Mucus permeation , transepithelial transport and bioavailability. *J Control Release* 2019;307: 64-75.
41. Deng F, Zhang H, Wang X, Zhang Y, Hu H, Song S, et al. The transmembrane pathways and mechanisms of rod-like paclitaxel nanocrystals through MDCK polarized monolayer. *Appl Mater Interfaces* 2017;9(7): 5803-16.
42. Pawar VK, Singh Y, Meher JG, Gupta S, Chourasia MK. Engineered nanocrystal technology : In-vivo fate , targeting and applications in drug delivery. *J Control Release* 2014;183: 51-66.
43. Fu Q, Sun J, Ai X, Zhang P, Li M, Wang Y, et al. Nimodipine nanocrystals for oral bioavailability improvement : Role of mesenteric lymph transport in the oral absorption. *Int J Pharm* 2013;448: 290-7.
44. Müller RH, Jacobs C. Buparvaquone mucoadhesive nanosuspension : preparation , optimisation and long-term stability. *Int J Pharm* 2002;237: 151-61.
45. Fu Q, Ma M, Li M, Wang G, Guo M, Li J, et al. Improvement of oral bioavailability for nisoldipine using nanocrystals. *Powder Technol* 2017;305(103): 757-63.

46. Lai F, Pini E, Angioni G, Manca ML, Perricci J, Sinico C, Fadda AM. Nanocrystals as tool to improve piroxicam dissolution rate in novel orally disintegrating tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;79: 552-8.
47. Junghanns JAH, Müller RH. Nanocrystal technology , drug delivery and clinical applications. *Int J Nanomedicine* 2008;3(3): 295-309.
48. Chen M, John M, Lee SL, Tyner KM. Development Considerations for Nanocrystal Drug Products. *AAPS J* 2017;19(3): 642-51.
49. Basu A, Gutti S, Kundu S, Das A, Das S, Mukherjee A. Oral andrographolide nanocrystals protect liver from paracetamol induced injury in mice. *J Drug Deliv Sci Technol* 2020;55: 101406.
50. Singare DS, Marella S, Gowthamrajan K, Kulkarni GT, Vooturi R, Srinivasa P. Optimization of formulation and process variable of nanosuspension : An industrial perspective. *Int J Pharm* 2010;402(1-2): 213-20.

# SAĞLIK ALANINDA GÜMÜŞ YAKALILAR

## SILVER COLLAR IN HEALTH

Nilgün Bozbuğa<sup>1</sup> , Eda Yılmaz Alarcın<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Hastane İşletmeciliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: N.B. 0000-0002-4401-5250; E.Y.A. 0000-0002-6100-1272

**Atf/Citation:** Bozbuga N, Yilmaz Alarcin E. Silver collar in health. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):71-77.  
<https://doi.org/10.26650/JARHS2022-1037623>

### ÖZ

Toplumlarda demografik, sosyokültürel ve ekonomik yapının değişimi, teknolojinin hızlı gelişimi ve çalışma kültürünün farklılaşması nedenleriyle işgücünün yapısı da değişime uğramakta ve yeni kavramlar ortaya çıkmaktadır. Bu kavramsal çalışmada daha önce insan kaynakları terminolojisi ve literatüründe yer almamış olan “gümüş yakalılar” kavramının özellikle sağlık sektöründe hizmet üreten, hekimler hariç, sağlık çalışanlarının tanımlanmasında kullanılması önerilmektedir. Kariyer alanları olarak mesleki ve kurumsal bağlılık, örgüt kültürünü yaşatma ve örgüt iklimini sürdürme, sorun çözme, uzun süreli sosyal iletişim özellikleriyle hemşireler ve yardımcı sağlık çalışanları için gümüş yakalılar tanımlamasının uygunluğu bağlamında, niteliksel yöntem araştırmalarına öncü bir deneme sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gümüş yakalılar, sağlık çalışanları, insan kaynakları

### ABSTRACT

Due to the change in demographic, socio-cultural and economic structure in societies, the rapid development of technology and the differentiation of working culture, the structure of the workforce is also changing, and new concepts are emerging. In this conceptual study, it is suggested that the concept of “silver collars”, a phrase which has not been included in human resources terminology and literature before, could be used in the definition of health workers (excluding physicians), who provide services in the healthcare sector. Our pioneering essay discusses which nurses and allied health workers will be covered within the definition of silver collars with their professional and institutional commitment as career fields, keeping the organizational culture alive, maintaining the organizational climate, problem solving, and long-term social communication.

**Keywords:** Silver collar, healthcare workers, human resources

### GİRİŞ

Toplumlarda demografik, sosyokültürel ve ekonomik yapının değişimi, teknolojinin hızlı gelişimi ve çalışma kültürünün farklılaşması nedenleriyle işgücünün yapısı da değişime uğramaktadır. Sürekli gelişen teknolojinin etkisi altında kurumsal varlıklarını sürdürme çabasında olan kuruluşlar, üretim kaynaklarını ve çalışma koşullarını her zamankinden daha etkin kullanmak zorunda kalmaktadırlar (1). Tarihsel süreçte işgücünün çalışma kültürünün değişmesine koşut olarak, kurumların sahip oldukları en değerli kaynaklardan birinin “beşeri kaynaklar” olduğu, bu bağlamda kurumların varlık değeri içinde “entelektüel sermaye” oranının artmakta olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır.

Bilgi ekonomisi ve endüstri 4.0 dönüşümünün ekonomik ve sosyal alanlar üzerindeki etkisi özellikle insan kaynakları yönetimi

açısından üzerinde durulması gereken konulardan birini oluşturmaktadır. Bu görüşü destekler biçimde bilgi odaklı, bilgi üretmeye dayalı çalışma ilkelerini benimsemiş yeni meslek türleriyle bağlantılı yeni çalışan sınıflarının ortaya çıktıkları görülmektedir (2). Sonuç itibarıyla çalışma biçimlerinin değişmesi, bireysel ve toplumsal alanda birtakım köklü değişimlere de sebep olmaktadır. İş hayatı ve özel hayat, çalışma süresi ve özgür zaman arasındaki ayrımlar giderek zorunluluklar nedeniyle bulanıklaşmakta, sınırlar/kategorik ayrımlar belirsizleşmektedir. Meslek/kariyerin yaşamın her alanında belirleyici olması, çalışanın hayatının meslek algısı etrafında şekillenmesi, bu doğrultuda mesleğin bireye kimlik ve aidiyet kazandırması zorunlu bir rotaya dönüşmekte; klasik anlamdaki meslek anlayışı ve mesleğin çalışana kimlik ve aidiyet kazandırma yönü geçen yüzyıla ait mavi/beyaz yakalı tanımlarının çok ötesinde şekillenmektedir.

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Nilgün BOZBUĞA E-mail: [nilgun.bozbuga@istanbul.edu.tr](mailto:nilgun.bozbuga@istanbul.edu.tr)

**Başvuru/Submitted:** 17.12.2021 • **Kabul/Accepted:** 23.12.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 02.02.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Yaka kavramı, işletmelerin en değerli varlıklarından biri olarak kabul edilen çalışanların niteliklerine ve pozisyonlarına yönelik birtakım sınıflandırmaları ve tanımlamaları içermektedir. El emeğine dayalı veya vafında olma; ücret düzeyi, eğitim, sermaye vs. kaynaklara erişim şekli gibi farklılıklar çerçevesinde ortaya çıkmaktadır (3). Yaka temelli tanımlamalar işletmelere çalışanların yönetimi açısından kolaylık sağlamaktadır. Mavi ve beyaz yaka kavramının uzun yıllardır süregelen yaygın kullanımının yanı sıra çalışanların hangi iş kolunda çalıştıklarını ya da hangi niteliklere sahip olduklarını tanımlamak veya gruplamak amacıyla yaka rengi referanslı sınıflandırma geleneği, kapsamı genişleyerek sürdürülmektedir.

Ağırlıklı olarak kol gücü ile çalışan (4, 5) “mavi yakalılar”, denetim dışı, yönetsel olmayan ve genellikle saatlik ücretli işlerde çalışan; çoğunlukla orta öğretimi geçmeyen düşük eğitim düzeyine sahip; düşük beceriler gerektiren işleri yapan grubu ifade etmektedir (6). Üretim bandında giydikleri üniforma benzeri mavi renkli iş kıyafetlerinden dolayı bu benzetme yoluyla adlandırılmışlardır. Mavi yakalılar üretim, madencilik, inşaat, mekanik, servis, teknik kurulum ve diğer fiziksel çalışma yöntemlerini kullanan bir sınıfı oluşturmaktadır (3, 7).

Bir diğer grup olan “beyaz yakalılar” görevleri gereği kelimeler, sayılar, fikirler, şekiller, bilgi gibi verilere dayanan ve ağırlıklı olarak beyin gücü ile çalışan grubu temsil etmektedir (4, 6). Beyaz yakalılar profesyonel, yönetsel veya idari işleri yapan, ofiste çalışan kişileri ifade etmektedir. Ofis çalışanlarının giydikleri beyaz gömleklerinden adını alan grup, mavi yakalılara göre fiziksel olarak daha az zahmet gerektiren ve daha yüksek ücretli işleri yürütmektedirler (3, 5).

İnsan emeğinin yeni dönemdeki versiyonunun iletişim ve bilişim teknolojisine kaymasıyla yeni bir tanımlama olarak “altın yakalılar” kavramı ortaya çıkmıştır. Bilgi toplumlarının en kalıcı özelliği olarak üretim için işçi ve makinelerin koordinasyonu yerine bilgi etrafında örgütlenmelerin üzerinde durulmaktadır (8). Bu çerçevede yönetim bilimci Peter F. Drucker elli yıl öncesinden, yirmi birinci yüzyılın en değerli varlığının “bilgi işçileri” olacağı fikrini ortaya atmıştır (9). Farklı düşünen, farklı davranan, farklı ihtiyaçları olan ve bilgi işçileri olarak da ifade edilen altın yakalılar büyük ölçüde beyin gücüyle ön plana çıkan çalışanları içermektedir (10). Altın yakalılar kavramı yüksek düzeyde performans gösteren ve yüksek ücretin yanı sıra özel avantajlar talep eden yetenekli ve üniversite eğitimi alan çalışanları ifade etmektedir. Altın yakalılar zeki, bağımsız ve yenilikçi olma eğilimindedirler ve bu çalışanlar işletme ve toplum için “değerli” olan bir grubu temsil etmektedirler. Bilgi teknolojileri profesyonelleri, yazılımcılar, analistler, akademisyenler, hekimler, hukukçular, kamu ve özel sektör yöneticileri, mühendisler vs. bu grupta yer alan çalışanları örneklemektedir. Rutin olmayan görevleri yerine getirme ve problem çözme yetenekleri, yaratıcılık ve zekâları altın yakalılarının neden değerli olduklarını açıklayan özellikler arasında sıralanmaktadır (8, 9, 11-13).

Dünya savaşları etkisi ile ortaya çıkan “pembe yakalılar”, kadın kimliğiyle tanımlanan, beyaz yakalılara göre daha düşük ücret ve prestij sağlayan, sınırlı kariyer imkanına sahip olan; mavi

yakalılara göre daha az beden gücü gerektiren, daha temiz ve rahat çalışma ortamında yürütülen büro ve idari destek pozisyonlarını ifade etmektedir. Kadınların ailedeki rolleri yaklaşımına uygun olarak bakım ve güzellik endüstrisi odaklı çalışanlar ile hemşirelik, sekreterlik, satış temsilciliği, anaokulu öğretmenliği gibi meslekler bu grupta değerlendirilmektedir (14-19). Yaşanan teknolojik gelişmeler, ekonomik koşullar ve enerji politikaları ile “yeşil yakalı” olarak adlandırılan bir başka grup daha ortaya çıkmıştır (20). Özellikle çevre bilincinin, endüstriyel işletmeler gibi örgütler için bir endişe haline gelmesiyle yeşil yakalı kavramının geliştiği belirtilmektedir (21). Bu kavram, sürdürülebilirlik veya çevre bilinci gerektiren işlerde çalışan insanları tanımlamak için giderek daha fazla kullanılmaktadır (22, 23). Yeşil yakalılar sürdürülebilirliği artırmayı, bilinçli enerji kullanımını, atıkları ve kirliliği azaltmayı amaçlayan görevleri yerine getirmektedirler. Bu işgücü, yeni yaratılan işleri içermekle birlikte hem çevre hem de çalışan üzerindeki etkileri iyileştirmek için mevcut işlerin “yeşilleştirilmesini” de kapsamaktadır (24). Bu çerçevede enerji verimli binaların ve araçların yapımından yenilenebilir enerji üretimine (örneğin biyoyakıt geliştirme) kadar birçok endüstri alanını içermektedir (25). Yeşil yakalılar evsel atıkları geri dönüştürme, işe bisikletle gitme, yaşam alanlarında ve iş yerlerinde enerji tasarrufu sağlayan değişiklikler yapma, enerji tasarrufu teknolojisinin kullanımını teşvik etme, geleceğin enerji verimli teknolojileriyle ilgilenme, geri dönüşüm, çevreye zararlı ürünlerden kaçınma gibi konularda hassasiyet göstermektedirler (21).

Mavi/beyaz yaka dışında kullanılan bir başka yaka kavramı da “gri yakalılar”dır. Batılı ülkelerde ve işletmelerde işgücü içerisinde “grileşen”, bir başka ifadeyle yaşanan nüfusu tanımlamak için kullanılan gri yakalı, diğer bir görüşe göre de mavi ve beyaz yakalı çalışanlar arasında kalan yüksek teknoloji teknisyenlerini, yüksek vasıflı işçileri, eğitilmiş teknisyenleri, bilgi işçilerini, yarı zamanlı çalışanlar gibi bir grubu ifade etmektedir (5,26). “Siyah yakalılar” ise endüstrideki “el” işçilerini (27), madencilik veya petrol endüstrisindeki çalışanları, bazen de karaborsa faaliyetlerinde bulunan kişileri tanımlamaktadır (28). Bütün bu yaka kavramlarının yanı sıra kısıtlı alanda bazı grupları tanımlamada örneğin mahkûmlar tarafından giyilen turuncu tulumları çağrıştırmaya nedeniyle cezavi çalışanları için “turuncu yakalılar”, devlet işçileri için “kırmızı yakalılar” kavramı kullanılmaktadır. “Yeni yakalılar”, renk tanımından bağımsız bir kavram olarak eğitim düzeyi yüksek ve modern teknoloji alanında çalışanları tanımlanmaktadır (28, 29). “Açık yakalılar” kavramı renk tanımlaması içermemekle birlikte, “tele” çalışma koşulları sonucu ortaya çıkan, uzaktan kurum dışı/evden çalışan grubu ifade etmektedir (30,31). Benzer yaklaşımla “yeni yakalılar”, “dijital yakalılar”, “mobil yakalılar” iletişim ve bilişim teknolojilerini yoğun olarak kullanarak çalışanları ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır (28). “Sanal yakalılar” terimi ise fiziksel ve sanal olarak görev gerçekleştiren robotları tanımlamakta kullanılmaya başlanmıştır. Sanal yaka kavramı siber suçlarla da ilişkilendirilerek, sanal ortamda yüksek bilişim becerisi temelli çevrimiçi suçlar ve fırsatçılar için de kullanılmaktadır (32).

Bu çalışmada daha önce insan kaynakları terminolojisi ve alanyazınında (literatür) yer almamış olan “gümüş yakalılar”



kavramının özellikle sağlık sektöründe hizmet üreticileri olan, hekimler hariç, sağlık çalışanlarının tanımlanmasında kullanılması önerilmektedir (33). Bu kavramsal çalışmanın amacı, başta sağlık olmak üzere hizmet sektöründe gümüş yakalılar olarak tanımlanması önerilen çalışanların mesleki kariyer kavramlarının, algı ve anlayışlarının, değişim ve dönüşümlerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve analiz edilebilmesinde yürütülecek niteliksel yöntem araştırmalarına öncül (*antecedent*) bir deneme olmasıdır.

## GÜMÜŞ

Gümüş, Latince karşılığı "argentum" ve simgesi "Ag" olan, beyaz, parlak, değerli bir metalik elementtir. Gümüş periyodik tabloda ağır metaller grubu içinde yer almaktadır. Gümüşün atom numarası 47; atom ağırlığı 107,87;özgül ağırlığı 10,5 g/cm<sup>3</sup> ve çoğu bileşiklerinde +1 değerlidir. Doğal gümüş saf halde veya altın, bakır ve civa metalleriyle alaşım halinde argentit (Ag<sub>2</sub>S) ve gümüş klorür (AgCl) halinde bulunan, nanoteknoloji için uygun yapıda bir elementtir (34).

Eski çağlardan beri bilinen, değerli bir maden olan, değişim aracı olarak veya para ve takı yapımında kullanılan gümüş, altın ve bakırdan sonra keşfedilmiştir. Gümüş, M.Ö. 3100 yıllarında Antik Mısır'da ve M.Ö. 2500 yıllarında Çin ve Pers İmparatorluklarında kullanılmıştır. Antik Yunan uygarlığında Atina'da kullanılmaya başlanmış olmakla birlikte gümüşü ilk olarak Romalıların işlemeye başladıkları bilinmektedir (35).

Gümüş, ışığı çok iyi yansıtan, elektrik ve ısıyı çok iyi ileten, kolayca işlenerek şekil verilebilen bir metaldir. Gümüş kolay paslanmamakta; atmosferde oksitlenmeye karşı dirençli olduğundan bakırdan daha zor, altından ise daha kolay oksitlenmektedir. Gümüş üzerindeki kararmanın nedeni, havadaki hidrojen sülfürle oluşan birleşimdir. Gümüş atmosferde parlaklığını kaybederek donuklaşmaktadır. Gümüş, asitlere ve bazı organik bileşiklere dayanıklı olmakla birlikte, nitrik asit ve derişik sıcak sülfürik asitte kolayca eritelebilmektedir. Yumuşak olduğundan mekanik kuvvete karşı direnci az olması nedeniyle gümüş, daha sert diğer metallerle alaşımlar halinde kullanılmaktadır. Başta elektronik, bilgisayar, fotoğrafçılık ve boya endüstrisinde olmak üzere, diş hekimliğinde ve ilaç üretiminde, para basımında, süs eşyası ve takı yapımında, ayna sırlarının üretiminde kullanıldığı gibi pillerden yapay yağmur yağdırmaya varıncaya kadar kimya endüstrisinde yaygın kullanım alanına sahiptir. Toz halinde gümüş, cam ve ahşabı elektrik iletkeni yapmak için yeni seramik tipi kaplama işlerinde de kullanılmaktadır. Gümüş iyonlarından, acil durumlarda deniz suyundan içilebilir su elde etmek için de yararlanılabilmektedir. Tıpta antiseptik olarak yara ve yanık tedavisinde kullanımı mevcuttur (36).

Hemşire ve diğer yardımcı sağlık çalışanları için gümüş yakalı kavramının seçiminde gümüşün yarar ve niteliklerinden, sağaltıcı özelliğinin olmasından yola çıkılmıştır. Ayrıca gümüşün ısıyı ve ışığı yansıtma özellikleri ile yarattığı algı da sağlık profesyonelleri ile ilişkilendirilmiştir. Gümüşün değerli bir element olarak nitelendirilmesinin, hemşire ve yardımcı sağlık çalışanlarına yönelik "değerli" mesajını pekiştirmesi hedeflenmektedir.

## GÜMÜŞ YAKALILARIN KİMLİK ÖZELLİKLERİ

Gümüş yakalı tanımına alınan çalışanların temel niteliklerinin anlaşılmasında; sağlık hizmeti üretiminde iş-meslek anlayışları, zaman-mekân algıları ve kullanım biçimleri, günlük yaşamlarıyla iş yaşamları arasındaki ilişkiler, kimlik ve aidiyet kazanma özellikleri gözden geçirilerek, çalışanlarda meslek kavramının içselleştirilmesi ve sağlık alanında çalışmanın günlük yaşamdaki değişmelere yansımaları, potansiyel fizyolojik ve psikolojik risklere maruzlukları gibi iş yaşamıyla bağlantılı özelliklerin "gümüş yakalılar" kavramı ile ilişkilendirilerek irdelenmesi amaçlanmıştır (37).

Gümüş yakalı çalışanlar grubunun yapılan işi ve mesleği tanımlama, işin değeri ve anlamı, çalışma zamanını kullanma biçimleri ve zaman algıları, mekânı kullanma biçimleri ve mekân algıları, kariyer algıları, kariyer beklentileri, iş tatmini ve motivasyonları, sınıf ve statü algıları, bağlılık ve aidiyet, yabancılaşma, kimlik tanımlaması ve kişilik gelişimi konularındaki bakış açıları yorumlanmaya çalışılmıştır. İnsan kaynakları yönetimi açısından sağlık çalışanlarının sayısal, zamana dayalı ve işlevsel nitelikleri, çalışma biçimlerinin kurum performans ve ücret yönetimine etkileri, çalışma düzenlerinin gözetim ve/veya denetimleri ile ilgili araştırma konuları önem taşımaktadır (38). Diğer taraftan hemşirelik mesleği, kadınlara özgü bakım veren bir iş olmaktan çıkarak eğitim ve uygulama tekniklerindeki gelişmelerle meslek ölçütleri belirlenmiş, ayrı bir disiplin halinde sağlık ekibinin vazgeçilmez bir üyesi konumunu kazanmıştır (39).

Gümüş yakalıların avantaj oluşturan özellikleri aşağıdaki biçimde sıralanabilir:

- "Ben" yerine, "biz" öznesini daha çok kullanmaları,
- Ekip çalışması ve başarısını bireysel çalışma ve başarıya tercih etmeleri,
- Yaptıkları işleri sahiplenmeleri,
- İşlerini severek yapmaları ve tecrübelerini kullanmaları,
- Sadece iş hayatında değil, aile hayatlarında da sorumluluk sahibi olmaları,
- Süreç odaklı olmaları; koşulları oluşturmaya ve takım çalışmasına yatkınlık göstermeleri,
- Hiyerarşiye uyum göstermeleri ve statü beklentisi taşımaları,
- Kolay motive olabilmeleri ve kendi kendilerini motive edebilmeleri; motivasyonlarının kolay bozulmaması,
- Alanı geniş olmasa da yakın çevrelerine liderlik edebilmeleri ve çevrelerinin motivasyonuna katkı sağlayabilmeleri,
- Eğitime ve öğrenmeye açık, desteklendiklerinde eğitime istekli olmaları,
- Öğrenirken öğretme, danışmanlık ve koçluk, olumlu pekiştirme yapabilmeleri,

- Teknolojiyi (kısıtlı olsa da) kullanabilmeleri, eğitimle teknolojiye uyum sağlayabilmeleri,
- E-egitime yatkın olmaları ve sosyal medyadan yararlanabilmeleri,
- Küçük çaplı değişimlere uyum göstermeleri,
- Gelecek beklentilerinin yüksek olması; sevmedikleri işleri de yapabileme özelliklerinin bulunması,
- Küçük çaplı sorunlara öneriler ve pratik çözümler üretebilmeleri,
- Günlük veya kısa vadeli proje geliştirebilmeleri,
- Dikkatli ve detaycı olmaları,
- Mücadeleye ve zor koşullara dayanıklı ve disiplinli olmaları,
- Yardımcı ve kolaylaştırıcı olmaları,
- Şefkatli (genellikle) olmaları,
- Uyum becerisi, sabırlı davranma ve şükür özellikleri taşımaları,
- Güvenilir, kolay reddetmeyen, gerçekçi özelliklerinin bulunması,
- Kurum içi aktivitelerde katılımcı ve yarışmacı olmaları,
- Kolay memnuniyet göstermeleri,
- Kibir ve kendini aşırı beğenme özelliklerinin az olması,
- Eleştiriye pek açık olmasalar da iletişime açık olmaları,
- İyi bir iletişim ağı kurma yeteneklerinin bulunması,
- Örgütsel hafızayı taşıma ve sürdürme özellikleri taşımaları,
- Örgüt kültürüne sahip çıkmaları; paylaşılan geleneklere bağlılık göstermeleri; alışkanlıkları sürdürme, inançları, değerleri ve normları yaşatma yeteneklerinin bulunması,
- Çalıştıkları kuruma değer katmalarıdır.
- Teknolojiyi (genellikle) az ya da sınırlı kullanmaları,
- Olaylara “ne” ve “neden” soruları yerine “kim” sorusu sorarak yaklaşmaları,
- Genellikle alışkanlıklarına bağlı, tutucu olmaları,
- Büyük değişimlere yavaş adaptasyon ya da tepki göstermeleri,
- Çıkarımlarını haklı gösterme çabasında olmaları,
- Yetkilerini fazlaca koruma eğiliminde olmaları,
- Yetki paylaşımı yapmama eğilimi göstermeleri,
- İşlevsel yetki ve sorumluluk sınırlarının belirsiz olmasını desteklemeleri,
- Sorun olduğunda çevredekileri suçlama eğilimde olmaları,
- Çözüm için hızlı harekete geçme refleksi gösterememeleri,
- Ürettikleri projeleri gerçekleştirmede yavaş hareket etmeleri,
- Önemli sorunlara sınırlı çözüm üretebilmeleri,
- Fikirlerinin, düşünce ve çözüm önerilerinin ciddiye alınmayabilmesi,
- Uzun vadeli ve stratejik düşünme ile hareket reflekslerinin yetersiz olması,
- Başkalarından kolay etkilenebilmeleri,
- Örgütsel körlük riskini yükseltebilme potansiyeli taşımaları,
- Üst yönetime yakınlıklarının sınırlı olması ve aktif işlerde tercih edilmemeleri,
- Terfilerinin sınırlı olmasıdır.

Gümüş yakalılar dezavantaj oluşturan özellikleri ise şu şekilde sıralanabilir:

- Bilgiyi zaman ve mekândan bağımsız elde etmede isteksiz olabilmeleri, standart bilgiyi tercih etmeleri,
- Genellikle sosyal bilimler, temel bilimler ve teknik eğitimlerinin sınırlı olması,

### GÜMÜŞ YAKALILARIN İSTİHDAM ÖZELLİKLERİ

Bireyin kimliğinin bir parçası olarak yaptığı meslek ile varlık alanı oluşturarak kendini tanımlama ya da sosyal hayatta mesleki unvan ile konumlandırma gümüş yakalı olarak tanımlanabilecek çalışanlar için geçerli olan bir durumdur. Gümüş yakalı çalışanlar için iş süreçleri her zaman kurumsal yapının merkezinde yer almaktadır. Gümüş yakalılarının samimiyet ekseninde şekillenen temel değerleri ve ortak eğilimleri ile hiyerarşik bir yapıda kimlerle nasıl ve ne düzeyde ilişki kurulabileceklerinin kesin sınırlarla bilinmesinden, bu grup çalışanlarda daha tutarlı bir istihdam şansı ortaya çıkmaktadır. Gümüş yakalılarının çalıştıkları kurumla özdeşleşme, kendini çalıştığı kurumla tanıtmaya ve hatta kurumun bir parçası olarak görme, kurumsal aidiyet gibi özellikleri çalışma ve istihdam yapılarını somut olarak desteklemektedir. Gümüş yakalılar göreceli olarak eğitim süreleri daha kısa olduğundan erken yaşta mesleki etkinliklere başlama avantajına

sahip bulunmaktadırlar. Gümüş yakalılar çalışmaya başladıktan sonra, kendilerini geliştirmeye ihtiyaç duymaları durumunda, esnek çalışma düzeni ve nöbet sistemi ile çalışarak lisansüstü eğitimlerini de sürdürebilmektedirler.

Erken yaşta başladıkları meslek hayatlarında zamanla ortaya çıkan yeniliklere açık olma özelliği taşıyıcılar da, söz konusu yeniliklere bağlı olarak iş anlayışları ve felsefelerinde farklılaşmayı sağlamaları kolay olmamaktadır. Nöbet sisteminde günde 12-16 saati bulan çalışma tempoları ile özel hayatları arasında denge kurma zorunlulukları kendilerini, yakın çevreleri ve ilişkilerini zorlayabilmektedir. Meslekte yıllanmış olmayı önemsiz kılan erken yaşta yaşlanma hissi, tükenmişlik, istikrarsızlık, hızlı yükselmeme kaygıları ile mücadele etmek zorunda kalabilmektedirler. Alt ya da orta düzey yönetici olma yönelimleri kısıtlanabilmektedir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Mal ve hizmet üretim biçimlerinin her geçen gün farklılaştığı günümüz koşullarında, teknolojinin kullanımı, meslek kavramı, kurumsal hiyerarşi, çalışma biçimleri ve hatta aile yapıları köklü biçimde değişmekte ve tarihte görülmemiş biçimde kuşaklararası mesafenin açılması sürmektedir. Dönemin temel sanayisi elektronik ve bilgisayar teknolojisi olmakla birlikte, hizmet sağlama ile enformasyon üretme ve kullanma ekonomik üretimin en önemli öğeleri konumundadır (40).

Yakın dönemde yaşanan endüstriyel dönüşüme bakıldığında iş gücü performansının giderek maddiliğini yitirme eğilimine girdiği gözlemlenmekte ve günümüz toplumlarında emek, daha önce görülmemiş bir biçimde maddi olmayan emeğe doğru evrilmektedir (41). Maddi olmayan emek, entelektüel ve bilimsel-tekniik bilgi temelinde, ağırlıklı olarak altın yakalılarda ortaya çıkmaktadır. Bilgi çağına özgü bilginin üretilmesi, yönetilmesi, kullanılması, geliştirilmesi ve ürüne dönüştürülmesine yönelik işlemler altın yakalı çalışanlar tarafından gerçekleştirilirken, başta sağlık hizmeti olmak üzere hizmet sektörlerinde emeğin dışsallaştırılması, insani ilişki ve sosyal iletişim gerektiren işler gümüş yakalı tanımına uygun çalışanlar tarafından üstlenilmektedir (42).

Hizmetin dayanıksızlık özelliğine bağlı olarak hizmet sektöründe çalışanların emeği uçucu olmakta; genellikle tamamlandıkları anda tüketilmektedir. Meslek yaşamında aidiyet arayışı, iş ilişkileri bağlamında birliktelik hissi veren sosyal ağların yaygınlığı, uzun ömürlü ve bütüncül değerler arayışının işaretidir.

Sağlık hizmeti üretim sürecinde, teletıp ve yapay zekâ gibi yeni teknolojilerin entegrasyonu ve kullanımının tetiklendiği yapısal değişime rağmen, üretimin ve istihdamın belirli aşamalarında merkezden uzaklaşılması ya da iş tanımına dışına çıkılması mümkün değildir (43, 44). İş tanımı, rutin çalışma ve hiyerarşik bir yapıya dâhil olma durumu kesin sınırlarla belirlenmiştir. Sağlık alanında çalışanlar, nitelikleri ve çalıştıkları alan itibarıyla istedikleri yerde küresel iş gücü piyasasına katılma gücüne ve serbestliğine sahip değildirler.

Çalışanların iş ortamlarının, iş ilişkilerinin ve iş yapma biçiminin değişmemesi, çalışanların sosyolojik anlamda kurumsal yapıya, mesleğe ve meslek kültürüne ait olma eğilimlerini arttırmaktadır.

Çalışanların mesleklerinin adlandırılması ve icrası yasal esaslara dayanan ortak bir mesleki kimlik göstergesi, kurumsal marka belirleyicisidir (45). Sağlık sektöründe genellikle yatay yapılanmaya izin vermeyen hiyerarşi ve ast-üst ilişkilerinin düzenlenmesi, kıyafet ve gündelik davranış kalıplarını belirleyen yazılı olan veya olmayan kurallara uyum, iş yaşamında gümüş yakalı olarak adlandırılacak sağlık çalışanları grubunu doğal avantajlı konuma getirmektedir (46).

Gümüş yakalı kavramı ile hemşire ve yardımcı sağlık çalışanlarına yönelik “değerli” mesajı verilmesi, hem de mesleğe yönelik özellikle “pembe yakalı” adlandırma kapsamında var olan kadın cinsiyet ayrımcılığı algısının önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. Pembe yakalı değerlendirmesinin sağlık alanında kullanılması, sağlık hizmeti üreten meslekler için cinsiyetçi bir yaklaşım olduğu gibi profesyonel yaklaşımdan uzaklaşan bir yaklaşım olduğu ileri sürülebilir. Tarihsel perspektifte kadınlara özgü olduğu düşünülen kariyer alanları arasında kabul edilerek “pembe yakalılar” grubuna dâhil edilen hemşirelik ve yardımcı sağlık çalışanları, mesleki ve kurumsal sadakat duygusu, uzun süreli sosyal iletişim kurma, örgüt iklimini sürdürme ve örgüt kültürünü yaşatma özellikleri ile “gümüş yakalılar” olarak anılma ile değerli kılınmayı hak etmektedir.

---

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- N.B.,E.Y.A.; Veri Toplama- N.B.,E.Y.A.; Veri Analizi/Yorumlama- N.B.,E.Y.A.; Yazı Taslağı- N.B.,E.Y.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.B.,E.Y.A.; Son Onay ve Sorumluluk- N.B.,E.Y.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Hasta Onayı:** Hastanın kendisinden ve hekiminden sözlü ve yazılı izin alındı.

---

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- N.B.,E.Y.A.; Data Acquisition- N.B.,E.Y.A.; Data Analysis/Interpretation- N.B.,E.Y.A.; Drafting Manuscript- N.B.,E.Y.A.; Critical Revision of Manuscript- N.B.,E.Y.A.; Final Approval and Accountability- N.B.,E.Y.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

## KAYNAKLAR

1. Bozbuğa N, Güven S. Davranışların interneti. In: Bozbuğa N, Gülseçen S, editors. II. Tıpta Bilişim Kongresi, Dijital Sağlık ve Tıpta Yapay Zekâ Uygulamaları. II. Tıpta Bilişim Kongresi Özet Kitabı, 2021 30 Eylül – 1 Ekim; İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye; 2021, p.9-10.
2. Bozbuğa N. Akıllı toplum, akıllı sağlık. In: Bozbuğa N, Gülseçen S, editors. II. Tıpta Bilişim Kongresi, Dijital Sağlık ve Tıpta Yapay Zekâ Uygulamaları. II. Tıpta Bilişim Kongresi Özet Kitabı, 2021 30 Eylül – 1 Ekim; İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye; 2021.

3. Marandi EH, Moghaddas EJ. Motivation factors of blue collar workers versus white collar workers in Herzberg's two factors theory. 2013;1-10. Available from: URL: <https://www.pomsmeetings.org/confpapers/043/043-1565.pdf>.
4. Schreurs B, Emmerik HV, Cuyper ND, Notelaers G, De Witte H. Job demands-resources and early retirement intention: Differences between blue-and white-collar workers. *Economic and Industrial Democracy* 2011;32(1):47-68.
5. Eriş ED, Özmen ÖNT. Bayam BY. Mavi-beyaz yaka dönemi bitti mi? İş yaşamında alternatif yaka renkleri üzerine bir değerlendirme. *J Yasar University* 2020;15(58):259-69.
6. Najjar D, Fares P. Managerial motivational practices and motivational differences between blue- and white-collar employees: application of Maslow's theory. *IJIMT* 2017;8 (2):81-4.
7. Bayraktaroğlu S, Özdemir Y, Aras M, Özdemir S. Mavi yakalı çalışanlar: Neden akademik çalışmalar için cazip bir örneklem değil? İş, Güç Endüstri İlişkileri ve İnsan Kaynakları Dergisi 2015;17(3):141-57.
8. Alpaslan Danışman S. Metaphors of human resources: Collours of collars. In: Rata G, Arslan H, Runcan PL, Akdemir A, editors. *Interdisciplinary Perspectives on Social Sciences*. Newcastle; Cambridge Scholars Publishing; 2014.p.3-10.
9. Yılmaz Şener M. Can women have gold collars? In: *Work life for educated women in Turkey*. International Conference on Knowledge and Politics in Gender and Women's Studies. Middle East Technical University, Ankara, Türkiye; 2015.p.689-98.
10. Holland PJ, Hecker R, Steen J. Human resource strategies and organisational structures for managing gold-collar workers. *J Eur Industrial Trainig* 2002;6(2-3-4):72-80.
11. Roongrerngsuke S, Liefvooghe A. Attracting goldcollar workers: comparing organizational attractiveness and work-related values across generations in China, India and Thailand. *Asia Pacific Business Review* 2013;19(3):337-55.
12. Yılmaz Şener M. Kadınlar altın yaka takabilir mi? Türkiye'de eğitilmiş kadınlar için iş hayatı. *Sosyoloji Dergisi* 2016;36:13-40.
13. Christiana MBV. *Strategic Stress Management of Gold Collars*. Dwarka, New Delhi; Education Publishing, 2017.
14. McLaughlin DB. Electronics and the future of work: The impact on pink and white collar workers. *The Annals of the American Academy of Political and Social Science* 1983;470:152-62.
15. Hunt G. Sex differences in a pink-collar occupation. *Relations Industrielles / Industrial Relations* 1993;48(3):441-60.
16. Rung MC. Paternalism and pink collars: Gender and federal employee relations, 1941-50. *The Business History Review* 1997;71(3):381-416.
17. Öğüt A. Türkiye'de kadın girişimciliğin ve yöneticiliğin önündeki güçlükler: Cam tavan sendromu. *Girişimcilik ve Kalkınma Dergisi* 2006;1:56-78.
18. Kahraman AB, Tunçdemir NO, Özcan A. Toplumsal cinsiyet bağlamında hemşirelik bölümünde öğrenim gören erkek öğrencilerin mesleğe yönelik algıları. *Sosyoloji Araştırmaları Dergisi* 2015;18(2):108-44.
19. Özel Bilim İ, Bülöz A. Cam tavandan yansımalar. İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi 2018;7(1):48-58.
20. Koldemir B, Yapıcı M. A study on role of green port implementation and "greencollar" workers in port facilities. *The Second Global Conference on Innovation in Marine Technology and the Future of Maritime Transportation*, Muğla, Türkiye; 2016, p.413-8.
21. Harvey DM, Bosco SM, Emanuele G. The impact of "green-collar workers" on organizations. *Management Research Review* 2010;33(5):499-511.
22. Pinderhughes R. Green collar jobs: Work force opportunities in the growing green economy. *Race, Poverty & the Environment* 2006;62-3.
23. Ehmcke W, Philipson G, Kold-Christensen C. Who are the green collar workers? A definition and taxonomy. Australia; Connection Research and DECC NSW, 2009.
24. McClure LA, LeBlanc WG, Fernandez CA, Fleming LE, Lee DJ, Moore KJ, Caban-Martinez AJ. Green collar workers: An emerging workforce in the environmental sector. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2017;59(5):440-5.
25. Chen CJ, Moore KJ, Fernandez CA, Arheart KL, LeBlanc WG, Cifuentes M, McClure LA, Christ SL, Fleming LE, Lee DJ, Caban-Martinez AJ. Chemical and physical exposures in the emerging US green collar workforce. *J Occupational Environmental Medicine* 201759(5):e91-e96.
26. Hutchings K, Zhu KC, Cooper BK, Zhang Y, Shao S. Perceptions of the effectiveness of training and development of "grey-collar" workers in the People's Republic of China. *Human Resource Development International* 2009;12(3):279-96.
27. Chellappa LR, Balasubramaniam A, Indiran MA, Rathinavelu PK. A qualitative study on attitude towards smoking, quitting and tobacco control policies among current smokers of different socio-economic status. *J of Family Med Primary Care* 2021;10(3):1282-7.
28. Baliç B, Gemlik N, Arslanoğlu A. (I). Dijital yakalı sağlık çalışanlarının iş yaşamından beklentileri üzerine nitel bir araştırma. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi* 2020;7(3):209-16.
29. Indriani B. Emerges of no collar work force and challenges from HR respectives. *indiansjournal.com* 2018;9(1):54-7. DOI:10.5958/2231-069X.2018.00008.2
30. Alvi S, McIntyre D. The open-collar worker, *Canadian Business Review (CAB)* 1993;20(1):21-4.
31. Kırpık G. COVID-19 pandemisinin insan kaynakları üzerindeki etkisinin akademi, medya ve iş dünyası perspektifinden incelenmesi. *Manas Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2020;9(4):2393-406.
32. Reid AS. Financial crime in the Twenty-First Century: The rise of the virtual collar criminal. In: Ryder N, editor. *White Collar Crime and Risk*. Palgrave Studies in Risk, Crime and Society. London; Palgrave Macmillan; 2018. [https://doi.org/10.1057/978-1-137-47384-4\\_9](https://doi.org/10.1057/978-1-137-47384-4_9)
33. Bozbuğa N. Olağanüstü durumlarda sağlık sektöründeki kadın çalışan için yeni istihdam alanları: Proaktif ve inovatif yaklaşımlar. In: Uslu YD, Ayanoğlu F, editors. *Ulusal Sağlık Sektöründe Kadın İstihdamı Çalıştayı (Pandemi Özel)*. İstanbul; İstanbul Medipol Üniversitesi Yayınları; 2021. p.23-31.
34. Solomon WSD, Bahadory M, Jeyarajasingam AV, Rutkowski SA, Boritz C. Synthesis and study of silver nanoparticles. *J Chem Edu* 2007;84(2):322-5.
35. Fidan E. Tarih öncesi dönemlerde Anadolu'da kullanılmış olan maden yatakları. *Ore deposits of Anatolia used in Prehistorical Times*. *Yer Altı Kaynakları Dergisi (Journal of Underground Resources)* 2016;9:49-59.
36. Yavuz G, Türetken İ. Nanoteknolojik dezenfektanların heterotrofik biyofilmler üzerine etkisi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2018;75(4):323-32.

37. Bozbuğa, N. Sağlıkta risk ve risk süreç yönetimi. In: Bozbuğa N, Yakıncı C, editors. Hasta Güvenliği ve Risk Yönetimi. Malatya; İnönü Üniversitesi Yayınları; 2020.p.1-9.ISBN 978-605-7853-50-9.
38. İşsever H. Sağlık çalışan güvenliği ve risk yönetimi. In: Bozbuğa N, Yakıncı C, editors. Hasta Güvenliği ve Risk Yönetimi. Malatya; İnönü Üniversitesi Yayınları; 2020.p.45-52.ISBN978-605-7853-50-9.
39. Bozbuğa N, Kutbay E. Yaygın e-öğrenme tabanlı sağlık eğitimi: Oyunlaştırma ve sağlık okuryazarlığı. In: Bozbuğa N, Gülseçen S, editors. Tıp Bilişimi. İstanbul; İstanbul Üniversitesi Yayınevi; 2021.p.569-96. E-ISBN 978-605-07-0773-1
40. Schwerdt G, Ichino A, Ruf O, Winter-Ebmer R, Zweimüller J. Does the color of the collar matter? Employment and earnings after plant closure. Economics Letters 2010;108(2):137-40. DOI:101016/j.econlet.2010.04.014
41. Hoplamazian GJ, Knobloch-Westerwick S. The color of their collar: Effects of social status portrayal in advertising on self-esteem. Howard J Communications 2014;25(4):378-98, DOI: 10.1080/10646175.2014.955930
42. Bozbuğa, N. Sağlıkta inovasyon risk yönetimi. In: Bozbuğa N, Yakıncı C, editors. Hasta Güvenliği ve Risk Yönetimi. Malatya; İnönü Üniversitesi Yayınları; 2020. p.437-42. ISBN 978-605-7853-50-9
43. Bozbuğa N. Tıbbi cihaz ve malzemelere genel bakış. In: Bozbuğa N, Yakıncı C, editors. Tıbbi Cihaz ve Malzemeler. Malatya: İnönü Üniversitesi Yayınları; 2019.p.3-10. ISBN 978-605-7853-30-1
44. Bozbuğa N. Kalp ve damar cerrahisinde kullanılan tıbbi cihaz ve malzemeler. In: Bozbuğa N, Yakıncı C, editors. Tıbbi Cihaz ve Malzemeler. Malatya: İnönü Üniversitesi Yayınları;2019. p.137-42. ISBN 978-605-7853-30-1
45. Alarçin EY. Sağlık hizmetlerinde marka risk yönetimi. In: Bozbuğa N, Yakıncı C, editors. Hasta Güvenliği ve Risk Yönetimi. Malatya; İnönü Üniversitesi Yayınları;2020.p.511-6.ISBN978-605-7853-50-9
46. Alarçin EY, Sözen AB, Bozbuğa N, İşsever H. Hekim kıyafetlerine ilişkin hasta tercihleri eğilimi. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021;4(2):7-20.



# COVID-19 VİRÜS İLE ENFEKTE OLAN BİR HASTANIN HEMŞİRELİK BAKIMI: OLGU SUNUMU

## NURSING CARE OF PATIENT INFECTED WITH COVID-19 VIRUS: A CASE REPORT

Fadime Gök<sup>1</sup> , Gülbanu Zencir<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ORCID ID: F.G. 0000-0003-0415-4229; G.Z. 0000-0002-9255-3870

**Atf/Citation:** Gök F, Zencir G. Nursing care of patient infected with COVID-19 virus: a case report. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2022;5(1):78-81. <https://doi.org/10.26650/JARHS2021-874677>

### ÖZ

İlk kez Çin'in Wuhan kentinde ortaya Korona Virüs Hastalığı 2019 (COVID-19), diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yüksek morbitite ve mortaliteye yol açtı. Spesifik bir tedavi ve bakım protokolü henüz tanımlanmadı. Bu olgu sunumunda Covid-19 tanısı alan hastanın tedavi ve hemşirelik bakımına yönelik bilgi verilmesi amaçlandı. Hastanın hemşirelik tanıları Kuzey Amerika Hemşirelik Tanıları Birliği (NANDA)'ya göre belirlendi. Hemşirelik bakımı ise Gordon Sağlık Örüntüleri Modeli'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, Hasta, Hemşirelik bakımı, Olgu sunumu

### ABSTRACT

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), which first appeared in Wuhan, China, caused high morbidity and mortality in our country as in other countries. A specific treatment and care protocol has not yet been determined. This case report will provide information about the treatment and nursing care of a patient diagnosed with Covid-19. Nursing diagnosis of the patient was made according to the North American Nursing Diagnosis Association (NANDA) and nursing care was given to the patient by using the Gordon's Functional Health Patterns Model.

**Keywords:** Covid-19, Patient, Nursing care, Case report

### GİRİŞ

Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde küresel bir halk sağlığı krizi olarak ortaya çıktı (1). Hızlı bir şekilde yayılan bu salgın COVID-19 (SARSCoV2 Enfeksiyonu) olarak tanımlandı (2, 3). Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edildi (4). Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020 tarihinde kayıtlara geçmiş, Mayıs 2020 tarihin de toplam vaka sayısı 140.000'i aşmış ve 4000'den fazla ölüm olduğu bildirilmiştir (5).

Uluslararası Hemşireler Birliği (International Council of Nurses-ICN)'nin 2020 yılı temasını "Hemşireler: Herkes için Sağlık Hedefine Ulaşmada Öncü Bir Ses" olarak belirlemiştir (6). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizdeki hemşireler de nitelikli ve güvenli sağlık hizmeti sunmak için çalışmaktadır (7). COVID-19 tanısı almış hastalara bakım vermek hemşirelerin iş yükünü arttırmakla birlikte, aşırı stres ve kaygı yaşamalarına neden olmaktadır.

Bu olgu sunumunun COVID-19'lu hastalara bakım vermede yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

### OLGU SUNUMU

Hasta MZ, 57 yaşında, iki çocuk babası emekli bir tıp doktorudur. Uzun yıllar bir tıp fakültesinin halk sağlığı ana bilim dalında profesör olarak çalıştı. Uzun süredir bir Üniversitenin Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak çalıştı.

Hasta yaklaşık 5 yıl önce insuline bağımlı olmayan Diyabetes Mellitus (DM) tanısı konulması nedeniyle metformin-hidroklorur 1000 mgr (PO) kullanmaktadır. Geçirilmiş ameliyat, herhangi bir ilaç ya da gıdaya karşı alerjisi öyküsü bulunmamaktadır.

Hasta MZ, boğazda gıcıklenme, halsizlik, ateş (37.7°C) ve inatçı öksürük nedeniyle acil servise (14.04.2020, saat 09.30) başvurdu. Hasta bu şikayetleri ortaya çıkmadan üç gün önce sadece bir

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Fadime GÖK E-mail: fadimgok@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 05.02.2021 • **Kabul/Accepted:** 06.07.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 20.01.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

gün süren kas ağrısı yaşadığını ve yaklaşık 15-16 gün öncesinde COVID-19 (+) pozitif birey ile temas öyküsü olduğunu ifade etti. Aynı gün yapılan Computed Tomography (CT) taramasında akciğerlerde belirgin periferik yerleşimli buzlu cam görüntülü alanlar izlenmesi ve Corona virüs (SARS-CoV-2) *Polymerase Chain Reaction* (PCR) testinde pozitif (+) gelmesi nedeniyle hasta enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırıldı.

Aynı gün hastanın öksürüğü konuşmasını engelleyecek şekilde arttı. Mikst Venöz Oksijen Satürasyonu (SvO2) düştü (%85), geniz (nazofarengeal) akıntısı başladı, akciğer sekresyonları arttı, ateşi yükseldi (38.5-39.0°C) ve ciddi solunum sıkıntısı (dispne) gelişti. Ertesi gün tad almada değişiklik (aşırı tuzlu hissetme) başladı. İlk beş günde, her gün saat 13.00-23.00 saatleri arasında şiddetli öksürük ve balgamın eşlik ettiği kendiliğinden düşmeyen ateş (38.5-39.0 °C) devam etti. Beşinci günden sonra ateş düşmeye (37.5-38.0 °C) başladı. Öksürüğün seyri (kuru) değişmesine rağmen, dinlemekle akciğerlerde raller alınmaya devam etti. Altıncı günde ağızdaki tat duygusundaki değişiklik normale döndü. Hastanın ateşi normal sınırlarda seyretmeye (36.8-37.5 °C) başladı. Fakat öksürük ve nazofarengeal akıntı devam etti. Yedinci günde klinik tabloya karın ağrısı, ishal, sinüslerde dolgunluk ve baş ağrısı eklendi. Yedinci günde ateş hiç yükselmedi fakat öksürük devam etti. Sekizinci günde ishal kesildi, ateş (36.0-37.0°C) ve saturasyon normal sınırlarda (%95-100) seyretti, yaşamsal bulgular stabil hale geldi. Aynı gün PCR testinin negatif (-) gelmesi üzerine hasta şifa ile taburcu edildi.

Hastanın hemşirelik bakımı Gordon Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri Modeli (FHP) doğrultusunda, North American Nursing Diagnosis Association (NANDA)'ya göre konulan hemşirelik tanılarına uygun olarak yapıldı (8).

## TARTIŞMA

Literatürde Covid-19 hastalarının bakımında multidisipliner bir yaklaşım gerektiği belirtilmektedir (9). Tedavi ve bakımın başarılı olabilmesi için hastanın bütüncül olarak ele alınması gerekmektedir. COVID-19 hastalarının tedavi, bakım ve rehabilitasyonu ile ilgili geliştirilen bir rehberde tam iyileşmenin olması için kesin yatak istirahati gerektiği bildirilmektedir. Aynı zamanda uzun süre yatakta kalmaktan kaynaklanabilecek kardiyopulmoner, fiziksel ve zihinsel komplikasyonlara karşı önlem alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu olguda ortaya çıkan belirti- bulgular, literatürde bildirilen olgulardaki belirti ve bulgularla örtüşmektedir (10). Hasta MZ'ye konulan hemşirelik tanı ve girişimleri aşağıda yer almaktadır.

## TANILAR

- *Hipertermi*
- *Solunum örüntüsünde bozulma*
- *Aktivite intoleransı*
- *Kan glikozunda değişkenlik (istikrarsızlık) riski*
- *Ağrı*

- *Kan şekerinde değişiklik riski*
- *Anksiyete*
- *Beslenme örüntüsünde değişim*
- *Sıvı volüm elektrolit eksikliği riski*
- *Sosyal izolasyon (Yalnızlık riski)*
- *Vaskülit ve tromboemboli riski*
- *Kanama riski*

## TEDAVİ VE HEMŞİRELİK BAKIMI

COVID-19 tanısı almış hastanın tedavi ve hemşirelik bakımında temel amaç sekonder enfeksiyon gelişimi ya da çapraz enfeksiyon bulaşının önlenmesidir (11, 12), Bu amaçla hasta tek kişilik odaya alındı. Kurum politikası doğrultusunda odanın günlük temizliği, dezenfeksiyonu ve havalandırılması yapıldı. Merkezi havalandırma klimaları kapalı tutuldu. Bu süreçte hastaya bakım ya da ziyaret amaçlı birinin eşlik etmesi kesinlikle yasaklandı. Literatürde belirtildiği gibi sağlık çalışanları hastanın odasına girmeden önce koruyucu ekipmanlarını giydi. Hasta ile her temas öncesi ve sonrası ellerini yıkadı. Tüm invaziv girişimlerde bakteriyel kontaminasyonu önlemek için asepsi ve antisepsi kurallarına uyuldu (12).

### *Hipertermi ve Solunum örüntüsünde bozulma:*

Vücut sıcaklığı yüksek ve solunum örüntüsü bozuk olan hastanın tedavisine hekim isteminde yer alan oksijen (nazal kanül ile 2 lt/dk) ve antimalarial (hidroksiklorokin sülfat) ilaçlar ile başlandı. Hastanın ateşi (38.5-39.0°C), öksürüğü ve akciğer sekresyonlarının artması üzerine tedaviye antiviral (Favipiravir), antipiretik/analjezik, mukolitik (N-Asetilsistein) ve antibakteriyel ilaçlar eklendi.

Yüksek seyreden vücut sıcaklığını düşürmek için, öncelikle hastanın üzeri açıldı, periferik soğutma yapıldı. Oral sıvı alımı (3000-4000 cc/günde) artırıldı. Fakat yüksek ateş her seferinde parasetamol (İV) bir ajan verilerek ancak kontrol altına alınamadı. Ateşin yüksek seyretmesi nedeniyle tedaviye ikinci bir antibiyotik eklendi.

Solunumun düzenlenmesi için literatürde belirtildiği gibi hastaya saat başı (5-7 kez) etkin nefes egzersizleri yaptırıldı. Akciğer perfüzyonunu arttırmada etkili olduğu için, tolere edebildiği sürece, hastanın prone pozisyonunda kalması sağlandı (13). Odanın dizaynı hastanın ihtiyaçlarını kolay karşılayabileceği şekilde düzenlendi. Hastanın, 2-3 saatte bir oda içinde fazla efor sarf etmeden mobilize olması ve kısa süreli supine pozisyonda yatmasına izin verildi. Öksürüğün seyri, balgam çıkarıp çıkarmadığı, bilinç ile ilgili bir sıkıntı yaşayıp yaşamadığı gözlemlendi. Hastanın el ve ayak parmakları, tırnakları, dudakları ve dili siyanoz yönünden değerlendirildi. Hipertermi ve solunum güçlüğü metabolizma hızını artırıp, sıvı kaybına neden olabileceği için (14) hastaya yeterli sıvı (3000-4000 cc/gün) tüketmesi için bilgi verildi. Hastanın ateş ve oksijen satürasyonu saat başı ölçülüp kaydedildi. Ölçümlerin aynı bölgeden ve aynı cihaz ile

ölçülmesine özen gösterildi. Nazal kanülün doğru yerleştirilmiş olmasına ve oksijenin mutlaka nemlendirerek verilmesine dikkat edildi. Nazal mukoza nekroz ve irritasyon açısından günde iki kez değerlendirildi (11).

#### *Aktivite intoleransı:*

Solumun örüntüsünün bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan aktivite intoleransına yönelik yukarıda belirtilen solumunu destekleyici hemşirelik girişimleri devam ettirildi.

#### *Ağrı (Konforda Bozulma):*

Literatürde klinik tablonun olumsuz etkilenmemesi için hastanın ağrısının değerlendirilmesi ve kontrol altına alınması önerilmektedir (12). Rutin bir hemşirelik uygulaması olarak hastanın ağrısı günde iki kez Görsel Kıyaslama Ölçeği aracılığı ile değerlendirildi. Ancak hastanın baş ve karın ağrısı tariflediği dönemlerde bu uygulama ağrı sıklığına uygun olarak tekrarlandı. Hastanın ağrısı her defasında hekim isteminde yer alan analjezik (Parol flakon 100 mgr /İV) ile kontrol altına alınabildi.

#### *Kan şekeri değişiklik riski:*

Kan glikozunda değişkenlik riskine karşı hastanın düzenli olarak kullanmış olduğu antidiyabetik (metformin-hidroklorur 1000 mgr (PO) tedavi kesildi. Hiperghlisemi bulguları açısından hasta takip edildi. Kan şekeri takibi (4x1) yapıldı. Kan şekeri seviyesi 140-180 mg/dL arasında tutulmaya çalışıldı. Kan şekeri seviyesinde ciddi değişiklikler olmadığı için hastaneye yatırıldığı gün kesilen antidiyabetik tedaviye (5. günde) tekrar başlandı. Hastaya düşük glisemik indeksli diyabetik diyet hakkında bilgi verildi. Ara öğünlerini zamanında alması sağlandı. Özellikle öğün atlama ve dengeli beslenmesi konusunda bilgi verildi

#### *Anksiyete:*

Hastanın anksiyetesini kontrol altına alabilmek için etkili iletişim kurulmaya özen gösterildi. Korku ve anksiyete, kan şekeri seviyesinde değişikliklere neden olabileceği için kontrol altında tutulmaya çalışıldı. Hastanın kendisini yalnız hissetmemesi için gün içerisinde bir saat aralarla telefon görüşmesi ve oda ziyareti dönüşümlü olarak gerçekleştirildi. Hastanın ihtiyaç hissettiği her durumda bakımından sorumlu olan hemşiresine telefonla ulaşabileceği söylendi. Ailesi, arkadaşları ve COVID-19 tanısı alıp iyileşen hastalarla telefon ile iletişim kurması sağlandı. Yapılacak her girişim hakkında bilgi verildi. Kendini ifade etmesine olanak tanındı. Bu sürecin geçici olduğu, iyileşeceğine inanması ve tedaviye uyum sağlaması için göstereceği çabanın önemli olduğu konusunda bilgi verildi. Hastanın isteği üzerine hasta yakınları ile görüşülerek, hastanın kendisine ait bilgisayar ve okumak istediği kitapları temin etmeleri sağlandı. Hasta kendini iyi hissettiği zamanlarda kitap okuma, bulmaca çözme, müzik dinleme, televizyon izleme gibi aktiviteleri yapma konusunda cesaretlendirildi.

#### *Beslenme örüntüsünde değişim:*

Literatürde belirtildiği gibi tad alma duyusunda değişim, iştahda azalma ve diyare nedeniyle ortaya çıkabilecek sıvı-volüm/elektrolit eksikliği ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek kardiyovasküler ya da renal komplikasyonlar açısından hasta takip edildi (2, 11).

Hastanın yeterli dengeli beslenmesini sağlamak için diyetisyen ile görüşüldü. Diyetinde yer alan besinleri tüketip, tüketmediği kontrol edildi. Hasta ile görüşülerek sevdiği yiyecekler evden getirildi. Hastanın her gün C-Vit. açısından zengin meyve-sebze yemesi ve 3000-4000 cc sıvı tüketmesi sağlandı. Hekim isteminde yer alan C vitamini 1x1/PO, Magnezyum 1x1/PO, D-Vit 1x10 damla/PO verildi.

#### *Sıvı volüm elektrolit eksikliği riski:*

Sıvı volüm elektrolit eksikliği riskine karşı beslenme ile ilgili girişimlere ilaveten aldığı çıkardığı sıvı takibi yapıldı. Kan elektrolit, albümin ve kan gazı değerleri her gün bakıldı. Yaşam bulguları 4x1 kontrol edildi. Günlük defekasyon sayısı ve niteliği takip edildi. Günlük kilo takibi yapıldı. Deri turgoru, oral mukoz membran bütünlüğünde bozulma ya da kuruluk olup olmadığı kontrol edildi. İshalin devam ettiği günlerde diyetisyen ile tekrar görüşülerek, diyetinde ek düzenlemeler yapılması sağlandı.

#### *Sosyal izolasyon (Yalnızlık riski):*

Tedavi ve prognozu tam olarak bilinmeyen, global pandemiye neden olan bulaşıcı bir hastalığa yakalanmış olma, sağlık çalışanları ile etkin iletişim kuramama, zorunlu yatak istirahati, yakınları ve ailesini görememe hastada sosyal izolasyon (yalnızlık riski) duygusunun ortaya çıkmasına neden olur. Yalnızlık duygusu kişinin anksiyetesini tetikleyen bir faktör olduğu için yukarıda anksiyete ile baş etme kullanılan stratejiler aynen devam ettirildi. Hasta yakınları ile görüşülerek, hastanın önemseydiği ve değer verdiği arkadaş ve dostlarının telefon ile aramaları sağlandı.

#### *Vaskülit ve tromboemboli riski:*

Vaskülit ile seyreden hastalığın organlar üzerine zararlarını engellemek ve venöz tromboemboli riskine karşı literatürde belirtildiği gibi hekim istemine göre antitrombotik (Enoksaparin sodyum: 40 mg (4000 anti-Xa IU/0.4 ml) tedaviye başlandı (12, 15). Antitrombotik tedavi protrombin zamanına bakılarak devam ettirildi. Hasta vaskülit bulgusu (ateş, halsizlik, kilo kaybı, el veya ayakta hissizlik ve güçsüzlük, purpura, nodül, ülsere yaralar vd) ve venöz tromboemboli bulguları (alt ekstremitelerde tek yada çift taraflı lokal ağrı, ödem, kızarıklık, hassasiyet, ani ortaya çıkan dispne, göğüs ağrısı, öksürük, sırt ağrısı, aşırı terleme, ani bayılma vd) açısından her gün gözlemlendi.

#### *Kanama riski:*

Kanama riski (hematüri, ciltte ekimoz, diş eti kanaması, burun kanaması, melana, hematemez) ve hipovolemi bulguları (hipotansiyon, taşikardi, soğuk/soluk cilt, siyanoz) açısından yakından takip edildi. Günde 4x1 kan basıncı ve nabız takibi yapıldı. Travmalardan korundu. Dişlerini yumuşak bir fırça ile nazikçe fırçalaması sağlandı. Gereksiz invaziv girişimlerden kaçınıldı. Hastada vaskülit, tromboemboli ve kanama ile ilgili herhangi bir bulgu gelişmedi.

Sekizinci günde şifa ile taburcu edilen hastaya beslenme, izolasyon, hijyen, solumun egzersizleri, evde devam edeceği ilaç tedavileri hakkında taburculuk eğitimi verildi. On dört günlük izolasyon sürecini tamamlayınca tekrar hastaneye kontrole gelmesi söylendi. Bu süreçte hastanın öksürük ve balgamı devam etti. Bol sıvı alması, yeterli dengeli beslenmesi, hijyen ve izolasyon kurallarına uyuması konusunda sürekli iletişim sağlandı.

## SONUÇ

COVID-19 hastaları için halen spesifik bir tedavi protokolü yoktur. Kesintisiz izlem ve destekleyici tedavi önemlidir. Tedavi ve hemşirelik bakımında multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Hastanın bütüncül olarak değerlendirilmesi hemşirelik bakımının öncelikleri arasındadır. Hasta ile ilgili verilerin toplanması, yorumlanması, mevcut ya da olası sorunların belirlenmesi ve doğru tanının konulabilmesi ancak bu şekilde mümkündür. Bu süreçte kullanılacak tanı sistemi, bir model kullanılarak uygulandığı zaman, bireyin ihtiyaçlarına uygun bakım verilebilir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- F.G., G.Z.; Veri Toplama- F.G., G.Z.; Yazı Taslağı- F.G., G.Z.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.G., G.Z.; Son Onay ve Sorumluluk- F.G., G.Z.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Hasta Onayı:** Hastanın kendisinden ve hekiminden sözlü ve yazılı izin alındı.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- F.G., G.Z.; Data Acquisition- F.G., G.Z.; Drafting Manuscript- F.G., G.Z.; Critical Revision of Manuscript- F.G., G.Z.; Final Approval and Accountability- F.G., G.Z.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

## KAYNAKLAR

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ and Hsueh, PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(3): 105924.
2. Huang, C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223): 497–506.
3. Meşe S ve Ağaçfidan, A. Coronavirus: Genel Özellikler ve Güncel Yaklaşım. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* 2020;3(S1): 14-23.

4. World Health Organization's response to the COVID-19 pandemic, Available from: URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/World\\_Health\\_Organization%27s\\_response\\_to\\_the\\_COVID-19\\_pandemic](https://en.wikipedia.org/wiki/World_Health_Organization%27s_response_to_the_COVID-19_pandemic), Erişim Tarihi: 10.11.2020
5. Sağlık Bakanlığı. (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) rehberi. [https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf?type=file](https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file). Erişim Tarihi: 04.05.2020
6. International Council of Nurses (ICN). (2020). Available from:; from <https://www.icn.ch/news/nursing-world-health-icn-announces-theme-international-nurses-day-2020>, Erişim Tarihi: 10.12.2020
7. Türk Hemşireler Derneği (THD). (2020). COVID-19 özel sayısı. <https://www.thder.org.tr/uploads/files/bulten2.pdf>, Erişim Tarihi: 03.02.2021
8. Carpenito-Moyet, L.J. (Çeviren: Erdemir, F.) *Hemşirelik Tanıları El Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2012.p.45,120,136,258,288-481.
9. Brücher BLDM, Nigri G, Tinelli A, Lapeña JFF, Espin-Basany E, Macri P, et al. COVID-19: Pandemic surgery guidance. *4open (Internet)*. 2020 (cited 2020 May 28);3(1):1–19. Available from: [www.4open-sciences.org](http://www.4open-sciences.org), <https://doi.org/10.1051/fopen/2020002>.
10. Shang, Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Annals of intensive care* 2020;10(1): 1-24.
11. Yılmaz, DU, Ceylan B, Yıldırım D, Karatekin D ve Palandöken EA. COVID-19 Tanılı Hastada Bakım Öncelikleri ve Kritik Hemşirelik Girişimleri: Dört Farklı Olgu Sunumu. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2020;5(2): 235-42.
12. Şenol Cevik S, Baykal Ü, Deniz-Bulut H, Karabacak Ü, Ögçe F, Ünlü H., et al. Covid 19 Hemşire Eğitim Rehberi ve Bakım Algoritmaları. 2020. <https://www.thder.org.tr/uploads/files/thd-covid-2020-2.pdf>, Erişim Tarihi: 25.01.2021.
13. Gattinoni, L, Taccone, P., Carlesso, E., & Marini, J.J. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188(11): 1286–93.
14. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8(5): 506-17.
15. Ünüvar, A. COVID-19 ve koagülopati. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi*, 2020;3 (S1): 53-62.



### **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 fikrinsel içeriğin eleştirisel 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.

#### Yayın Politikası

Dergi yayın etiğinde en yüksek standartlara bağlıdır ve Committee on Publication Ethics (COPE), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA) ve World Association of Medical Editors (WAME) tarafından yayınlanan etik yayıncılık ilkelerini benimser; Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing başlığı altında ifade edilen ilkeler için: <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>

Gönderilen makaleler derginin amaç ve kapsamına uygun olmalıdır. Orijinal, yayınlanmamış ve başka bir

dergide değerlendirme sürecinde olmayan, her bir yazar tarafından içeriği ve gönderimi onaylanmış yazılar değerlendirmeye kabul edilir.

Makale yayınlanmak üzere Dergiye gönderildikten sonra yazarlardan hiçbirinin ismi, tüm yazarların yazılı izni olmadan yazar listesinden silinemez ve yeni bir isim yazar olarak eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez.

İntihal, duplikasyon, sahte yazarlık/inkar edilen yazarlık, araştırma/veri fabrikasyonu, makale dilimleme, dilimleyerek yayın, telif hakları ihlali ve çıkar çatışmasının gizlenmesi, etik dışı davranışlar olarak kabul edilir. Kabul edilen etik standartlara uygun olmayan tüm makaleler yayından çıkarılır. Buna yayından sonra tespit edilen olası kuraldışı, uygunsuzluklar içeren makaleler de dahildir.

#### İntihal

Ön kontrolden geçirilen makaleler, iThenticate yazılımı kullanılarak intihal için taranır. İntihal/kendi kendine intihal tespit edilirse yazarlar bilgilendirilir. Editörler, gerekli olması halinde makaleyi değerlendirme ya da üretim sürecinin çeşitli aşamalarında intihal kontrolüne tabi tutabilirler. Yüksek benzerlik oranları, bir makalenin kabul edilmeden önce ve hatta kabul edildikten sonra reddedilmesine neden olabilir. Makalenin türüne bağlı olarak, bunun oranının %15 veya %20'den az olması beklenir.

#### Çift Kör Hakemlik

İntihal kontrolünden sonra, uygun olan makaleler baş editör tarafından orijinallik, metodoloji, işlenen konunun önemi ve dergi kapsamı ile uyumluluğu açısından değerlendirilir. Editör, makalelerin adil bir şekilde çift taraflı kör hakemlikten geçmesini sağlar ve makale biçimsel esaslara uygun ise, gelen yazıyı yurtiçinden ve /veya yurtdışından en az iki hakemin değerlendirmesine sunar, hakemler gerek gördüğü takdirde yazıda istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıldıktan sonra yayınlanmasına onay verir.

#### Açık Erişim İlkesi

Dergi açık erişimlidir ve derginin tüm içeriği okura ya da okurun dahil olduğu kuruma ücretsiz olarak sunulur. Okurlar, ticari amaç haricinde, yayıncı ya da yazardan izin almadan dergi makalelerinin tam metnini okuyabilir, indirebilir, kopyalayabilir, arayabilir ve link sağlayabilir. Bu BOAI açık erişim tanımıyla uyumludur.

Derginin açık erişimli makaleleri Creative Commons Atıf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.tr>) olarak lisanslıdır.

### Telif Hakkında

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları Creative Commons Atıf-GayrıTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.tr> olarak lisanslıdır. CC BY-NC 4.0 lisansı, eser 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, tanısıl 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. Olgunun 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 amacıyla 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 yansımış 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

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

sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmalıdır. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıklamaları tablo altına yazılmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde “Tablo Ekle” komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde 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 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 özetinde 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:** Bengtsson S, Sotheman 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>.

### 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 yazılarıyla)



### **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](http://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](http://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](http://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 Agreement 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.

### **Publication Policy**

The journal is committed to upholding the highest standards of publication ethics and pays regard to Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing published by the Committee on Publication Ethics (COPE), the Directory of Open Access Journals (DOAJ), the Open Access Scholarly Publishers Association (OASPA), and the World Association of Medical Editors (WAME) on <https://publicationethics.org/resources/guidelines-new/principles-transparency-and-best-practice-scholarly-publishing>

The subjects covered in the manuscripts submitted to the Journal for publication must be in accordance with the aim and scope of the Journal. Only those manuscripts approved by every individual author and that were not published before in or sent to another journal, are accepted for evaluation.

Changing the name of an author (omission, addition or order) in papers submitted to the Journal requires written permission of all declared authors.

Plagiarism, duplication, fraud authorship/denied authorship, research/data fabrication, salami slicing/salami publication, breaching of copyrights, prevailing conflict of interest are unethical behaviors. All manuscripts not in accordance with the accepted ethical standards will be removed from the publication. This also contains any possible malpractice discovered after the publication.

### **Plagiarism**

Submitted manuscripts that pass preliminary control are scanned for plagiarism using iThenticate software. If plagiarism/self-plagiarism will be found authors will be informed. Editors may resubmit manuscript for similarity check at any peer-review or production stage if required. High similarity scores may lead to rejection of a manuscript before and even after acceptance. Depending on the type of article and the percentage of similarity score taken from each article, the overall similarity score is generally expected to be less than 15 or 20%.

### **Double Blind Peer-Review**

After plagiarism check, the eligible ones are evaluated by the editors-in-chief for their originality, methodology, the importance of the subject covered and compliance with the journal scope. The editor provides a fair double-blind peer review of the submitted articles and hands over the papers matching

the formal rules to at least two national/international referees for evaluation and gives green light for publication upon modification by the authors in accordance with the referees' claims.

### Open Access Statement

The journal is an open access journal and all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Except for commercial purposes, users are allowed to read, download, copy, print, search, or link to the full texts of the articles in this journal without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The open access articles in the journal are licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.en> )

### Copyright Notice

Authors publishing with the journal retain the copyright to their work licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> ) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 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 Agreement 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

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

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 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 donor 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, 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. 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 Aktivitelerive 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/ncidodlEID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidodlEID/cid.htm).

### Submission Checklist

- **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.
  - 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
  - ORCIDs 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)



Istanbul University  
İstanbul Üniversitesi

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

Telif Hakkı Anlaşması Formu  
Copyright Agreement Form

<b>Sorumlu Yazar</b> <i>Responsible/Corresponding Author</i>	
<b>Makalenin Başlığı</b> <i>Title of Manuscript</i>	
<b>Kabul Tarihi</b> <i>Acceptance Date</i>	
<b>Yazarların Listesi</b> <i>List of Authors</i>	

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

<b>Makalenin türü (Araştırma makalesi, Derleme, v.b.)</b> <i>Manuscript Type (Research Article, Review, etc.)</i>	
--	--

<b>Sorumlu Yazar:</b> <i>Responsible/Corresponding Author:</i>	
---	--

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

**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 atıfı bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.  
Yazar(lar)ın veya varsa yazar(lar)ın işvereninin telif dâhil patent hakları, fikri mülkiyet hakları saklıdır.  
Ben/Biz, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca 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 kopyalanabilir şekilde onaylı olması gerekir.

**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.  
ISTANBUL 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.  
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.

<b>Sorumlu Yazar:</b> <i>Responsible/Corresponding Author:</i>	<b>İmza / Signature</b>	<b>Tarih / Date</b>
		...../...../.....

