



maltepe üniversitesi
istanbul
TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ

maltepe tıp dergisi
maltepe **medical journal**



Evaluation of the frequency of metabolic syndrome in a primary healthcare center in a metropolitan city

Metabolik sendrom sıklığının bir büyükşehir birinci basamak sağlık merkezinde değerlendirilmesi

Askin Keskin KAPLAN¹

¹Maltepe University, Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Correspondence: Askin Keskin KAPLAN

Maltepe University, Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

e-mail: askinkaplan@gmail.com

Submitted Date: 22 March 2023, **Accepted Date:** 20 June 2023

ORCID ID: AKK 0000-0003-4326-1529

SUMMARY

Aim: Detection of undiagnosed Metabolic Syndrome cases in the community will be an important step in the fight against obesity and type 2 diabetes. In this study, we aimed to assess the frequency of metabolic syndrome and obesity among individuals at a metropolitan family health center.

Material and Methods: This cross-sectional study was conducted among adult individuals (aged ≥ 18 years) registered at a Family Health Center. Height, weight, waist circumference, and arterial blood pressure were measured and recorded. Body mass index and fasting blood glucose, triglycerides, and HDL levels were calculated. Evaluations were made according to the Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria by the Turkish Endocrinology and Metabolism Society.

Results: The frequencies of Metabolic Syndrome among women and men were 32.97 % (n:31) and 32.43 % (n:24), respectively. Metabolic syndrome frequency did not differ between genders, but the condition was more prevalent among those with lower education levels and unemployed individuals.

Conclusion: Our study identified an inverse relationship between Metabolic Syndrome and education level in society. Furthermore, individuals with Metabolic Syndrome are often aware of their excess weight and seek treatment. These findings support the implementation of early detection and education programs in primary healthcare centers where individuals can always Access easily to reduce the burden of metabolic syndrome.

Keywords: Family medicine, metabolic syndrome, obesity, primary care

ÖZET

Amaç: Toplumda tanı konmamış Metabolik Sendrom vakalarının tespiti, giderek salgın hale gelen obezite ve tip 2 diyabetle mücadelede önemli bir adım olacaktır. Bu nedenle çalışmamızda bir büyükşehir aile sağlığı merkezine kayıtlı bireylerde obezite ve metabolik sendrom sıklığını ve ilgili faktörleri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metotlar: Bu kesitsel araştırma, bir Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı 18 yaş ve üzeri bireyler arasında yapılmıştır. Değerlendirmeler Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerine göre yapılarak boy, kilo, bel çevresi ve arteriyel kan basıncı değerleri, vücut kitle indeksi açlık kan şekeri, trigliserit ve HDL düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Kadın ve erkeklerde Metabolik Sendrom sıklığı sırasıyla %32.97 (n:31) ve %32.43 (n:24) idi. Metabolik sendrom sıklığı cinsiyetler arasında farklılık göstermezken eğitim düzeyi düşük olanlarda ve çalışmayanlarda Metabolik sendrom sıklığı daha sık görüldü.

Sonuç: Çalışmamız Metabolik Sendrom ile toplumdaki eğitim düzeyi arasında ters bir ilişki saptamıştır. Ayrıca, Metabolik Sendrom'lu bireyler genellikle fazla kilolarının farkındadır ve çare arayışındadırlar. Bu bulgular metabolik sendromun yükünü azaltmak için bireylerin her zaman kolayca erişim sağlayabilecekleri birinci basamak sağlık merkezlerinde erken teşhis ve eğitim programlarının uygulanmasını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Aile hekimliği, aile sağlığı merkezi, metabolik sendrom, obezite

INTRODUCTION

Obesity and metabolic syndrome (MetS) are complex and common conditions frequently seen in communities with high mortality and morbidity. Being overweight or obese is defined as having excessive fat accumulation that presents risks to general health, and body mass index (BMI) is widely used to determine obesity based on the obesity classification of the World Health Organization (WHO) (1). Active molecules secreted by visceral adipocytes increase insulin resistance which is biological unresponsiveness to endogenous or exogenous insulin. Insulin resistance is one of the leading pathological causes of conditions such as dyslipidemia and hypertension, which also cause MetS and type 2 diabetes. (2,3) Definitions of MetS specify quantitative criteria, including large waist circumference, high blood pressure, dyslipidemia with high triglycerides and low HDL cholesterol (HDL-C), and fasting hyperglycemia, which all are strong predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes. The Turkish Endocrinology and Metabolism Society (TEMD) defines insulin resistance as the main diagnostic criterion of MetS, while the International Diabetes Federation (IDF) suggests abdominal obesity as the main diagnostic criterion (4,5).

The diagnosis of MetS is made according to the following diagnostic criteria recommended by TEMD: Presence of diabetes mellitus or impaired glucose tolerance or insulin resistance together with at least two of the following; hypertension (systolic blood pressure > 130 mmHg, diastolic blood pressure > 85 mmHg or using antihypertensives), dyslipidemia (triglyceride level > 150 mg/dl or HDL level < 40 mg/dl in men, < 50 mg/dl in women), abdominal obesity (BMI > 30 kg/m² or waist circumference: > 94 cm in men, > 80 cm in women) (4). According to the IDF, if the fasting blood glucose is 5.6 mmol/L or 100 mg/dL and above, the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) is helpful but not essential for the diagnosis of Metabolic Syndrome (5).

Detection of undiagnosed MetS cases in the community will be an important step in the fight against obesity and type 2 diabetes, which are gradually becoming an epidemic. The aim of the study is to determine the frequency of obesity and MetS among individuals registered to a family health center in a metropolitan city, İstanbul, and also evaluate how they struggle with weight control.

MATERIAL AND METHODS

This research is a cross-sectional type study held among adult individuals (aged ≥ 18 years) registered and applied for any reason at the Sarıyer Merkez Family Health Center in January and February 2017. Individuals between the ages of 18 – 75, not receiving any surgical or medical treatment for obesity or diabetes, were included in the study. Eligible individuals were briefly informed about the

research, and their verbal consent was obtained before participating. Individuals not willing to participate or women in pregnancy and puerperal periods were excluded from the study. The collection of data using Family Health Center information systems and patient records was done after the informed consent according to Helsinki Declaration, was taken from each patient. Permission was granted via the Public Health Directorate of İstanbul, as the administration of the Family Health Center for the study. To ensure confidentiality, the data of each patient was transferred to the SPSS environment with a code, and all identification data were removed. All international conventions related to patient confidentiality and research ethics were followed during the study.

In the study, a questionnaire was applied to the participants, and they were asked about their age, gender, marital status, occupation, educational status, whether they had a chronic disease, and whether they were on a diet or not. Height, weight, waist circumference, and arterial blood pressure were measured and recorded. Body mass index (BMI) was calculated with the following formula: $BMI = \text{Weight (kg)} / \text{Height (m}^2\text{)}$. In addition, fasting blood glucose, triglycerides, and HDL levels were measured. In order to minimize measurement errors, all anthropometric measurements were made with the same measurement tools, and the blood tests were studied in the same laboratory. Evaluations were made according to the Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria recommended by the Turkish Endocrinology and Metabolism Society which were defined above.

The obtained data were analyzed using the SPSS 18.0 program. Descriptive statistics, including numbers, percentages, means, and standard deviations, were used to summarize the data. The relationship between grouped variables was assessed using chi-square analysis, with statistical significance determined by the p-value ($p < 0.05$).

RESULTS

A total of 168 participants, aged between 18-75 years, with a mean age of 54.2 ± 11.7 , were included in the study. The sociodemographic characteristics of the participants are presented in Table 1.

Body mass indexes were calculated by measuring the height and weight of the participants with the formula of $BMI = \text{Weight (kg)} / \text{Height (m}^2\text{)}$. Accordingly, the mean BMI is found as 26.23 ± 6.12 (min:16,91-max:46.09) kg/m². Despite this average of high BMI value, the body mass indexes of 46 participants were within the normal range. Of the participants with a BMI ≥ 30 (meaning obese), 26 (15.5%) were female, and 19 (11.3%) were male. Obesity frequency among women was 15.5% (n: 26); the obesity frequency in men was found to be 11.3% (n: 19) (Table 2).

The diagnostic criteria of the Turkish Endocrinology and Metabolism Society were taken into account in the evaluations related to Metabolic Syndrome (Table 3). The frequencies of Metabolic Syndrome among women and men were 32.97 % (n:31) and 32.43 % (n:24), respectively. According to the results of our study, we did not find any difference between men and women in terms of MetS frequency ($p = 0.32$), but we found that MetS is more common among unemployed people and those with less education ($p = 0.023$; 0.019 ; respectively).

Table 1. Sociodemographic characteristics of the participants

	Groups	n	%
Gender	Male	74	55.9
	Female	94	44.1
Mean age (years)		54.2±11.7	
Marital status	Married	133	79.1
	Single	35	20.9
Working status	Employed	48	28.6
	Unemployed	120	71.4
Smoking status	Yes	51	30.3
	No	117	69.7
Education	Not educated	7	4.2
	Primary school	42	25.0
	Secondary school	44	26.2
	High school	59	35.1
	University	16	9.5
Weight status	Low weight (BMI≤18.5)	11	6.5
	Normal (18.5<BMI≤24.9)	46	27.4
	Overweight (25<BMI≤29.9)	66	39.3
	Obese (BMI≥30)	45	26.8

Table 2. Obesity frequency (BMI≥30) among participants

Gender	n	%	p*
Female	26	15.5	
Male	19	11.3	0.001
Total	45	26.8	

*Comparison of values was performed using chi-square analysis with p-values calculated

**BMI: Body Mass Index

Table 3. Distribution of Metabolic Syndrome criteria according to TEMD

	Gender				p*	Total	
	Female		Male			n	%
	n	%	n	%			
Abdominal obesity	56	59.57	41	55.40	0.089	97	57.73
Impaired Fasting Glucose	29	30.85	26	35.13	0.056	55	32.73
High Triglycerides	19	20.21	24	32.43	< 0.05	43	25.59
Low HDL-c	23	24.46	33	44.59	< 0.05	56	33.33
High Blood Pressure	31	32.97	24	32.43	0.726	55	32.73

*Comparison of values was performed using chi-square analysis with p-values calculated

**TEMED: The Turkish Endocrinology and Metabolism Society

When the participants with MetS were asked whether they were aware of being overweight/obese or not, only 41 (male/female: 16 / 25) of them stated that they were aware of their excess weight. In contrast, 26 participants with normal or low BMIs complained of being overweight.

Of the people who participated in the study, 77 (45.83 %) stated that they dieted without the help of health professionals at some point in their life, but none of them

have been permanently successful in maintaining their weight within the recommended normal range.

When the rates of going to a dietitian (n=26; 15.47 %) were evaluated according to BMI, the group that has gone to a dietitian the most is BMI ≥ 30 with 42.30 % (n=11). This is followed by the group with a BMI of 25 ≤ BMI < 30; the rate of going to a dietitian was 26.92 % (n=7).

DISCUSSION

Being overweight and obese, as a part of MetS, are major risk factors for several chronic diseases. Because early detection of MetS is critical for timely interventions for reducing the overall risk on cardiovascular and other major chronic diseases, there are many studies related to obesity and Metabolic Syndrome held all over the world. The prevalence of MetS was found to be 39.9% in men and 38.1% in women, according to the research conducted by the IDF in the USA in 2005 (6). According to the TEKHARF study, which is a long-term cohort conducted in Türkiye, 9.2 million people aged 30 and over have MetS; and the prevalence of MetS has increased by 1.3% per aging in the last 12 years (7). Another important study in our country, METSAR, reported that the prevalence of MetS was 33.9% (39.6% in women; 28.0% in men)(8).

In our study, the frequencies of participants with MetS were lower than the results in the USA. Still, they were consistent with the results of METSAR, being 32.43% among male participants and 32,97% among females. The difference between the results of the USA and our country may be related to dietary habits and the use of technology, but it needs further investigation. Since our study population has a small number of participants, these results cannot reflect the whole country but can give an idea of the community we serve.

In our study, MetS was more common in people who were married, unemployed, and primary school graduates; however, when compared with the previous similar studies, there was no significant difference between the male and female participants in terms of MetS frequency. While MetS was found statistically significantly higher in women, married people, housewives, and people with lower educational status in the MetS study of Kutlu et al., Asik et al. reported that they could not find a significant difference in parameters other than educational status (9,10). Interestingly, Dinsa et al. reported that the more affluent and/or those with higher educational attainment tend to be more likely to be obese in the review assessing the association between socioeconomic status and obesity among low- and middle-income countries in 2012 (11).

In our study, women and men had similar results in terms of abdominal obesity, high blood pressure, and impaired fasting glucose levels, but men were more likely to have

higher levels of triglycerides and lower HDL-c levels. We assumed that the lower HDL-c levels could be related to higher smoking rates among men in our country, which should be further investigated as in previous studies (12,13).

According to the results of our study, when the participants with MetS were asked whether they were aware of being overweight / obese or not, 41 (74.5%; male / female: 16 / 25) of them stated that they were aware of their excess weight, which is a high rate of awareness on weight status; but as an interesting result, 26 participants with normal or low BMIs also complained of being overweight, pointing that people may also have problems with their body image.

CONCLUSION

Metabolic Syndrome is a prevalent condition that leads to significant cardiovascular and metabolic disorders worldwide, including our country. Research has shown that the prevalence of MetS is higher among individuals with lower education levels in our country and other European countries (14). Notably, individuals with MetS are often conscious of their excess weight and seek remedies, suggesting that primary healthcare centers can initiate educational and screening programs to combat MetS. Such efforts could serve as a promising starting point for tackling this health issue.

Author Contributions: Working Concept/Design: AKK, Data Collection: AKK, Data Analysis / Interpretation: AKK, Text Draft: AKK, Critical Review of Content: AKK, Final Approval and Responsibility: AKK, Material and technical support: AKK, Supervision: AKK

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. WHO European Regional Obesity Report 2022. Available at <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>
2. Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med.* 2016 Nov;280(5):465-475.
3. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015 Apr 15;6(3):456-480.
4. TEMD, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. Available at: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190506163904-2019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf?a=1.
5. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic

Syndrome. Available at: file:///C:/Users/askin.kaplan/Downloads/IDF_Meta_def_final.pdf

6. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2745-2749.
7. Yumuk VD. Prevalence of obesity in Turkey. *Obes Rev.* 2005 Feb;6(1):9-10.
8. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007 61(4), 548-553.
9. Kutlu R, Çivi S. Aile Hekimliği polikliniğine başvuran yirmi yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili faktörler. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2014;6(2):47-54.
10. Aşık Z, Çakmak T. Aile Hekimliği polikliniğine başvuran hastalarda obezite ve metabolik sendrom değerlendirmesi. *Jour Turk Fam Phy.* 2016;07(4):94-102.
11. Dinsa GD, Goryakin Y, Fumagalli E, Suhrcke M. Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obes Rev.* 2012 Nov;13(11):1067-1079.
12. He B, Zhao S, Peng Z. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. *J Cell Biochem.* 2013 Nov;114(11):2431-2436.
13. Özer N, Kılıçkap M, Tokgözoğlu L et al. Data on smoking in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(7):602-612.
14. Anastasaki M, Papadakis S, Linardakis M, Anyfantakis D, Symvoulakis EK, Lionis C; Cretan Primary Care Research Group. Burden of metabolic syndrome among primary care patients in Crete, Greece: A descriptive study. *Eur J Gen Pract.* 2020 Dec;26(1):166-174.

Sağlık personelinde kahvaltı alışkanlığı ile beslenme okuryazarlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi

Investigation of the relationship between breakfast habits and nutritional literacy in healthcare personnel

Pakize Büşra Teke Türkmen¹, Mehmet Doğan², İskender Gün³
¹Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı, Kayseri, Türkiye
²Erciyes Üniversitesi, Halil Bayraktar S.H.M.Y.O, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler, Kayseri, Türkiye
³Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı, Kayseri, Türkiye

İletişim: Pakize Büşra Teke Türkmen
 Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı, Kayseri, Türkiye
e-mail: tekebsra@gmail.com

ORCID ID: PBTT 0000-0002-2974-6733
 MD 0000-0002-2971-7246
 IG 0000-0001-7333-662X

Gönderim Tarihi: 12 Haziran 2023, **Kabul Tarihi:** 06 Temmuz 2023

ÖZET

Amaç: Bu çalışma Sivas il merkezinde çalışan sağlık personelinde beslenme okuryazarlığı durumunu belirlemek ve bu durumun kahvaltı yapma alışkanlığı ile ilişkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metotlar: Çalışma 133'ü erkek 261'i kadın toplam 394 sağlık personeli üzerinde yürütülmüştür. Tanımlayıcı ve kesitsel nitelikte bir çalışmadır. Çalışma verileri katılımcıların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve kahvaltı yapma alışkanlıklarına ilişkin sorular içeren anket formu ve beslenme okuryazarlığı ölçeği ile toplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 36,53 ± 9,18 yıl, beden kitle indeksi ortalaması 25,11 ± 3,89 kg/m²'dir. En sık atlanan öğün %58,6 ile sabah kahvaltısıdır. Çalışmaya katılanların %94,7'si yeterli genel beslenme okuryazarlığı düzeyindedir. Cinsiyete göre yeterli beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,05). Yaş gruplarına ve medeni duruma göre yeterli beslenme okuryazarlığı düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Her gün düzenli kahvaltı yapma ile yeterli beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Sağlığın korunmasında ve geliştirilmesinde, toplumda beslenmeye bağlı hastalıkların önlenmesinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde beslenme okuryazarlığı düzeyinin artırılması önemli bir basamaktır. Bu sebeple sağlık çalışanlarında beslenme okuryazarlığı konusunda farkındalığın yükseltilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme okuryazarlığı, kahvaltı, okuryazarlık, sağlık çalışanı, sağlıklı beslenme

SUMMARY

Aim: This study was carried out to determine the condition of nutritional literacy among healthcare personnel working in the center of Sivas and examine the relationship between this condition and breakfast habits.

Material and Methods: The study was conducted on a total of 394 health personnel, including 133 men and 261 women. This was a descriptive and cross-sectional study. The study data were collected using a questionnaire form containing questions about participants' demographic characteristics, anthropometric measurements, breakfast habits, and the nutrition literacy scale.

Results: The average age of the participants in the study is 36.53 ± 9.18 years, the average body-mass index is 25.11 ± 3.89 kg/m². Breakfast was the most frequently skipped meal by 58.6 % of the participants. 94.7 % of the participants in the study have a sufficient general nutrition literacy level. A significant difference was found between Adequate Nutrition literacy according to gender (p<0.05). There were statistically significant differences in NL levels according to age groups and marital status (p<0.05). There was no significant difference between regular breakfast habits and sufficient NL (p>0.05).

Conclusion: Increasing the level of NL is an important step in the protection and improvement of health, prevention of nutrition-related diseases in the community, and increasing quality of life. Therefore, raising awareness about NL should be increased among healthcare professionals.

Keywords: Breakfast, healthcare personnel, healthy nutrition, literacy, nutrition literacy

GİRİŞ

Beslenme; büyüme- gelişme, sağlığın korunması ve geliştirilmesi, yaşam kalitesinin yükseltilmesi için bireyin kendisine gerekli olan besin öğelerini yeterli miktarda ve dengeli şekilde vücuduna alması ve vücutta kullanılmasını ifade eder. Bireylerin her öğününde günlük ihtiyacı olan enerjiyi ve besin öğelerini yeterli miktarda ve dengeli bir şekilde alması gerekir (1). Kahvaltı öğünü, enerji ve besin öğesi ihtiyaçlarına büyük ölçüde katkı sağlayan günün en önemli öğünüdür. Kahvaltı yapılmaması veya yetersiz yapılması yetersiz besin öğesi alımına sebep olmaktadır. Kahvaltının atlanmasının obezite, diyabet, koroner kalp hastalığı gibi birçok hastalıkla ilişkisi bulunmaktadır (2). Kahvaltı günün en önemli öğünü olmasına rağmen en çok ihmal edilen öğündür. Kahvaltının önemi ile ilgili yapılan çalışmalar, güne kahvaltı ile başlamanın bütün bireylerde çok faydalı olduğunu göstermektedir (3).

Beslenme okuryazarlığı için en çok kullanılan tanım: "Ana sistemde bulunan bireylerin, yaşayanların ve toplumların diyet kalitesinin korunması ve geliştirilmesi, sağlıklı beslenmeyi sürdürmesidir" (4). Bu sebeple beslenme okuryazarlığı sağlık, sağlıklı beslenme, çevresel sürdürülebilirlik gibi birçok alan için önem taşımaktadır (5). Özellikle sağlık çalışanlarında beslenme okuryazarlık düzeyinin yüksek çıkması, bireylere sağlık alanında yol gösterici olmalarından dolayı önem taşımaktadır.

Birçok ülkenin beslenme alışkanlıklarına ve yaşam şekillerine bağlı olarak geliştirilen beslenme okuryazarlığı değerlendirme ve ölçüm araçları vardır. Türkiye’de bu konuda 2014 yılında Cesur ve arkadaşları tarafından Yetişkinlerde Beslenme Okuryazarlığı Değerlendirme Aracı ismiyle Türkiye’ye Özgü Beslenme Rehberi de esas alınarak bir ölçüm aracı geliştirilmiştir (6).

Literatür taraması yapıldığında, sağlık çalışanlarında beslenme okuryazarlığı ile ilgili çalışmalar yapılmış fakat sağlık çalışanlarında kahvaltı yapma alışkanlığı ile beslenme okuryazarlığı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmanın olmadığı görülmüştür.

Bu çalışma Sivas il merkezinde çalışan sağlık personelinin beslenme okuryazarlık durumunu belirlemek ve bu durumun kişilerin kahvaltı yapma alışkanlığı ile arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yürütülmüştür.

MATERYAL VE METOTLAR

Araştırma için uygulamaya geçmeden önce 22.12.2021 tarihli 2021/827 karar numaralı Erciyes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı alınmıştır. Ayrıca Sivas İl Sağlık Müdürlüğü’nden çalışmanın yürütülmesi için gerekli onay ve izinler alınmıştır. Çalışmaya katılan bireyler araştırma hakkında bilgilendirilmiş, katılımın gönüllük esasına dayalı olduğu bildirilmiştir. Katılmayı kabul edenlerden "Bilgilendirilmiş Onam Formu" alınmıştır.

Araştırma kesitsel- tanımlayıcı bir araştırmadır. Ocak-Haziran 2022 tarihleri arasında Sivas il merkezinde yürütülen araştırmanın evrenini Sivas İl Sağlık Müdürlüğü bünyesinde yer alan Toplum Sağlığı Merkezi ve il merkezinde bulunan bütün Aile Sağlığı Merkezi’nde çalışan 394 sağlık personeli oluşturmaktadır. Örneklem, evrenin tümü olan 394 sağlık çalışanı alınmıştır.

Araştırmanın verileri, çalışmaya katılmayı kabul eden sağlık çalışanlarına yüz yüze görüşme yöntemi uygulanarak, araştırmacı tarafından hazırlanan anket formu ile toplanmıştır. Anket formu üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde; katılımcılara ait genel bilgiler, ikinci bölümde; besin seçimi ve kahvaltı alışkanlıklarına ait bilgiler, üçüncü bölümde; beslenme okuryazarlığı durumunu belirlemek için Cesur ve arkadaşları tarafından geliştirilen Yetişkinlerde Beslenme Okuryazarlığı Değerlendirme Aracı (YBOYDA) yer almıştır (6).

Yetişkinlerde Beslenme Okuryazarlığı Değerlendirme Aracı: Beş bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm genel beslenme bilgisi, ikinci bölümde okuduğunu anlama ve yorumlama, üçüncü bölümde besin grupları, dördüncü bölümde porsiyon miktarları, beşinci bölümde gıda etiketi okuma ve basit hesap yapma kabiliyeti ile ilgili sorular sorulmuştur. Doğru yanıtlanan her soru bir puan, yanlış cevaplanan ve boş bırakılan sorular ise sıfır puandır. Genel beslenme bilgisi ile besin grupları bölümünden 0-3 puan yetersiz, 4-7 puan sınırdadır, 8-10 puan yeterli; okuduğunu anlama ve yorumlama bölümü ile gıda etiketi okuma ve temel matematik bölümünde 0-2 puan yetersiz, 3-4 puan sınırdadır, 5-6 puan yeterli ve porsiyon miktarları bölümünde ise 0-1 puan yetersiz, 2 puan sınırdadır ve 3 puan yeterli beslenme okuryazarlığı düzeyini göstermektedir. Toplam 0-11 puan yetersiz, 12-23 puan sınırdadır, 24-35 puan yeterli beslenme okuryazarlığı düzeyi olarak puanlandırılmaktadır.

Araştırma sonucunda elde edilecek verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında F ve T testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Araştırmada sağlık personelinde kahvaltı alışkanlığı ile beslenme okuryazarlığı arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Araştırma 133’ü erkek 261’i kadın toplam 394 sağlık personeli ile yürütülmüştür. Araştırmaya katılanların %33,8’i erkek, %66,2’si kadındır. Katılanların %59,7’si 31-50 yaş aralığında olup yaş ortalaması ise $36,53 \pm 9,18$ ’dir. Katılanların %14,7’si hekim meslek grubunda, %72,6’sı lisans mezunu, %69,5’i evlidir. Katılanların %42,6’sı normal beden kitle indeksine sahiptir (Tablo 1).

Tablo 1. Araştırmaya katılanların bazı sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler (n=394)	n	%
Cinsiyet		
Erkek	133	33,8
Kadın	261	66,2
Yaş Grupları		
19-30 yaş	127	32,2
31-50 yaş	235	59,7
51 yaş ve üstü	32	8,1
Yaş Ortalaması	36,53 ± 9,18	
Meslek		
Çevre mühendisi	1	0,3
Sosyolog	1	0,3
Eczacı	1	0,3
Sosyal hizmet uzmanı	2	0,5
Çocuk gelişimci	3	0,8
Psikolog	4	1,0
Diyetisyen	4	1,0
İşçi	5	1,3
Avukat	5	1,3
Bilgisayar teknisyeni	6	1,5
Veri hazırlama	7	1,8
Dış hekim	7	1,8
Sağlık memuru	21	5,3
Sağlık teknikeri	26	6,6
Tıbbi sekreter	28	7,1
Memur	44	11,1
Hekim	58	14,7
Hemşire	60	15,2
Ebe	111	28,1
Eğitim Durumu		
Lise	39	9,9
Lisans	286	72,6
Yüksek lisans	58	14,7
Doktora	11	2,8
Medeni Durum		
Evli	274	69,5
Bekâr	120	30,5
Beden Kitle İndeksi Değerlendirmesi		
Zayıf < 20	35	8,9
Normal: 20.0- 24.9	168	42,6
Kilolu: 25.0- 29.9	146	37,1
Şişman: 30.0- Üstü	45	11,4

Katılanların %61,7'si her gün düzenli kahvaltı yaptıklarını, %23,6'sı geç kalkma nedeniyle kahvaltı öğününü atladıklarını beyan etmiştir. Kahvaltı yapma yeri olarak dışarıda kahvaltı yapmak %1,3'lük değerle en az tercih edilendir (Tablo 2).

Tablo 2. Araştırmaya katılanların kahvaltı yapma alışkanlıklarının özellikleri

Kahvaltı Alışkanlığı ile İlgili Özellikler	n	%
Haftalık Kahvaltı Sayısı		
Hiç yapmama	27	6,8
Her gün	243	61,7
2 gün	35	8,9
3 gün	22	5,6
4 gün	26	6,6
5 gün	35	8,9
6 gün	6	1,5
Düzenli Kahvaltı Yapmama Nedenleri		
Kahvaltılık sevmeme	4	1,0
Kilo alma korkusu	12	3,0
Kahvaltı sevmeme	13	3,3
Kahvaltı hazırlayan olmaması	28	7,1
Aç olmama	44	11,2
Geç kalkma	93	23,6
Kahvaltı Yapma Yeri		
Dışarıda (kafe, pastane vs.)	5	1,3
İşe giderken	9	2,3
Kahvaltı yapmama	27	6,9
İş yerinde	144	36,5
Evde	209	53,0

Araştırmaya katılanların %94,7'si yeterli beslenme okuryazarlığına sahip bulunmuştur. Genel beslenme bilgisi %88,6 ile en yüksek, porsiyon miktarı %2,0 ile en düşük yeterli beslenme okuryazarlığı düzeyi olan alt indeksler olmuştur. Katılanların %85,8'inin okuduğunu anlama, %87,8'inin besin grupları ve %58,9'unun sayısal okuryazarlık ve gıda etiketi okuma alt bölümlerindeki puanları yeterli düzeydedir. Genel beslenme okuryazarlığında yetersiz beslenme okuryazarlığına sahip kimse olmadığı bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Araştırmaya katılanların genel ve alt beslenme okuryazarlık indekslerinin kategorilere göre dağılımı

Beslenme Okuryazarlığı İndeksleri (n=394)	Yetersiz		Sınırdaki		Yeterli	
	n	%	n	%	n	%
Genel Beslenme Okuryazarlığı	0	0	21	5,3	373	94,7
Genel Beslenme Bilgisi	2	0,5	43	10,9	349	88,6
Okuduğunu Anlama	5	1,2	51	13,0	338	85,8
Besin Grupları	0	0	48	12,2	346	87,8
Porsiyon Miktarları	274	69,6	112	28,4	8	2,0
Sayısal Okuryazarlık ve Gıda Etiket Okuma	15	3,8	147	37,3	232	58,9

Cinsiyete, medeni duruma, eğitim durumuna ve beden kitle indeksine göre genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$). Yaş gruplarına göre genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Araştırmaya katılanların çeşitli öğün özelliklerine göre genel beslenme okuryazarlığı indeksi

Özellikler	n	X±SS	F/t	p
Cinsiyet				
Erkek	133	27,71± 3,15	4,083	$p<0,001$
Kadın	261	28,88± 2,40		
Yaş Grupları				
19-30 yaş	127	28,11± 3,21	1,884	0,153
31-50 yaş	235	28,69± 2,46		
51 yaş ve üstü	32	28,46± 2,47		
Meslek				
Sağlık Hizmetleri	278	28,85± 2,40	4,231	$p<0,001$
İdari Hizmetler	116	27,60± 3,24		
Eğitim Durumu				
Lise	39	27,41± 3,18	4,251	0,015
Lisans	286	28,51± 2,77		
Lisansüstü	69	28,98± 2,10		
Medeni Durum				
Evli	274	28,87± 2,20	4,358	$p<0,001$
Bekâr	120	27,60± 3,52		
Beden Kitle İndeksi Kategorileri				
Zayıf < 20	35	27,40± 3,61	3,684	0,026
Normal: 20.0- 24.9	168	28,76± 2,66		
Kilolu- Şişman: 25.0 ve üstü	19	28,44± 2,57		

Haftalık kahvaltı yapma sayısı ile genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Düzenli kahvaltı yapmama nedenleri ile genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Kahvaltı yapma yeri ile genel beslenme okuryazarlığı arasında ise anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Araştırmaya katılanların çeşitli kahvaltı yapma alışkanlıklarına göre genel beslenme okuryazarlığı indeksi

Kahvaltı Yapma Alışkanlıkları	n	X±SS	F/t	p
Haftalık Kahvaltı Sayısı				
Kahvaltı yapmama	27	29,37± 2,09		
2 gün	35	28,37± 2,31		
3 gün	22	29,22± 2,22	1,084	0,372
4 gün	26	28,84± 1,75		
5 gün	35	28,02± 3,51		
6 gün	6	28,00± 1,89		
7 gün	243	28,37± 2,85		
Düzenli Kahvaltı Yapmama Nedeni				
Geç kalkma	93	28,17± 2,80	1,273	0,204
Aç olmama	44	28,95± 2,76	-1,203	0,230
Kahvaltı hazırlayan olmaması	28	28,67± 2,81	-0,383	0,702
Kahvaltı sevmeme	13	28,07± 2,81	0,550	0,583
Kilo alma korkusu	12	29,58± 1,37	-1,411	0,159
Kahvaltılık sevmeme	4	29,75± 0,92	-0,928	0,354
Kahvaltı Yapma Yeri				
Evde	209	28,39± 2,62		
İş yerinde	144	28,75± 2,56		
Kahvaltı yapmama	27	29,37± 2,09		
İşe giderken (yürürken, araçta vs.)	9	27,55± 2,55	9,604	p<0,001
Dışarıda (kafe, pastane vs.)	5	21,80± 5,67		

TARTIŞMA

Beslenme okuryazarlığı, sağlıklı beslenme, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi sağlık sorunlarının önlenmesi açısından önemlidir. Beslenme okuryazarlık düzeyinin özellikle sağlık çalışanlarında yüksek olması, toplumdaki bireylere sağlıkları için yol gösterici olmaları açısından önem taşımaktadır.

Yeterli ve dengeli beslenmede en önemli öğün kahvaltıdır. Çalışmamızda katılanların %61,7'sinin her gün düzenli sabah kahvaltısı yaptıkları bulunmuştur. Bu oranın yüksek çıkması kahvaltının bireyin beslenmesindeki önemini sağlık çalışanları tarafından bilinmesinden kaynaklanmaktadır. Hurma'nın yaptığı çalışmada katılımcıların %49,5'inin düzenli sabah kahvaltısı yaptıkları tespit edilmiştir (7). Çalışmamızda kahvaltı yapanların oranı bu çalışmaya göre yüksek çıkmıştır. ABD'de yapılan çalışmada, katılanların %80,3'ünün kahvaltıyı düzenli yaptıkları saptanmıştır (8). Bu çalışmada kahvaltı yapma oranı çalışmamıza göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni araştırmaların yapıldığı coğrafi farklılıklar, yapılan bölgelerin beslenme alışkanlıkları farklılıkları olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kahvaltı yapanların en yüksek oran olan %53,0 oranıyla kahvaltıyı evde yaptıkları bulunmuştur. Hurma'nın yaptığı çalışmada katılımcıların %43,6'sının kahvaltıyı evde yaptıkları tespit edilmiştir (7). Kahvaltı öğününün erken saatlerde olması ve kültürümüzde geleneksel olarak kahvaltının evde ve aile bireyleriyle aynı sofraya oturularak yapılması nedenleri çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir.

Katılanların %23,6'sının geç kalkma nedeniyle, %11,2'sinin aç olmama nedeniyle kahvaltı yapmadıkları bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda, çalışmamız sonucuna paralel olarak kahvaltıyı atlama nedeni olarak en fazla sabahları geç uyanma ve geç kalma/zaman yetersizliği tespit edilmiştir (9,10). Çalışma hayatının erken saatlerde başlamasından dolayı çalışan kişilerin kahvaltı yapmak için yeterli zamanı bulamaması bu sonuca neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda katılanların %94,7'sinin yeterli beslenme okuryazarlığına sahip olduğu bulunmuştur. Cesur'un çalışmasında katılımcıların %79,8'inin beslenme okuryazarlık düzeyi yeterli olarak saptanmıştır (6). Al'ın sağlık çalışanları üzerinde yaptığı çalışmada beslenme okuryazarlığı yeterli düzeyde olanlar %93,4 olarak tespit edilmiştir (11). Sağlık çalışanları üzerinde yapılan çalışmada tüm katılımcıların beslenme okuryazarlık düzeyi yeterli bulunmuştur (12). Bu çalışmalarda beslenme okuryazarlık düzeyinin yüksek olması, çalışmaların hedef popülasyonunun sağlık çalışanları olmasından kaynaklanmaktadır. Beslenme okuryazarlık düzeyindeki farklılıklar ise, çalışmaya dâhil edilen örneklemin büyüklüğü, çalışmanın yapıldığı yer, katılımcıların beslenme konusundaki bilgi seviyesi farklılığı gibi sebeplerden kaynaklanmaktadır.

Alt bölüm beslenme okuryazarlığında en yüksek yeterli beslenme okuryazarlık düzeyi %88,6 ile genel beslenme bilgisi beslenme okuryazarlığı, en düşük beslenme okuryazarlık düzeyi ise %2,0 ile porsiyon miktarları beslenme okuryazarlığı olmuştur. Bu durum katılan sağlık çalışanlarının beslenme konusundaki genel bilgileri bildiklerini göstermektedir. Cesur'un çalışmasında porsiyon miktarlarındaki yeterlilik %11,7 olarak tespit edilmiştir (6). Çalışmamızda bu çalışmadan daha düşük porsiyon miktarları yeterliliği bulunmuştur. Çalışmalarda, porsiyon miktarlarında yeterliliğin daha az olmasının nedeni bu konudaki bilgi seviyesinin düşük olmasından, miktarların hatalı uygulanmasından ve bu bölümde kullanılan hesaplamalar için gereken matematik bilgisinin yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir. Bu konudaki yeterliliğin düşük olması, miktar kontrolü yapılamamasından kaynaklı yetersiz beslenmeye veya obeziteye sebep olabilir.

Beslenme okuryazarlığını etkileyen sosyodemografik özellikler incelendiğinde; çalışmamızda cinsiyete göre genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık vardır (p<0,05) ve kadınlarda erkeklere göre genel beslenme okuryazarlık düzeyi yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada beslenme okuryazarlık düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (13). Cesur'un çalışmasında beslenme okuryazarlığından alınan puanlar, kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (6). Yunanistan'da yapılan çalışmada kadınların beslenme okuryazarlık düzeyi erkeklere göre daha anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir (14). Japonlar üzerinde yapılan çalışmada kadınların erkeklerden daha yüksek yeterli beslenme okuryazarlığına sahip olduğu belirlenmiştir (15). Bu sonuçlarda, kadınların özellikle dış görünüşüne verdikleri önemden dolayı sağlıklı beslenme konusunda daha fazla bilgiye sahip olmaları, ülkemizde gıda satın alma ve yemek pişirme gibi görevleri genel olarak kadınların yapması ve kadının hem ev kadını hem anne rolü gibi nedenler etkili olmuş olabilir.

Yaş gruplarına göre genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık vardır (p<0,05) ve 31-50 yaş arasındaki

katılanların genel beslenme okuryazarlık düzeyi diğer yaş gruplarına göre yüksek bulunmuştur. İngiltere’de yapılan çalışmada orta yaş grubundaki katılımcıların genç ve yaşlı gruptaki katılımcılara göre beslenme bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (16). Avustralya’da yapılan çalışmada 35 yaş üstündeki katılımcıların 18-34 yaş grubundaki katılımcılara göre beslenme bilgi düzeylerinin dahayüksekolduğusaptanmıştır (17). Çalışmamızsonucubuchalışmalarla benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda beslenme okuryazarlığının yaş arttıkça azalmasının nedeni, ilerleyen yaştaki bireylerin değerlendirme aracındaki sayısal işlemleri yapmakta zorlanmaları, gıda etiketi okumada yetersiz kalmaları olabilir. 19-30 yaş grubunda beslenme okuryazarlığının düşük çıkması, bu yaş grubunda genel beslenme bilgisinin genellikle daha yetersiz olması, besin gruplarını tanımamaları ve porsiyon miktarlarını tam olarak bilememelerinden kaynaklanmaktadır.

Eğitim durumuna göre genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$) ve lisansüstü eğitim düzeyine sahip katılanların genel beslenme okuryazarlık düzeyi diğer eğitim düzeylerine göre yüksek bulunmuştur. Pınarlı’nın çalışmasında eğitim düzeyi ile beslenme okuryazarlık düzeyi arasında pozitif bir ilişki olup eğitim seviyesi arttıkça beslenme okuryazarlık düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (18). Cesur’un çalışmasında artan eğitim durumuna göre beslenme okuryazarlık puanlarının da anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (6). Eğitim düzeyinin artmasına paralel olarak beslenme konusundaki bilgilere ulaşma ve değerlendirme becerisinin artması, gıda etiketi okuma alışkanlığı kazanılması ve porsiyon miktarları konusunda kontrolün sağlanması bu sonuca neden olmuş olabilir.

Medeni duruma göre genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$) ve evlilerde genel beslenme okuryazarlık düzeyi bekârlara göre yüksek bulunmuştur. Pınarlı’nın çalışmasında medeni durum ve çocuk sahibi olma durumu ile beslenme okuryazarlık düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (18). Evlilikle beraber değişen yaşam şekli ve beslenme alışkanlıklarındaki değişimin bu sonuca neden olduğu söylenebilir.

Meslek durumuna göre genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$) ve sağlık hizmetlerinde görev yapanların genel beslenme okuryazarlık düzeyi idari hizmetlere göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, kendi sağlıkları başta olmak üzere toplum sağlığı üzerinde de rol oynayan sağlık hizmetleri için beklenen bir durumdur ve toplum sağlığı lehinedir.

Beden kitle indeksi kategorilerine göre genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) ve normal beden kitle indeksine sahip katılanların genel beslenme okuryazarlık düzeyi diğerlerine göre yüksek bulunmuştur. Ünal’ın çalışmasında beslenme okuryazarlığı düzeyi ile beden kitle indeksi arasında ters ilişki olup beden kitle indeksi arttıkça beslenme okuryazarlık düzeyinin

azaldığı saptanmıştır (13). Cesur’un çalışmasında beden kitle indeksi ile beslenme okuryazarlık düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (6). Beden kitle indeksi ile beslenme okuryazarlığı arasındaki bu ilişki bireylerin yaş, kronik rahatsızlık, genetik özellikler gibi kişisel faktörlerden, bireylerin beslenme alışkanlıkları gibi değişken özelliklerden etkilenmiş olabilir.

Genel beslenme okuryazarlığının çeşitli kahvaltı yapma alışkanlıklarına göre karşılaştırılması incelendiğinde her gün düzenli kahvaltı yapma ile genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Geç kalkma nedeniyle düzenli kahvaltı yapamama durumuyla genel beslenme okuryazarlığı arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Bu veriler sonucunda her gün düzenli kahvaltı yapan bireylerde beslenme okuryazarlık düzeyinin yüksek olmadığı belirlenmiştir. Bireylerde kahvaltı alışkanlığı ile beslenme okuryazarlığı arasında ilişkinin incelendiği, çalışmamızın verilerini karşılaştıracak veriler literatürde bulunamamıştır.

Araştırmamızın sonuçlarına göre, beslenme okuryazarlığını arttıracak programlar yapılmalı, beslenme okuryazarlığının yeterli düzeylere çıkabilmesi için kitlesel iletişim araçlarında beslenme okuryazarlığı kavramına yer verilmelidir. Beslenme okuryazarlığı seviyesini etkileyen temel etkenlerden birisi de eğitim durumu olduğu için, Millî Eğitim Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı iş birliği çerçevesinde öğrencilere eğitim öğretim yılı içerisinde sağlıklı beslenme dersleri verilmelidir. Üniversite öğrencilerine eğitim yaşantısı boyunca sağlıklı beslenme, besinlerin saklama koşulları, porsiyon miktarları ve etiket bilgisi konuları öncelikli yer alacak şekilde beslenme eğitimi ve dönem seminer ve konferans verilmelidir. Mesleki alanlarıyla ilgili sağlık danışmanı ve eğitimcisi görevi olan sağlık personellerinin beslenme okuryazarlık düzeyinin iyi olması gerektiğinden, mesleki pratiklerinde kullanmak üzere bu konudaki temel bilgi ve becerilerinin gelişmesini sağlayacak eğitimler planlanmalıdır. Sağlıklı beslenme ve besin okuryazarlığı alanında önemli yeri olan diyetisyenlere özellikle koruyucu sağlık hizmetlerinde toplum ve bireylerin sağlığına yönelik tedbirlerin alınmasında önemli görevler düşmektedir. Bu nedenle beslenme okuryazarlığının geliştirilmesine yönelik çalışmalarda diyetisyenlerin fikirleri alınmalı ve bu çalışmaların yürütülmesinde diyetisyenlerin aktif rol almaları sağlanmalıdır.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: PBTT, MD, İG, Veri Toplama: PBTT, Veri Analizi /Yorumlama: PBTT, Yazı Taslağı: PBTT, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: MD, İG, Son Onay ve Sorumluluk: PBTT, Malzeme ve teknik destek: PBTT, Süpervizyon: PBTT

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Baysal A. Beslenme. 13. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2011.
2. Budak N, Özer E, Kovalı S, İnceiş N. Kahvaltının Öğrencilerin Beslenmesine Katkısı ve Akademik Başarıya Etkisi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2005;32(1):47-54.
3. Özdoğan Y, Altuhul S. İlköğretim II. Kademe Öğrencilerinin Kahvaltı Alışkanlıkları. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi. 2012;1(1):142-156.
4. Vidgen HA, Gallegos D. Defining Food Literacy And Its Components. Appetite. 2014;76:50-59.
5. Allen L, Gillespie S. What Works? A Review Of The Efficacy And Effectiveness Of Nutrition Interventions. United Nations Administrative Committee On Coordination Sub-Committee On Nutrition, Asiann Development Bank (ACC/SCN). Nutrition Policy Paper. 2001;No.19.
6. Cesur B. Sivas İl Merkezi Yetişkin Nüfusta Beslenme Okuryazarlığı Durumu ve Yaşam Kalitesi İle İlişkisi. Cumhuriyet Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. Sivas. 2014.
7. Hurma Y. Çalışan Kadınlar Kahvaltı Yapma Alışkanlığı ve Kahvaltıda Tüketilen Besinler. İstanbul Okan Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2015.
8. Drewnowski A, Rehm C, Vieux F. Breakfast In The United States: Food And Nutrient Intakes In Relation To Diet Quality In National Health And Examination Survey 2011-2014. A Study From The International Breakfast Research Initiative. Nutrients. 2018;10(9):1200.
9. Kurtgil S. Gaziantep İli Sanko Üniversitesi'nde Çalışan Yetişkin Bireylerde Kahvaltı Alışkanlığı. Besin Örüntüsü İle Kalitesinin Belirlenmesi. Hasan Kalyoncu Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Gaziantep. 2020.
10. Şahin A. Düzenli Egzersiz Yapan Bireylerde Kahvaltı Tüketimi İle Fazla Kilolu Olma ve Obezite Arasındaki İlişki. Gazi Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Ankara. 2021.
11. Al E. Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Çalışanlarının Sağlık Okuryazarlığı (TSOY-32) ve Beslenme Okuryazarlığı (YBOYDA) Düzeyleri ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi. Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Ankara. 2021.
12. Uzun M. Sağlık Çalışanlarında Beslenme Okuryazarlığı ve Beslenme Alışkanlıkları İlişkisi. İstanbul Okan Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2021.
13. Ünal E. Bursa İli Merkez İlçelerindeki Sağlıklı Yaşam Merkezlerinin Obezite Danışma Birimlerini Tercih Eden Bireylerin Beden Kitle İndeksleri İle Beslenme Okuryazarlıkları Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. Uludağ Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Bursa. 2018.
14. Michou M, Panagiotakos DB, Lionis C, Petelos E, Costarelli V. Health And Nutrition Literacy Levels In Greek Adults With Chronic Disease. Public Health Panorama. 2019;5(2-3):271-279.
15. Aihara Y, Minai J. Barriers And Catalysts Of Nutrition Literacy Among Elderly Japanese People. Health Promot. 2011;26(4):421-431.
16. Parmenter K, Waller J, Wardle J. Demographic Variation In Nutrition Knowledge In England, Health Education Research. 2000;15(2):163-174.
17. Hendrie GA, Coveney J, Cox D. Exploring Nutrition Knowledge And The Demographic Variation In Knowledge Levels In An Australian Community Sample. Public Health Nutrition. 2008;11(12):1365-1371.
18. Pınarlı Ç. Kadınlarda Beslenme Okuryazarlığı ve Beslenme Durumu İle Tip 2 Diyabet Riski Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2019.

İntörn doktorların COVID-19 koruyucu önlem alma ve aşılama durumları

COVID-19 preventive measures and vaccination situations of intern doctors

Emre Bülbül¹, Mehmet Doğan²

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
²Erciyes Üniversitesi, Halil Bayraktar S.H.M.Y.O, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler, Kayseri, Türkiye

İletişim: Emre Bülbül

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
e-mail: kkartal008@hotmail.com

ORCID ID: EB 0000-0003-2574-376X
MD 0000-0002-2971-7246

Gönderim Tarihi: 12 Haziran 2023, Kabul Tarihi: 09 Ağustos 2023

ÖZET

Amaç: İntörn doktorların, COVID-19 ile mücadele için koruyucu önlem alma ve aşılama durumları sadece kendilerinin sağlığı için değil başta aileleri olmak üzere yakın çevresi ve hastaların sağlığı açısından da önemlidir. Bu çalışma, intörn doktorların COVID-19 koruyucu önlem alma ve aşılama durumları belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metotlar: Araştırmada örneklem büyüklüğü belirlenmemiş olup, öğrencilerin tamamına ulaşılacak istenmiş, fakat araştırma grubundaki 322 intörn öğrenciden, 312'sine (%96,9) değerlendirilmeye alınmıştır. Veriler yüz yüze görüşme tekniği ile anket uygulaması ile toplanmıştır.

Bulgular: Araştırma grubundakilerin %57,7'sini kadın olup, ortalama yaş 24,21±1,14'dür. Araştırma grubundakilerin %45,2'si arkadaşlarıyla birlikte evde kalırken %7,1'inin kronik hastalığı bulunmaktadır. Araştırma grubundakilerinin %40,7'si PCR ile doğrulanmış COVID-19 geçirmiştir. En sık COVID-19 geçirilen çalışma birimleri sırasıyla %20,5 ile İç Hastalıkları, %19,2 ile Acil Servis ve %16,5 ile de Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları birimleridir. Araştırma grubundakilerinin %99,0'ı COVID-19 yaptıırken %98,3'ü en az iki doz aşı yaptırmıştır. İki doz Sinovac ve iki doz Pfizer/BioNTech en sık uygulanan aşı uygulaması olmuştur. Araştırma grubundakilerinin %72,1'i (sürekli/sıklıkla) kapalı alanlarda maske kullanmaktadır.

Sonuç: İntörn doktorların %99'ü COVID-19 aşısı yaptırmıştır. En az iki doz aşı uygulayanların oranı %98,3'tür.

Anahtar Kelimeler: İntörn, COVID-19, aşı, önlem

SUMMARY

Aim: Intern doctors' preventive measures to combat COVID-19 and their vaccination status are important not only for their own health, but also for the health of their families, their immediate environment, and patients. This study was conducted to determine the COVID-19 preventive measures and vaccination status of intern doctors.

Material and Methods: The sample size was not conducted in the study and it was aimed to reach all of the students, but 312 (96.9%) of the 322 intern students in the research group were evaluated. The data were collected with face-to-face interview technique and questionnaire application.

Results: Of the participants 57.7% in the research group are female and mean age is 24.21±1.14 years. While 45.2% of the research group stays at home with their friends, 7.1% have a chronic disease. Of those in the research group, 40.7% had PCR-confirmed COVID-19. The working units with the most frequent cases of COVID-19 are Internal Medicine with 20.5%, Emergency Department with 19.2% and Pediatrics with 16.5%, respectively. While 99.0% of the study group had COVID-19, 98.3% had at least two doses of vaccine. Two doses of Sinovac and two doses of Pfizer/BioNTech were the most commonly administered vaccines. Of the research group, 72.1% (constantly/frequently) use masks in closed areas.

Conclusion: Of intern doctors 99% have had the COVID-19 vaccine. The rate of those who applied at least two doses of vaccine is 98.3%.

Keywords: Intern, COVID-19, vaccine, prevention

GİRİŞ

2019 yılının son gününde, Çin’de dünya genelini sarsacak bir sağlık olaya yaşanmıştır. Etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının bildiriyle başlayan bu süreç hızla pek çok ülkeyi etkilemiştir (1). Hızla yayılımın ardından, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yeni bir korona virüs çeşidinin hastalıklara sebep olduğunu bildirerek pandemi ilan etmiştir. DSÖ’nün pandemi ilanı ile birlikte pek çok ülke hastalıkla mücadelede kamusal alanda önlemler almaya başlamıştır. Türkiye’nin almış olduğu kamusal önlemlerin biri de yükseköğretim kurumları da dahil olmak üzere tüm okullarda eğitime ara verilmiştir. 16 Mart 2020 tarihinde alınan karar neticesine okullarda uzaktan eğitime geçilmiştir (2).

Uzaktan eğitim modeli özellikle beceri uygulama ağırlıklı fakültelerde bir sorun oluşturmaktadır. Bu fakültelerden biri de beceri uygulamalı bir alan olan tıp eğitimidir. Pandemi sürecinde, Türkiye ve dünyada tıp eğitimine yönelik farklı uygulamalar uygulanmıştır. Türkiye’de Yükseköğretim Kurulu (YÖK) tıp eğitiminin ilk beş yılı için uzaktan eğitimle devam etmesi kararı alırken, son sınıf (intörn) tıp öğrencileri için intörnlük uygulamalarına devam etmelerine yönelik kararı ilgili üniversite rektörlüklerine bırakmıştır (3). Amerikan Tıp Kolejlere Birliği (The American Association of Medical Colleges) tıp öğrencilerinin henüz bir hekim değil öğrenci olduğunun üzerinde durarak kritik bir sağlık işgücüne ihtiyaç olmadığı müddetçe hasta bakım faaliyetlerini katılmalarını tavsiye etmiştir (4). İtalya’da son sınıf tıp öğrencisi erken mezun edilirken, İngiltere (Tıp Okulları Konseyi) intörnlere mezuniyetinin kolaylaştırılmasını tavsiye etmiştir (5).

Pandemiyle mücadelede; bireysel önlemler kamusal önlemler kadar önemli olmuştur. “Maske – Mesafe – Hijyen” üçlüsü bireysel önlemlerin temelini oluşturmaktadır. Eğitimi ara verilmesi, sokağa çıkma yasakları gibi kamusal ve “Maske – Mesafe – Hijyen” gibi bireysel önlemler ile birey ve halk sağlığını korumaya çalışılmasına rağmen pandemiyle mücadele en önemli adım ise hiç şüphesiz COVID-19’a yönelik aşılama geliştirilmesi olmuştur. Türkiye’de COVID-19 aşısının ilk uygulaması 13 Ocak 2021 tarihinde inaktif virüs aşısı olan "Sinovac" aşısıyla başlamıştır. Bu aşığı, 12 Nisan 2021 tarihinde nükleik asit temelli mRNA aşısı olan “Pfizer/BioNTech” aşısının uygulaması takip etmiştir. 22 Aralık 2021’de ise yerli aşı olan “TURKOVAC” aşısı, uygulamaya konulan üçüncü COVID-19 aşısı olmuştur (6).

Çalışmanın yapıldığı dönemde; COVID-19 pandemisi nedeniyle haftalık ortalama yedi bin vaka ve yaklaşık 20 ölüm meydana gelirken toplamda ise yaklaşık 15 milyon vaka ile 100 bine yakın ölüm meydana gelmiştir (7). Aşılamanın devam ettiği bu süreçte 2 doz aşılama kişi sayısı 53 milyon 34 bin 869 olurken en az 2 doz aşı olanların toplam nüfus içinde oranı %62,63’tür (6). Pandeminin henüz ortadan tamamen kalkmadığı, aşılama her üç kişiden birinin aşılama, intörnlere beceri uygulamalarına devam

ettiği süreçte; bu çalışmayla intörn doktorların COVID-19 koruyucu önlem alma ve aşılama durumlarını belirlemek hedeflenmiştir.

MATERYAL VE METOTLAR

Tanımlayıcı ve kesitsel nitelikteki bu çalışma 2021-2022 eğitim-öğretim yılı bahar döneminde; 1 – 31 Mayıs 2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesinde Tıp Fakültesi 6. sınıf (intörn) öğrencilerinde yapılmıştır. Araştırmada örneklem büyüklüğü seçilmemiş olup, öğrenim gören öğrencilerin tamamı olan 322 intörn öğrenci çalışmaya dâhil edilmiştir. Fakat intörn öğrencilerin bir kısmının anketleri doldurmak istememesi ve anketlerdeki eksik bilgilerden dolayı 312 (ulaşma oranı %96,9) intörn öğrencinin verileri değerlendirilmeye alınmıştır. Veriler, araştırmacılar tarafından literatür değerlendirilerek hazırlanan anket formundan elde edilmiştir. Anket formu katılımcılarla yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulanmıştır. Uygulama öncesinde, araştırmaya katılanlara, araştırmacının amacı, niteliği, elde edilen verilerin gizliliği hakkında bilgi verilerek, sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Araştırma verileri SPSS 15.0 (Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirilmiş, istatistiksel analizde yüzde ve frekans dağılımları, standart sapma hesaplanmıştır. Araştırmanın yapılabilmesi için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (Karar No: 2023/64) etik onay alınmıştır.

BULGULAR

Araştırma grubundakilerin %57,7’si kadın olup yaş ortalaması ise 24,21±1,14’tür. Araştırma grubundakilerin %45,2’si arkadaşlarıyla birlikte evde kalırken, %7,1’inin kronik hastalığı bulunmaktadır. Kronik hastalığı bulunanların arasında en fazla görülen kronik hastalık %27,3 ile astım hastalığı olmuştur. Araştırma grubundakilerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir.

Araştırma grubundakilerin %40,7’sinin Polymerase Chain Reaction (PCR) ile doğrulanmış COVID-19 geçirmiştir. İç Hastalıkları (%20,5), Acil Servis (%19,2) ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (%16,5) en fazla COVID-19 geçirilen üç çalışma birimi olmuştur. Araştırma grubundakilerin %99,0’ı herhangi bir COVID-19 aşısı olurken, %28,2 ile iki doz Sinovac/ üç doz BioNTech aşıları en fazla uygulanan aşı uygulaması olmuştur. Araştırma grubundakilerin COVID-19 geçirme, aşılama ve aşı türlerinin dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Araştırma grubundakilerin %41,3’ü sıklıkla kapalı alanlarda maske kullandığını, %55,1’i sıklıkla bulunduğu ortamı havalandırdığını ve %42,9’u da sıklıkla dezenfektan kullandığını ifade etmişlerdir. Araştırma grubundakilerin COVID-19’a karşı koruyucu önlemleri alma durumunun değerlendirilmesi Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Araştırma grubundakilerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Özellikler	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	132	42,3
Kadın	180	57,7
Yaş		
24 yaş ve altı	214	68,6
25 yaş ve üstü	98	31,4
Yaş Ortalaması	24,21±1,14	
Medeni Durum		
Bekâr	300	96,2
Evlü	12	3,8
Kaldığı Yer		
Yurt	32	10,2
Ailesiyle birlikte	139	44,6
Arkadaşlarıyla birlikte evde	142	45,2
Kronik Hastalık Durumu		
Evet	22	7,1
Kronik Hastalıklar		
Astım	6	27,3
Hashimato Tiroidi	5	22,3
Hipertansiyon	2	9,1
Hipotiroidi	2	9,1
Ankilozan Spondilit	2	9,1
Hereditör Sferositoz	1	4,5
Gilbert Sendromu	1	4,5
Polikistik Over Sendromu	1	4,5
Kronik Lenfositör Lösemi	1	4,5
Multipl Skleroz	1	4,5

Tablo 2. Araştırma grubundakilerin COVID-19 geçirme, aşılama ve aşı türlerinin dağılımı

COVID-19 Geçirme, Aşılama ve Aşı Türleri	Sayı	%
PCR ile Doğrulanmış COVID-19 Geçirme Durumu		
Evet	127	40,7
COVID-19 Geçirilen Çalışma Birimi* (n=127)		
İç Hastalıkları	26	20,5
Acil Servis	24	19,2
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	21	16,5
Halk Sağlığı	9	7,1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	8	6,4
Genel Cerrahi	7	5,5
Kardiyoloji	5	3,2
Nöroloji	4	3,2
Göğüs Hastalıkları	4	3,2
Beyin ve Sinir Cerrahi	3	2,4
Enfeksiyon Hastalıkları	3	2,4
Üroloji	2	1,6
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	2	1,6
Göz Hastalıkları	2	1,6
Kalp ve Damar Cerrahi	2	1,6
Aile Hekimliği	2	1,6
Ortopedi ve Travmatoloji	1	0,8
Deri ve Zührevi Hastalıklar	1	0,8
Kulak Burun Boğaz	1	0,8
COVID-19 Aşısı Olma Durumu		
Evet	309	99,0
Uygulanan COVID-19 Aşıları (n=309)		
Tek Doz Sinovac	3	1,0
İki Doz Sinovac	33	10,7
Üç Doz Sinovac	11	3,6
Dört Doz Sinovac	1	0,3
Tek Doz BioNTech	2	0,6
İki Doz BioNTech	11	3,6
Üç Doz BioNTech	-	-
Dört Doz BioNTech	2	0,6
Bir Doz Sinovac + Bir Doz Pfizer/BioNTech	2	0,6
Bir Doz Sinovac + İki Doz Pfizer/BioNTech	14	4,6
Bir Doz Sinovac + Üç Doz Pfizer/BioNTech	6	1,9
İki Doz Sinovac + Bir Doz Pfizer/BioNTech	71	23,0
İki Doz Sinovac + İki Doz Pfizer/BioNTech	87	28,2
İki Doz Sinovac + Üç Doz Pfizer/BioNTech	39	12,6
Diğer*	27	8,7

* Farklı dozlarda Sinovac/ Pfizer-BioNTech /Turcovac aşıları yaptırılmıştır.

Tablo 3. Araştırma grubundakilerin COVID-19'a karşı koruyucu önlemleri alma durumunun değerlendirilmesi

Koruyucu Önlemleri Alma Durumunu	Sürekli		Sıklıkla		Ara Sıra		Nadiren	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kapalı alanlarda maske kullanma	96	30,8	129	41,3	53	17,0	34	10,9
Bulunduğu ortamı havalandırma	103	33,0	172	55,1	30	9,6	7	2,2
Yemek gibi toplu etkinliklere katılma	38	12,2	120	38,5	123	39,4	31	9,9
Dezenfektan kullanımı	107	34,3	134	42,9	44	14,1	27	8,7
Toplu ulaşım aracına binme	118	37,8	86	27,6	44	14,1	64	20,5
Çalışma birimlerinde bir şeyler yeme ve içme	61	19,6	124	39,7	82	26,3	45	14,4

*En yüksek oranlar koyu renkle belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Epidemiyoloji biliminde, sağlık olayları ile ilişkili olabilecek çok sayıda kişi özelliği bulunmaktadır. Bunlardan birisi de meslektir. Meslek, sağlık olayını etkileyebilir. Bu etkilenme işyeri ortamına veya işin yapılış biçimine bağlı olabilir (8). COVID-19 pandemisi toplumun her kesimini etkilemesine rağmen sağlık çalışanları, iş yeri ortamından kaynaklanan nedenlerden dolayı daha çok risk altında kalmışlardır. Pandemi sürecinde oluşan bu risk sağlık çalışanların virüsle enfekte olmasına ve ölümlerine neden olmuştur. Türk Tabipler Birliği'nin (TTB) hazırlamış olduğu rapora göre COVID-19 hastalığına bağlı 28 Şubat 2022 tarihine kadar 506 sağlık çalışanı yaşamını yitirdiği tespit edilmiştir. Bu ölümlerin %34,0'ını (172) hekimler olmaktadır (9). Ankara'da bir eğitim ve araştırma hastanesinde çalışan sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının %37,1'i COVID-19 geçirdiği bulunmuştur (10). Diyarbakır ve Elâzığ'da iki devlet ve bir özel hastanede çalışan sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının %36,4'ünün COVID-19 geçirdiği tespit edilmiştir (11). Kayseri'de birinci basamakta görev yapan sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının %31,7'si COVID-19 geçirdikleri bulunmuştur (12). İstanbul'da birinci basamakta görev yapan sağlık çalışanlarında yapılan bir başka çalışmada sağlık çalışanlarının %8,5'i COVID-19 geçirdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada intörn doktorların %40,7'sinin PCR testi ile doğrulanmış COVID-19 geçirdiği bulunmuştur. Çalışma sonuçlarının birbirinden farklı olmasının nedenleri arasında sağlık kurumlarının özelliği (1. 2. ve 3. basamak sağlık kurumu olmaları), sağlık kurumunun pandemide almış olduğu rol (pandemi hastanesi olması gibi) ve çalışmanın yapıldığı dönemlerin farklılık göstermesinden kaynaklanmış olabilir. Bu çalışmada COVID-19 geçirme durumunun diğer çalışmalardan yüksek olmasının nedeni olarak da PCR testi ile doğrulanmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

COVID-19 ile enfekte olan sağlık çalışanlarının etkenle maruziyetlerini belirlemek güç olmasına rağmen enfekte sağlık çalışanlarının etkeni daha yüksek ihtimalle çalışma ortamlarında enfekte hastalardan aldığı ve enfekte hastalara uzun süre maruziyet nedeni ile bulaşma riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (13). Ülkemizde yapılan bir prospektif gözlem çalışmasında, yüksek riskli alanlarda çalışan sağlık çalışanlarının daha fazla enfekte olduğu

tespit edilmiştir (14). Çalışmamızda, COVID-19 geçirilen çalışma birimlerine göre ilk üç sırayı %20,5 ile İç Hastalıkları (26 intörn), %19,2 ile Acil Servis (24 intörn) ve %16,5 ile de Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (21 intörn) birimleri olmuştur. Bu üç birimin ortak özellikleri arasında intörnlük uygulamalarının en uzun yapıldığı, hasta sayılarının en fazla olduğu ve bu birimlerde beceri uygulamaları, hasta takibi ve hasta bakımının daha yoğun olduğu birimler olmalarından dolayı bu birimlerde daha fazla intörn doktorun COVID-19 ile enfekte olmasına neden olmuş olabilir.

Hekim ve sağlık çalışanları, aşılama konusunda topluma rol model niteliğindedir (15). Yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının aşıya yönelik olumlu tutumlarının, toplumda aşı yaptırmaya oranını olumlu yönde etkileyebileceği bulunmuştur (16). Aile hekimlerinde yapılan bir çalışmada her yıl düzenli olarak aşı yaptıran aile hekimlerin, hastalarını ve sağlık çalışanlarını aşı yaptırmaya daha fazla teşvik ettiği görülmüştür (17). Japonya'da üçüncü basamak sağlık merkezindeki çalışan sağlık personelinde yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının %69,1'i, yakın aile üyelerine ve arkadaşlarına COVID-19 aşısı önereceklerini ifade etmiştir (18). Tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan bir çalışmada, katılımcıların %51,9'u COVID-19 aşısını aile/arkadaş/akraba gibi yakınlarına önereceğini ifade ederken bu oran önermeyeceğini ifade edenlerde sadece %4,9'u olarak bulunmuştur (19). Bu çalışmada, intörn doktorların tamamına yakını (%99,0) COVID-19 aşısı yaptırmıştır. Intörn doktorların, COVID-19 aşısını yaptırmadaki bu yüksek oran onların meslek hayatlarında hastalarına, aile üyelerine, arkadaşlarına ve akrabalarına aşılama ve diğer olumlu sağlık davranışlarının kazandırılması yönünde teşvik etmelerini sağlayabilir. Ayrıca intörn doktorların çalışma hayatında, mesleğe bağlı riskler nedeniyle önerilen aşıları yaptırmaya durumlarının daha yüksek olabileceği anlamına da gelebilir.

Pandemi süreciyle ilgili olarak 27 Nisan 2022 tarihli İçişleri Bakanlığı genelgesine göre; toplu taşıma araçları ile sağlık kuruluşları hariç olmak üzere diğer tüm kapalı alanlarda maske zorunluluğu uygulamasının sona erdirilmiştir (20). Bu çalışmanın yapıldığı zamanda toplu taşıma ve hastaneler dışında maske takma zorunluluğu bulunmamaktadır. Çalışma sonuçlarımıza göre üç intörn doktordan ikisi (sürekli ve sıklıkla) toplu taşıma aracı kullanmaktadır. Aynı zamanda intörnlük maske kullanma zorunluluğu bulunan sağlık kuruluşlarında uygulama eğitimlerine devam etmektedir. Intörn doktorların %72,1'i (sürekli ve sıklıkla) kapalı alanlarda maske kullandığını ifade etmektedir. Bu durumu göz önüne alındığında intörn doktorların yetkililerce COVID-19'a karşı koruyucu önlemlere yönelik alınan kararlara uyduğu söylenebilir.

Çalışmamızda intörn öğrencilerin tamamına yakın COVID-19 aşısı yaptırmıştır. COVID-19 aşısı yaptıranların da büyük çoğunluğu en az iki doz aşı yaptırmıştır. Intörn doktorlar kişisel koruyucu önlem almada gerekli özeni gösterdikleri söylenebilir. Öğrencilikten mesleki hayata

geçişin son dönemi olarak nitelendirilebilecek olan intörnlük döneminde aşılama ve kişisel koruyucu önlem almadaki olumlu durumu meslek hayatına da yansıtma eğilim yüksek olabilir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: EB, Veri Toplama: EB, Veri Analizi /Yorumlama: EB, MD Yazı Taslağı: EB, MD İçeriğin Eleştirel İncelemesi: EB Son Onay ve Sorumluluk: MD, Malzeme ve teknik destek: MD Süpervizyon: MD

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Agadayi E, Altun A. Pandemi Döneminde İntörnlük Eğitimi: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği. Tıp Eğitimi Dünyası. 2021;20(60-1):27-32. DOI: 10.25282/ted.780653
2. Doğan M, Bayraktar M. COVID-19 with a public health perspective: Measures taken in Turkey and public compliance with the measures. Iran J Public Health. 2020; 49: 67–75. DOI: 10.18502/ijph.v49iS1.3671
3. Yüksek Öğretim Kurulu 13.03.2020 tarihli duyurusu; https://www.yok.gov.tr/Sayfalar/Haberler/2020/coronavirus_bilgilendirme_1.aspx 06.06.2023 tarihinde ulaşılmıştır.
4. Whelan A, Prescott J, Young G, Catanese VM, McKinney R. Guidance on Medical Students' Participation in Direct Patient Contact Activities. The American Association of Medical Colleges. April 14, 2020. <https://www.aamc.org/system/files/2020-04/meded-April-14-Guidance-on-Medical-Students-Participation-in-Direct-Patient-Contact-Activities.pdf> 06.06.2023 tarihinde ulaşılmıştır.
5. Miller DG, Pierson L, Doernberg S. The Role of Medical Students during the COVID-19 Pandemic. Ann Intern Med.2020;173(2):145-146. DOI: 10.7326/M20-1281.
6. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Aşı Bilgilendirme Platformu (21 Nisan 2022). <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77693/covid-19-asi.html> 06.06.2023 tarihinde ulaşılmıştır.
7. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Bilgilendirme Platformu (31 Mayıs 2022) <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> 06.06.2023 tarihinde ulaşılmıştır.
8. Günay O. Temel Epidemiyoloji. İçinde: Öztürk Y, Günay O (eds). Halk Sağlığı. Birinci Baskı. Kayseri: Erciyes üniversitesi yayınları, 2009:721-776.
9. Türk Tabipler Birliği (TTB). Pandemi Sürecinde Türkiye'de Sağlık Çalışanı Ölümünün Anlattığı (Nisan 2022) https://www.ttb.org.tr/kutuphane/sc_olumleri.pdf 06.06.2023 tarihinde ulaşılmıştır.
10. Kazıcı S, Mirza A, Çöl M, Baysan C, Soysal Ç, Yılmaz E, Örs B, Tanır G. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde COVID-19 Geçiren Sağlık Çalışanlarında Aşılama Durumu ve Klinik Özellikler, ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2023;8(2): 206-219, <https://doi.org/10.35232/estudamhsd.1274240>

11. Özkahraman E, Özay ME, Yağımlı M. Covid-19 Pandemisi Döneminde Sağlık Çalışanlarının Tükenmişlik Düzeyinin İncelenmesi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 2022;12(3): 590-99 DOI: 10.31020/mutftd.1094464
12. Özkan F, Yiğit İ. Birinci Basamak Sağlık Çalışanlarının Koronavirüs Salgını Sürecinde Covid-19 Aşısına Yönelik Tutumları ve COVID-19 Hastalık Algıları, İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, 2022; 10(1): 401-413. DOI: 10.33715/inonusaglik.1030517
13. Atkinson P, French J, Lang E, McColl T, Mazurik L. Just the Facts: Protecting frontline clinicians during the COVID-19 pandemic. Canadian Journal of Emergency Medicine.2020;1-5. DOI: 10.1017/cem.2020.359
14. Madran B, Keske Ş, Beşli Y, Bozkurt İ, Ergönül Ö. The risk of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers. Infect Dis Clin Microbiol.2020;2(2): 54-60. DOI: 10.36519/idcm.2020.0019
15. Karafillakis E, Dinca I, Apfel F, Cecconi S, Würz A, Takacs J, et al. Vaccine hesitancy among healthcare workers in Europe: A qualitative study. Vaccine2016;34(41); 5013-20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.08.029
16. Schwarzinger M, Verger P, Guerville MA, et al. Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: a missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public?. Vaccine.2010;28(15):2743-48. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.01.027>
17. Ciblak MA, Nohutçu N, Gürbüz İ, Badur S, Güldal D. Aile hekimliğinde grip ve grip aşısı: Bilmek uygulama için yeterli mi?. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi.2012;16(4):157-63. DOI:10.2399/tahd.12.92005
18. Takamatsu A, Honda H, Kojima T, Murata K, Babcock H. Promoting COVID-19 vaccination among healthcare personnel: A multifaceted intervention at a tertiary care center in Japan. Infect Control Hosp Epidemiol.2021;1-6. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.325>
19. Özbalkıç E, Aydın ES, İpek İ, Özen N, Yüceler M, Ateş O ve ark. Türkiye’de tıp fakültesi öğrencilerinin aşı, bağışıklama, aşı kararsızlığı ve COVID-19 aşısı hakkındaki bilgi ve düşünceleri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(3): 317 – 332. DOI ID: 10.5505/TurkHijyen.2021.39205
20. İçişleri Bakanlığı. 81 İl Valiliğine Kapalı Alanlarda Maske Kullanımı Genelgesi Gönderildi.(<https://www.icisleri.gov.tr/81-il-valiligine-kapali-alanlarda-maske-kullanimi-genelgesi-gonderildi>) 07.06.2023 tarihinde ulaşılmıştır.

Assessment of the impact of Curcumin on cell cultures derived from the primary intervertebral disc tissue in humans

İnsanlarda primer intervertebral disk dokusundan elde edilen hücre kültürleri üzerinde Curcumin'in etkisinin değerlendirilmesi

Mehmet Albayrak¹, Ibrahim Yilmaz^{2,3}, Muharrem Furkan Yuzbasi⁴, Hande Akalan⁵, Duygu Yasar Sirin⁶, Numan Karaarslan⁷, Hanefi Ozbek⁸, Ozkan Ates⁹

¹Department of Orthopaedics and Traumatology, Yasam Hospital, Tekirdag, Turkey

²Department of Pharmacovigilance, Republic of Turkey, Ministry of Health, Doctor Ismail Fehmi Cumalioglu City Hospital, Tekirdag, Turkey

³Department of Medical Services and Techniques, Istanbul Rumeli University, Vocational School of Health Services, Istanbul, Turkey

⁴Department of Neurosurgery, Kahramanmaraş Sutcu Imam University School of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

⁵Department of Molecular Biology and Genetics, Namik Kemal University, Faculty of Arts and Sciences, Tekirdag, Turkey

⁶Department of Molecular Biology and Genetics, Namik Kemal University, Faculty of Arts and Sciences, Tekirdag, Turkey

⁷Department of Neurosurgery, Halic University School of Medicine, Istanbul, Turkey

⁸Department of Medical Pharmacology, Izmir Bakircay University School of Medicine, Izmir Turkey

⁹Department of Neurosurgery, Koc University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Correspondence: Ibrahim Yilmaz

Republic of Turkey, Ministry of Health, Dr. Ismail Fehmi Cumalioglu City Hospital, Unit of Pharmacovigilance, and Rational Use of Drugs, Tekirdag, Turkey

e-mail: dryilmazi@yahoo.com

ORCID ID: MA 0000-0002-4074-7024

IY 0000-0003-2003-6337

MFY 0000-0002-2816-6921

HA 0000-0002-5922-2498

DYS 0000-0002-1224-442X

NK 0000-0001-5590-0637

HO 0000-0002-8084-7855

OA 0000-0002-3132-4839

Submitted Date: 11 August 2023, **Accepted Date:** 15 August 2023

SUMMARY

Aim: Degenerative disc disease in the lumbar spine is widely observed. Degenerative disc diseases are among the causes of low back pain in older age. Modern drug discovery studies have aimed to identify potential molecules that target multiple pathways with a safer profile against degeneration. This study aimed to evaluate the effects of curcumin, a natural phenolic compound, on primary cell cultures prepared using intervertebral disc (IVD) tissues resected during the surgeries of patients with lumbar disc herniation.

Material and Methods: Primary cell cultures were prepared using human IVD tissues of eight patients. Untreated groups served as the control and curcumin-treated groups as the study sample. In-vitro cytotoxicity analyses were performed in all groups. Acridine orange (AO)/propidium iodide (PI) and Janus Green B staining were performed to evaluate cell surface morphologies. One-way analysis of variance and Tukey HSD, a multiple comparison test, were used to assess the obtained data.

Results: Proliferation slightly increased as of 24 h in the curcumin-treated samples, but decreased in the 48 and 72 hour curcumin-treated samples compared to the control samples. The obtained results were statistically significant ($p < 0.05$). Additionally no cytotoxicity was observed according to morphological evaluations.

Conclusion: This research is an in-vitro experimental study. However, this natural and non-toxic pleiotropic agent can be targeted to cell-damaged sites through appropriate drug delivery systems. It may thus be a safe treatment option for the regeneration of degenerated lumbar IVD cells in the future.

Keywords: Annulus fibrosus, curcumin, cytotoxicity, nucleus pulposus, primary cell culture, proliferation

ÖZET

Amaç: Lomber omurga bölgesinde dejeneratif disk hastalığı yaygın olarak gözlemlenmektedir. Dejeneratif disk hastalıkları, yaşlılıkta bel ağrısının nedenlerinden biridir. Modern ilaç keşfi çalışmaları, daha güvenli bir profille dejenerasyona karşı çoklu yolları hedefleyebilen potansiyel molekülleri tanımlamayı amaçlamıştır. Bu çalışmanın amacı, doğal bir fenolik bileşik olan kurkuminin, lomber disk herniasyonu olan hastaların cerrahileri sırasında çıkarılan intervertebral disk (IVD) dokuları kullanılarak hazırlanan primer hücre kültürleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metotlar: Sekiz hastanın insan IVD dokuları kullanılarak primer hücre kültürleri hazırlandı. Tedavi edilmemiş gruplar kontrol grubu olarak hizmet etti, kurkumin tedavisi uygulanan gruplar ise çalışma örneği olarak kullanıldı. Tüm gruplarda in-vitro sitotoksosite analizleri yapıldı. Hücre yüzey morfolojilerini değerlendirmek için Akirin Orange (AO)/ Propidium Iodür (PI) ve Janus Green B boyaması yapıldı. Elde edilen verileri değerlendirmek için tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey HSD kullanıldı.

Bulgular: Kurkumin tedavisi uygulanan örneklerde 24 saat sonra hafif bir şekilde çoğalma görülürken, 48 ve 72 saatlik kurkumin tedavisi uygulanan örneklerde kontrol örneklerine kıyasla azaldı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Ayrıca morfolojik değerlendirmelere göre sitotoksosite gözlenmedi.

Sonuç: Bu araştırma in-vitro deneysel bir çalışmadır. Ancak, bu doğal ve toksik olmayan çok yönlü ajan uygun ilaç taşıma sistemleri aracılığıyla hücre hasarlı bölgelere yönlendirilebilir. Bu nedenle gelecekte dejeneratif lomber IVD hücrelerinin rejenerasyonu için güvenli bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: Annulus fibrosus, kurkumin, sitotoksosite, nucleus pulposus, primer hücre kültürü, proliferasyon

INTRODUCTION

Curcumin is one of the major bioactive polyphenolic compounds obtained from the rhizomes of *Curcuma longa* (family Zingiberaceae), a perennial herbaceous herb with yellow flowers and pointed leaves (1). This natural phenolic compound, which has been investigated for the treatment of many autoimmune and inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis (2), influences cell cycles such as cyclin D1 and cyclin E (3), cell apoptosis through activation of caspases and reduction of receptors in antiapoptotic genes (4).

Curcumin plays a role in the molecular mechanisms of aging and senescence of cells, and its pharmacological role, therapeutic capacity, and limitations have been examined by many studies. Curcumin is an anti-aging compound and is effective in the treatment of age-related diseases (5). In addition, it plays an important role in cell survival and cell proliferation via phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) and mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways (6).

Curcumin inhibits gene expression levels of many inflammatory factors through oxidative stress, and it alleviates neuropathic pain and neuroinflammation (7).

Curcumin and its analogs show cytostatic activity through the oxygenated aromatic rings (8). Curcumin is a natural component with anti-inflammatory, chemopreventive, antimutagenic, antitumor, antioxidant, anticytotoxic, and neuroprotective properties, and its effects have been investigated in the treatment of many different diseases (9). Curcumin has preventive and therapeutic effects on the degeneration of cartilage-like tissues. A study has evaluated the protective effects of curcumin against sodium nitroprusside-induced chondrocyte apoptosis in rabbits, and it has been suggested that curcumin both increases the vitality of chondrocytes and has a protective effect against the damage caused by sodium nitroprusside in chondrocytes.

In addition, curcumin administration protects the extracellular matrix (ECM) synthesis and prevents the degradation of the ECM. Curcumin has a protective effect on chondrocytes and is a pharmacological potential agent that can be used both in the prevention and treatment of the pathogenesis of osteoarthritis developed due to cartilage cell damage (10).

In a study using osteoarthritic synovial cells, the combination including curcumin has shown beneficial effects against osteoarthritis characterized by pain and inflammation (11). In another study on chondrocytes derived from mouse knee cartilage, chondrocyte proliferation, viability, and cytotoxicity analysis of curcumin have been performed using the MTS [3-(4,5-dimethylthiazol-2-

yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium] assay. This study has suggested that curcumin significantly increases cell viability and preserves ECM synthesis (12).

Curcumin prevents disc degeneration against oxidative damage and mitochondrial dysfunction by restoring autophagic flux in Intervertebral disc (IVD) cells (13). Curcumin affects many important pathways, especially its protective effect, and its effectiveness in lumbar IVD degeneration (IVDD) treatments has been investigated (14).

The present study aimed to in-vitro evaluate the effects of curcumin applied to primary cell cultures prepared using the degenerated IVD tissues obtained from patients with lumbar disc herniation on the viability and proliferation of annulus fibrosus (AF)/nucleus pulposus (NP) cells and ECM structures.

MATERIALS AND METHODS

Ethics approval and consent to participate

Approval has been obtained from the local ethics committee of the School of Medicine of XXX University (date: 23/02/2022 no. 43) to conduct the study. All patients signed an informed consent form.

Case selection criteria

Patients who presented to the neurosurgery clinic with complaints of low back and leg pain, loss of sensation, and urinary incontinence were evaluated. Following neurological, electrodiagnostic, and radiological examinations, patients with spinal cord and radicular compression due to lumbar disc herniation were operated on. Primary cell cultures were prepared using the tissues obtained from the patients who underwent lumbar microdiscectomy (15). In the lumbar spinal MRI examinations of the cases, discopathy level, narrowing of the disc space, annular tear and loss of density were observed, and lumbar hernia NP was present in the degenerative background. To assess the degree of IVD degeneration, the Pfirrmann classification grading system with the aid of a T2-weighted magnetic resonance image was used. IVD tissues were obtained from patients (Pfirrmann grading scale stage III-IV; 4 females, 4 males; mean age: 42.98 ± 2.18 years) without smoking history and alcohol consumption. In addition to pregnancy, those with a diagnosis of malignancy and those using biological agents were not used for the preparation of primary cultures in this study and were not included in the study.

Preparation of primary cell cultures

Cell culture protocol was performed according to the descriptions from previous studies (16, 17). Tissues were first treated mechanically and then enzymatically. For this; subsequently, 0.375 mg collagenase type II enzyme (Gibco; Thermo Fisher Scientific, Inc.) dissolved in DMEM were added and incubated with 5% CO₂ at 37°C overnight (16, 17). The samples were subsequently centrifuged at 4°C and 161 x g for 10 min (16, 17). Cell pellets were resuspended by adding the cell culture medium, transferred to T75 flasks, and incubated at 37°C for 72 h to obtain the primary cell cultures (16, 17). Following incubation, cells were trypsinized with trypsin EDTA (0.25%). The samples were centrifuged twice consecutively, and the supernatant on the tubes was discarded. Pellets precipitated at the bottom of the tubes were resuspended with a freshly prepared cell culture medium. The samples were transported to flasks. The cells were trypsinized and counted using the Thoma slide. The counted cells were plated at 1.5x10⁶ cells per well in 96-well plates for 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) viability and proliferation and toxicity assays. The cells were plated at 2.1x10⁵ per well in 24-well plates for acridine orange (AO) and propidium iodide (PI) (AO/PI) assays, and Janus Green B assays.

Application of curcumin to human primary chondrocyte cultures

Cell samples that were not administered drugs constituted the control group samples, while the curcumin-treated group constituted the experimental group. The concentration of curcumin treated to cell cultures was 10 µM. Curcumin dissolved in 0.1% dimethyl sulfoxide (DMSO) in PBS. The Control group was treated with 0.1% DMSO in Phosphate-buffered saline (PBS) (18).

Morphological evaluation via inverted light microscopy

Cell surface morphologies and ECM structures were examined under 4x, 10x, 20x, and 40x magnifications using an inverted light microscope. Before and after the curcumin administration, the primary cell cultures were evaluated using an inverted light microscope (Olympus CKX41). To determine cell viability and confirm MTT results, nucleic acid-binding dyes AO and PI were used (19, 20). The samples were treated with a 10 µM concentration of curcumin. To prepare the AO/PI stain, AO (4 mg dissolved in 2 mL 99% ethanol), sodium-ethylenediaminetetraacetic acid (10g), PI (4 mg), and 50 mL fetal bovine serum were mixed well, and sterile distilled water was added to reach a 200 mL final volume, according to a previously reported method (20).

Leica DM 2500 fluorescent microscope was used for AO/PI analysis. The images were evaluated using the

Cytovision Capture Station imaging software (version 7.0; Genetix; Leica Microsystems, Inc., Buffalo Grove, IL, USA). In addition, Janus Green B dye, which changes color according to the amount of oxygen was used to stain the mitochondria supravivally. The indicator oxidizes to a blue color when oxygen is present. In the absence of oxygen, the indicator decreases and the color changes to pink (21, 22).

Cell viability, toxicity, and proliferation analyses using MTT and enzyme-linked immunosorbent assay

The viability tests were performed using a commercial kit [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT), Vybrant MTT Cell Proliferation Assay, Cat#V13154, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA.]. For viability and cell toxicity measurements, a Mindray MR 96 ELISA device (China), was used. Absorbances were measured at a wavelength of 540 nm. The viability of the control group before contrast agent addition was accepted as 100%. The proliferation and the inhibition of the proliferation were calculated using the following formulas, according to a previously reported method (20). Since the half-life of curcumin is between 5-7 h (23), all analyses were terminated within 72 h.

Statistical analysis

Minitab software (version 22) was used for the statistical evaluation. Data were evaluated at a 95% confidence interval (CI). Analysis of variance (ANOVA) was used to determine the differences between groups. Tukey's honest significant difference (HSD) test was used to assess differences between multiple groups. The results were presented as mean ± standard deviation (mean ± SD). The p < 0.05 was accepted as statistically significant.

RESULTS

Curcumin-treated AF and NPC cultures were followed up for 72 h. Curcumin administrated AF and NP cells preserved their morphological structures. The samples stained with Janus-Green-B dye in all experimental groups were evaluated. AO and PI staining were carried out to determine whether there was cell death in all cultures and to confirm MTT cell viability, toxicity, and proliferation analysis. Photographs of inverted microscopy, Janus Green and AO/PI-stained cultures are given in Figure 1. As can be clearly observed in Figure, AF/NPC cultures preserved their unique morphology. furthermore, AO/PI staining confirmed that there was no toxic effect or cell death at the applied dose of curcumin.

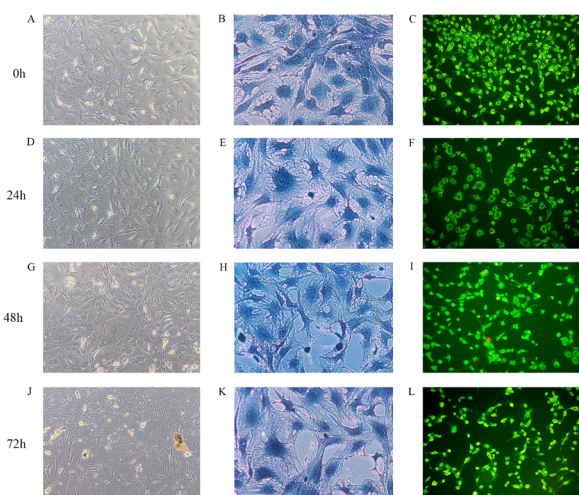


Figure 1. Morphological examinations. First column, inverted microscopy (A, D, G, and J respectively, 10× magnification); second column, Janus Green-stained cultures (B, E, H, and K respectively, 20× magnification); third column, acridine orange/propidium iodide-stained (C, F, I and L respectively, 10× magnification) cultures.

Although no morphological change occurred, MTT analysis revealed a different situation. Figure 2 shows the graph of absorbance values obtained by MTT analysis (Figure 2).

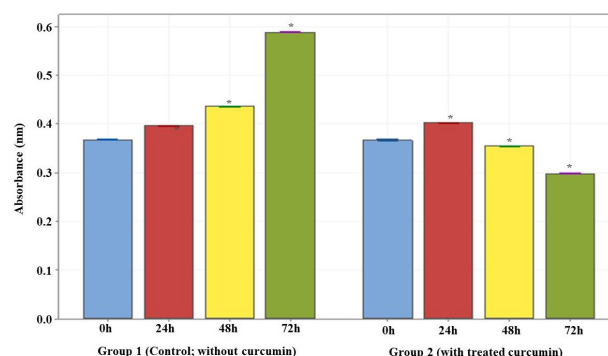


Figure 2. Interval plot of absorbance (540 nm, O.D.) comparison of the experimental group treated with curcumin compared to the control group.

As a result of the % vitality calculations; proliferation increased by 1.51% at 24 h in the curcumin-treated samples compared to the untreated samples. In turn, proliferation decreased by 18.80% and 49.31% at 48 and 72 h, respectively, in the curcumin-treated samples compared to the control samples. Statistical analysis of MTT data is given in tables (Table 1, Table 2). These results were statistically significant ($p < 0.05$).

Table 1. Statistical analysis of MTT-ELISA

Source	Adj SS	Adj MS	F-Value	p^*
Groups	0.100650	0.100650	102356.02	0.000
Time (hours)	0.035656	0.011885	12086.86	0.000
Groups Time (hours)	0.171930	0.057310	58281.44	0.000

* $p < 0.05$ vs. control group and $p < 0.05$ vs. curcumin-treated group. Adj SS, adjusted sum of squares; Adj MS, adjusted mean square

Table 2. Data were analyzed using a one-way analysis of variance followed by a post-hoc Turkey Pairwise Comparison test

Variable	Time (hours)	Mean±StDev	Grouping
Control	0	0.367±0.001	E
	24	0.396±0.0009	D
	48	0.436±0.0009	B
	72	0.588±0.0009	A
Curcumin treated	0	0.367±0.001	E
	24	0.402±0.0009	C
	48	0.354±0.0009	F
	72	0.298±0.0009	G

*A: Highest rate of cell viability and proliferation. G: The lowest rate of cell viability and proliferation. StdDev: standard deviation

DISCUSSION

Inflammatory response and neoangiogenesis are induced by triggering ECM degradation, resulting in NP inhibition and accelerated development of IVDD. Lumbar IVDD is an independent risk factor for back pain, disc hernia, myelopathy, and radiculopathy (24).

Intervertebral disc disease is a complex chronic disease of the spine, and the lumbar region is significantly affected. Cervical spondylosis are the pathologies with the highest morbidity among IVD-related pathologies (14). In addition, up to 80% of adults suffer from low back pain-related diseases and lumbar IVDD has become an important health problem (14, 24). Many studies have investigated different natural compounds for the regeneration of degenerated AF/NP cells that cause such health problems. Curcumin is a non-toxic and anti-inflammatory compound and alleviates lumbar radiculopathy by reducing neuroinflammation, oxidative stress, and nociceptive factors. Therefore, this natural phenolic compound has gained popularity.

Xiao et al (18) reported that curcumin, covering a three-month treatment period, did not have acute cytotoxicity at doses of 2 g/kg body weight in mice and 8000 mg/day in humans. A study by Kakiuchi et al. tested curcumin and the authors reported that pharmacological inhibition of mTORC1 may protect against apoptosis, aging, and ECM catabolism at the cellular level in humans intervertebral disc tissue through Akt and autophagy induction. They also suggested that curcumin is not cytotoxic compared to other MTORC1 inhibitors, but its protective effect is weak (25). Cherif et al (26) aimed to reduce neuroinflammation, oxidative stress, and nociceptive factors with pharmacological agents that exhibit senolytic and anti-inflammatory activities such as curcumin.

Many studies have investigated pharmacological treatment methods not only to prevent IVDD but also to provide IVD regeneration. Cell cultures obtained from humans (14, 27) and animal tissues (13) are generally used in studies investigating the effects of curcumin on lumbar IVDD. The effects of curcumin on regeneration are investigated using commercial cell lines (28).

However, it is very well known that commercial cell lines contain only a single cell type and do not have complex coordination mechanisms in the cells' microenvironment (29). Commercial cell lines do not have the same genotypic and phenotypic characteristics as seen in the human body. Therefore, the results obtained from studies using cell lines may be misleading. The sensitivity of animal tissue is known to differ from that of human tissue (29). Results of studies using animal tissues may differ from those using human tissues, giving rise to misleading results (30). In the present study, primary cell cultures prepared from human degenerated IVDs were used. This may enhance the value of the study.

Intervertebral Disc Disease is characterized by cellular, structural, compositional, and mechanical changes in AF/NP, and is usually associated with back and low back pain. It affects not only AF/NP but also the cartilaginous end-plate adjacent to AF/NP. The endplate, which has a cartilaginous structure, changes with aging and degeneration. Tissue hydration is adversely affected due to increased calcification, decreased glycosaminoglycan/collagen, and proteoglycan levels. Therefore, permeability and diffusion-related transport of the solute may be limited (31). Some clinical patient monitoring studies have suggested that physical medicine and rehabilitation, one of the current conservative treatment modalities, has anabolic effects characterized by cell growth, proliferation in articular cartilage tissue, and an increase in ECM structure (32). However, no studies have used human IVD tissues when evaluating the effects of treatment modalities on IVDD (31). IVDD is a multifactorial, progressive process characterized by phenotypic and genotypic changes leading to low back pain and functional loss. The prolonged imbalance between anabolism and catabolism in the discs alters the microstructure at the cellular level, causing progressive proteoglycan loss and dehydration leading to IVDD.

Current treatment algorithms for IVDD may only alleviate symptoms but do not target the underlying degenerative process and its management. Many studies have investigated the differences between aging and degeneration of disc tissue and aimed to identify various factors responsible for disc degeneration and determine regeneration strategies. None of the current treatment modalities have successfully addressed the underlying biological problem symptomatic degenerated disc (33).

Organic compounds with a molecular weight of fewer than 900 Daltons are at the forefront of new trend research, with the belief that they can prevent the degeneration of intervertebral disc tissue cells and increase the regeneration of IVD due to their anti-inflammatory, anti-apoptotic, anti-oxidative and anabolic effects. Using a rat tail puncture-induced model of IVDD, a study has established that quercetin, a plant flavonol from the flavonoid group of polyphenols, has a protective effect against IVDD. In addition, quercetin can prevent IVDD by modulating autophagy due to its positive effects on cell proliferation, and, therefore, is a potential therapeutic strategy for IVDD treatment (34). Likewise, berberine, a quaternary ammonium salt of the protoberberine group of benzyloisoquinoline alkaloids, suppresses the microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3) protein, which plays an important role in autophagy, thus preventing apoptosis and ECM degradation in NP cells and healing cell proliferation and IVDD (35).

Cyanidin, a natural anthocyanidin type organic compound found in many plants, including grapes, blueberries, blackberries, and cherries, could alleviate apoptosis of NP cells and IVDD in vitro and in vivo studies in rats (36). In

addition, apigenin, found in many plants, and a natural product belonging to the flavone class, is known to be used in the treatment of IVDD due to its positive effects on the viability of NP cells (37).

In the present study, curcumin, an herbal and small phenolic molecule, was applied to IVD cell cultures. Proliferation increased at 24 h in the curcumin-treated samples compared to the control samples. However, it gradually decreased at 48 and 72 h ($p < 0.05$). Since the curcumin compound has a very short half-life of 5-7 h, it was applied to cell cultures once and no further curcumin application was performed within 72 h. This may cause a decrease in the proliferation level. In vitro and in vivo studies generally have some limitations (38). The limitation of our study is that it was performed in primary cell cultures. Therefore, the data obtained will not fully reflect the possible systemic effects of curcumin. Curcumin, a hydrophobic polyphenol, has been shown to cause poor systemic bioavailability from the time of oral administration because of rapid metabolism and conjugation in animal studies. In addition, curcumin is absorbed after oral dosing in humans and can be detected as glucuronide and sulfate conjugates in plasma (39). Also, primary cultures were prepared from tissues obtained from the same race and a small number of people. Cell culture samples prepared from intact tissues could not be included in the study as an additional control group, since healthy disc tissue cannot be obtained within ethical frameworks.

CONCLUSION

Curcumin did not cause a decrease in cell proliferation from the time of administration until 24 h but reduces cell proliferation at 48 and 72 hours. therefore, considering the short half-life of the drug, in clinical applications appropriate drug delivery systems that will provide drug release every 24 hours may have positive effects on the viability and proliferation of AF and NP cells.

Author Contributions: Working Concept/Design: IY, NK, ÖA, Data Collection: MFY, HA, HO, Data Analysis / Interpretation: DYS, Text Draft: IY, MFY, HA, NK, HO, Critical Review of Content: MA, IY, MFY, DYS, NK, OA Final Approval and Responsibility: IY, HA, DYS, HO, Material and technical support: IY, MFY, Supervision: DYS, HO, OA

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Degot P, Huber V, Touraud D, Kunz W. Curcumin extracts from *Curcuma Longa* - Improvement of concentration, purity, and stability in food-approved and water-soluble surfactant-free microemulsions. *Food Chem.*2021; 339:128140.
2. Mohammadian Haftcheshmeh S, Khosrojerdi A, Aliabadi A, Lotfi S, Mohammadi A, Momtazi-Borojeni AA. Immunomodulatory Effects of Curcumin in Rheumatoid Arthritis: Evidence from Molecular Mechanisms to Clinical Outcomes. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.*2021;179:1-29.
3. Meena R, Kumar S, Kumar R, Gaharwar US, Rajamani P. PLGA-CTAB curcumin nanoparticles: Fabrication, characterization and molecular basis of anticancer activity in triple negative breast cancer cell lines (MDA-MB-231 cells). *Biomed Pharmacother.*2017;94:944-54.
4. Zhu G, Shen Q, Jiang H, Ji O, Zhu L, Zhang L. Curcumin inhibited the growth and invasion of human monocytic leukaemia SHI-1 cells in vivo by altering MAPK and MMP signalling. *Pharm Biol.*2020;58:25-34.
5. Zia A, Farkhondeh T, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother.*2021;134: 111119.
6. Khan K, Quispe C, Javed Z, et al. Resveratrol, curcumin, paclitaxel and miRNAs mediated regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway: go four better to treat bladder cancer. *Cancer Cell Int.*2020; 20:560.
7. Daugherty DJ, Marquez A, Calcutt NA, Schubert D. A novel curcumin derivative for the treatment of diabetic neuropathy. *Neuropharmacology.* 2018;129:26-35.
8. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer.*2005;41:1955-68.
9. He HJ, Xiong X, Zhou S, et al. Neuroprotective effects of curcumin via autophagy induction in 6-hydroxydopamine Parkinson's models. *Neurochem Int.*2022;155:105297.
10. Zhao P, Cheng J, Geng J, et al. Curcumin protects rabbit articular chondrocytes against sodium nitroprusside-induced apoptosis in vitro. *Eur J Pharmacol.*2018;828:146-53.
11. Brochard S, Pontin J, Bernay B, Boumediene K, Conrozier T, Baugé C. The benefit of combining curcumin, bromelain and harpagophytum to reduce inflammation in osteoarthritic synovial cells. *BMC Complement Med Ther.*2021;21:261.
12. Wang P, Ye Y, Yuan W, Tan Y, Zhang S, Meng Q. Curcumin exerts a protective effect on murine knee chondrocytes treated with IL-1 β through blocking the NF- κ B/HIF-2 α signaling pathway. *Ann Transl Med.*2021;9:940.
13. Kang L, Xiang Q, Zhan S, et al. Restoration of Autophagic Flux Rescues Oxidative Damage and Mitochondrial Dysfunction to Protect against Intervertebral Disc Degeneration. *Oxid Med Cell Longev.*2019;2019:7810320.
14. Hu Y, Tang JS, Hou SX, et al. Neuroprotective effects of curcumin alleviate lumbar intervertebral disc degeneration through regulating the expression of iNOS,

- COX-2, TGF- β 1/2, MMP-9 and BDNF in a rat model. *Mol Med Rep.*2017;16:6864-9.
15. Somay H, Karaarslan N. Sequestrectomy or microdiscectomy in patients with lumbar disc herniation. *Ann Med Res.*2021;26:753-8.
 16. Karaarslan N, Yilmaz I, Sirin DY, Ozbek H, Kaplan, Kaya Y E, et al. Pregabalin treatment for neuropathic pain may damage intervertebral disc tissue. *Exp Ther Med.*2018;16:1259-65.
 17. Kaya YE, Akalan H, Yilmaz I, Karaarslan N, Yasar Sirin D, Ozbek H. Evaluation of the expression and proliferation of degenerative markers in primary cell cultures obtained from human intervertebral disc tissue. *Ann Med Res.*2020;27:711-6.
 18. Xiao L, Ding M, Fernandez A, Zhao P, Jin L, Li X. Curcumin alleviates lumbar radiculopathy by reducing neuroinflammation, oxidative stress and nociceptive factors. *Eur Cell Mater.*2017;33:279-93.
 19. Akgun FS, Sirin DY, Yilmaz I, et al. Investigation of the effect of dipyrone on cells isolated from intervertebral disc tissue. *Exp Ther Med.*2019;18:216-24.
 20. Karaarslan N, Yilmaz I, Ozbek H, et al. Are radio-contrast agents commonly used in discography toxic to the intact intervertebral disc tissue cells? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*2019;124:181-9.
 21. Ahmad F, Alamoudi W, Haque S, Salahuddin M, Alsamman K. Simple, reliable, and time-efficient colorimetric method for the assessment of mitochondrial function and toxicity. *Bosn J Basic Med Sci.*2018;18:367-74.
 22. Yilmaz I, Karaarslan N. Examining the effects of HMG-CoA reductase inhibitors on anabolic and catabolic signaling pathway proteins associated with degenerative disc disease *Eur Rev Clin Pharmacol Sci.*2022;26:2990-3000.
 23. Faņa-Berthon P, Tenon M, Bouter-Banon SL, et al. Pharmacokinetics of a Single Dose of Turmeric Curcuminoids Depends on Formulation: Results of a Human Crossover Study. *J Nutr.*2021;151:1802-16.
 24. Tan JH, Li ZP, Liu LL, Liu H, Xue JB. IL-17 in intervertebral disc degeneration: Mechanistic insights and therapeutic implications. *Cell Biol Int.*2022;46:535-47.
 25. Kakiuchi Y, Yurube T, Kakutani K, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 but not mTORC2 protects against human disc cellular apoptosis, senescence, and extracellular matrix catabolism through Akt and autophagy induction. *Osteoarthritis Cartilage.*2019;27:965-76.
 26. Cherif H, Bisson DG, Jarzem P, Weber M, Ouellet JA, Haglund L. Curcumin and o-Vanillin Exhibit Evidence of Senolytic Activity in Human IVD Cells In Vitro. *J Clin Med.*2019;8:433.
 27. Ma T, Guo CJ, Zhao X, Wu L, Sun SX, Jin QH. The effect of curcumin on NF- κ B expression in rat with lumbar intervertebral disc degeneration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*2015;19:1305-14.
 28. Nowroozi N, Faraji S, Nouralishahi A, Shahrousvand M. Biological and structural properties of graphene oxide/curcumin nanocomposite incorporated chitosan as a scaffold for wound healing application. *Life Sci.*2021;264:118640.
 29. Karaarslan N, Yilmaz I, Sirin DY. Toxicity of the acetyl-para-aminophenol group of medicines to intact intervertebral disc tissue cells. *Exp Ther Med.*2021;21:147.
 30. Yilmaz I, Karaarslan N, Ozbek H. Practical Performance of Hippocampal Tissue Resection in Rats in Pharmacomolecular Research. *Turk Neurosurg.*2021;31(1):112-8.
 31. Ashinsky B, Smith HE, Mauck RL, Gullbrand SE. Intervertebral disc degeneration and regeneration: a motion segment perspective. *Eur Cell Mater.*2021;41:370-80.
 32. Hartman RA, Yurube T, Ngo K, et al. Biological responses to flexion/extension in spinal segments ex-vivo. *J Orthop Res.*2015;33:1255-64.
 33. Kamali A, Ziadlou R, Lang G, et al. Small molecule-based treatment approaches for intervertebral disc degeneration: Current options and future directions. *Theranostics.*2021;11:27-47.
 34. Zhang S, Liang W, Abulizi Y, et al. Quercetin Alleviates Intervertebral Disc Degeneration by Modulating p38 MAPK-Mediated Autophagy. *Biomed Res Int.*2021;2021:6631562.
 35. Chen Y, Zheng Z, Wang J, et al. Berberine suppresses apoptosis and extracellular matrix (ECM) degradation in nucleus pulposus cells and ameliorates disc degeneration in a rodent model. *Int J Biol Sci.*2018;14:682-92.
 36. Bai X, Jiang M, Wang J, et al. Cyanidin attenuates the apoptosis of rat nucleus pulposus cells and the degeneration of intervertebral disc via the JAK2/STAT3 signal pathway in vitro and in vivo. *Pharm Biol.*2022;60:427-36.
 37. Xie C, Shi Y, Chen Z, et al. Apigenin Alleviates Intervertebral Disc Degeneration via Restoring Autophagy Flux in Nucleus Pulposus Cells. *Front Cell Dev Biol.*2022;9:787278.
 38. Brown GN, Sattler RL, Guo XE. Experimental studies of bone mechanoadaptation: bridging in vitro and in vivo studies with multiscale systems. *Interface Focus.*2016;6:20150071.
 39. Vareed SK, Kakarala M, Ruffin MT, et al. Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2008;17:1411-17.

Predicting short cervix: Can neutrophil/lymphocyte ratio be used as a first-line screening method for short cervix?

Kısa serviks öngörüsü: Nötrofil/lenfosit oranı servikal kısalmayı öngördürücü bir birinci basamak tarama yöntemi olabilir mi?

Lutfiye Uygur¹

¹Istanbul Provincial Health Directorate Zeynep Kamil Women and Children Diseases Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics, Perinatology Clinic, Istanbul, Turkey

Correspondence: Lutfiye Uygur

Istanbul Provincial Health Directorate Zeynep Kamil Women and Children Diseases Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics, Perinatology Clinic, Istanbul, Turkey
e-mail: lutfiyeuygur@gmail.com

Submitted Date: 18 August 2023, Accepted Date: 23 August 2023

ORCID ID: LU 0000-0002-6325-1910

SUMMARY

Aim: Preterm birth is the leading cause of neonatal and infant mortality. It is recommended to measure the length of the cervix with transvaginal ultrasound in order to detect the patients at risk for spontaneous preterm delivery and to offer preventive treatment options. However, there is no definite consensus on cost-effectiveness of universal screening with this method in low-risk patients particularly in the absence of follow-up algorithms for those cases with 26-29 mm cervical length. The relationship between spontaneous preterm delivery, cervical insufficiency and intraamniotic infection/inflammation is well-known. In this study, the relationship of neutrophil/lymphocyte ratio, which is clinically used as an inflammation marker, with short cervix was investigated.

Material and Methods: This study is a retrospective observational study. 115 patients with short cervix detected by transvaginal ultrasound between 16-34 weeks were recruited as study group, and 94 patients with normal cervical length were taken as the control group. Multiple pregnancies, the patients who did not have a blood count performed one week before or after the ultrasound date, the patients with a positive cervicovaginal culture, the ones who had an active infection clinic according to the examination notes were excluded. Demographic data, hemogram parameters and neutrophil/lymphocyte ratios of the study and control groups were compared.

Results: There was no significant difference in terms of maternal age and parity in the study and control groups. Body mass index, number of pregnancies and number of previous preterm deliveries were higher in the short cervix (study) group than in the control group. Cervical length, gestational week at birth and birth weight were significantly lower in the study group than in the control group. Mean week of birth was 33.7 (±5.2) and birth weight was 2374.1 (±1027.5) in the study group, while it was 38.2 (±3.1) and 3410 (±760) in the control group. While the neutrophil and lymphocyte counts were not different between the groups, the neutrophil/lymphocyte ratio was found to be significantly higher in the study group than in the control group.

Conclusion: : Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in mid-trimester is associated with short cervix. The gold standard in the diagnosis of cervical insufficiency is cervical length measurement with transvaginal ultrasound. However, this examination is not applied to everyone in daily practice. It should be emphasized to patients that this examination should not be abandoned in patients with a high neutrophil/lymphocyte ratio. In the low-risk group, the neutrophil/lymphocyte ratio can be used as a first-line screening method.

Keywords: Annulus fibrosus, curcumin, cytotoxicity, nucleus pulposus, primary cell culture, proliferation

ÖZET

Amaç: Preterm doğum, neonatal ve infant mortalitesinin en önde gelen nedenidir. Spontan preterm doğum açısından riskli hastaları yakalamak ve önleyici tedavi seçenekleri sunmak için transvajinal ultrason ile serviks uzunluğunun ölçülmesi önerilmektedir. Ancak düşük riskli hastalarda, özellikle servikal uzunluk ölçümü 26-29 mm çıktığında takip algoritmalarının olmaması nedeniyle, bu yöntemle evrensel taramanın maliyet etkinliği konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Spontan preterm doğum ve servikal yetmezlikle intraamniyotik infeksiyon veya steril inflamasyon ilişkisi bilinmektedir. Bu çalışmada inflamasyon belirteci olarak klinik kullanımı olan nötrofil/lenfosit oranının servikal kısalıkla ilişkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metotlar: Bu çalışma, retrospektif bir gözlemsel çalışmadır. Kliniğimizde takip edilmekte olup 16-34 haftalar arasında transvajinal ultrason ile servikal kısalık tespit edilen 115 hasta çalışma grubu, servikal uzunluğu normal olan 94 hasta kontrol grubu olarak alındı. Ultrason tarihinden 1 hafta öncesine ve sonrasına kadar kan sayımı yaptırmamış olan, servikovajinal kültüründe üreme olan, aktif enfeksiyon kliniği olan ve çoğul gebelikler dışlandı. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik verileri, hemogram parametreleri ve nötrofil/lenfosit oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma ve kontrol gruplarında maternal yaş ve parite açısından anlamlı fark yok idi. Kısa serviks (çalışma) grubunda vücut kitle indeksi, gebelik sayısı ve önceki preterm doğum sayısı kontrol grubundan yüksek saptandı. Çalışma grubunda servikal uzunluk, doğumda gebelik haftası ve doğum kilosu kontrol grubundan anlamlı düşüktü. Çalışma grubunda ortalama doğum haftası 33,7 (±5,2) doğum ağırlığı 2374,1 (±1027,5) iken kontrol grubunda 38,2 (±3,1) ve 3410 (±760) idi. Nötrofil ve lenfosit sayısı gruplara arasında farksız iken, çalışma grubunda nötrofil/lenfosit oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Gebelik ortası yüksek nötrofil/lenfosit oranı servikal kısalık ile ilişkilidir. Servikal yetmezliğin tanısında altın standart transvajinal ultrason ile servikal uzunluk ölçümüdür. Ancak bu muayene günlük pratikte herkese uygulanmamaktadır. Nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan hastalarda bu muayeneden vazgeçilmemesi gerektiği hastalara vurgulanmalıdır. Düşük riskli grupta nötrofil/lenfosit oranı birinci basamak tarama yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Kısa serviks, nötrofil/lenfosit oranı, preterm doğum, servikal yetmezlik

INTRODUCTION

Preterm birth (PTB) is one of the leading causes of neonatal death and morbidity. It accounts for 70% of neonatal deaths and 36% of infant deaths. It is also the reason of 25-50% of the long-term neurologic impairment of the children (1). 12 to 18 millions of babies are born prematurely each year (2). The incidence is 10%, varying between the countries. Detection of the women who have high risk for spontaneous preterm delivery offers the therapeutic options such as progesterone therapies, cerclage, or pessary which are proved to reduce the PTB risk (3). However, in the absence of a prior spontaneous PTB, or cervical surgery, it is difficult to predict who is going to give a preterm delivery. Cervical length measurement with transvaginal ultrasonography (TVUSG) is recommended to detect those patients at risk of spontaneous preterm delivery. For those without a prior spontaneous PTB, universal cervical length measurement with TVUSG before 24th gestational weeks is the only recommended screening tool (4). Intraamniotic inflammation secondary to either intraamniotic infection or sterile intraamniotic inflammation is a very well-established cause of spontaneous preterm delivery (5). There are inflammation markers in amniotic fluid like interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-1 α (IL-1 α) and high mobility group box 1 (HMGB1) reported to be useful for the prediction of PTB (5). However, they are not available in all maternity units, and they necessitate invasive procedure which is not acceptable except for those who are already scheduled for an emergency cerclage. Therefore, even if they are highly accurate predictors for intraamniotic inflammation, they cannot be used as a routine test. On the other hand, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) has recently been shown a good marker for subclinical inflammatory diseases. There are studies reporting that it can be used in the prediction of spontaneous preterm delivery (6,7).

Considering the relationship between intraamniotic inflammation and cervical insufficiency, we aimed to investigate the utility of midtrimester maternal NLR in predicting short cervix.

MATERIAL AND METHODS

This study was designed as a retrospective observational study and conducted in a tertiary maternal fetal medicine center with the approval of Health Sciences University, Hamidiye Faculty of Medicine ethics committee (17.08.2023, no:29) The records of the pregnant women who were examined for cervical length on TVUSG between 16-34 gestational weeks were assessed on computerized hospital records and patient charts. It is our center's protocol to perform universal cervical screening to the patients during the fetal anomaly screening, or an opportunistic cervical screening to the women who first presented in the outpatient clinics for other reasons after the mid-trimester

anatomic screening period. Singleton pregnancies who had been drawn blood sample within the two weeks of cervical length assessment were recruited and included in the study. Those with multiple pregnancies, Müllerian anomalies, and cervical operations were excluded. Symptomatic cervico-vaginal/uterine infection at the time of assessment and blood sampling, any symptoms, examination, or laboratory findings suggesting any other infections at the time of assessment, premature rupture of membranes (PPROM) before assessment and known systemic inflammatory diseases were also the reasons for exclusion. Demographic data and clinical information were all obtained from the clinical records and the patients with lack of anamnesis and clinical examination details were not included in the study to avoid any active infections which might have impacted on the cervical length. The patients were allocated into two groups as 'short cervix group' (those with a cervical length \leq 25 mms) and 'normal cervical length' (those with cervical length $>$ 25 mm). Maternal age, gestational weeks at the time of assessment, gravidity, parity, number of previous spontaneous PTB or second trimester abortions, body mass index (BMI), white blood cell count, neutrophil/lymphocyte ratio, gestational age (GA) at birth and neonatal birth weight (NBW) were compared between the two groups.

The normality of the data was confirmed using the Shapiro-Wilk test. The significance of between-group differences was evaluated using the independent-samples t-test. P value which one was below $<$ 0.05 considered significant. Statistical analyses were conducted with SPSS software (ver. 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTS

A total of 94 patients were allocated to normal cervical length group and 115 patients were allocated to short cervix group. Mean maternal age was 29.7 (\pm 5.4) and 30.7 (\pm 5.25), respectively. Number of parities did not differ between the groups. Short cervix group had significantly higher BMI (28.7 \pm 4.92 vs 26.8 \pm 4.59); higher gravidity and higher rates of spontaneous PTB history (Table 1).

Table 1: Demographic features of the study and control groups

	Normal cervical length (G1) N=94	Short cervix (G2) N=115	p
Age	29.7 (\pm 5.4)	30.7 (\pm 5.25)	0.15
BMI	26.8 (\pm 4.59)	28.7 (\pm 4.92)	$<$ 0.01
Gravidity	2.43 (\pm 1.25)	3.06 (\pm 1.80)	$<$ 0.01
Parity	1.17 (\pm 0.94)	0.97 (\pm 1.08)	0.31
Previous PTB number	0.27 (\pm 0.55)	0.90 (\pm 0.87)	$<$ 0.01

BMI: body mass index, PTB: pretrem birth, p: significance value

There was no significant difference between the groups regarding the gestational weeks at which cervical length assessment and blood count performed (Table 2).

Table 2: Transvaginal cervical examination and pregnancy outcomes

	Normal cervical length N=94	Short cervix N=115	p
GA at TVUSG	24.4 (± 4.2)	23.0 (± 4.5)	0.02
Cervical length on TVUSG	35.5 (± 5.1)	13.1 (± 7.1)	<0.01
GA at birth	38.2 (± 3.1)	33.7 (± 5.2)	<0.01
BW	3410 (± 760)	2374.1 (± 1027.5)	<0.01

GA: gestational age, TVUSG: transvaginal ultrasonography, BW: birth weight

Not surprisingly, the gestational age at birth and neonatal birth weight were significantly lower in the short cervix group. When the inflammation markers in blood count were evaluated, neutrophil and lymphocyte count did not differ between the groups, however, total white blood cell count and neutrophil/lymphocyte ratio were significantly higher in the short cervix group (4.72 ± 2.46) vs $3.93 (\pm 1.19)$, $p < 0.01$, 95% CI) (Table 3).

Table 3: Comparison of white blood cell count and neutrophil/lymphocyte ratio between the patients with short cervix and normal cervical length

	Normal cervical length N=94	Short cervix N=115	p
WBC	10.47 (± 2.24)	11.67 (± 2.50)	<0.01
Neutrophyl	7.71 (± 2.00)	9.37 (± 2.35)	<0.25
Lymphocyte	1.98 (± 0.43)	2.22 (± 0.72)	<0.25
NLR	3.93 (± 1.19)	4.72 (± 2.46)	<0.01

WBC: white blood cell count, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio.

DISCUSSION

Leading maternal-fetal health organizations have been dealing for improving the prevention strategies against PTB for many years. These strategies include reducing the number of high-order pregnancies as a result of artificial reproductive techniques, recommendations about optimal elective delivery timing for high-risk pregnancies, progesterone therapies for high-risk women. However, spontaneous preterm delivery is still a huge burden on health care. Cervical length measurement is shown to be a good predictor of those who have higher risk for spontaneous preterm delivery (8). Transvaginal ultrasound is a superior method for optimal measurement of cervical length comparing with transabdominal and translabial route (9) and has been recommended over a decade by guidelines (3). As it is reported that the sensitivity and positive predictive value of transvaginal cervical length measurement for predicting PTB is lower for those who don't have a prior PTB history, and due to the conflicting results of the studies about cost-effectiveness of universal screening with TVUSG in low-risk group, ACOG and SMFM recommends visualization of cervix during the fetal anatomic assessment at 18-23 weeks, but not strictly recommends universal screening in low-risk group (10). However, this group constructs the largest population of

spontaneous PTB. Moreover, the acceptance of TVUSG among the low-risk patients is questionable as most women find the process uncomfortable (11,12).

Beyond the efforts to identify the high-risk pregnant for spontaneous PTB, the underlying etiology still remains indefinite. There are various complex hypotheses for the etiology of spontaneous preterm labor, including genetic predisposition, hormonal and environmental factors, trauma, tissue mechanics, immune factors, and microbial factors (13). One of the most prominent and well-proved mechanism is intraamniotic infection. Intraamniotic infection is present in 50% of the women with cervical insufficiency (14). Besides the microbial or infectious inflammation of amniotic cavity, there are several theories about the maternal and fetal immune mechanisms leading to preterm birth. These mechanisms trigger both maternal systemic inflammatory response and inflammation in maternal-fetal interface, leading to the onset of preterm labor (5). Neutrophils are shown to be the first to respond to the amniotic infection by phagocytosis, release of immune mediators and antimicrobial products (4,5). Neutrophil/lymphocyte ratio is an emerging marker of the relationship between various diseases and human immune system (15). It is also reported to be a sensitive marker combined with the cervical length for identifying the women at risk of spontaneous preterm delivery (16). In this study, the exclusion of the women with active cervico-vaginal infection or chorioamnionitis clinic and the ones with positive cervico-vaginal culture supported the suggestion that non-microbial sterile inflammation has an important role in cervical insufficiency, NLR is capable to detect those who do not have obvious infection, and it worths to be screened in all midtrimester cases.

The most accurate test to diagnose intraamniotic infection is microbial culture, IL-6, white blood cell count and gram stain of the amniotic fluid (17). However, as these tests require invasive procedure, they cannot be an option as a routine method. Therefore, it can be beneficial to use a noninvasive, cheap, widespread, and simple marker of intraamniotic inflammation. This study showed that midtrimester maternal blood NLR is significantly higher in the pregnant women with short cervix compared to the ones without short cervix. It did not reach to any conclusion about the specificity of NLR. It is reasonable to assume that it cannot be a specific marker. However, as the recommendations in favor of universal cervical length screening consolidate, and patients are not that volunteer for TVUSG, it is important to at least identify the ones who should not refrain to have TVUSG assessment as the gold standard examination.

Author Contributions: Working Concept/Design: LU, Data Collection: LU, Data Analysis / Interpretation: LU, Text Draft: LU, Critical Review of Content: LU, Final Approval and Responsibility: LU, Material and technical support: LU, Supervision: LU

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Suhag A, Berghella V. Short Cervical Length Dilemma. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015 Jun;42(2):241–54.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet.* 2012 Jun;379(9832):2162–72.
3. McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):B2–7.
4. Gomez-Lopez N, Galaz J, Miller D, Farias-Jofre M, Liu Z, Arenas-Hernandez M, et al. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal–fetal homeostasis. *Reproduction.* 2022 Aug 1;164(2):R11–45.
5. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Joo JK, Park JW. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2016 Feb 28;132(2):165–69.
6. Kim MA, Lee BS, Park YW, Seo K. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour. *Eur J Clin Invest.* 2011 Jul;41(7):773–80.
7. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Sep;163(3):859–67.
8. Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2012 Sep 16;25(9):1682–89.
9. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The Length of the Cervix and the Risk of Spontaneous Premature Delivery. *New England Journal of Medicine.* 1996 Feb 29;334(9):567–73.
10. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology.* 2021 Aug;138(2):e65–90.
11. Pedretti MK, Dickinson JE, Doherty DA. The perceptions of pregnant women about cervical length screening for preterm birth prevention. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2021 Oct 19;61(5):735–41.
12. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella (2012). Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *American journal of obstetrics and gynecology,* 206(5), 376–386. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.03.010>
13. Vink J, Myers K. Cervical alterations in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:88–102.
14. Romero R, Miranda J, Chaemsaihong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2015 Aug 13;28(12):1394–409.
15. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 26;23(7):3636.
16. Kim MA, Lee BS, Park YW, Seo K. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour. *Eur J Clin Invest.* 2011 Jul;41(7):773–80.
17. Gomez R, Romero R, Galasso M, Behnke E, Insunza A, Cotton DB. The value of amniotic fluid interleukin-6, white blood cell count, and gram stain in the diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity in patients at term. *Am J Reprod Immunol.* 1994 Oct;32(3):200–10.

Egzersiz ilişkili rabdomiyoliz: Olgu sunumu

Exercise-associated rhabdomyolysis: A case report

Abuzer Özkan¹, Burak Demirci¹, Abuzer Coşkun¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İletişim: Abuzer Özkan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: ebuzerozkan@gmail.com

ORCID ID: AÖ 0000-0003-4284-0086

BD 0000-0001-6658-7260

AC 0000-0003-4824-7021

Gönderim Tarihi: 05 Ocak 2023, Kabul Tarihi: 07 Haziran 2023

ÖZET

Rabdomiyoliz, iskelet kası yaralanması sonucu hücre içeriğinin dolaşıma girmesi ile karakterize klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Miyogloblin ve miyosit hücre zarı hasarına sekonder dolaşıma salınan elektrolitler komplikasyonların gelişmesinden sorumludur. En yaygın semptom üçlüsü kas ağrısı, çay rengi idrar ve azalmış idrar miktarıdır. Biz bu olgu sunumunda egzersiz ilişkili rabdomiyoliz olgusunu güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Akut böbrek hasarı, olgu sunumu, rabdomiyoliz

SUMMARY

Rhabdomyolysis is a clinical and biochemical syndrome characterized by circulating cell contents due to skeletal muscle injury. Electrolytes released into the circulation secondary to muscle injury, myoglobin and myocyte cell membrane damage caused by various etiological factors are responsible for the development of complications. The triad of symptoms is muscle pain, tea-colored urine, and decreased urine output. In this case report, we aimed to present a case of exercise-related rhabdomyolysis in the light of current literature.

Keywords: Acute kidney injury, case report, rhabdomyolysis

GİRİŞ

Rabdomiyoliz, iskelet kası yaralanması sonucu hücre içeriğinin dolaşıma girmesi ile karakterize klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Kas hasarının önemli göstergeleri miyogloblin, kreatin kinaz ve laktat dehidrojenazdır. Hastalığın şiddeti, kas enzimlerindeki asemptomatik artıştan hayatı tehdit eden elektrolit bozukluklarına ve böbrek yetmezliğine kadar değişebilir. Miyogloblin ve miyosit hücre zarı hasarına sekonder dolaşıma salınan elektrolitler komplikasyonların gelişmesinden sorumludur. Özellikle renal tübüllerde miyogloblin birikimine hipovolemi ve renal vazokonstriksiyon eşlik ettiğinde akut böbrek yetmezliği görülebilir (1). Biz bu olgu sunumunda egzersiz ilişkili rabdomiyoliz olgusunu güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

OLGU

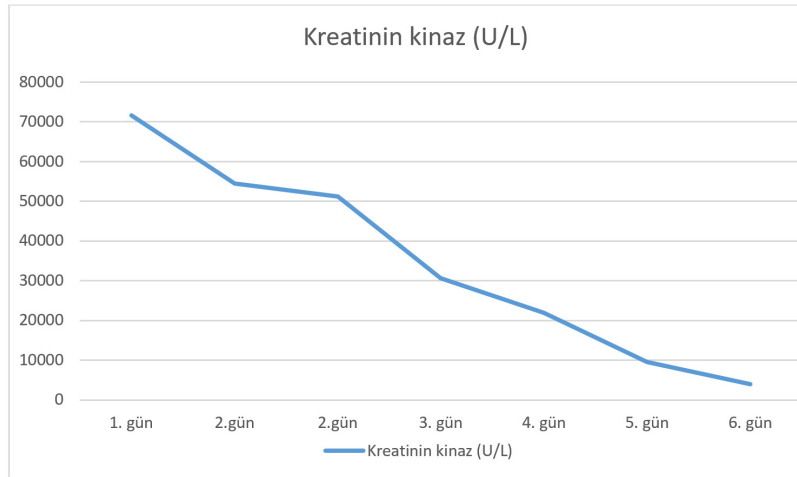
Otuz yaşında erkek hasta, tıbbi özgeçmişinde hastalık veya ilaç kullanma öyküsü yoktu, halsizlik, uyluk ve uyluk ağrısı şikâyetleri ile acil servise başvurdu. Alınan anamneze göre; iki gün önce spor salonuna gittiği ve antrenör olmadan ağır egzersiz yaptığı öğrenildi. Antrenman sonrasında şikâyeti

yokken ertesi gün tüm vücutta olmakla beraber özellikle baldırlarında gittikçe artan kas ağrıları olduğu öğrenildi. Hasta sorgulandığında egzersizden bir gün sonra idrar çıkışının azalmasıyla birlikte idrarda kahverengimsi bir renk değişikliği fark ettiğini ifade etti. Hasta ayrıca iki taraflı uyluk ve baldır ağrısı şikâyeti olduğunu ve dizlerinin üzerine eğilemediğini ifade etti. Ateş, titreme, mide bulantısı, kusma, yanma hissi ve karın veya yan ağrısı olmadığını uyuşturucu madde ve takviye gıda kullanmadığını beyan etti.

Acil servise başvurduğunda hasta koopere ve oryante idi. Fizik muayenede baldır hassasiyeti mevcuttu; genel muayenenin geri kalanında özellik yoktu. Vital bulgular şu şekildeydi; kan basıncı:123/82 mm/Hg, sıcaklık:37°C, nabız:84 /dakika, SpO2: %99. Yatak başı venöz/arteriyel doppler ultrason derin ven trombozu açısından normal sınırlardaydı. Hastanın başvurusundaki laboratuvar sonuçları tablo 1’de özetlenmiştir. Hasta rabdomiyoliz ön tanısı ile hastanemize yatarak tedavi altına alındı. Günlük 5000 cc intravenöz hidrasyon tedavisi altında kreatinin kinaz seyri şekil 1’de gösterilmiştir. Kreatinin kinaz değerleri gerileyen diyaliz ihtiyacı olmayan hasta yedi günlük hastane yatışı ardından komplikasyon gelişmeksizin taburcu edildi.

Tablo 1. Hastanın başvurusunda laboratuvar parametreleri

Laboratuvar Parametreleri	Ölçülen değer	Referans aralığı
Hemoglobin, g/dl	14,4	13,0 -16,0
Beyaz Hücre Sayısı, 10 ⁹ /L	13,26	4,0 - 10,0
Trombosit Sayısı, 10 ⁹ /L	288	150 - 400
Kreatinin, mg/dl	0,91	0,72 - 1,25
Kreatinin Fosfokinaz, U/L	71566	30 - 200
Kan Üre Azotu, mg/dl	34,24	19 - 44
Laktat Dehidrojenaz U/L	783	125 - 220
Sodyum, mEq/L	138	136 - 149
Potasyum, mEq/L	4,5	3,8 - 5,2
Klorür, mEq/L	101	98 - 107
Bikarbonat, mmol/L	26,8	25 -29
Kalsiyum, mg/dl	9,01	8,6 - 10,2
Fosfor, mg/dL	6,94	2,5 - 4,5



Şekil 1. Hastanın hastane yatışı sırasında kreatinin kinaz değerlerindeki değişim

TARTIŞMA

Rabdomiyoliz kas harabiyeti ile seyreden ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilen bir sendromdur. Rabdomiyoliz ilk olarak Fleisher tarafından 1881 yılında uzun bir yürüyüşün ardından askerlerde hemoglobinürinin görülmesi üzerine tanımlanmıştır. Patogenezi ise kas yaralanması ve akut tübüler nekrozu takiben dolaşıma giren miyoglobinin ile ilişkili olduğu 1941 yılında Bywaters ve Beall tarafından otaya konulmuştur (2).

Kas hücrelerindeki iyon kanalları ve pompalar, kas hücresi içinde kalsiyum (Ca²⁺) ve sodyum (Na⁺) iyonlarını düşük konsantrasyonlarda ve potasyum (K⁺) iyonunu ise yüksek konsantrasyonda tutar. Kas hücresinin doğrudan yaralanması veya hücre içi enerji üretmemesi rabdomiyolizi indükler. Enerji üretimi gerçekleştirilemediğinde ATP bağımlı iyon pompaları yani Na/K ATPaz ve Ca²⁺ ATPaz işlevlerini yerine getiremez (3). Artan hücre içi kalsiyum seviyeleri, kalsiyuma bağımlı proteazların ve fosfolipazların aktivasyonunu artırır ve ardından apoptozu indükler. Apoptozun başlamasıyla birlikte miyofibriller, hücre iskeleti proteinleri ve zar proteinleri bozulur. Aldolaz, miyoglobinin, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz, aspartat transaminaz gibi hücre içi proteinler ve potasyum, fosfat ve ürat gibi hücre içi metabolitler sistemik dolaşıma girerek rabdomiyolize neden olur (4).

Egzersiz neden olduğu rabdomiyolizin mekanizması ise uzun süreli ağır egzersizler sırasında kas dokunun aşırı oksijen tüketmesi ve glikolizin anaerobik yolağa kayması nedeniyle ATP azalması veya tükenmesi sebebi ile olduğu öne sürülmüştür. Düşük ATP seviyeleri, kalsiyum kanallarının kapanmasına ve hücre içi yapıları parçalayarak hücre ölümüne yol açan proteaz ve fosfolipaz A2'i aktive ederek hücre içi kalsiyum düzeylerinin artmasına yol açar. Bu durum apoptoz ve toksik yıkım ürünlerinin dolaşıma salınması ile sonuçlanır. Egzersize bağlı rabdomiyoliz olan hastalarda akut böbrek yetmezliği insidansı %10-30 civarındadır (5). Akut böbrek yetmezliğinin nedeni öncelikle, kasın hücre içi içeriğinin, çoğunlukla glomerüler bazal membrandan süzülen ve tübüllerde biriken miyoglobinin salınımıdır. Ayrıca diğer bir mekanizma da hipovolemidir, bu durum renal azotemiye yol açan renin-angiotensin-aldosteron sistemini daha da aktive ederek renal vazokonstriksiyona neden olma eğilimini artırır (1).

Ağır egzersiz genellikle 1-2 gün sonra görülen akut böbrek hasarına neden olan rabdomiyolizi indükler. En yaygın semptom üçlüsü kas ağrısı, çay rengi idrar ve azalmış idrar miktarıdır. Hastaların çoğunda, yakın zamanda spor salonuna katılma ve bir eğitmen olmadan yoğun ağırlık kaldırma egzersizlerine başlama öyküsü mevcuttur. Yukarıda belirtilen semptomlar ve öykü varlığında rabdomiyoliz ön tanılar içinde bulunmalıdır. Serum kreatinin kinaz seviyelerinin, normal üst sınırların beş katı üzerinde olması, egzersize bağlı rabdomiyoliz teşhisi için yeterli bir bulgudur (3,5). Serum kreatinin kinaz,

miyoglobine göre yavaş yıkılması ve daha uzun yarı ömrü nedeniyle, kas hasarının yoğunluğunu görmek için serum miyoglobine göre daha güvenilir bir biyomarkerdir. Tedavi genellikle yeterli idrar çıkışını sağlamak için intravenöz hidrasyon ile başlar, bununla birlikte hastaların çoğu diyalizden fayda görür. Egzersiz ilişkili rabdomiyoliz sıklıkla benign seyirlidir ancak bazı hastalarda diyaliz ihtiyacı olan akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (1,3,5).

SONUÇ

Antrenör eşliği olmaksızın yapılan amatör sporlar aşırı kas yıkımına ve rabdomiyolize neden olabilir. Aynı zamanda bu tarz hastalara spor veya ağır egzersiz esnasında bireysel önlem almaları önerilmelidir. Bu önlemler sık sık dinlenme, soğuk uygulama ve bandajlamayı içermelidir. Klinisyenler acil serviste egzersiz sonrası kas ağrısı ile başvuran hastalarda dikkatli olmalı rabdomiyoliz üçlüsünü özellikle sorgulamalıdır.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: AO, BD, AC, Veri Toplama: AO, BD, AC, Veri Analizi /Yorumlama: AO, BD, AC, Yazı Taslağı: AO, BD, AC, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: AO, BD, AC, Son Onay ve Sorumluluk: AO, BD, AC, Malzeme ve teknik destek: AO, BD, AC, Süpervizyon: AO, BD, AC

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ozdemir S, Ocal O, Aksel G. Evaluation of rhabdomyolysis patients who opted for emergency services. North Clin Istanbul. 2017;4(3):257-261.
2. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. Crit Care. 2014;18(3):224.
3. Nath KA, Singh RD, Croatt AJ, Adams CM. Heme Proteins and Kidney Injury: Beyond Rhabdomyolysis. Kidney360. 2022;3(11):1969-1979.
4. Bawor M, Sairam S, Rozewicz R, Viegas S, Comminos AN, Abbara A. Rhabdomyolysis after COVID-19 Infection: A Case Report and Review of the Literature. Viruses. 2022;14(10):2255.
5. Tibana RA, Sousa NMF, Cunha GV, Prestes J, Navalta JW, Voltarelli FA. Exertional Rhabdomyolysis after an Extreme Conditioning Competition: A Case Report. Sports (Basel). 2018;6(2):40.

Non-Steroid Anti-İnflamatuvar ilaç kullanımına bağlı multiorgan yetmezliği: Olgu sunumu

Multiorgan failure due to Non-Steroidal Anti-Inflammatory drug use: A case report

Mehmet Selim Mamiş¹, Ahmet Uyanıkoğlu²

¹Pervari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanı, Siirt, Türkiye
²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

İletişim: Mehmet Selim Mamiş

Pervari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanı, Siirt, Türkiye
e-mail: dr.mehmetselim@outlook.com

Gönderim Tarihi: 06 Nisan 2023, **Kabul Tarihi:** 09 Ağustos 2023

ORCID ID: MSM 0000-0003-0245-3321
AU 0000-0003-4881-5244

ÖZET

Bu olgu sunumunda acil servise bilinç bulanıklığı ile başvuran, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımına bağlı multiorgan yetmezliği gelişen hastayı sunmayı amaçladık. Acil servise 32 yaşında erkek hasta uykuya meyil ve bilinç bulanıklığı şikâyeti ile getirildi. Bilinen kronik herhangi bir hastalığının olmadığı, alkol kullanım ve madde bağımlılığı hikayesinin olmadığı söylendi. Hasta yakınlarından alınan anamnezde son 1 yıldır diş ağrıları için düzensiz ve kontrolsüz şekilde naproksen + kodein (550 mg / 30 mg) içeren tablet ilaç kullandığı öğrenildi. Genelde günde 1-4 tablet arasında kullanmak üzere, en son acil servisimize başvurduğu gün 3 tablet kullandığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, uykuya meyilli ve letarjik, konuşma bozukluğu, terleme, pupillerinde bilateral miyozis saptandı. Oda havasında oksijen saturasyonu (SaO₂) 89'lara kadar düşüp nazal oksijen desteği ile SaO₂ >96 olması dışındaki vitalleri stabildi. Bakılan laboratuvar sonuçlarında 10 katı geçen transaminaz yüksekliği ve protrombin zamanında uzama saptanan hasta, akut karaciğer yetmezliği ön tanısı ile hastanenin yoğun bakım ünitesinde tedavi ve takibine devam edildi. Acil servise bilinç bulanıklığı ile hastaneye başvuran, herhangi bir komorbid hastalığı olmayan ve özellikle genç hastalarda ilaç kullanımının sorgulanması unutulmamalıdır. Karaciğer yetmezliği tespit edilen bu hastalarda, nakil yapılabilecek durumların gözden kaçmaması gerekir. Transplantasyon endikasyonu olması durumunda, organ nakillerinin yapıldığı merkezlerde tedavi ve takipleri yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Acil servis, tiamin eksikliği, Wernicke ensefalopatisi

SUMMARY

In this case report, we aimed to present a patient who presented to the emergency department with confusion and developed multiorgan failure due to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A 32-year-old male patient was brought to the emergency department with complaints of drowsiness and confusion. It was said that he did not have any known chronic disease and had no history of alcohol use or substance abuse. In the anamnesis taken from the relatives of the patient, it was learned that he had been using tablets containing naproxen + codeine (550 mg / 30 mg) irregularly and uncontrollably for the last 1 year for toothache. It was learned that he used 3 tablets on the last day he applied to our emergency service, generally between 1-4 tablets per day. On physical examination, her general condition was moderate, she was conscious, sleepy and lethargic, speech disorder, sweating, and bilateral miosis in her pupils were found. Her vitals were stable, except that the oxygen saturation (SaO₂) in room air decreased to 89 and SaO₂ was > 96 with nasal oxygen support. In the laboratory results, the transaminase elevation exceeding 10 times and prothrombin time prolongation were detected. The patient was treated and followed up in the intensive care unit of the hospital with a preliminary diagnosis of acute liver failure. The patient was treated and followed up in the intensive care unit of the hospital with a preliminary diagnosis of acute liver failure. It should not be forgotten that the use of drugs should be questioned in patients who apply to the emergency department with clouding of consciousness, do not have any comorbid diseases, and especially in young patients. In these patients with hepatic insufficiency, the situations in which transplantation can be performed should not be overlooked. In case of transplantation indication, treatment and follow-up should be done in centers where organ transplantation is performed.

Keywords: Naproxen and codeine, hepatotoxicity, multiorgan failure, liver transplantation

GİRİŞ

Toksik hepatit, hafif biyokimyasal değişikliklerden akut karaciğer yetmezliğine (KY) varan geniş bir klinik spektruma sahiptir. Ülkemizde hepatotoksisiteye en sık neden olan ilaçlar sırasıyla antibiyotikler ve non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaçlardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre NSAİİ kullanımına bağlı hepatotoksisite gelişimi 1-10/100.000 oranında saptanmıştır (1,2). Dünya genelinde Akut KY 'nin en yaygın nedenlerini viral hepatitler ve ilaç toksisitesi oluşturur. Akut KY'nin etyolojisinin belirlenmesi, morbidite ve mortalite üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahip olduğundan büyük bir önem taşır (3-5).

OLGU

Bilinç bulanıklığı ve uykuya meyilli şekilde acil servise getirilen 32 yaşında erkek hasta, son 1 ayda yoğun olmak üzere, 1 yıldır aralıklara dış ağrıları için kodein içeren naproksen tablet ilaç kullandığı öğrenildi. Fizik muayenede genel durumu orta, bilinci açık, şuuru yerinde ve letarjik, konuşma bozukluğu, terleme, pupillerinde bilateral miyozis saptandı. Ateş:37.2 nabız: 95 dakika/ritmik, tansiyon arteryel (TA):138/76 mmHg ve oksijensiz saturasyonu (SaO2): 88'lere kadar düşen hastanın nazal oksijen desteği ile SaO2 >96 idi. Bilinen herhangi bir KC hastalığı, böbrek hastalığı, alkol kullanım öyküsü ve madde bağımlılığı hikayesi yoktu. Laboratuvarında 10 katı geçen transaminaz yüksekliği ve protrombin zamanında uzama saptanan hasta, akut KY ön tanısı ile hospitalize edildi. Takiplerinde genel durumunda bozulma ve ensefalopati tablosunda derinleşme olması üzerine yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takibine devam edildi. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar değerleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tetkiklerinde bağımlılık yapıcı maddeler açısından idrarda bağımlılık yapıcı maddeler tetkik ediliyor. Hastaneye yatışının 5.günde Opiyat >9000 şeklinde raporlanmış.

Hastaya olası KC nakli için, Organ Nakli bölümü ile görüşüldü. KC verici donör için, hazırlıklarının yapılması gerektiği yakınlarına anlatıldı. KC verici donör için, adaylar tetkik edildi. Hastanın oral beslenmesi stoplandı. N-asetilsistein 3600 mg/gün intravenöz (İV) verildi (12 ampul/gün). Hasta %0.9 NaCl içerisinde N-asetilsistein ile seftriakson 1x2 gram (İV), %5 Dekstroz mayisi içinde L-Ornitin-L-Aspartat olmak üzere, toplamda yaklaşık 200 ml/saat infüzyon şeklinde başlandı. Vücut ağırlığı 80 kg olan hastaya, 1mg/kg/gün dozunda prednol 80 mg (İV) başlandı. Üre, kreatin değerleri yükselen ve eGFR'si 17 hesaplanan hastaya sağ subklavian hemodiyaliz (HD) kateteri açıldı.

Tedavisinin 3.gününde akciğer (AC) seslerinde dinlemekle ral duyulan hastanın, nazal oksijen ile SaO2: 85-86'larda olması nedeniyle, çekilen PA-AC grafisinde akut pulmoner ödem bulguları ve pnömonik infiltrate alanları görülen hastaya seftriakson 4 günden sonra stoplanıp, eGFR düzeyine göre uygun dozda piperasilin+tazobaktam 2x2.25 gr şeklinde başlandı. Hastanın abdomen ultrasonografisinde (USG), perihepatik, perikolesistik, perisplenik ve barsak ansları arasında 7 cm derinliğe ulaşan efüzyon izlendi. Çekilen PA-AC grafisinde akut akciğer ödemi görünümü olan ve SaO2: oda havasında 84 'lere kadar düşen hastaya aralıklı BİPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) tedavisi başlandı. Hasta 4.günden itibaren kreatin <5 mg/dL oluncaya kadar günlük HD seansına alındı. 7 gün boyunca günlük HD yapılan hastadan, toplam 18.700 ml ultrafiltrat (UF) ile sıvı çekildi. Yatışının 20.gününde klinik ve labortauvar parametreleri düzelen hasta servise alındı, daha sonra şifa ile taburcu edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaneye başvuru sırasındaki biyokimya sonuçları

Biyokimyasal Belirteçler	Değerler
Glukoz	159 (70-110 mg/dL)
Bun (Üre)	81.3 (17-50 mg/dL)
Kreatin	3.9 (0.5-1.2 mg/dL)
GFR (eGFR)	19 (90-105 mL/dk)
AST	3474 (5-41) U/L)
ALT	3371 (5-40 U/L)
ALP	84 (10-70 U/L)
GGT	50 (5-45 U/L)
Total Bilirubin	0.4 (0.3-1.2 mg/dL)
Albumin	4.2 (3.5-5.0 Gr/dL)
Sodyum	134 (135-145 mmol/L)
Potasyum	5.1 (3.5-5.3 mmol/L)
CK (Kreatin Kinaz)	>7800 (30-170 U/L)
Kalsiyum	7.3 (8.5-10.5 mg/dL)
Fosfor	11.1 (2.5-4.5 mg/dL)
CRP	4.3 (0.5-3 mg/dL)
WBC	9.763 (4.5-10.5 10e3/uL)
HGB	14.4 (13-16 Gr/dL)
PLT	162.8 (150-450 10e3/uL)
PTZ (İNR)	1.58 (0.7-1.2)

Tablo 2. Takiplerde hastanın laboratuvar sonuçları

	Glukoz mg/dl	Bun (ÜRE) mg/dl	Cre mg/dl	GFR	AST U/L	ALT U/L	GGT U/L	T.Bil	Alb.	Na+ mmol/L	K+ mmol/L	CK U/L	Ca++ mg/dl	PO4 mg/dl	CRP mg/dl	PLT 10e3/uL	PTZ (INR)
1.	104	92	4.3	17	3474	3371	N	N	4.2	133	5.2	7800	6.9	8.9	6.9	162	1.58
2.	147	117	5.2	14	3755	3378	N	N	4.0	131	5.9	-	6.6	8.7	13.7	126	1.79
3.	136	181	8.2	8	2057	2633	N	N	3.7	130	5.3	7800	5.4	14.5	16.0	53	1.73
4.	144	201	8.8	7	724	1947	N	N	3.4	128	4.7	7800	7.4	13.3	11.7	48	1.47
5.	95	117	5.6	12	397	1640	N	N	3.3	132	3.6	7800	7.7	6.8	14.8	75	1.49
6.	99	160	7.4	9	226	904	N	N	3.3	131	4.2	7800	7.5	8.2	17.2	97	1.44
7.	114	160	7.1	9	152	703	N	N	2.8	134	4.3	1300	7.3	6.1	15.6	153	1.10
8.	122	203	6.5	10	91	467	N	N	2.9	132	5.2	1078	8.0	6.4	15.2	187	1.31
9.	104	192	5.7	12	54	307	N	N	2.7	134	5.3	464	7.3	7.1	6.3	177	1.17
10.	115	203	5.3	13	49	236	N	N	2.7	134	4.8	1002	7.3	6.7	3.5	151	1.08
11.	102	254	6.8	10	62	180	N	N	3.0	136	4.1	1391	8.0	4.9	2.3	223	1.12
12.	77	179	5.6	12	73	168	N	N	2.8	136	5.5	1591	7.3	6.3	1.8	209	1.06
13.	160	143	4.5	16	42	139	N	N	2.7	132	4.8	528	7.3	4.7	2.0	221	1.13
14.	131	145	5.1	14	52	144	N	N	3.0	133	5.4	416	8.3	4.8	1.4	247	1.73
15.	269	126	3.9	19	33	115	N	N	2.9	147	2.2	226	8.4	3.8	1.3	272	1.72
16.	90	94	3.5	22	27	98	N	N	3.3	135	3.8	113	8.1	4.1	1.1	287	2.26
17.	73	115	2.9	27	18	70	N	N	3.3	138	3.8	84	8.3	4.9	0.9	249	1.25
18.	146	96	2.2	38	22	22	N	N	4.3	141	4.5	73	8.1	5.3	0.7	251	0.98
19.	84	70	2.0	43	25	25	N	N	4.2	145	5.0	41	8.9	4.4	2.3	214	0.96
20.	94	68	1.6	56	38	38	N	N	3.7	138	4.8	30	9.4	5.4	7.9	150	1.04

TARTIŞMA

Toksik bir maddenin karaciğer hasarı yapabilme derecesini etkileyen faktörler arasında, genetik yapı, yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı, tedavi süresi ve doz, beraberinde alkol, uyuşturucu ve sigara kullanımı, beslenme düzeyi ve önceden var olan herhangi bir karaciğer hastalığının olup olmaması yer almaktadır (6,7).

Hepatotoksisitenin başlıca nedenleri arasında genellikle kullanılan ilaçlar, bitkisel paramedikal besinler ve çevresel kimyasal ajanlara maruziyet yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde hepatotoksisite, daha çok genç kadınlarda ilaç kullanımı sonrasında gelişmektedir; ancak genç erkeklerde narkotik ilaçlar veya narkotik ilaç içerikli kombine preparat kullanımı önemli bir yer tutar. Batı ülkelerinde ilaca bağlı zehirlenmelerde 1.sırayı parasetamol alırken, ülkemizde antitüberküloz ilaçlar ilk sıradadır (8). Bu ilaçlar terapötik amaçlı kullanılabilceği gibi, suistimal edilip intihar girişimlerinde de kullanılmaktadır. Asetaminofen (parasetamol), intihar amaçlı olarak da en çok kullanılan ilaçlardan biridir (9-12). Olgumuzda KC yetmezliğine yol açabilecek alkol kullanımı, viral hepatit hikayesi olmaması üzerine, mevcut kliniğinden yoğun NSAİİ kullanımının sorumlu olabileceği düşünüldü.

Hem NSAİİ ilaçlar hem de kodein benzeri ilaçlar, idiyosenkrazik reaksiyonlarla toksik hepatotoksisite yapabildiği düşünülmektedir. İdiyosenkrazik karaciğer hasarı, sık görülmeyen; ancak görüldüğünde etkileri çok şiddetli olan, normalde tolere edilebilen ilaçlara karşı hastaya özgü nedenlerden dolayı dozdan bağımsız hepatotoksite gelişmesidir (13). Toksik hepatitler akut hepatitlerin %10'unu ve fulminan hepatitlerin %10-20'sini oluştururken, siroz ve kronik hepatitlerin de %1'lik kısmını oluşturur (14,15).

Birçok ilacın tipine (hepatoselüler, kolestatik veya mikst) göre, birden fazla karaciğer hasarına sebep olabildiği bilinmektedir (16). Olağanüstü araştırmalar ve çabalara

rağmen hepatotoksisite için altın standart bir test henüz bulunamamıştır; ancak karaciğer hasar tipini sınıflandırmada oldukça kullanışlı ve yararlı "R değeri" kullanılır. R değeri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nce Tıp Bilimleri Uluslararası Organizasyon Komitesi tarafından ilaca bağlı akut karaciğer hasarı tiplerinin ayırımı için oluşturulmuştur (17,18). Hastada ölçülen ALT ve ALP değerleri kullanılarak, R değeri=[ALT/ALT(NÜS)] / [ALP/ALP(NÜS)] şeklinde hesaplanır. R değeri ≥ 5 ise hepatoselüler; R değeri ≤ 2 ise kolestatik; R değeri 2-5 ise mikst tipte karaciğer hasarının olduğu şeklinde yorumlanır (19-20). Olgumuzdaki laboratuvar sonuçlarında R değeri daha çok ≥ 5 olup, hepatoselüler tipte karaciğer hasarı olduğu düşünüldü.

Birçok laboratuvar testiyle opioidler kanda, idrarda, saç tellerinde ve tükürükte belirlenebilir. Kanda 3-12 saat, idrarda 1-3 gün, saçta 7-90 gün, tükürükte 3-24 saat saptanabilmektedir (21). Kodein (metilmorfin), karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi (temel olarak CYP2D6) vasıtasıyla yaklaşık %6 oranında morfin ve metabolitlerine (normorfin, morfin-3- glukronit ve morfin-6-glukronit) metabolize edilir (22-25). Kodein büyük oranda karaciğerde metabolize olduktan sonra norkodein, serbest ve konjuge morfin olarak idrarla atılır. Hastamıza bağımlılık yapıcı maddeler açısından idrar tetkiki yapıldı. Hastaneye yatışında yapılan kan tetkikleri sonuçlarında eGFR:17, AST: 3474 IU/L, ALT: 3371 IU/L, INR:1.58 ve total bilirubin normal iken, bakılan idrar örneğinden opiyat düzeyi>9000 şeklinde raporlanmış; ancak eGFR:43, AST: 25 IU/L, ALT: 25 IU/L, INR:0.96, total bilirubin normal olduğunda bakılan idrar örneğinden opiyat düzeyi 75 (negatif) şeklinde raporlanmış.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan yaşlılarda, morfin başta olmak üzere opiyatların yarılanma ömrü uzayabilmektedir (26). Olgumuzda görüldüğü gibi karaciğer ve böbrek yetmezliği varken idrarda bakılan opiyat düzeyi çok yüksek çıkmış; ancak özellikle karaciğer laboratuvar değerleri normalken bakılan farklı iki kontrol idrar tetkikinde opiyat negatif saptanmıştır.

Kodein, kronik kullanıcılarda diğer opiatlar gibi fiziksel bağımlılık yapmaktadır. Bu nedenle bağımlının kodeinden yoksun kalması durumunda burun akıntısı, göz yaşarması, esneme, kaşınma, terleme, uykusuzluk, halsizlik, kasılma, titreme, bulantı, kusma, mide krampları, ishal ve ağrı duyumsamada artış gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir (27). Hastamız hospitalize edildikten taburcu olana kadar ki takiplerinde, yoksunluk belirtileri görülmedi.

SONUÇ

İdiyosenkrazik reaksiyonlarla hepatotoksik etki gösterebilen maddeler içeren kombine ilaç preparatları kullanılırken, kullanılan miktardan bağımsız olarak tek seferlik tek bir tablet kullanımında bile akut karaciğer yetmezliği yapabileceği unutulmamalıdır. Kullanılan ilaca ve kişinin kullandığı ilacın hasasiyetine bağlı olarak, olgumuzda olduğu gibi kimi toksik hepatitler çok ciddi seyredebilir ve multiorgan yetmezliği gelişebilir. Toksik hepatit düşünülen hastalarda hepatik ensefalopati ve / veya protrombin zamanı (İNR) yüksekliği saptanması durumunda karaciğer transplantasyonu yapılan bir merkeze sevki yapılmalı ve bu hastalar YBÜ'de multidisipliner bir yaklaşımla yakından takip edilmelidir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: MSM, AU, Veri Toplama: MSM, AU, Veri Analizi /Yorumlama: MSM, AU, Yazı Taslağı: MSM, AU, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: MSM, AU, Son Onay ve Sorumluluk: MSM, AU, Malzeme ve teknik destek: MSM, AU, Süpervizyon: MSM, AU

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR:

1. Teoh NC, Chitturi S, Farrel GC. Liver disease caused by drugs. Feldman N, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease:Pathophysiology/ Diagnosis/Management. 9th edition, SaundersElsevier, 2010,1413-1446.
2. Dilman R, Bektas M, Cinar K, et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: A single center experience. J Clin Gastroenterol.2010;44:128-132.
3. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği. Elektronik adres: easloffice@easloffice.eu, Klinik uygulama kılavuzları paneli, Wendon, J, et al. Akut (fulminan) karaciğer yetmezliğinin tedavisine ilişkin EASL Klinik Pratik Kılavuzları. J Hepatol.2017;66:1047.
4. Lee WM. Akut karaciğer yetmezliğinin etiyolojileri. Semin Liver Dis.2008;28:142.
5. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J.Akut karaciğer yetmezliği. Lancet.2010;376: 190.
6. Lanagran ML, Robles M, Lucena MI, et al. Hepatotoxicity in 2011-advancing resolutely. Rev Esp Enferm Dig 2011;103:472-9.
7. Maddukuri VC, Bonkovsky HL. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity.Clinical Liver Disease 2014;4:1-3.

8. Kayaalp C, Ersan V, Yılmaz S. Acute liver failure in Turkey: A systematic review. Turk J Gastroenterol 2014;25:35-40
9. Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. In: MacSween RNM, Burt A, Portman B eds. Pathology of the liver. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002;14:622-709.
10. Broulac-Sage P, Balabaud C. Toxic and drug induced disorders of the liver. In Odze R, Goldblum J, Crawford J eds. Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract and Pancreas. Philadelphia: Saunders; 2004;833-61.
11. Lee R. Diagnostic liver pathology. First ed. St Louis: Mosby;1994;342-78.
12. Fontana RJ. Acute liver failure due to drugs. Semin Liver Dis.2008;28:175-87.
13. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. Nat Rev Drug Discov 2005;4:489-499
14. Arıcı S. Toksik Hepatit. Pamukkale Tıp Dergisi. 2008;1:113-9.
15. Goodman Z, Ihsak K. Medical diseases of the liver. In Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th ed. Elsevier: Churchill Livingstone; 2006; 1475-1500.
16. Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349:1974-6.
17. Hong H, Tong W. Emerging efforts for discovering new biomarkers of liver disease and hepatotoxicity. Biomark Med 2014;8:143-6.
18. Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspects of drug-induced. Gastroenterol Clin North Am 1995;24:739-57.
19. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. Curr Opin Gastroenterol.2008;24:287-97.
20. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014;109:950-66.
21. Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalapalli S, Cox J, Drexler K. Illicit opioid intoxication: diagnosis and treatment. Subst Abuse. 2011;5:17-25.
22. Randall CB. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 7th Edition. Biomedical Publication, Foster City, California, 2004.
23. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 10th Edition. The McGraw-Hill Companies, New York, 2007.
24. Martindale: The Complet Drug Referance. The Pharmaceutical Press, London, 2007.
25. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and responce. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996;23:983-5.
26. Judith Tintinalli JS, O. John Ma, David Cline, Rita Cydulka, Garth Meckle (ed): Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide 7 th edition. 2011.
27. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 10th Edition. The McGraw-Hill Companies, New York, 2007.

Yeni yumurta-tavuk paradoksu: Sirkadiyen ritim ya da yaşam stili mi? Son hücre düzenleyici hangisidir?

The new egg-chicken paradox: Circadian rhythm or lifestyle? Which is the last cell editor?

Müzeyyen İzmirlil¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

İletişim: Müzeyyen İzmirlil

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

e-mail: muzeyyenizmirlil@gmail.com

Gönderim Tarihi: 05 Ekim 2022, **Kabul Tarihi:** 22 Haziran 2023

ORCID ID: Mi 0000-0002-8545-863X

ÖZET

Bedenimizde, yaklaşık 24 saatlik, otonom bir mekanizma tarafından düzenlenen, zamana bağlı döngüsel çalışan bir sistem vardır ve bu sistem sirkadiyen saat ya da sirkadiyen ritim olarak adlandırılır. Bu ritim uyku-uyanıklık, vücut ısısı, hormonların salgılanması, lokomotor aktivite ve iştah gibi çeşitli fizyolojik işlevlerin günlük rutinler halinde devam etmesini sağlar. Diğer taraftan, yapılan son çalışmalar yenilen yemeğin kalitesinin, içeriğinin (protein, karbonhidrat ya da yağ ağırlıklı olabileceği gibi, vitamin, mineral ve gıda katkı maddeleri gibi), zamanlamasının (öğün aralıkları, aydınlık ve karanlık süreçlerde yemek yeme), günlük yaşamımızdaki egzersiz ve uyku kalitesinin sirkadiyen metabolizmayı belirgin şekilde değiştirdiğini rapor etmiştir. Bireyin beslenme alışkanlıkları, enerji metabolizması, sirkadiyen saat, bedenin ritmi bir arada değerlendirildiğinde ortaya karışık bir metabolik yolak ağı çıkıyor. Bu yüzden, bu derlemede yaşam stili ve özellikle diyet kompozisyonu, uyku ve egzersiz açısından bakıldığında, sirkadiyen saatin ve bedenin ritminin, moleküler hücresel süreçleri ile genetik ve epigenetik temelini aydınlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, BMAL1, CLOCK, egzersiz, sirkadiyen saat, uyku

SUMMARY

There is a time-dependent cyclic system that is approximately 24 hours in our body, which is regulated by an autonomous mechanism and this system is called the circadian clock or circadian rhythm. This rhythm ensures that various physiological functions such as sleep-wake, body temperature, the secretion of hormones, locomotor activity and appetite continue as daily routines. On the other hand, recent studies have reported that the quality of the food eaten, its content (such as protein- or carbohydrate- or fat-rich, vitamins, minerals and food additives), timing (meal intervals, eating during light and dark periods), exercise, the quality of sleep in our daily life significantly altered the circadian metabolism. When the individual's nutritional habits, energy metabolism, circadian clock and rhythm of the body are evaluated together, a complex network of metabolic pathways emerges. Therefore, in this review, it is aimed to illuminate the molecular cellular processes, genetic and epigenetic basis of the circadian clock and the rhythm of the body, from the perspective of lifestyle and especially diet composition, sleep and exercise.

Keywords: BMAL1, circadian clock, CLOCK, exercise, nutrition, sleep

GİRİŞ

Yeni başlangıçları severiz. Yıl başlangıcı, ay başlangıcı, hafta başlangıcı ve de günün başlangıcı gibi başlama noktalarını, önümüzde açılmış beyaz bir sayfa olarak niteleyip, kendimizi, hayatımızı, rutinlerimizi düzene koymaya çalışırız. Bedenimizdeki fizyoloji ve genetikte bu döngülerden nasibini almıştır. Bedenimiz, her gün doğan güneş ile yeni güne merhaba diyerek, her gün yeni bir döngünün, yeni bir ritmin başlangıcını yapar. Bu döngü bizim günlük rutinlerimiz ile yani sabahın ilk ışıkları ile uyanmamız, düzenli aralıklar ile yemek yememiz ve nihayetinde gece olduğunda da uyumamız ile şekillenir. Her gün yeniden yapılandırılan, yeni bir başlangıç ile başlayıp beden enerjisinin ve hayati faaliyetlerinin sağlanıp, en son yine beden çöplerinin kapıya bırakılmasına kadar devam eden bu süreç her gün tekrar eder.

Uyku-uyanıklık, vücut ısısı, hormonların salgılanması, lokomotor aktivite ve iştah gibi çeşitli fizyolojik işlevler günlük rutinler halinde devam eder. Yaklaşık 24 saatlik otonom bir mekanizma tarafından düzenlenen, zamana bağlı döngüsel çalışan ve “sirkadiyen saat” ya da “sirkadiyen ritim” olarak adlandırılan bu sistem, kendi bedenimizdeki ya da çalıştığı organizmadaki, günlük ve çevresel etmenlere bağlı olan biyolojik dalgalanmaları ve de zamansal iç süreçlerin nasıl olduğu hakkında tahminde bulunmamızı sağlar. “Sirkadiyen” terimi Latince bir kelimedir ve “circa: hakkında” “diem: gün” yani “circa diem: bir gün hakkında” anlamına gelir (1).

Sirkadiyen ritmi, biyolojik ve genetik olarak ele aldığımızda bilimsel olarak, ekspresyonları yaklaşık 12 saat arayla tepe ve dip noktalarına ulaşan ve yaklaşık 24 saat içinde tam bir döngüye giren çok sayıda gen ve protein sistemi olarak ifade etmek mümkündür (2). Bütün metabolizmanın ve genomun oluşturduğu biyolojik sistem, beynin ventral hipotalamusunda yer alan ve suprakiazmatik çekirdek (SCN) olarak adlandırılan merkez tarafından, sanki bir orkestra şefinin orkestra üyelerini yönetmesinde olduğu gibi, sistemi nöral, hormonal (glukokortikoidler, insülin, melatonin, vs.), çevresel ve davranışsal girdiler yolu ile senkronize ederek çalıştırır. Bahsettiğimiz bu döngüsel sistem içinde, göze günün ilk ışığının düşmesi ile ana saat işlevini gören SCN'deki moleküler osilatörler harekete geçer. Sistem içerisinde çalışan kromatinin, genlerin ve proteinlerin epigenetik modifikasyonlar geçirmesi, bu saatlerin normal bir döngüde, diğer bir ifade ile bildiğimiz gün ritmi içerisinde çalışması için gerekli olan bir süreçtir (3).

Yaklaşık bir 10 yıl öncesine kadar, beden ritminin sirkadiyen saat tarafından düzenlendiği biliniyordu. Ancak yapılan son çalışmalar, yenilen yemeğin kalitesinin, içeriğinin (protein, karbonhidrat ya da yağ ağırlıklı olabileceği gibi, vitamin, mineral ve gıda katkı maddeleri gibi), zamanlamasının (öğün aralıkları, aydınlık ve karanlık süreçlerde yemek yeme), günlük yaşamımızdaki egzersiz

ve uyku kalitemizin de sirkadiyen metabolizmayı belirgin şekilde değiştirdiğini rapor etmiştir (4).

Bu noktada artık, tavuk mu yumurtadan, yumurta mı tavuktan ikilemine düştüğümüz bir an geliyor? Bedenin ritmini günlük rutinler mi düzenliyor, yoksa sirkadiyen ritim mi düzenliyor? Soruyu başka şekilde de sorabiliriz. Sirkadiyen saat mi metabolizma ve günlük rutinleri düzenliyor, yoksa sirkadiyen saat günlük rutinleri mi? Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda ve bireyin beslenme alışkanlıkları, enerji metabolizması, sirkadiyen saat, beden ritmi bir arada değerlendirildiğinde ortaya karmaşık ve aydınlatılması zor bir süreç çıkıyor. Bu yüzden, bu derlemede yaşam stili ve özellikle diyet kompozisyonu, uyku ve egzersiz açısından bakıldığında, sirkadiyen saatin ve beden ritminin, moleküler hücresel süreçleri ile genetik ve epigenetik temelinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Sirkadiyen Saat ya da Sirkadiyen Ritim

Memelilerdeki merkezi sirkadiyen saat görevini yapan SCN nöronları, özellikle 380-500 nm uzunluğundaki mavi ışık fotonlarını, retinada bulunan foto-reseptörler ve ışığa duyarlı gangliyon hücreleri tarafından algılar. SCN, nihayetinde retino hipotalamik sistem aracılığıyla aktive olur ve bir takım genleri ve proteinleri de aktive eder (5). Sistem içerisinde çalışan moleküllerden en bilinenleri Sirkadiyen Lokomotor Output Döngü proteini Kaput (CLOCK) ve Beyin ve Kas ARNT-Benzeri 1 (BMAL1)'dir. CLOCK ve BMAL1 hetero-dimer olarak çalışır. Sistem içerisinde ayrıca represör olarak görev yapan moleküller Periyod (Per; Per1, Per2 ve Per3), Kriptokrom (Cry; Cry1 ve Cry2), Nükleer Reseptör Alt ailesi 1 Grup D 1 üyesi (NR1D1; Rev-Erb; Rev-Erb- α , Rev-Erb- β)'dir. Aktivatör olarak çalışan moleküller ise Retinoik Asit Reseptörü ilişkili Öksüz reseptörler (ROR) ve Retinoik Asit Reseptörü (RAR) ilişkili Öksüz Reseptör Cevap Elementi (ROREs)'dir (6).

Sirkadiyen saat, memelilerde, hücre çoğalmasından, hücre ölümüne, DNA hasarının tamirinden, detoksifikasyon gibi metabolizma faaliyetlerine, büyüme faktörleri, pıhtılaşma faktörleri, immun fonksiyonlar ve birçok genin ekspresyonunu düzenleme, kalp atımı, beynin faaliyeti, böbrek aktivitesi (plazma akışı, idrar üretimi, kan basıncı, elektrolit ve su homeostazisi), endokrin sistem (kan şekerinin düzenlenmesi) (7), immun sistem (8) ve vücut ısısı (9) gibi fizyolojik olaylarda dahil olmak üzere biyolojik, genetik ve biyokimyasal olarak hemen hemen bütün hücresel olayları bir senkronizasyon dahilinde kontrol eder (10).

Yüzyılın başındaki bir keşif neticesinde, sirkadiyen saatin beyne ek olarak, karaciğer ve kas dâhil olmak üzere çevresel olarak adlandırdığımız organlarda da işlev gördüğünü ortaya koymuştur (11). Dahası, yapılan başka bir çalışmada, sirkadiyen hücresel osilatörlerin hemen hemen bütün hücrelerde var olduğu hatta sahip olduğumuz hücre kadar sirkadiyen osilatöre de sahip olduğumuz ortaya konmuştur

(12). Daha büyük bir sistemin yarı özerk elemanları olan bu lokal veya çevresel saatler, SCN saat tarafından nöral, hormonal (örneğin, glukokortikoidler (GC), insülin ve melatonin), ve davranışsal girdiler yolu ile senkronize edilir (3).

Sirkadiyen Saatin Moleküler Mekanizması

Sirkadiyen saatin altında yatan moleküler mekanizmalar, transkripsiyonel ve translasyonel olarak gerçekleşen geri beslemeli döngülerden oluşur. Bunlar, yukarıda da bahsettiğimiz, çekirdek transkripsiyon faktörleri olan CLOCK ve BMAL1'in PER, CRY, ROR ve ROREs'lar tarafından düzenlenmesi ile gerçekleşir. Bu proteinler, yapı motifi itibarıyla "basic helix-loop-helix" (bHLH) ve "Period-Arnt-Single minded" (PAS) yapıları taşıyan, bHLH-PAS olarak adlandırılan transkripsiyon faktör ailesine üyedir. REV-ERB- α ve REV-ERB- β ise nükleer reseptörlerdir ve hücre içi transkripsiyon faktörleridir (13).

Sirkadiyen saatin kendisi hem bir epigenetik süreçtir hem de diğer epigenetik faktörler tarafından düzenlenen bir süreçtir. CLOCK proteini, bir histon asetil transferaz (HAT)'dır ve histon H3K9 ve H3K14'ü asetilleme aktivitesine sahiptir. Bu mekanizma sayesinde, sirkadiyen kontrol genlerinin ritmik transkripsiyonunu desteklemek üzere kromatinin açılması sağlanır. Ayrıca, neredeyse tüm saat proteinleri fosforilasyon, asetilasyon, ubikütinasyon ve O-bağlı N-asetilglukozamin modifikasyonu (O-GlcNAzilasyon) gibi post-translasyonel modifikasyonlar tarafından da düzenlenmektedir (13).

Sirkadiyen sistemin çalışması iki yolak ile gerçekleşmektedir. Bunlar;

Birinci Yolak: CLOCK ve BMAL1 sitoplazmada bir heterodimer oluşturur ve bu yapıya CREB bağlayıcı protein (CBP) ve p300 (histon asetil transferaz) proteinleri katılır. P300, CLOCK/BMAL1 yapısı ile iş birliği içinde bir ko-aktivatör olarak fonksiyon gösterir ve sirkadiyen ritimde histonların asetilasyon sürecine etki eder. CBP proteininin rolü tam olarak anlaşılmış değildir ancak CBP sirkadiyen gen transkripsiyonunu p300 proteini ile aynı tarzda transaktif ediyor olabilir. Diğer taraftan CBP PER2 proteini ile de etkileşime girmektedir. CBP/PER2 çekirdeğe aktarıldığında ve periyod proteinleri olan PER1 ve PER2 ile kriptokrom proteinler CRY1 ve CRY2'yi kodlayan genleri aktive eder (14). Bu çok alt üniteli kompleksler belli bir konsantrasyona ulaştığında CLOCK-BMAL1 hetero-dimerine bağlanırlar ve transkripsiyonu durdurmaya başlarlar. Bu koşullar altında, PER ve CRY mRNA ve bunlardan oluşan proteinler daha fazla sentezlenmez ve kısa yarı ömürleri sebebiyle hücre içindeki konsantrasyonları azalır, böylece CLOCK ve BMAL1'in aktivitesini daha fazla inhibe edemezler. Özetle, PER ve CRY kademeli olarak bozulduğundan, BMAL1 ve CLOCK üzerindeki baskı azalır ve döngü 24 saatlik başka bir döngü ile yeniden başlar. Sonuç olarak yeni bir PER ve CRY döngüsü başlayabilir (15).

İkinci Yolak: Başka bir sirkadiyen düzenleme protokolü, BMAL1 transkripsiyonunu sırası ile aktive eden ya da baskılayan ROR'lar ile REV-ERB- α ve REV-ERB- β 'yi içerir. CLOCK ve BMAL1, REV-ERB- α ve REV-ERB- β reseptörlerine ait genlerin transkripsiyonunu aktive ederek kendi sirkadiyen transkripsiyonlarını düzenlerler. Ayrıca bu düzenlemeye aktivatör proteinler olan ROR ve ROREs'larda katılır. REV-ERB- α ve REV-ERB- β ayrıca baskılama görevi de yapar. Bu iki baskılayıcı element BMAL1 ve CLOCK promotörlerinin içinde bulunan RORE elementlerini periyodik olarak işgal ederler ve CLOCK ve BMAL1'in transkripsiyonunu düzenlerler (16). Diğer taraftan REV-ERB konsantrasyonu yüksek olduğunda, REV-ERB, RORE elementlerine bağlanmak için ROR proteinleri ile yarışır ve Nükleer Reseptör Korepresör (NCoR) ve histon deasetilaz 3'ü (HDAC3) içeren protein komplekslerini bir araya getirir. Böylece CLOCK ve BMAL1 transkripsiyonu engellenir (15).

Sirkadiyen Ritim İçerisinde Görev Alan Diğer Moleküller

Metil Transferaz Mix Lineage Lösemi 1 (MLL1) enzimi ritmik olarak CLOCK ile etkileşime girer ve özellikle sirkadiyen mekanizma ile alakalı genlerin promotörlerinde bulunan histon H3K4'ü trimetile eder. Böylece CLOCK geninin metillenerek transkribe olmasına engel olur. Bunun aksine Zeste homolog 2'nin geliştiricisi (EZH2), sirkadiyen ritmin epigenetik sürecinde görev yapan bir metil transferaz enzimidir. Sirkadiyen promotörlerde bulunan H3K27'yi metilleyerek CRY bağımlı transkripsiyonu inhibe etmektedir. CLOCK proteini ayrıca, BMAL1'i K537 rezidüsünden asetiller ve BMAL1'in ekspresyona olabildiği için uygun hale getirir. Lizine özgü demetilaz 5A (Jarid1A) ve lizin demetilaz 8, (JMJD5) olarak adlandırılan histon demetilazlar da sirkadiyen ritimde görev yapan enzimler arasındadır (17).

PER1 ve PER2 ekspresyonları hormon, ikincil haberci, sıcaklık ve nöro-transmitterler gibi kısa süreli yanıt oluşturan parametreler tarafından uyarılabilir. Bu durum bir sinyal sensörü gibi davranarak, transkripsiyon faktörleri aracılığıyla PER1 ve PER2 ekspresyonunun gerçekleşmesini sağlayarak sirkadiyen saat senkronizasyonunu düzenleyecektir. PER1 ve PER2 ekspresyonu, siklik AMP cevap elementine (CRE) bağlanan siklik AMP cevap elementine bağlanan protein (CREB), ısı şok elementine (HSE), bağlanan ısı şok transkripsiyon faktör 1 (HSF), serum cevap elementine (SRE) bağlanan serum cevap faktörü (SRF) ve glukokortikoid cevap elementi (GRE) transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenmektedir. Bu düzenleyiciler, birbirlerinin ifadesini kontrol etmenin yanı sıra, cis düzenleyici siteleri bağlayarak veya aşağı akış transkripsiyonel düzenleyiciler aracılığıyla binlerce hedef genin ritmik ifadesini de yönlendirir (15).

Sirkadiyen Ritim ve Yaşam Stili Arasındaki İlişki

Son dönemde yapılan çalışmalar, endojen metabolik ve hormonal süreçlerin sirkadiyen ritmin, başka bir ifade ile merkezi ve periferik sirkadiyen sistemin, aydınlık/

karanlık döngülerinin değişikliği, uyku düzeni, beslenme içeriği, beslenme zamanlaması ve egzersiz yükü ile zamanlamasındaki farklılıklar gibi dış faktörlerden etkilendiğini rapor etmişlerdir. Diğer taraftan, modern toplumda sıklıkla görüldüğü gibi, bireyin normal günlük ritmindeki bozulmaların, doğal olmayan ışık kaynaklarına aşırı maruz kalmanın, sirkadiyen süreçlerde ciddi değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Uygun beslenme ve egzersiz zamanlamasının sirkadiyen ritmi bozmamak ve sistemi desteklemek için güçlü araçlar olduğu ve de potansiyel olarak metabolik hastalıkların önlenmesine katkıda bulunduğu da son zamanlarda çalışılan konulardan olmuştur (18).

Sirkadiyen Saat ve Beslenme Arasındaki İlişki

Yapılan çalışmalarda elde edilen kanıtlar, yenilen yemeğin kalitesinin ve zamanlamasının sirkadiyen metabolizmayı belirgin şekilde değiştirdiğini öne sürmüştür. Ayrıca, makro besin kompozisyonunun ve spesifik besinlerin (nobiletin, resveratrol ve kafein) değiştirilmesinin de periferik sirkadiyen gen ekspresyonunu etkilediğini ifade eden çalışmalar mevcuttur (19,20).

Genom çapında yapılan, birkaç ekspresyon çalışmasına göre, glukoz metabolizması, lipit metabolizması, hem biyosentezi ve mitokondriyal adenosin trifosfat (ATP) sentezinde yer alan genlerin tümü sirkadiyen bir ekspresyon modeli sergiler. Sonuçlar, bu yollar ile sirkadiyen ritim ile birlikte çalışan moleküllerin, Peroksizom Proliferatörü ile Aktive olan Reseptörler (PPAR), CLOCK-BMAL1, ROR, HDAC3, transkripsiyon faktörleri olan, albümin bölgesi D bağlayıcı protein (DBP) ve nükleer faktör interlökin 3 (NFIL3) olduğunu ortaya koymuştur. PPAR'lar, bir grup nükleer reseptör proteininden oluşur ve glikoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rollere sahiptirler. PPAR'nın düzenlenmesi yine bu bahsi geçen DBP ve NFIL3'ün birlikte, PPAR geninin ilk ekzonunda yer alan D-kutusu dizilerine bağlanarak gerçekleşmektedir (21).

Birçok çalışma, metabolizmadaki sirkadiyen saat kontrolünün yaygın ve çok katmanlı olduğunu ortaya koymuştur. İnsan plazması ve tükürük numunelerinin metabolomik araştırmaları, tanımlanan tüm metabolitlerin yaklaşık %15'inin sirkadiyen bir şekilde salındığını bildirmiştir. Sirkadiyen saat, Nikotinamid Dinükleotit + (NAD⁺) seviyesini nikotinamid fosforibozil transferaz (Nampt) genini transkripsiyonel olarak düzenleyerek kontrol eder. Nampt geni NAD⁺ salvaj yolağının hız sınırlayıcı aşamasında görev yapar. Aktivatör kompleks CLOCK/BMAL1, sirkadiyen ekspresyonu kontrol etmek için Nampt promotörüne doğrudan bağlanır ve geri dönüştürülmüş Nikotinamid Mononükleotit (NAM)/NAD⁺ seviyelerinin düzenli bir şekilde gerçekleşmesine yol açar. Daha da önemlisi, NAD⁺, Sınıf III histon deasetilazlar ve sirtuinler (SIRT'ler) için bir koenzim olarak çalışır ve döngüsel birikimi, SIRT hedeflerinin ritmik deasetilasyonu ile sonuçlanır ve

nihayetinde sirkadiyen gen ekspresyonuna katkıda bulunur. Tüm bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, NAD⁺ ve lipit yollarının hem girdilerinin hem de çıktılarının sirkadiyen saat mekanizması ile ilgili olduğu anlaşılmaktadır (21,22).

Geldiğimiz bu nokta, artık makro besinler ve sirkadiyen ritim arasındaki ilişkinin nasıl olduğu sorusunun cevabını aramak olacaktır. Bu durumda karşımıza, şu başlıklar çıkmaktadır.

Karbonhidrat metabolizması ve sirkadiyen ritim:

Glukoz metabolizmasına özet bir şekilde bakacak olursak, tüketiminin ardından bağırsaklara ve oradan kana ulaşan glukoz, fosforile olacağı hepatositlere gider. Hepatositlerde artık fosfoglukoz olmuş olan glukoz, glikoliz yolağında enerji üretimi için kullanılır. Eğer ATP üretimi gerekmiyorsa daha sonra kullanım için glikojen olarak depolanır (glukojenez) veya pentoz fosfat yolunda (PPP) yeniden kullanım için tekrar hazır hale getirilir. Burada, glukozun hepatositlere girişini sağlayan hepatik glukoz taşıyıcısı olan glukoz taşıyıcı 2 (GLUT2) ve glukokinazın (GCK) ekspresyonu, beslenme döngülerine denk gelen pik seviyeleri ile günlük ritimler gösterir (23). Beslenmenin ardından aktive olan bir diğer molekül insülin dir ve insülin glikojen sentaz kinaz 3'ün (GSK3) inhibisyonuna yol açan bir sinyal kaskatı yoluyla glikojenezi aktive eder. GSK3'ün de günlük fosforilasyonu ve bu fosforillenme ile birlikte aktive olması bir ritim içerisindedir. Bu ritim, REV-ERB'nin stabilitesini değiştirmek gibi bazı sirkadiyen saat olaylarına etki eder. β-bağlı N-asetil glukozamin transferaz (OGT) enziminin aktivitesi GSK3 tarafından düzenlenir ve buna göre bir dizi hepatik protein, PER2, CLOCK ve BMAL1 O-GlcNazilasyon gerçekleşirken sirkadiyen ritimler gösterir. PER2'nin stabilitesini, O-GlcNazilasyon, glikozilasyon, kazein kinaz 1 (CK1) fosforilasyonu ve protein fosfataz 1 (PP1) aracılı fosforilasyonun arasındaki denge belirler. Buna paralel olarak, CLOCK ve BMAL1'in O-GlcNazilasyonu, onların ubiquitinasyon ve nihayetinde parçalanmalarına da müdahale eder. PPP yolağında düşük Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) seviyesi, REV-ERB'nin transkripsiyonu ve Nükleer faktör eritroidden türetilen 2 benzeri 2 (NRF2) transkripsiyon faktörünün aktivitesi ile düzenlenir. Bu yolak önemlidir, çünkü sitoplazmik NADPH havuzunu yeniler, ayrıca amino asit ve nükleotit biyosentezi için de esansiyel bir yolaktır (24).

Metabolizmada açlık durumu söz konusu olduğunda, sirkadiyen saat glukagon sinyali ile etkileşime girerek glukoz metabolizmasını etkiler. Glukagon, G-protein-bağlı reseptörü ve adenilat siklaz aracılığıyla protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder, bu da glukoz sağlamak için glikojenolizi ve glukoneogenezi teşvik eder. PKA faktörü CREB'i fosforile ederek aktive eder, böylece Per1'deki cis-etkili CRE bölgelerine ve birkaç glukoneojenik promotöre bağlanır ve transkripsiyonunu uyarır. Diğer taraftan, CRY1 PKA aktivasyonunu inhibe ederek, G proteinini ve adenilat siklazı negatif olarak düzenler. Uzun süreli açlık ayrıca AMP/

ATP oranını artırır, CRY'leri fosforile eden AMP ile aktive olan kinazı (AMPK) aktive eder ve onları yıkım için hedefler. AMP, CRY1'in besin eksikliğinde kısa ve uzun vadeli tepkiler oluşturmasında bir denge noktası olarak hareket eder (22).

Glukoz metabolizması ile ilgili karşımıza çıkan bir diğer kontrol noktası dönüştürücü büyüme faktörü beta ile indüklenebilir erken gen 1'in (Tieg1) ekspresyonu üzerinden gerçekleşir. Glukoz, Tieg1 ekspresyonunu artırır ve çekirdekte TIEG1 proteinini geçici olarak biriktirir. Bu durum, doğrudan Bmal1 ekspresyonunu baskılayarak Per1 ve Per2 seviyelerinin azalmasına neden olur (25).

Fruktoz ve glukoz aynı kimyasal formülle karakterize edilir; ancak, yapı ve metabolizma açısından farklılık gösterirler. Fruktöz, hepatositlerde, Bmal1 mRNA ekspresyonunun bozulmasına neden olur ve Per1 mRNA'sının ekspresyonunu geciktirir. Miyotüplerde fruktoz, Per1 ve Bmal1 mRNA ekspresyonunun artışına ve Per1, Bmal1 ve Clock'un ritimlerinin gecikmesine neden olur (26). Fare deneylerinde, farklı karbonhidrat türlerinin (glukoz, fruktoz ve sukroz) karaciğerde, sirkadiyen zamanlamada belirgin değişimlere neden olduğu ortaya konmuştur (27).

Lipit metabolizması ve sirkadiyen ritim: Yağ asidi sentezi ve β oksidasyonu karaciğerde kontrollü olarak gerçekleşir. Mitokondriyal asetil CoA bir sitrat/palmitat mekiği yoluyla sitoplazmaya aktarılır, burada ATP sitrat liyaz (ACLY) hız sınırlayıcı bir enzimdir. ACLY ekspresyonunun sirkadiyen zirvesi beslenme ile çakışmaktadır. Yağ asidi sentezinin ilk kararlı adımı, malonil CoA üretmek için asetil CoA'nın, asetil CoA karboksilaz (ACACA) tarafından karboksilasyonudur. ACACA, açlık kaynaklı AMPK tarafından fosforilasyon yoluyla etkisiz hale getirilir. Mitokondriyal β oksidasyon hızı, yağ asil gruplarının karnitin palmitoil transferaz 1 (CPT1) ve CPT2 tarafından mitokondriye girişi ile sınırlıdır. L-karnitin, CPT1 ve CPT2 seviyeleri günlük ritimler gösterir. Ayrıca, yağ asidi sentezi sırasında üretilen ve beslenme sırasında pik yapan yüksek seviyelerde malonil CoA, CPT aktivitesini inhibe eder. Bu sirkadiyen ve ürün aracılı düzenleme, sırasıyla beslenme ve açlık sırasında zirveye ulaşan yağ asidi sentezi ve oksidasyonunda günlük bir ritim oluşturur. Bu aynı zamanda çeşitli karaciğer lipitlerinde de günlük ritimlere yol açar. Bu sistem içerisinde görev yapan ve ritim düzenleyici olarak karşımıza ilk çıkan molekül REV-ERB- α 'dır. Yapılan bir çalışmada, yağdan gelen enerjinin %40'ı aştığı yüksek yağlı bir diyetin (HFD), normal olarak salınan genlerin ekspresyonlarını değiştirebildiği ve de novo salınımlarını da indükleyebildiği ifade edilmiştir (21). Bunun dışında, yüksek yağ kaynaklı beslenme Clock/Bmal1 gen bölgelerinin açılıp kapanma mekanizmasına da etki etmektedir. Yağ oranı %60 olan diyetle beslenmiş fare gruplarında sirkadiyen saat genlerinin ekspresyon miktarının ve ekspresyon ritminin bozulduğu gözlenmiştir (28). Ayrıca, yüksek yağ içerikli beslenme, nükleer PPAR protein seviyelerini ve hedef genlerin ekspresyon seviyelerini de arttırmıştır (4). Burada karşımıza çıkan bir diğer sirkadiyen ritim molekülü, ROR'dır. ROR, HDAC3

aracılığı ile PPAR hedef promotörlerini deasetile ederek PPAR transkripsiyonel aktivitesini baskılar. Çalışmada, karaciğere özgü ROR eksikliği olan farelerde yüksek yağ içerikli beslenme protokolü uyguladıklarında, farelerdeki PPAR sinyalinin değiştiği ve nihayetinde şiddetli steatoz ve obezite olduğu gözlenmiştir (29). PPAR'lar, hepatik de novo lipogenezi kontrol eden bir ana düzenleyici olan sterol element bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c) ile de ilişkilidir. Son çalışmalar, PPAR'nın bir ligandı olduğu varsayılan bir sn-glisero-3-fosfokolinin (GPC) (16:0/18:1), SREBP-1c'ye bağlı bir şekilde üretildiğini ve bunun karaciğerde lipit oksidasyonu için sirkadiyen bir ritim oluşturduğunu göstermiştir (30).

Başka bir çalışma olaya mikrobiyom ve sirkadiyen ritim açısından bakmış ve bu konuda değerlendirmeler yapmıştır. Çalışmada, yüksek yağ içerikli diyetin bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek karaciğerdeki sirkadiyen saati düzenlediği bildirilmiştir (31).

Protein metabolizması ve sirkadiyen ritim: Protein, tüketiminin ardından, ince bağırsakta amino asitlere parçalanır ve kan aracılığı ile karaciğere taşınır. Amino asitler hücrelerde nadiren serbest olurlar. Bunlar tokluk halinde protein sentezi için, açlık sırasında glukoneogenez için kullanılabilirler. Diğer taraftan biyoaktif moleküllere metabolize edilebilir (örn., metiyonin, SAM üretmek için adenile edilir); veya üre döngüsü için gereken amonyakı serbest bırakmak için kullanılabilirler. Tokluk durumunda, protein translasyonunu desteklemek için, insülin reseptörü substratı (IRS) aracılığı ile protein kinaz B (AKT), rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR)-ribozomal protein S6 kinaz 1 (S6K1) yolunu aktive eder. AKT veya S6K1 ayrıca BMAL1'i fosforile eder ve onu translasyon komplekslerine alır. Ribozom biyogenezindeki sirkadiyen ritimler ve mRNA'ların belirli alt kümelerinin tercihli translasyonunun kombinasyonu ile, protein sentezindeki bu genel ritim özellikle karaciğer fonksiyonu için önemlidir. Çünkü albümin dahil olmak üzere retinol bağlayıcı protein, transtiretin ve kompleman yolunun proteinleri gibi kritik salgılanan proteinlerin ana kaynağıdır. Gece boyunca gerçekleşen açlık sırasında da, kas ve karaciğer hücrelerinde transkripsiyon faktörü Krüppel benzeri faktör 15 (KLF15)'in sirkadiyen regülasyonu, kastan amino asit mobilizasyonu ve bunların karaciğerde glukoneogenez için yeniden kullanımı ve üre döngüsü için amonyak üretimi ile ilgili olarak sirkadiyen enzimlerin ekspresyonuna aracılık eder. Buna göre, insanlarda, total amino asitlerin, dallı zincirli amino asitlerin ve ürenin plazma seviyesi, geceleri en yüksek seviyelerle sirkadiyen ritimler gösterir. Üre döngüsünde, ornitin karbamoil transferaz (OCT) tarafından mitokondriyal L-ornitin (glutamattan türetilmiştir) kullanımı CO₂'nin temizlenmesinde kritik bir adım olarak hizmet eder. OCT'nin sirkadiyen düzenlenmesi KLF15 tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca, çeşitli metabolitlerdeki, Ca²⁺ ve Mg²⁺ daki sirkadiyen ritimler, Ca²⁺ ile aktive olan protein kinazların yanı sıra Mg²⁺ ATP- veya Mg²⁺ üridin trifosfat (glikojen sentezi) kullanımını etkileyebilir (21).

Doğal bileşikler ve sirkadiyen ritim: Diyet bileşimine ek olarak, doğal bileşikler sirkadiyen ve metabolik homeostazi etkileyebilir. Birkaç çalışma, sirkadiyen ritimleri sürdürebilen veya faz değiştiren besinleri tanımlamıştır.

Bitkilerden ve mantarlardan elde edilen polifenolik bileşikler olan flavonoidlerin, anti-inflamatuar, antioksidan ve antikanser etkileri dâhil olmak üzere çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. Son araştırmalar, saat sistemini manipüle etme yetenekleri göz önüne alındığında, flavonoidlerin diyete bağlı obezite ve karaciğer iltihabını tedavi etmek için büyük terapötik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur (32,33).

Epigallocateşin Gallat (EGCG), çay polifenollerinin önemli bir bileşenidir. H₂O₂'e maruz kalan hepatositlerde EGCG tedavisi uygulamasında, EGCG, H₂O₂ kaynaklı sirkadiyen ritmin bozulmasına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, BMAL1'i artıran doğal bir bileşik olarak EGCG'nin, farelerde, antioksidan savunma yolunu güçlendirerek ve BMAL1'e bağlı bir şekilde mitokondriyal işlev bozukluğunu iyileştirerek redoks dengesizliğini hafiflettiğini ortaya koymuştur (32). Başka bir in vitro çalışma da ise, EGCG takviyesinin sirkadiyen uyumsuzluğu ve metabolik düzensizliği hafifleterek obezitenin neden olduğu insülin direncini ve obeziteyi tersine çevirebileceğini göstermiştir (33).

Narenciye kabuklarından izole edilen bir polimetoksile flavon olan nobiletin, sirkadiyen saate bağlı bir şekilde metabolik sendromlara karşı güçlü koruma sağlar. Nobiletin, sırayla tüm moleküler osilatörün transkripsiyonel aktivitesini stabilize edebilen ROR'u hedefler. Nobiletinin obeziteye karşı etkili olduğu, metabolik etkisini ise CLOCK aracılığıyla uyguladığını göstermektedir. Kas dokusunda da, nobiletinin, yüksek yağlı beslenme durumunu, mitokondriyal solunum optimizasyonunu ROR aracılığıyla sağladığı ve sağlıklı yaşlanmayı desteklediği bildirilmiştir (34).

Resveratrol (3,4,5-trihidroksi-trans-stilben), üzüm ve yer fıstığı gibi çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan doğal bir polifenolik bileşiktir. Resveratrol, sadece protein ekspresyonunu değil, aynı zamanda çok hücreli hayvanlarda SIRT1'in enzim aktivitesini de düzenler (35).

Sirkadiyen saati etkileyen çok sayıda fonksiyonel bileşen ve gıda metabolitinin varlığı gelecekteki araştırmalarda keşfedilmesi muhtemel olan konulardan biridir.

Sirkadiyen Saat ve Uyku Arasındaki İlişki

Evrimsel süreçte, aydınlık ve karanlık gün ritmine göre yani sirkadiyen ritme göre yaşamaya adapte olmuş organizmanın, uyku düzeninin değiştirilmesi, beslenme düzeninin değiştirilmesi ve farklı çevresel stres faktörleri ile karşılaşarak adapte olduğu yaşam stiline bozulması fizyolojik, bilişsel ve zihinsel sağlığa fatura çıkartmıştır (36). Örneğin,

vardiyalı çalışan kişilerde kanser, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin arttığına yönelik, yetersiz olsa da raporlar mevcuttur. Uyku hormonu olan melatonin ritminin değişimi bahsi geçen hastalıklar için kuvvetli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Geceleri ışığa maruz kalmak melatonin salınımının inhibisyonuna yol açmaktadır. Vardiyalı çalışanlarda, bu melatonin inhibisyonu, iş günlerinde toplam uyku süresinin kısalmasına ve uyku-uyanıklık döngüsünün değişmesine ve uyku bozuklukları prevalansının artmasına neden olmuştur. Sabahları azalan melatonin seviyeleri, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini tarafından düzenlenen kortizol sentezlenmesine neden olduğundan, sadece beş günlük gece çalışmasından sonra bile, ışık uyarılarına karşı hipofiz-adrenal yanıtın bozulması gözlenmiştir (37). Azalan melatonin ve artan kortizolün etkisine bakmak için pineal bezi çıkartılmış hayvanlarda bir deney tasarlanmış ve bu deney sonucunda, adipöz ve kas dokusunda azalmış melatonin ve artmış kortizolün, glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) mRNA'sında ve glukoz toleransında azalma ile birlikte merkezi insülin direnci geliştiğini bildirmişlerdir (38). İnsan çalışmalarında, jetlag olanlarda, zaman vardiyası çizelgesi ile çalışanlarda ve düzensiz yemek zamanlaması olan bireylerde sirkadiyen ritmin bozulmasının obeziteye ve metabolik sendromlara neden olduğu bildirilmiştir (39,40).

Sirkadiyen Saat ve Egzersiz Arasındaki İlişki

Egzersiz, sirkadiyen saatleri değiştiren, ışığa bağlı olmayan başka bir mevzudur. Yapılan bazı çalışmalar, egzersizin, sabit karanlık koşullar altında kemirgenlerde tekerlekte koşma davranışının, sirkadiyen ritmin fazını değiştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, egzersizin zamanlamasının da sirkadiyen saatlerin düzenlenmesi ile ilgili olduğu ve planlı yapılan egzersizlerin, iskelet kası ve akciğerlerin moleküler saatlerini etkileyebildiği anlaşılmıştır. Başka bir çalışmada ise düzenli yapılan direnç egzersizlerinin, iskelet-kas sistemindeki sirkadiyen ritmi değiştirilebildiği gösterilmiştir (41).

SONUÇ

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, sirkadiyen sistem, metabolik homeostaz ve beslenme arasında karşılıklı şekilde gerçekleşen bir ilişkiler ağı olduğunu ortaya koymuştur. Son 10 yılda, farklı organlarda ve çeşitli diyet koşulları altında, eksprese olan sirkadiyen ve metabolik genleri karakterize etmek için birkaç sirkadiyen transkriptom analizi yapılmıştır. Diyetin etkileri dokuya özgü transkripsiyon faktörlerinden etkilenen organa bağlı olarak farklılık göstermiştir. Diyet kompozisyonları çalışmadan çalışmaya önemli ölçüde değiştiğinden, saat ve metabolizmayı birbirine bağlayan karmaşık mekanizmaları aydınlatmak için dikkatli ve kapsamlı bir yaklaşım gereklidir (1).

Diğer taraftan, sirkadiyen ritimdeki bozulmaların yaygın olarak obeziteye, insülin direncine, dislipidemi ve hiperglisemi gibi çeşitli metabolik hastalıklara yol

açtığı tespit edilmiştir. Bu durumun aksi düşünülecek olursa, sirkadiyen ritme uygun olarak yaşamanın ve ritmi korumanın sağlık için yararlı olabileceğini söyleyebiliriz. Sonuç olarak, yeme davranışının, uyku düzeninin ve yapılan egzersizin sirkadiyen saatin düzenli bir şekilde çalışmasının devam etmesinde ve korunmasında etkili olduğu su götürmez bir gerçektir (22).

Özetle bugüne kadar sirkadiyen ritmin metabolizmamızı düzenlediğini düşünüyorduk. Oysaki yapılan bu çalışmalar neticesinde günlük yaşam stilimizin de sirkadiyen saati düzenlediği anlaşılmaktadır. Konunun başında ifade ettiğimiz “yumurta mı tavuktan, tavuk mu yumurtadan çıkıyor” paradoksunu neden kullandığımızı anlatabildim sanırım. “Yaşam stilimiz mi sirkadiyen ritmi düzenliyor, sirkadiyen ritim yaşam stilimizi mi?” diye tekrar soracak olursak aydınlatılması gereken çok fazla nokta olduğunu söyleyebiliriz. Bu yüzden de bu konu ile ilgili olarak yapılması gereken araştırmalara ihtiyaç olduğu gibi yapılan araştırmaların bir araya getirilerek derlenmeye de ihtiyacı olduğu görülmektedir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: Mİ, Veri Toplama: Mİ, Veri Analizi /Yorumlama: Mİ, Yazı Taslağı: Mİ, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: Mİ, Son Onay ve Sorumluluk: Mİ, Malzeme ve teknik destek: Mİ, Süpervizyon: Mİ
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, et al. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021;11(4):487.
2. Curtis AM, Bellet MM, Sassone-Corsi P, O'Neill LA. Circadian clock proteins and immunity. *Immunity*. 2014;40(2):178-186.
3. Saini R, Jaskolski M, Davis SJ. Circadian oscillator proteins across the kingdoms of life: structural aspects. *BMC Biol*. 2019;17(1):13.
4. Eckel-Mahan KL, Patel VR, de Mateo S, Orozco-Solis R, Ceglia NJ, Sahar S, et al. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell*. 2013;155(7):1464-1478.
5. Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4502-4505.
6. Crumbley C, Wang Y, Kojetin DJ, Burris TP. Characterization of the core mammalian clock component, NPAS2, as a REV-ERB alpha/ ROR alpha target gene. *J Biol Chem*. 2010;285(46):35386-35392.
7. Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol*. 2013;52(1):R1-16.
8. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):190-198.
9. Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;304(12):R1053-1064.
10. Mongrain V, Cermakian N. Clock genes in health and diseases. *J Appl Biomed*. 2009;7:15-33.
11. Koronowski KB, Sassone-Corsi P. Communicating clocks shape circadian homeostasis. *Science*. 2021;371(6530):eabd0951.
12. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol*. 2013;40(6):463-471.
13. Massari ME, Murre C. Helix-loop-helix proteins: regulators of transcription in eucaryotic organisms. *Mol Cell Biol*. 2000;20(2):429-440.
14. Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:407-441.
15. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13984.
16. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet*. 2006;15(2):271-277.
17. Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P. The circadian epigenome: how metabolism talks to chromatin remodeling. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25(2):170-176.
18. Haupt S, Eckstein ML, Wolf A, Zimmer RT, Wachsmuth NB, Moser O. Eat, Train, Sleep-Retreat? Hormonal Interactions of Intermittent Fasting, Exercise and Circadian Rhythm. *Biomolecules*. 2021;11(4):516.
19. Manoogian ENC, Chaix A, Panda S. When to Eat: The Importance of Eating Patterns in Health and Disease. *J Biol Rhythms*. 2019;34(6):579-581.
20. He B, Nohara K, Park N, Park YS, Guillory B, Zhao Z, et al. The Small Molecule Nobiletin Targets the Molecular Oscillator to Enhance Circadian Rhythms and Protect against Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2016;23(4):610-621.
21. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354(6315):1008-1015.
22. Sato T, Sassone-Corsi P. Nutrition, metabolism, and epigenetics: pathways of circadian reprogramming. *EMBO Rep*. 2022;23(5):e52412.
23. Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthy SR, Le HD, Panda S. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(50):21453-21458.
24. Rey G, Reddy AB. Interplay between cellular redox oscillations and circadian clocks. *Diabetes Obes Metab*. 2015;1:55-64.
25. Hirota T, Okano T, Kokame K, Shirotani-Ikejima H, Miyata T, Fukada Y. Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem*. 2002;277:44244-44251.
26. Chapnik N, Rozenblit-Susan S, Genzer Y, Froy O.

Differential effect of fructose on fat metabolism and clock gene expression in hepatocytes vs. myotubes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;77:35-40.

27. Hirao A, Tahara Y, Kimura I, Shibata S. A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock. *PLoS One.* 2009;4:e6909.

28. Wang Q, Yin Y, Zhang W. Ghrelin restores the disruption of the circadian clock in steatotic liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3134.

29. Kim K, Boo K, Yu YS, Oh SK, Kim H, Jeon Y, et al. ROR α controls hepatic lipid homeostasis via negative regulation of PPAR γ transcriptional network. *Nat Commun.* 2017;8(1):162.

30. Guan D, Xiong Y, Borck PC, Jang C, Doulias PT, Papazyan R, et al. Diet-Induced Circadian Enhancer Remodeling Synchronizes Opposing Hepatic Lipid Metabolic Processes. *Cell.* 2018;174(4):831-842.e12.

31. Murakami M, Tognini P, Liu Y, Eckel-Mahan KL, Baldi P, Sassone-Corsi P. Gut microbiota directs PPAR γ -driven reprogramming of the liver circadian clock by nutritional challenge. *EMBO Rep.* 2016;17:1292-1303.

32. Qi G, Wu W, Mi Y, Shi R, Sun K, Li R, et al. Tea polyphenols direct Bmal1-driven ameliorating of the redox imbalance and mitochondrial dysfunction in hepatocytes. *Food Chem Toxicol.* 2018;122:181-193.

33. Mi Y, Qi G, Fan R, Qiao Q, Sun Y, Gao Y, et al. EGCG ameliorates high-fat- and high-fructose-induced cognitive defects by regulating the IRS/AKT and ERK/CREB/BDNF signaling pathways in the CNS. *FASEB J.* 2017;31(11):4998-5011.

34. Nohara K, Mallampalli V, Nemkov T, Wirianto M, Yang J, Ye Y, et al. Nobiletin fortifies mitochondrial respiration in skeletal muscle to promote healthy aging against metabolic challenge. *Nat Commun.* 2019;10(1):3923.

35. Chai R, Fu H, Zheng Z, Liu T, Ji S, Li G. Resveratrol inhibits proliferation and migration through SIRT1 mediated post-translational modification of PI3K/AKT signaling in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8037-8044.

36. Vogel M, Braungardt T, Meyer W, Schneider W. The effects of shift work on physical and mental health. *J. Neural Transm.* 2012;119:1121-1132.

37. Haupt S, Eckstein ML, Wolf A, Zimmer RT, Wachsmuth NB, Moser O. Eat, Train, Sleep-Retreat? Hormonal Interactions of Intermittent Fasting, Exercise and Circadian Rhythm. *Biomolecules.* 2021;11(4):516.

38. Zanutta MM, Seraphim PM, Sumida DH, Cipolla-Neto J, Machado UF. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4 gene expression and its translocation to the plasma membrane. *J Pineal Res.* 2003;35(3):141-148.

39. Kettner NM, Mayo SA, Hua J, Lee C, Moore DD, Fu L. Circadian Dysfunction Induces Leptin Resistance in Mice. *Cell Metab.* 2015;22(3):448-459.

40. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(10):E1402-1411.

41. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci.* 2017;67(1):1-10.

Hangi pediatrik travma skorunu kullanalım? İdeal pediatrik travma skoruna doğru Which pediatric trauma score should we use? Towards the ideal pediatric trauma score

Abuzer Özkan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İletişim: Abuzer Özkan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: ebuzerozkan@gmail.com

Gönderim Tarihi: 03 Haziran 2023, Kabul Tarihi: 24 Temmuz 2023

ORCID ID: AÖ 0000-0003-4284-0086

Sayın Editör

Derginizin 2023 yılı ilk sayısında yayınlanan ve Çelik tarafından hazırlanan "Acil servise başvuran pediatrik travma olgularının değerlendirilmesi" isimli yazıyı büyük bir ilgi ile okuduk (1). Yazarlara ve editör ekibine yazarın pediatrik travma tecrübelerini güncel literatür eşliğinde tartışan yazıdan dolayı teşekkür ederiz. Bununla birlikte yazının tartışmasına katkı sunabilecek birkaç noktayı belirtmek isteriz.

Travma skorumla sistemleri araştırma, kalite geliştirme ve travma merkezi karşılaştırması için uzun süredir kullanılmaktadır. Travma puanlama sistemlerinin performansı, bu alanlarda önemli bir etkiye sahiptir ve farklı popülasyonlarda puanlama sistemlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Travmanın ciddiyetini tahmin etmek ve tıbbi kaynakları organize etmek için çeşitli skorumla sistemleri geliştirilmiştir (2). Temel olarak, bir travma hastası üç farklı şekilde puanlanabilir: travmadan etkilenen vücut bölgeleri, travmanın mekanizması ve travmanın şiddeti. Diğer skorumla sistemleri fizyoloji, anatomi veya ikisinin kombinasyonuna dayanmaktadır. Travma skorumla sisteminin iki temel amacı triyaj karar desteği ve hastalık şiddeti veya ölüm tahminidir. En iyi bilinen puanlama sistemi, Kısaltılmış Yaralanma Ölçeği'ne (AIS- Abbreviated Injury Scale) dayanan Yaralanma Şiddet Skoru 'dur (Injury Severity Score) (ISS). İlk olarak 1974'te yayınlanan ISS, farklı vücut bölgelerindeki en yüksek üç AIS puanının karesi olarak hesaplanır. Bir dizi önerilen modifikasyona ve alternatif puanlama sistemine rağmen, ISS, ciddi yaralanmayı tanımlamak için yaygın şekilde kullanılmaya devam etmektedir (2,3). Literatürde ISS puanı 15'in üzerinde ise ciddi yaralanma tanımının kullanılması önerilmektedir (4). Bu eşğin aynı zamanda travma merkezi bakımı veya tam travma ekibi aktivasyonu gerektiren hastaları sınıflandırmak için de kullanılabilirliği

tavsiye edilmektedir. Çeşitli pediatrik spesifik travma skorumla sistemlerinin geliştirilmesine rağmen, ISS pediatrik travma hastaları için standart olmaya devam etmektedir. Erişkinlerde ISS performansını değerlendiren birkaç çalışma olsa da ISS'nin pediatrik hastalarda benzer şekilde performans gösterdiğini gösteren yeterli kanıt yoktur. Yetişkinler ve çocuklar arasındaki yaralanmaya verilen fizyolojik yanıtta farklılık göz önüne alındığında, anatomik temelli ISS pediatrik hastalarda uygulandığında mortaliteyi olduğundan fazla tahmin edebilir (5).

İdeal bir travma skorumla sistemi kullanımı kolay olmalı ve ciddi yaralanmayı öngörme gücü yüksek olmalıdır. Pediatrik kafa travmasında ciddi yaralanmayı öngörebilmek için Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) halen kullanılmaktadır (6). Pediatrik Glasgow Koma Skoru, Travma Skoru, Revize Travma Skoru ve Pediatrik Travma Skorumla (PTS) pediatrik hastalarda çalışılmış diğer skorumla sistemleridir. PTS, ilk olarak 1987 yılında Tepas ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve İleri Travma Yaşam Desteğinin (ATLS) değerlendirme sürecinden sonra şekillendirilmiş ve özellikle travmatik yaralanması olan çocukların triyajı için tasarlanmıştır. Yaş, yaşamsal belirtiler ve organa özgü yaralanma verileri gibi altı temel parametreden oluşmaktadır. ATLS kılavuzuna göre, PTS, yaralanma ciddiyeti ile yakın ilişkilidir. Sahadaki sağlık görevlileri ve pediatrik travma merkezleri dışındaki tesislerdeki klinisyenler için yararlıdır (7). Bununla birlikte, izole künt karın travması olan çocuklarda ise karın içi organ yaralanmasını ön görülmede oldukça kısıtlıdır (8).

Travma halen dünya çapında hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çocuk ölümlerinin en önemli nedenidir. Travma nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda ölüm oranının çeşitli araştırmalarda %0,3-8,5 arasında değiştiği bildirilmektedir (9,10). Sonuç olarak; pediatrik

hastalarda ciddi yaralanmayı ön görmek doğru merkezlere hastanın transfer için kritik öneme sahiptir. Pediatrik hastalarda ciddi yaralanmayı tanımlamak için kullanılan mevcut skorlama sistemleri, kesin olmayan kıyaslamalara, düşük kaliteli iyileştirme hedeflerine ve düşük riskli vakaların gereksiz performans incelemesiyle kaynakların boşa harcanmasına neden olabilmektedir. Klinisyenler ve pediatrik travma merkezleri ciddi yaralanmaları ön görebilen ve pediatrik travma merkezlerine hastaların refere edilmesinde kullanılabilecek olan ideal skorlama sistemlerini geliştirmek hususunda cesaretlendirilmeli ve teşvik edilmelidir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: AÖ, Veri Toplama: AÖ, Veri Analizi /Yorumlama: AÖ, Yazı Taslağı: AÖ, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: AÖ, Son Onay ve Sorumluluk: AÖ, Malzeme ve teknik destek: AÖ, Süpervizyon: AÖ
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Çelik E. Acil servise başvuran pediatrik travma olgularının değerlendirilmesi. Maltepe Tıp Dergisi. 2023; 15(1): 17-21.
2. Akça HŞ, Algın A, Özdemir S, Koçkara E, Eroğlu SE. Comparison of the efficacy of trauma scores in predicting prognosis and hospitalization. Cukurova Med J. 2021;46(4):1596-1605.
3. Wendling-Keim DS, Hefe A, Muensterer O, Lehner M. Trauma Scores and Their Prognostic Value for the Outcome Following Pediatric Polytrauma. Front Pediatr. 2021; 3(9):721585.
4. Aksel G, Altunok İ, Çorbacıoğlu ŞK, Akça HŞ, Bozan Ö, Kokulu K, et al.. Evaluation of the role of whole body computed tomography in the management of minor trauma patients. J Contemp Med.2021;11(6):883-888.
5. Brown JB, Gestring ML, Leeper CM, Sperry JL, Peitzman AB, Billiar TR, et al. The value of the injury severity score in pediatric trauma: Time for a new definition of severe injury? J Trauma Acute Care Surg. 2017;82(6):995-1001.
6. Bozan K, Algın A, Özdemir S, Erdoğan M, Koyuncu N, Karcıoğlu Ö. Characteristics of Minor Head Trauma in Toddlers. J. Exp. Clin. Med.. 2021;38(4):516-520.
7. Anıl M, Sarıtaş S, Bıçlıoğlu Y, Gökçalp G, Kamit Can F, Anıl AB. The Performance of the Pediatric Trauma Score in a Pediatric Emergency Department: A Prospective Study. J Pediatr Emerg Intensive Care Med.2017;4:1-7.
8. Saladino R, Lund D, Fleisher G. The spectrum of liver and spleen injuries in children: failure of the pediatric trauma score and clinical signs to predict isolated injuries. Ann Emerg Med. 1991;20:636-40.
9. Özdemir S, Akça HŞ, Algın A, Kokulu K, Özkan A. Characteristics of School Injuries Presenting to the Emergency Department. Avicenna J Med. 2022;12(2):61-66.
10. Kokulu K, Algın A, Özdemir S, Akça HŞ. Characteristics of injuries among infants who fall from bed. Injury.2021;52(2):281-285