

The Evidence-Based Practice Competencies of Nursing Students

Yasemin ATEŞEYAN^{1,a}, Zeynep GÜNGÖRMÜŞ^{2,b}

¹Occupational Health and Safety Unit, Mersin University Hospital, Mersin, TURKEY

²Department of Public Health Nursing, Faculty of Health Sciences, Gaziantep Islamic Science and Technology University, Gaziantep, TURKEY

ORCID: ^a0000-0001-6866-2287, ^b0000-0002-3761-8184

ABSTRACT

The purpose of this research was to evaluate the evidence-based knowledge, skill and behavioral competencies of nursing students. The sample of this cross-sectional study consisted of 435 nursing students. The socio-demographic characteristics form and "The Evidence-based Practice Evaluation Competence Questionnaire" were used with regards to the data collection process. With regards to the evidence-based practice questionnaire which was applied to nursing students; the knowledge sub-dimension mean score was 18.6 ± 2.9 , the skill sub-dimension mean score was 19.1 ± 2.9 , the attitude sub-dimension mean score was 46.9 ± 6.7 , and the total point average was found to be 84.7 ± 9.1 . In comparing the descriptive features and the evidence-based practice scale; the knowledge sub-dimension who were aged 21-22, whose family income was higher than their expenses, vocational high school graduate and fourth-grade students; the skills sub-dimension who were second-grade students; the attitude sub-dimension who in women, single individuals, second-grade students and find their profession suited for their field of interests; the scale total score averages who in women, single individuals, second-grade students, and find their profession suited for their field of interests were found significantly higher ($p < 0.05$). There is a positive and significant relationship between the skills and attitude sub-dimensions, and between the knowledge and attitude sub-dimensions ($p < 0.001$). In this study, the sub-dimensions of knowledge, skills, attitude and the total score averages of the evidence-based practice scale were found to be above average in nursing students.

Key words: Evidence, Evidence-Based Practice, Nursing, Student Nurse.

Hemşirelik Öğrencilerinin Kanıt Temelli Uygulama Yetkinlikleri

ÖZ

Bu araştırmanın amacı, hemşirelik öğrencilerinin kanıta dayalı bilgi, beceri ve davranış yeterliliklerini değerlendirmektir. Kesitsel tipteki bu çalışmanın örneklemini 435 hemşirelik öğrencisi oluşturmuştur. Veri toplama sürecinde sosyo-demografik özellikler formu ve "Kanıt Dayalı Uygulama Yetkinlik Anketi" kullanılmıştır. Hemşirelik öğrencilerinde kanıta dayalı uygulama anketi, bilgi alt boyutu ortalama puanı $18,6 \pm 2,9$, beceri alt boyutu ortalama puanı $19,1 \pm 2,9$, davranış alt boyutu ortalama puanı $46,9 \pm 6,7$, toplam puan ortalaması $84,7 \pm 9,1$ 'dir. Tanımlayıcı özellikler ile kanıta dayalı uygulama ölçeğinin karşılaştırılmasında; 21-22 yaş aralığında, ailesinin geliri giderinden fazla olan, meslek lisesi mezunu ve dördüncü sınıf öğrencilerinin bilgi alt boyutu; ikinci sınıf öğrencilerinin beceri alt boyutu; kadın ve bekar bireylerde, ikinci sınıf öğrencilerinde ve mesleğini ilgi alanlarına uygun bulan bireylerde davranış alt boyutu; kadınlarda, bekar/bekar bireylerde, ikinci sınıf öğrencilerinde ve mesleğini ilgi alanına uygun bulan bireylerde ölçek toplam puan ortalamaları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Beceri ve davranış alt boyutu, bilgi ve davranış alt boyutu arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki vardır ($p < 0,001$). Araştırmada hemşirelik öğrencilerinde kanıta dayalı uygulama ölçeğinin bilgi, beceri, davranış alt kümeleri ve toplam puan ortalamaları ortalamanın üzerinde bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Hemşirelik, Kanıt, Kanıta Dayalı Uygulama, Öğrenci Hemşire.

INTRODUCTION

Evidence-based practice (EBP) is recognized as the key to healthcare quality (Alqahtani et al., 2020). Global trends in nursing education have shown a paradigm shift from traditional models to outcome or competency-based models. Nursing education institutions in various countries propose EBP as the core factor related to competency within the nursing practice. Therefore, efforts to increase the effectiveness of the EBP curriculum at the level of nursing undergraduate education are underway (Oh and Yang, 2019).

Students struggle to integrate evidence-based practice into the clinical setting, despite the development of their competence in evidence-based practice (Lam & Schubert, 2019). The World Health Organization Current Strategic Unit (2010) stated that improving outcomes for families and communities depends on whether nursing services are supported by EBP. (Hickman et al., 2018).

In the 1970s, the inception of acknowledging the nursing profession as a research-based profession in England increased the participation of nurses in research activities and enabled the usage of research data in patient care (Yurtsever and Altıok, 2006). The Millennium Development Goals set by the United Nations (UN) in 2000 have become a manifesto for nurses worldwide calling them to action. In Turkey, The Nursing Regulation which was enacted in 2010 states that "nurses should plan, apply, evaluate and monitor the given care based on evidence" (Republic of Turkey Ministry of Health, 2010). In 2012, the International Council of Nurses (ICN) designated the concept of "Bridging the Gap Between Research and Practice" as its theme of the year to emphasize the importance of EBP in healthcare services and assigned nurses a set of duties to achieve this goal. In order to carry out these duties and achieve these goals, it is recommended for the nurses to actively participate in the regulation process of health-related policies, to prepare health action plans nationally and internationally, and use the acquired evidence within the service of patient care (Republic of Turkey Ministry of Health, 2010).

WHO (2016) provides a framework for the development, implementation and evaluation of nursing in order to

contribute towards the improvement of global health. In this framework, providing a trained, competent and motivating workforce; optimizing policy development, establishing and maintaining an effective leadership, management and governance and the importance of providing an effective evidence-based nursing care is emphasized in order to maximize the potential of nurses (Pickler, 2020). In this context, in order to show that nurses are currently solving a wide range of health problems and that they stand at the center of nursing practices, WHO declared the year 2020 as the year of "Nurses: A Leading Voice - Nursing for World Health" with the theme of "The Year of The Nurse" (Küçük et al., 2017).

Nursing undergraduates, the future healthcare professionals, have a fundamental driving role related to the integration and usage of EBP in healthcare. It is important to note that undergraduate nursing students learn about EBP and begin to apply it throughout the relevant course, continue to develop it by integrating their skills into lifelong learning processes and nursing care (Cardoso et al., 2021).

In order to increase the use of EBP in nursing care, necessary concepts and skills should be obtained by nurses at an early age in their careers (Ryan, 2016). Universities are the leading institutions in terms of providing EBP education and developing related skills. They are in the best position to provide the necessary knowledge, skills and attitudes which nurses need regarding evidence-based patient care. Researching students' EBP experiences in clinical practice and clinical projects in the undergraduate curriculum will contribute to the development and improvement of the EBP-based curriculum. Therefore, this study, which aims to evaluate the knowledge, skills and attitudes of nursing students towards EBP, will contribute to the development and to a better evaluation of EBP teaching as a part of nursing education in Turkey.

MATERIAL AND METHOD

Research Type, Universe and Sample

The universe of the research consisted of 747 students studying at Gaziantep University, Faculty of Health Sciences,

Department of Nursing in the 2016-2017 academic year. It was planned to include the entire population in the study, and the minimum sample size was not determined. Students who agreed to participate in the research and filled out the data collection tools completely were included in the study. Therefore, the sample comprised of a total of 435 students, 111 from the first year, 132 from the second year, 114 from the third year and 78 from the fourth year.

The Time and Place of the Study

The study was conducted between September 2016 and July 2017. The Nursing Department where the study was conducted has five professors, five assistant professors, two lecturers, and six research assistants at that time. There were no courses related to a specific EBP given to nursing students. These deficiencies are tried to overcome with the course of "Research and Biostatistics in Nursing". In addition, students are encouraged by their advisors to engage in scientific work and participate in various congresses and symposiums.

Data Collection

In the data collection stage, a 7 item descriptive questionnaire form (age, sex, marital status, grade, the economic situation of the family, graduated high school, suitability of the profession to personal interests) prepared by the researchers and The Evidence-based Practice Evaluation Competence Questionnaire which contained 25 items (EBP-COQ) were used.

The Evidence-based Practice Evaluation Competence Questionnaire (EBP-COQ): Developed by Martinez et al. (2013) and with its validity and credibility verified by Yıldız and Güngörmüş (2016), the EBP-COQ, has a 5-point Likert type design (Strongly disagree=1... Strongly agree=5) and consists of 25 items and 3 sub-dimensions. The minimum and maximum score distributions that can be obtained from the scale are within the range of 6-30 in the sub-dimensions of knowledge and skills, 13-65 in the sub-dimension of attitudes and within the range of 25-125 in total. Negative items are reversely scored. Questions 1 to 13 constitute the sub-set of attitudes while the questions 14-19 are comprised of the sub-dimension of skills, and finally, the questions 20-

25 make up the sub-dimension of knowledge. High scores indicate that the evidence-based practice competencies of students are high. The internal consistency reliability coefficient of the scale is between 0.52 and 0.80 in the study of Martinez et al., and between 0.550 and 0.908 in the study of Yıldız and Güngörmüş (Ruzafa-Martinez et al., 2013; Yıldız & Güngörmüş, 2016). In this study, Cronbach-Alfa values were; for total score: 0.768, for sub-dimensions: 0.743 to 0.765.

Analysis of Data

The data obtained in the study has been analyzed via the SPSS 22.0 software. The data showed a normal distribution. The statistical analysis of the data was carried out by the usage of the frequency test, the independent sample t-test in paired groups and the ANOVA test in comparison of three or more groups. The Scheffe correction method was used for the p value in pairwise comparison between groups after the ANOVA test. Correlation analysis was performed between the sub-dimensions of the scale and the total score averages.

The Ethical Aspect of the Research

The appeal for the ethical approval of the study was made to the Gaziantep University Clinical Research Ethics Committee, and afterwards, the Ethics Committee Approval (Decision No: 2016/221 date: 15.08.2016) was obtained. The verbal consent was taken from the students who participated in the study.

RESULTS

When descriptive features and evidence-based practice scale sub-dimensions and total score were compared; It was determined that the knowledge sub-dimension mean score differed significantly by age groups and that the students aged "21-22" (19.2±2.6) had a high knowledge score mean. Similarly, it was determined that the knowledge sub-dimension mean score differed significantly according to the grade of the students, and further analysis showed that this difference was due to the "third grade" and "fourth grade" students, and the knowledge score averages of the "fourth grade" students (19.3±2.5) were the highest. There was also a significant difference between the economic status of the family and the knowledge sub-dimension. This difference stemmed from those who had their "family income to be higher than their expenses" and those who had "a family

income which was lower than their expenses", and those with "a family income which was higher than their expenses" had the highest average score (19.7 ± 3.3). There is a significant difference between the knowledge sub-dimension of the scale and the high school from which the student graduated, and the difference was found between the graduates of "Science high school" and "Anatolian high school", "Anatolian high school" and "Vocational high school", and "Vocational high school" and "General high school". It was determined that "Vocational high school" graduates had the highest mean score (20.4 ± 2.5). It was found that there was a significant difference between the suitability of the profession for the field of interest and the knowledge sub-dimension, with further analysis, it was identified that this difference was due to those who expressed the words of "not sure" and "not suitable", and those who said "not suitable" had a higher average score (19.2 ± 2.7) ($p < 0.05$) (Table 1).

It was determined that there was a significant difference between the skill sub-dimension of the scale and the grade levels, which was based upon the "second grade" and "third grade" students, and the mean score of the "second grade" students (19.6 ± 3.1) was high ($p < 0.05$) (Table 1).

It was determined that there was a significant difference between the attitude sub-dimension of the scale and the sexes of the students which meant that the mean scores of the "female students" were higher (47.5 ± 6.6). It was determined that there was a significant difference between the attitude sub-dimension of the scale and marital status, and that the mean scores of single students (47.0 ± 6.6) were found to be higher. A significant difference was found between the attitude sub-dimension and the classes, and it was stated that this difference was caused by the "first grade" and "second grade" students, and the "second grade" and "third grade" students, and the average of the "second grade" students was higher (48.5 ± 5.9). It was determined that there was a significant difference between the suitability of the profession for the field of interest and the attitude sub-dimension. Upon further analysis, this difference was found to be due to those who made the statements of "not sure" and "suitable", and those who expressed "suitable", had a higher average score (47.9 ± 6.9) ($p < 0.05$) (Table 1).

It was found that there was a significant difference between the EBP-COQ scale total score average and the sex of students, and that the total mean score of "female students" (85.4 ± 9.3) was found to be higher. It was stated that there was a significant difference between the mean total score and marital status, and the mean score of those who were "Single" (84.9 ± 9.0) was higher. A significant difference was determined between the total mean score and the classes, and this difference was between "first grade" and "second grade", "second grade" and "third grade", "third grade" and "fourth grade" students, and "second grade students" students' mean scores (86.9 ± 8.5) were found to be high. It was found that the significant difference between the suitability of the profession for the field of interest and the scale total mean score was due to those who stated "not sure" and "suitable", and those who expressed "suitable" had the highest total score (86.2 ± 9.8) ($p < 0.05$) (Table 1).

The findings of the study are as follows; weak level between skill and attitude sub-dimensions of EBP-COQ scale ($r = 0.292$), very weak level between knowledge and attitude ($r = 0.130$), moderate level between scale total score and knowledge sub-dimension ($r = 0.405$), scale total score and skill sub-dimension ($r = 0.523$), a very high level and positive correlation between scale total score and attitude sub-dimension ($r = 0.896$) ($p < 0.01$) (Table 2).

In the study, the lowest EBP-COQ scale score was 52.0 ± 9.1 , while the highest was 124.0 ± 9.1 , and the average total score was 84.7 ± 9.1 . According to the average score of the knowledge sub-dimension score of 18.6 ± 2.9 , the skill sub-dimension score of 19.1 ± 2.9 , and the attitude sub-dimension score of 46.9 ± 6.7 , it was determined that the knowledge, skills and attitudes of nursing students regarding evidence-based practices were "above average".

DISCUSSION

To the best of our knowledge, there is no available study which evaluates the knowledge, skills and attitudes of nursing students about EBP by embodying them with a scale. The findings of this study were compared with other studies which were conducted with nurses and nursing students.

Table 1. Comparison of the EBP-COQ total and sub-dimensions with the socio-demographic characteristics of the students

Descriptive Characteristics		N-%	Total and sub-dimensions of the EBP-COQ (X±SD)			
			Knowledge	Skill	Attitude	Total
Age	19-20 Age	266-61.1	18.3±3.0	18.9±2.9	46.7±6.4	84.0±8.6
	21-22 Age	169-38.9	19.1±2.6	19.4±2.9	47.2±7.0	85.7±9.9
Statistical analysis			t=2.763	t=1.534	t=0.719	F=1.894
			p=0.006	p=0.126	p=0.473	p=0.06
Sex	Female	322-74.0	18.6±3.0	19.2±3.0	47.5±6.6	85.4±9.3
	Male	113-26.0	18.7±2.4	18.8±2.7	45.1±6.5	82.7±8.3
Statistical analysis			t=0.561	t=1.260	t=3.396	t=2.697
			p=0.575	p=0.208	p=0.001	p=0.007
Marital status	Married	6-1.4	16.8±2.2	17.5±1.0	39.8±9.3	74.1±11.3
	Single	429-98.6	18.6±2.9	19.1±2.9	47.0±6.6	84.9±9.0
Statistical analysis			t=1.544	t=1.388	t=2.626	t=2.863
			p=0.123	p=0.166	p=0.009	p=0.004
Grade	1 . years	111-25.5	18.4±3.0	18.9±3.1	45.9±6.9	83.3±9.1
	2 . years	132-30.3	18.7±2.8	19.6±3.1	48.5±5.9	86.9±8.5
	3 . years	114-26.2	18.1±3.0	18.5±2.6	45.6±6.8	82.3±9.0
	4 . years	78-17.9	19.3±2.5	19.5±2.7	47.5±6.7	86.4±9.4
Statistical analysis			F=2.877	F=3.369	F=5.199	F=7.185
			p=0.036	p=0.019	p=0.002	p=0.000
The economic situation of the family	Little	149-34.3	18.2±2.7	19.1±2.9	46.8±6.4	84.3±8.5
	Equal	259-59.5	18.7±2.9	19.1±2.9	46.8±6.8	84.7±9.3
	Much	27-6.2	19.7±3.3	19.3±3.3	47.7±7.4	86.8±10.7
Statistical analysis			F=3.173	F=0.052	F=0.230	F=0.873
			p=0.043	p=0.950	p=0.795	p=0.418

Graduated high school	Science	23-5.3	19.8±2.8	18.4±2.8	44.7±7.5	83.1±11.9
	Anatolian	307-70.6	18.4±3.0	19.1±2.9	46.9±6.6	84.6±9.0
	Common	92-21.1	18.6±2.4	19.3±3.0	47.2±6.7	85.3±9.3
	Vocational	13-3.0	20.4±2.5	18.9±3.6	46.6±6.2	86.0±7.9
Statistical analysis			F=3.428	F=0.542	F=0.888	F=0.454
			p=0.017	p=0.654	p=0.447	p=0.715
Suitability of the profession to personal interests	Not suitable	57-13.1	19.2±2.7	19.0±2.9	45.8±6.0	84.2±7.8
	Not sure	184-42.3	18.2±2.8	18.9±2.7	46.1±6.5	83.3±8.6
	Suitable	194-44.6	18.8±2.9	19.3±3.2	47.9±6.9	86.2±9.8
Statistical analysis			F=4.352	F=1.013	F=4.201	F=4.869
			p=0.013	p=0.364	p=0.016	p=0.008

Table 2. Analysis of the correlation between EBP-COQ total and sub-dimensions point averages

Total and sub-dimension of the EBP-COQ	Knowledge	Skill	Attitude
Skill	r=0.310, p=0.514	-	-
Attitude	r=0.130 p=0.007	r=0.292 p=0.000	-
Total	r=0.405 p=0.000	r=0.523 p=0.000	r=0.896 p=0.000

In this study, the average score of nursing students on the sub-dimension of knowledge with regards to EBP was found to be "above average". In accordance with our data, Koota et al. (2019) also found the level of knowledge of emergency nurses regarding EBP above average. When we look at other studies, they emphasized that education is important in terms of encouraging nurses to engage in EBP, but they stated that nurses lack knowledge regarding how to conduct the relevant research and how to evaluate the results (Aydın et al., 2015; Emiroğlu et al., 2005). In a study where the effects of the EBP program over the competencies and perceived barriers of nurses were measured, it was reported that the knowledge and skills of the nurses were improved by about 40% after

the program (Van der Goot et al., 2018). For developing EBP knowledge, small group studies, article reviews, criticism and conceptual understanding approaches are deemed important (Hickman et al., 2018). Therefore, in our study, it is thought that the fourth grade students have increased their EBP knowledge averages with the effect of more active participation in the practices within the internship program.

It was determined that the nursing students' skill sub-dimensions score averages for EBP were above the average. In a study, nurses stated that their EBP skills were insufficient and that they did not use the best evidence in clinical practice (Saunders et al., 2016). In other studies where the nurses' EBP skills' were evaluated; it was stated that the nurses

had difficulty with regards to understanding the statistical analysis process of the researches, interpreting the results, accessing the research results and using these results/findings in the care (Aydın et al., 2015; Emiroğlu et al., 2005; Kelleci et al., 2008). In a study, the students stated that the development of their knowledge and skills which were related to the research depended on taking part in a research project and carrying out the study accompanied by a consultant (Akın & Ege 2008). Moreover, in another study where nursing students were exposed to the EBP course, it was stated that there was a significant improvement in the EBP skills of the students (DuGan, 2019). In this study, taking the research methods course in the second grade and participating in a research project was found to have a positive effect over the nursing students with regards to the related skills.

The mean score of the attitude sub-dimensions of nursing students was found to be "above average". Many studies have stated that - unlike our study - nurses' EBP attitude was below average and that they did not always perform their care in accordance with EBP (Kirk & Nilsen, 2016; Person et al., 2013; Sampson et al., 2014). It was found that 80.6% of the nurses in the study of Kelleci et al. (2008) and 82.8% of the midwives and nurses in the study of Aydın et al. (2015) that patient care and practices were based on evidence. In other studies which evaluated the attitude of nurses after the training on EBP, it was stated that there was an improvement in the EBP attitudes of nurses (DuGan, 2019). It is important for the information to be transformed into practice through continuous and guided EBP learning in both clinical and classroom settings (Iradukunda & Mayers, 2020). In this study, we see the positive effects of taking the research methods course by the nursing students and their involvement in a research project during their undergraduate education on EBP attitude.

When the descriptive features were compared with the sub-dimensions of knowledge, skills and attitudes, the score averages on the knowledge sub-dimension were found to be higher in the 21-22 age group, in vocational high school students and in students who come from families whose income is higher than their expenses. The majority of the students in the age bracket of 21-22 years and above are made up of fourth year students, while the second and third year students make

up the minority. It is assumed that the knowledge levels of the students in this age group are high because of the fact that these students took a course on research methods. The higher level of knowledge of single students may be due to the fact that they are able to spend more time on their studies due to having fewer responsibilities in their private lives. Students who come from families whose income is higher than their expenses access learning materials and sources more easily; since having adequate financial means and not having to worry about money issues allow students to enjoy a more comfortable lifestyle as students spend more time on their studies. These factors are thought to affect the knowledge levels of students. The fact that the knowledge sub-dimension point average of vocational high school graduates was higher was a surprising and unexpected result of the study.

In the study conducted, we see that the average scores of fourth year students (19.3 ± 2.5) in the knowledge sub-dimension are higher and that the average scores of second year students in the sub-dimensions of skills (19.6 ± 3.1) and attitudes (48.5 ± 5.9) are higher in comparison to students from other groups. In a study conducted for nursing students, final year students think that it is important to do research in terms of nursing practices. It was determined that 52.8% of the students used the research results in practice and 22.2% of them were doing research (Akın & Ege, 2008). We believe that the reason why second year students have higher score averages in the sub-dimensions of skills and attitudes in comparison to fourth year students may be that the fourth year students spend more time at the clinic and they are more exposed to obstacles with regards to implementation of EBP and that they do not focus anywhere near as much as they should on work-oriented practices that bring about results and they avoid taking responsibility for evidence-based patient care, by choosing the easy way through preferring traditional-conventional clinical practices. In contrast, second year students are enthusiastic in terms of engaging in patient rounds, they are not yet aware of traditional practice and they are willing to apply theory to practice on account of their not having witnessed obstacles with regards to implementing EBP.

In the study, the average scores of female and single students

in the attitude sub-dimension were found to be higher. When the studies on male student nurses are reviewed, it is seen that the male students do not like the nursing profession and that they chose this profession merely because of post-graduation employment prospects, the majority seeing themselves becoming managers or academicians after graduation (Koç et al., 2020). We assume that the reason why the average scores of female students in the knowledge category are higher than those of male students is related to the male students' perceptions of the nursing profession.

In the survey, 44.6% stated that the profession matched their personal interests. The knowledge score averages of those not finding the nursing profession suited to their personal interests were found to be higher. However, the attitude sub-dimension scores and the total score averages were found to be higher for those who find the nursing profession suited to their occupational interests. A study by Özdelikara, Ağaçdiken and Aydın (2016) emphasized that students who voluntarily chose their profession were much more enthusiastic about their profession, they enjoyed a higher level of job satisfaction and they exhibited more professional attitudes, discovering their own talents and potentials. Based on these results, it can be inferred that the suitability of the chosen profession to one's field of interest is effective in providing evidence-based healthcare in a clinical setting, and that choosing a profession which matches one's personal interests matter in terms of professional development.

A significant difference was found between the total score average of the EBP-COQ and the "Female", "Single" and "Second grade" students. In the study, we can reach the conclusion that the "second grade", "single" and "female" students are more competent in EBP.

When we look at the correlations between the sub-dimensions of the EBP-COQ and the total mean scores; there was a positive relationship between skill and attitude, knowledge and attitude sub-dimensions and all sub-dimensions of the scale and total mean scores. Information positively affects EBP (Alqahtani et al., 2020). Similar to the findings of this study, it was stated that the nurses' having sufficient knowledge about the research positively affected their ability to use the research findings in practice. In addition, nurses who report that they have

sufficient skills use research findings by transforming these findings into attitudes in patient care (Emiroğlu et al., 2005). In our study, it is emphasized that having sufficient knowledge and skills about the EBP increases the EBP attitude.

Evidence-based practice competencies of nursing students were found to be "above average" in this study. As in other areas of the nursing department, it is necessary for the curriculum for research education to be designed in a way to involve both theory and practice (Oh EG & Yang, 2019). Another study, emphasized the need to provide research education with an integrated approach spanning four years at the undergraduate level in order to provide students with EBP skills. The ability of the first year student to access and use the literature; the ability of the second year student to develop the ability to access to the evidence in the literature related to clinical problems; the ability of the third year student who had clinical practice experience to ask questions about clinical problems, interpret evidence and use them in the clinic; and finally, the fourth year student is expected to be ready to obtain skills in critical reading and evaluating research reports and articles, interpreting their findings and putting them into practice (Burns & Foley, 2005). In a study, the areas where students felt partly sufficient was that of interpreting the research reports (70.8%), using their findings in clinical practice (65.3%) and conducting research (54.1%) (Akin & Ege, 2008). In the faculty where this study was conducted, students take the course of "Epidemiological Research Methods" in the first half of the second year and "Research and Biostatistics in Nursing" in the second half of their second year and while participating in a research project. At the university where the study was conducted, the students are regularly supervised by the department professors during their internships. They are encouraged to identify clinical problems, systematically review problems, interpret research findings, and put their findings into practice over time in the clinical setting. We assume the students' high EBP-COQ average scores may have resulted from these practices.

In the study, the knowledge, skills and attitudes of the nursing students regarding evidence-based practice competencies were found as above the average. Universities, nurse leaders and policy makers have important roles in equipping nursing

students and even nurses with adequate knowledge, skills, and attitude regarding EBP. The innovative healthcare system requires a patient-centric care based on scientific evidence to achieve high-quality care and efficiency. The Institute of Medicine (IOM) highlights EBP as one of the core competencies for healthcare providers, where 90% of all clinical evidence is based on scientific evidence (Institute of Medicine Committee on the Robert Wood Johnson Foundation Initiative on the Future of Nursing, at the Institute of Medicine, 2011). In our country, no such center exists in order to guide nursing students on EBP. Faculties and hospitals should cooperate in order to establish such a center. A working group which conducts scientific studies should be created and students should actively take responsibility in these groups. An internet program which will be accessible to the students should be created that includes the results of systematic research, and which will be able to present clinically specific practices in a practical way. Also, in order to increase the dissemination and prevalence of this information, it is important to print EBP journals which are updated periodically.

CONCLUSION

The findings of this study, which we think will contribute significantly to the literature, have been discussed with the evidence-based practice competencies of the nursing students, who are the future nurse candidates. Considering the results of the research; consultancy should be provided in order to support and encourage disadvantaged groups of students on knowledge, skills and attitude with regards to EBP. Theoretically and practically, courses in order to increase "EBP Competence" should be added to the undergraduate curriculum and should be extended over four years. The department professors should guide nursing students during the integration of EBP into nursing care and monitor how much of the clinical practices which were executed by the students had the quality of being evidence-based. It is also recommended that students should take part in research projects and participate in scientific activities in order to increase their EBP competence.

The results cannot be generalized to all students, since the study was conducted only with nursing students at one university. It is recommended that these findings regarding

students' knowledge, skills and attitudes about EBP should be further validated by future studies which involve nursing students in different universities.

AUTHOR CONTRIBUTION

Study design: YA, ZG; Data Collection and Evaluation: YA, ZG; Drafting of the Article: YA; Proofreading and Corrections: YA, ZG.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FINANCIAL DISCLOSURE

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

LIMITATION OF THE STUDY

Research results can only be generalized to the research universe.

REFERENCES

- Akın B, Ege E. (2008). Teaching Research in Nursing. *Journal of Cumhuriyet University School of Nursing*, 12(3):60-69.
- Alqahtani N, Oh KM, Kitsantas P, & Rodan M. (2020). Nurses' evidence-based practice knowledge, attitudes and implementation: A cross-sectional study. *Journal of clinical nursing*, 29(1-2):274-283.
- Aydın Y, Adıgüzel A, Topal EA. (2015). Determination of Attitudes of Midwives and Nurses towards Scientific Studies. *Journal Of Human Rhythm*, 1(4):168-175.
- Burns HK, Foley SM. (2005). Building a Foundation for an Evidence-Based Approach to Practice: Teaching Basic Concepts to Undergraduate Freshman Students. *Journal of Professional Nursing*, 21(6):351-357.
- Cardoso, D., Rodrigues, M., Pereira, R., Parola, V., Coelho, A., Ferraz, L., ... & Apóstolo, J. (2021). Nursing educators' and undergraduate nursing students' beliefs and perceptions on evidence-based practice, evidence implementation, organizational readiness and culture: An exploratory cross-sectional study. *Nurse Education in Practice*, 54, 103122.
- DuGan JE. (2019). "Keeping You in the Know": The Effect of an Online Nursing Journal Club on Evidence-Based Knowledge

- Among Rural Registered Nurses. *Computers, informatics, nursing* : CIN, 37(4):190-195.
- Emiroğlu ON, Ünlü H, Terzioğlu F, Bulut H. (2005). Nurses' Views On Their Research Activities and Their Viewstowards Research and Nurses' Needs Of Knowledge. *Journal of Research and Development in Nursing*, 5(1):64 – 86.
- Hickman LD, DiGiacomo M, Phillips J, Rao A, Newton PJ, Jackson D, Ferguson C. (2018). Improving evidence based practice in postgraduate nursing programs: A systematic review: Bridging the evidence practice gap (BRIDGE project). *Nurse education today*, 63: 69-75.
- Institute of Medicine (US) Committee on the Robert Wood Johnson Foundation Initiative on the Future of Nursing, at the Institute of Medicine. (2011). *The Future of Nursing: Leading Change, Advancing Health*. Washington (DC): National Academies Press (US).
- Iradukunda F, & Mayers PM. (2020). Rwandan nursing students' knowledge, attitudes and application of evidence-based practice. *Curationis*, 43(1):e1-e7.
- Kelleci M, Gölbaşı Z, Yılmaz M, Doğan S. (2008). The Views Of Nurses, About Carrying Out Research And Utilization Of Research Results In Nursing Care In A University Hospital. *Journal Of Research and Development in Nursing*, 10(2):3-16.
- Kirk JW, & Nilsen P. (2016). Implementing evidence-based practices in an emergency department: contradictions exposed when prioritising a flow culture. *Journal of clinical nursing*, 25(3-4):555-565.
- Koç Z, Bal C, Sağlam Z. (2020). Detection of Perception of Male Student Nurses about Nursing. *Maltepe University Journal of Nursing Science and Art, Symposium Special Issue*, 318-323.
- Koota E, Kääriäinen M, Lääperi M, Melender HL. (2019). Emergency nurses' Evidence-Based Practice attitudes, self-efficacy, knowledge, skills and behaviours before an educational intervention –Baseline of a Randomized Controlled Trial. *Collegian*.
- Küçük EÖ, Çakmak S, Kapucu S, Koç M, Kahveci R. (2017). Determination of Nursing Students' Awareness of Evidence-Based Nursing Practice. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing*, 4(2):1-12.
- Lam CK, & Schubert C. (2019). Evidence-Based Practice Competence in Nursing Students: An Exploratory Study With Important Implications for Educators. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 16: 161-168.
- Oh EG, & Yang YL. (2019). Evidence-based nursing education for undergraduate students: A preliminary experimental study. *Nurse education in practice*, 38: 45-51.
- Özdelikara A, Ağaçdiken S, Aydın E. (2016). Career Choices Of Nursing Students And Influencing Factors. *Acı Badem University Journal of Health Sciences*, 2:83-88.
- Person J, Spiva L, Hart P. (2013). The culture of an emergency department: An ethnographic Study. *International Emergency Nursing*, 21:222-227.
- Pickler RH. (2020). Year of the Nurse: Take the Challenge. *Nursing research*, 69(1):1-2.
- Republic of Turkey Ministry of Health. (2010). *Nursing Regulation (2010)*.
- Ruzafa-Martinez M, Lopez-Iborra L, Moreno-Casbas T, Madrigal-Torres M. (2013). Development and validation of the competence in evidence based practice questionnaire (EBP-COQ) among nursing students. *BMC Med Educ*, 13:19.
- Ryan EJ. (2016). Undergraduate nursing students' attitudes and use of research and evidence-based practice - an integrative literature review. *Journal of clinical nursing*, 25(11-12):1548-1556.
- Sampson FC, Goodacre SW, Cathain AO. (2014). Interventions to improve the management of pain in emergency departments: systematic review and narrative synthesis. *Emerg Med J.*, 31: e9-e18.
- Saunders H, Stevens KR, & Vehviläinen-Julkunen K. (2016). Nurses' readiness for evidence-based practice at Finnish university hospitals: a national survey. *Journal of advanced nursing*, 72(8):1863-1874.
- Van der Goot WE, Keers JC, Kuipers R, Nieweg R, & de Groot M. (2018). The effect of a multifaceted evidence-based practice programme for nurses on knowledge, skills, attitudes, and perceived barriers: A cohort study. *Nurse education today*, 63:6-11.
- Yıldız E, Güngörmüş Z. (2016). The Validity And Reliability Study of The Turkish Version of The Evidence Based Practice Evaluation Competence Questionnaire. *Nurse Education Today*, 45:91-95.
- Yurtsever S, Altıok M. (2006). Evidence-Based Practice and Nursing. *Firat University Journal of Health Sciences*, 20(2): 159-166.

Platelet to Lymphocyte Ratio In Respiratory Syncytial Virus Infection

Yasemin ARDICOGLU AKISIN^{1,a}, Defne TARIM^{2,b}, Mustafa TURAN^{3,c}, Nejat AKAR^{3,d}

¹Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, TOBB Economy and Technology University, Ankara, TURKEY

²Faculty of Medicine, TOBB Economy and Technology University, Ankara, TURKEY

³Department of Medical Education, Faculty of Medicine, TOBB Economy and Technology University, Ankara, TURKEY

⁴Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, TOBB Economy and Technology University, Ankara, TURKEY

ORCID: ^a0000-0002-4109-0220, ^b0000-0003-2152-1051, ^c0000-0003-4782-8596, ^d0000-0001-8228-8885

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is a viral pathogen that causes respiratory system infections in childhood. In this study, we aim to examine the role of Platelet to lymphocyte ratio (PLR) and Platelet to Lymphocyte and monocyte ratio (PLT/LY+MO) values in the prediction of RSV infection and in the differentiation of upper and lower respiratory tract RSV infections. Complete blood counts and RSV Antigen test results of 76 patients, between the age of 0 and 12 were investigated retrospectively. PLR values are calculated using Platelet Count/Lymphocyte Count formula, whereas PLMR values are calculated using Platelet Count/Lymphocyte Count+Monocyte Count. Out of 76, 32 patients were diagnosed as having RSV infection due to RSV antigen test. The percentage lymphocyte and monocyte as well as the platelet count were significantly higher in RSV positive group. Monocyte percentage in lower respiratory tract RSV infection was significantly lower compared to upper respiratory tract RSV infection. Our study revealed that blood parameters like lymphocyte and monocyte percentage and platelet count may be an important clue for the clinician for RSV infection and also, play a role as a guide before advanced techniques. In addition, percentage of monocyte can be useful to detect the lower respiratory tract involvement in RSV infection.

Key words: Lymphocyte, Platelet, Platelet to Lymphocyte Ratio, Respiratory Syncytial Virus.

Respiratuvar Sinsityal Virüs Enfeksiyonunda Platelet Lenfosit Oranı

ÖZ

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), çocukluk çağında solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olan viral bir patojendir. Bu çalışmada Trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve Platelet/Lenfosit oranının (PLT/LY+MO) RSV enfeksiyonunun ön tanısında ve üst-alt solunum yolu RSV enfeksiyonlarının ayırımındaki rolünü incelemeyi amaçladık. 0-12 yaş arası 76 hastanın tam kan sayımı ve RSV Antijen test sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. PLR değerleri Trombosit Sayısı/Lenfosit Sayısı formülü kullanılarak hesaplanırken, PLMR değerleri Trombosit Sayısı/Lenfosit Sayısı+Monosit Sayısı kullanılarak hesaplanmıştır. RSV antijen test sonuçlarına göre 76 hastanın 32'sine RSV enfeksiyonu teşhisi konmuştur. RSV pozitif grupta lenfosit ve monosit yüzdesi ile trombosit sayısı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Alt solunum yolu RSV enfeksiyonunda monosit yüzdesinin ise üst solunum yolu RSV enfeksiyonuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamız lenfosit ve monosit yüzdesi ile trombosit sayısı gibi kan parametrelerinin RSV enfeksiyonu için klinisyene bir ipucu verebileceğini ve ayrıca ileri teknikler öncesinde yol gösterici rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Ek olarak, monosit yüzdesinin, RSV enfeksiyonunda alt solunum yolu tutulumunu saptamak için faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Lenfosit, Platelet, Platelet Lenfosit Oranı, Respiratuvar Sinsityal Virüs.

INTRODUCTION

Respiratory Syncytial Virus (RSV) is a member of the Paramyxoviridae family that causes respiratory tract infections in children, particularly in infants. It primarily causes lower respiratory tract infections in children under the age of two (e.g., bronchiolitis, pneumonia). The incubation period ranges from 2 to 8 days. Beginning with coryza, mild cough, fever, lethargy, and decreased appetite, the symptoms of the infection progresses to noisy, raspy breathing and a wheezy cough. Physical examination may reveal a prolonged expiratory phase, wheezing, tachypnea, dyspnea, and tachycardia. The diagnosis is based on the patient's history and physical examination findings. RSV can be identified by rapid tests or viral isolation. For infants, nasal wash is one of the methods used to obtain the specimen. Although rapid antigen testing is commercially available, it is generally not recommended due to its ineffectiveness in diagnosis. Furthermore, the virus's genetic material can be identified using RT-PCR, which is usually more sensitive than antigen testing or viral culture. RSV virus can be identified using viral cultures, however, cultures are expensive and time consuming (Dawson-Caswell et al., 2011; Handforth et al., 2000; McCarthy et al., 2003; Leung et al., 2005; Ruubsamen-Waigmann H et al., 2003; Centers for Disease Control and Prevention, 2018; Gern JE, 2008; Respiratory Syncytial Virus Testing, 2018).

This research is aimed to examine how PLR (Platelet to lymphocyte ratio) and PLT/LY+MO (Platelet to Lymphocyte and monocyte ratio) values are affected by RSV infection and as well as to determine whether there is a difference between upper and lower respiratory track RSV infections.

MATERIAL AND METHOD

The study was carried out in 2021 and 76 patients aged 0 to 12 admitted to the TOBB ETU Faculty of Medicine Department of Pediatrics between 2013 and 2020 with respiratory tract symptoms were included, retrospectively. Thirty-two patients among 76 were pre-diagnosed with RSV infection and had further laboratory investigations. Patients with clinical symptoms and X-ray findings consistent with bronchitis, bronchiolitis, and pneumonia were classified as having a

lower respiratory tract infection, while others had an upper respiratory tract infection.

Blood samples were collected into 2-mL (K2) EDTA vacutainer tubes (Becton Dickinson, USA) for CBC and into 8,5-mL SSTTM II Advance vacutainer tubes (Becton Dickinson, USA) for serological analysis. All whole blood samples were kept at room temperature (18–25°C) until testing and were processed within 30 minutes from venipuncture. Sera were separated after centrifugation at 4500 rpm for 10 minutes, stored at 2–8°C and analysed for CBC and RSV antigen on the same day.

CBC was analyzed using Sysmex XT2000i (Sysmex Co., Japan). Lymphocyte count and percentage (LY#, LY%), monocyte count and percentage (MO #, MO%), leukocyte count (LEU#) and platelet count (PLT #) were evaluated.

RSV antigen was detected by using one step combo card test (CerTest RSV+Adenovirus Resp., Biotec S.L., Zaragoza, Spain) which is a qualitative colored chromatographic immunoassay for the simultaneous detection of RSV and Adenovirus from nasal swab, nasopharyngeal wash or aspirate specimens. Internal procedural controls are included in the tests. The green lines appearing in the control lines (C) are internal controls, which confirm sufficient specimen volume and correct procedural technique. The tests were done within 30 minutes after the collection of nasal swabs.

PLR values are calculated using Platelet Count / Lymphocyte Count formula, whereas PLMR values are calculated using Platelet Count / Lymphocyte Count + Monocyte Count.

Mean, median and standard deviation (SD) values for LY#, LY%, MO#, MO%, LEU#, PLT# and PLR, PLMR are calculated individually for each group.

The distribution of the data was tested using Kolmogorov-Smirnov test. Appropriate statistical tests were used according to the distribution characteristics of the data. Comparisons of two groups were made either by using t test for independent samples where the data distributed normally or by using Mann-Whitney U test if the data distribution was not normal. Chi-square test was used for comparisons of frequency distributions.

Since the study was planned retrospectively, it was carried out with the study and ethical aspect approval of the Medical Director of TOBB ETU Health Education Application and Research Center (3417/2022).

RESULTS

Thirty-two patients out of 76, were found to have RSV infection due to a positive RSV antigen test result. The data of the patients were shown in the Table 1.

Table 1. Comparison of parameters for RSV (+) and RSV (-) groups

	RSV (-) (n=44)	RSV (+) (n=32)	T	Sig. (2-tailed)
LY# †	4,28 ± 2,18	5,46 ± 2,29	-1,968	0,053
LY% †	41,59 ± 17,32	54,48 ± 15,88	-3,239	0,002
MO# †	1,14 ± 0,63	1,27 ± 0,48	-0,678	0,500
MO% †	10,44 ± 3,62	13,03 ± 4,28	-2,672	0,009
LEU# †	11,15 ± 4,98	10,02 ± 2,84	1,300	0,198
PLT# †	332,54 ± 131,86	395,77 ± 116,11	-2,097	0,039
PLT/LY †	91,33 ± 46,47	83,11 ± 36,48	0,634	0,528
PLT/ (LY+MONO) †	70,75 ± 37,21	65,44 ± 26,14	0,468	0,641

† Mean ± SD, Student's t test

The mean age of the patients who were RSV negative was greater than those who tested positive for RSV. Regarding gender, there was no difference between the groups (Table 2). The RSV positive group had significantly higher CBC values in terms of LY% (t=-3,239 p=0,002), MO% (t=-2,672 p=0,009), and PLT# (t=-2,097 p=0,039), whereas the other parameters (LY#, MO#, LEU#, PLR and PLMR) were similar.

Table 2. Demographic characteristics of groups

	RSV (+) (n=32)	RSV (-) (n=44)	p
Age (Months)	13,6±28,4	21,1±23,8	0,010*
Gender (Male:Female)	18 : 14	25 : 19	0,961**

*Mann-Whitney U test ** Chi-square test

Additionally, the parameters were also examined to see whether there is a difference between RSV positive patients with upper respiratory tract infections and those with lower respiratory tract infections. Six patients had upper respiratory infections, compared to 26 who had lower respiratory infections. Patients with lower respiratory tract RSV infection had considerably lower monocyte percentages than those with upper respiratory tract RSV infection (t=3,13, p=0,0004)(Table 3). We could not find any significant difference for PLR and PLMR in RSV infection.

Table 3. Comparison of parameters for upper and lower respiratory tract RSV infections.

	Upper respiratory tract (n=6)	Lower respiratory tract (n=26)	t or Z	p
LY# †	4,77 ± 1,91	5,557 ± 2,35	-0,77	0,444
LY%*	54,05 (31,10 - 67,60)	58,75 (16,30 - 535)	-0,77	0,440
MO# †	1,60 ± 0,55	1,18 ± 0,44	1,99	0,055
MO% †	17,27 ± 3,76	11,98 ± 3,73	3,13	0,004
LEU#*	8,87 (6,05 - 13,57)	9,09 (5,44 - 17,67)	-0,72	0,469
PLT# †	365,67 ± 98,69	402,92 ± 118,16	-0,71	0,480
PLT/LY*	73,86 (58,99 - 17,55)	75,21 (25,04 - 203,76)	-0,29	0,772
PLT/ (LY+MONO)*	52,63 (45,87 - 89,11)	63,90 (22,68 - 139,69)	0	1,000

† Mean ± SD, Student's t test

DISCUSSION

Our data revealed similar results when compared to other viral infections. However, the lymphocyte percentage, monocyte percentage, and platelet counts are higher in the RSV positive group when compared to the RSV negative group. These values may be useful where advanced diagnostic RSV methods are not available.

Tayman et al. aimed to investigate the effect of eosinophil count, serum eosinophilic cationic protein (ECP) level, and

ECP/ eosinophil level in determined viral upper respiratory tract infection. They emphasized that asthma attacks are induced by viral infections, especially by RSV and found that inflammatory markers such as ECP levels, eosinophil count, and ECP/eosinophil ratio were not affected by the severity and causes of the attacks (Tayman C et al, 2010).

Tatli Gunes showed that in children with recurrent wheezing attacks, total eosinophil count, IL-13, and Ig E levels were similar in RSV positive and negative group. Serum IL-4 and IFN gamma levels were detected higher in RSV negative group (Tatli Gunes B, 2010).

In a study on children under the age of 2.5 with confirmed RSV infection, O'Donnell et al. discovered that children with RSV infection have significantly lower lymphocyte counts as well as higher absolute neutrophil and monocyte counts when compared to the control group (O'Donnell DR et al., 2002; 34).

De Weerd et al. investigated T cell subclasses in the peripheral blood of bronchiolitis patients. They examined T cell redistribution during RSV infection using data from 18 children under the age of 2 who had RSV-bronchiolitis. The control group consisted of 13 patients who did not have respiratory infection symptoms. The absolute counts of the CD8+T cells and the absolute counts of natural killer cells were significantly lower in the RSV positive group compared to the control group. The total count of lymphocytes, monocytes, neutrophils and T cell subsets did not significantly differ in RSV infection (De Weerd Wet al., 1998).

Hervás et al examined the data from 2384 patients with acute bronchiolitis to see if there were any clinical, management, or outcome differences between RSV positive and negative bronchiolitis. RSV rapid antigen test and/or virus culture were detected positive in 1495 of all cases. Leukocyte count was lower in RSV positive group, however, CRP and neutrophil percentage were not significantly different between the groups (Hervás D et al., 2012).

Gokce et al reported that MPV may be utilized for the diagnosis of RSV bronchiolitis due to the data of 184 children with acute bronchiolitis. However, they concluded that MPV is not a reliable marker in specifying the cause of acute bronchiolitis (Gokce S, 2019).

CONCLUSION

As a conclusion, although we could not find any difference for PLR and PLMR in RSV infection, our study revealed that the total blood count parameters like lymphocyte and monocyte percentage and platelet count may be an important clue for the clinician for RSV infection and also play a role as a guide before advanced techniques. In addition, percentage of monocyte can be useful to detect the lower respiratory tract involvement in RSV infection.

AUTHOR CONTRIBUTION

Idea/Concept:YAA, NA; Design: YAA, DT; Consultancy: NA; Data Collection and/or Processing: YAA, MT; Analysis and/ or Interpretation: YAA, MT; Literature Review: YAA, DT; Writing The Article: YAA, DT; Critical Review:NA

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FINANCIAL DISCLOSURE

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

- Dawson-Caswell M, Muncie HL, Respiratory Syncytial Virus Infection in Children, *American Family Physician*, 2011; 83(2): 141-146.
- De Weerd W, Twilhaar WN, Kimpen JLL, T Cell Subset Analysis in Peripheral Blood of Children with RSV Bronchiolitis, *Scand J Infect Dis*, 1998; 30: 77-80. <https://doi.org/10.1080/003655498750002349>
- Gern JE, Viral Respiratory Infection and the Link to Asthma, *Pediatr Infect Dis J.*, 2008; 27(10 0) : 97-103. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318168b718>
- Gokce S, Kurugol Z, Koturoglu G, Aslan A, Polater S, Cicek C, Diagnostic Value of the Mean Platelet Volume in the Prediction of Respiratory Syncytial Virus in Acute Bronchiolitis, *J Pediatr Res*, 2019;6(1):51-55. <https://doi.org/10.4274/jpr.galenos.2018.53325>
- Handforth J, Friedland JS, Sharland M, Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children, *Paediatric Respiratory Reviews*, 2000; 1: 210-214. [https://doi.org/10.1016/S1526-9590\(00\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S1526-9590(00)00010-0)

org/10.1053/prrv.2000.0050

Hervás D, Reina J, Yañez, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA, Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012; 31: 1975-1981. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1529-y>

Leung AKC, Kellner JD, Davies HD, Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis, *Journal of the National Medical Association*, 2005; 97(12): 1708-1713.

McCarthy CA, Hall CB, Respiratory Syncytial Virus: Concerns and Control, *Pediatrics in Review*, 2003; 24(9): 301-308. <https://doi.org/10.1542/pir.24-9-301>

O'Donnell DR, Carrington D, Peripheral Blood Lymphopenia and Neutrophilia in Children with Severe Respiratory Syncytial Virus Disease, *Pediatric Pulmonology*, 2002; 34: 128-130. <https://doi.org/10.1002/ppul.10140>.

Ruubsamen-Waigmann H, Deres K, Hewlett G, Welker R (2003). *Viral Infections and Treatment*. In: Informa Healthcare (Ed), 1ST ed., 95-98, Marcel Dekker Inc, New York.

Tatli Gunes B, Respiratuar Sinsityal Virüs İle Respiratuar Sinsityal Virüs Dışı Bronşiyolit Geçiren Çocuklarda Tekrarlayan Hışıltı, Atopi Riski Ve Serum İnterlökin-4, İnterlökin-13, İnterferon-Gama Düzeylerinin Karşılaştırılması, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Thesis, İzmir, 2010.

Tayman C, Özmen S, Badur S, Arslan Z, Blood eosinophil counts, ECP levels, ECP/eosinophil ratios in the acute asthma exacerbations triggered by upper respiratory tract infections, *Asthma Allergy Immunol*, 2010; 8: 13-22.

Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/rsv/about/index.html>, 2018

Respiratory Syncytial Virus Testing, Available on line 2018: <https://labtestsonline.org/understanding/analytes/rsv/tab/test/>

Effectiveness of Heterologous or Homologous Booster Dose After Two Doses Coronavac Vaccine, Cankiri Sample

Oğuzhan AYKURT

Head of Health Services, Çankırı Provincial Health Directorate, Çankırı, TURKEY

ORCID: 0000-0001-7397-2976

ABSTRACT

As part of the fight against the Covid-19 pandemic, the vaccination program with the CoronaVac vaccine started on January 14, 2021. Due to the decrease in the amount of neutralizing antibodies after immunization with two doses of CoronaVac vaccine, a booster dose was planned and applied in many countries. This study aims to demonstrate the efficacy of heterologous and homologous booster vaccines against symptomatic Covid-19 after two doses of CoronaVac vaccine. The study was carried out with 51,302 people who received a booster dose after two doses of CoronaVac vaccine in Çankırı between July 1, 2021 and December 31, 2021. Cases that were PCR positive within 14 days after the booster dose were excluded from the study, considering that the vaccine did not have enough time for antibody formation. Pearson Chi-Square Analysis was used for the relationship between categorical variables. Case incidence was 4.6% in people with CoronaVac booster dose and 1.2% in people with BNT162b2 mRNA booster dose ($p<0.05$). Homologous booster doses 139.9 persons/100.000; It was observed that 23.4/100.000 people died at heterologous booster doses ($p<0.05$). When mortality rates were analyzed according to booster dose type, no statistically significant difference was found ($p=0.328$). In our study, the incidence was 1.16% in the heterologous booster vaccine group and 4.61% ($p<0.05$) in the homologous vaccine group, and the findings support other studies. The heterologous vaccine shows that it reduces the likelihood of developing symptomatic disease and death compared to inactivated booster-dose vaccination. In our study, in accordance with the literature, symptomatic morbidity and mortality rates were found to be lower in the heterologous vaccinated group than in the homologous vaccinated group.

Key words: Covid-19 Vaccines, Immunization, SARS-CoV-2.

İki Doz Coronavac Aşısı Sonrası Heterolog Veya Homolog Rapel Dozun Etkinliği, Çankırı Örneği

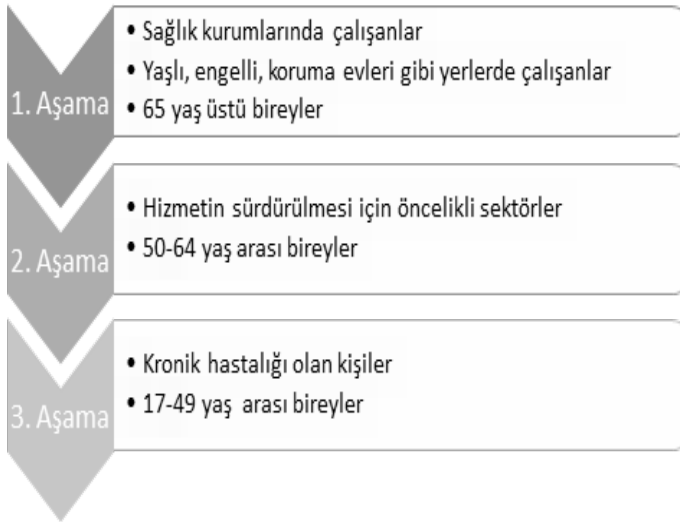
ÖZ

Covid-19 pandemisi ile mücadele kapsamında, CoronaVac aşısı ile aşılanma programı 14 Ocak 2021 tarihinde başlamıştır. İki doz CoronaVac aşısı ile bağışıklama sonrası nötralize edici antikor miktarındaki azalma nedeniyle rapel doz uygulaması planlanmış ve birçok ülkede uygulanmıştır. Bu çalışma, iki doz CoronaVac aşısı sonrası semptomatik Covid-19'a karşı heterolog ve homolog rapel doz aşılama etkinliğini göstermeyi amaçlamaktadır. Araştırma 1 Temmuz 2021 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Çankırı'da iki doz CoronaVac aşısı sonrası rapel doz alan 51.302 kişi ile gerçekleştirildi. Rapel dozdan sonra 14 gün içerisinde PCR pozitif olan vakalar, aşının antikor oluşumu için yeterli zaman olmadığı kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için Pearson Ki-Kare Analizi kullanıldı. CoronaVac rapel dozu olan kişilerde vaka insidansı %4,6 ve BNT162b2 mRNA rapel dozu olan kişilerde %1,2 bulundu ($p<0,05$). Homolog rapel dozlarında 139,9 kişi/100.000; Heterolog rapel dozlarında 23,4/100.000 kişinin öldüğü görüldü ($p<0,05$). Rapel doz tipine göre ölüm oranları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,328$). Çalışmamızda heterolog rapel aşı grubunda insidans %1,16, homolog aşı grubunda ise %4,61 ($p<0,05$) bulunmuştur ve bulgular diğer çalışmalarını desteklemektedir. Heterolog aşı, inaktif rapel doz aşılamaya göre semptomatik hastalık geliştirme ve vefat olasılığını azalttığını göstermektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak heterolog aşı grubunda, homolog aşı grubuna göre semptomatik hastalık ve ölüm oranı daha düşük bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Bağışıklama, Covid-19 aşılı, SARS-CoV-2.

GİRİŞ

İnaktive edilmiş tam virion SARS-CoV-2 aşısı (CoronaVac; Sinovac Life Sciences) birçok ülkede Covid-19'a karşı aşı programlarında kullanılmaktadır. CoronaVac aşısının Faz 3 randomize çalışmaları çeşitli ülkelerde yapılmıştır. İki doz CoronaVac aşısı semptomatik Covid-19'a karşı etkinlikleri ilk 6 ay içerisinde Türkiye'de %83,5 (Tanrıöver ve ark. 2021), Brezilya'da %50,7 (Palacios ve ark. 2020) ve Şili'de %65,9 (Jara ve ark. 2021) olarak gösterilmiştir. Ülkemizde ise Covid-19 pandemisi ile mücadele kapsamında, 14 Ocak 2021 tarihinde sağlık çalışanları ile aşılamaya başlamış devamında 65 yaş üzeri bireyler ile süreç devam etmiştir (Bayram ve ark. 2021) (Şekil 1).



Şekil 1. Aşı uygulanacak grup sıralaması (T.C. Sağlık Bakanlığı 2021)

İki doz CoronaVac aşısı ile bağışıklama sonrası yapılan seropozitiflik çalışmalarında, özellikle yaşlı bireylerde antikor düzeyinin azalması ve toplam seropozitiflik oranının düşük olduğu bildirilmiştir (Yiğit ve ark. 2022). Pandemi döneminde süreç ilerledikçe yeni çıkan mutasyonların etkisiyle antikor miktarında düşüş, vaka ve ölümlerde artış görülmesi nedeniyle birçok ülkede rapel dozların uygulanması planlanmıştır (Xu ve ark. 2021). Ülkemizde de 1 Temmuz 2021 tarihi itibarı ile ikinci dozun üzerinden 3 ay geçen sağlık çalışanları ve 50 yaş üzeri bireylerde rapel dozlar yapılmaya başlanmıştır. Rapel dozlar için kişilere homolog aşı (CoronaVac) veya ülkemizde Nisan 2021 tarihinde kullanıma başlanan Mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA) aşısı olan BNT162b2 (BNT162b2, Pfizer – BioNTech)

kişilerin tercihlerine sunulmuştur.

Bu çalışmada, iki doz CoronaVac sonrası heterolog ve homolog rapel doz aşılarının semptomatik Covid-19'a karşı etkinliğini gösterilmesi amaçlanmıştır.

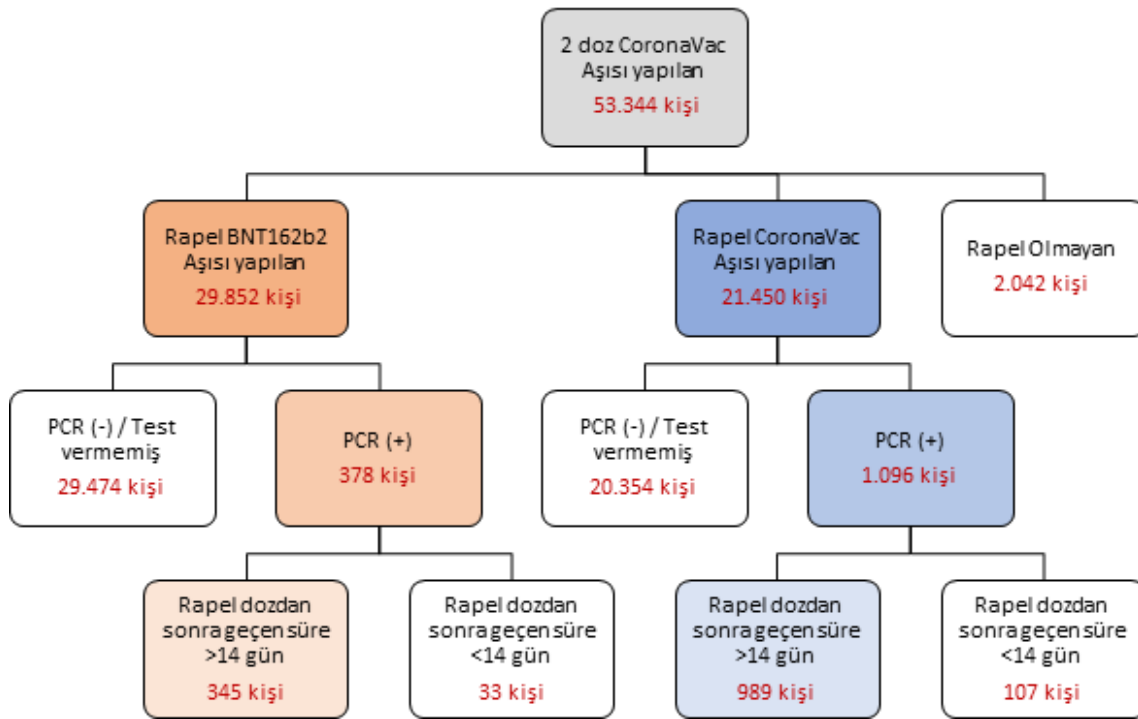
MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 1 Temmuz 2021 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çankırı Karatekin Üniversitesi Etik Kurulundan 24.04.2022 tarihli, 25 toplantı numaralı etik kurul raporu ile çalışmanın uygulanabilirliği konusunda etik açıdan sakınca olmadığına dair izin alınmıştır. Etik kurul onayı sonrası Covid-19 çalışmalarında, T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonuna çalışma izni başvurusu yapılmıştır. Oğuzhan Aykurt-2022-02-05T19_37_15 form numaralı araştırma başvurusu T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır. Etik kurul ve bilimsel araştırma onayları alınmasının ardından, çalışmanın uygulanabilmesi için Çankırı İl Sağlık Müdürlüğüne başvuru yapılmış ve Çankırı İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel Araştırma İzin Komisyonu kararı ile araştırmaya izin verilmiştir.

Çalışma Örneklemi: İki doz CoronaVac aşısı sonrası 1 Temmuz 2021 – 31 Aralık 2021 tarihler arasında üçüncü rapel doz aşısını olmuş ve Çankırı ili ikametli kişilerden oluşmaktadır. Çalışmanın örneklem seçimi Şekil 2'de gösterilmiştir.

Aşılanma Verisi: Bireylerin aşı durumları Aşı Takip Sisteminden (ATS), PCR sonuçları Halk Sağlığı Yönetim Sisteminden (HSYS) alınmıştır. Rapel dozun üzerinden 14 gün geçmeyen PCR pozitif vakalar, nötralize edici antikor oluşumu için yeterli süre olmadığı kabul edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Vefat eden hastalar, Covid-19 tanısıyla HSYS'den dosyaları incelenerek değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. (IBM Corp. Armonk, NY: USA. Released 2017) programı ile kayıt altına alınarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleri ile değerlendirilmiştir. Çarpıklık değeri -1,103 ile 0,109 arasında; basıklık değeri -0,785 ile -0,935 arasında bulunmuştur. Literatürde -1,5 ile +1,5 arasında olması durumunda normal dağılım gösterdiği



Şekil 2. Örneklem seçimi

kabul edilmektedir (Tabachnick & Fidell, 2019). Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler yüzde olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için Pearson Ki-Kare Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler %95 güven aralığında ($p=0,05$) olarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çankırı İl Sağlık Müdürlüğü ATS'den alınan verilere göre 31.12.2021 tarihi itibarı ile Çankırı ilinde toplam iki doz CoronaVac aşısı olmuş kişi sayısı 53.344 devamında CoronaVac rapel dozu olan kişi sayısı 21.450 BNT162b2 rapel dozu olan kişi sayısı 29.852'dir (Tablo 1).

Tablo 1. Çankırı ilinde iki doz CoronaVac aşısı sonrası rapel doz durumu

AŞI	KİŞİ SAYISI	YÜZDE
CoronaVac rapel	21.450	%40,2
Biontech rapel	29.852	%56,0
Rapel olmayan	2.042	%3,8
TOPLAM	53.344	%100

Rapel dozu CoronaVac aşısı ile aşılanmış kişilerde, 1 Temmuz 2021 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında toplam 989 PCR pozitif semptomatik vaka saptanmıştır. Altı aylık süre içinde vaka insidansı %4,6 olarak görülmüştür. BNT162b2 aşısı ile rapel doz uygulananlarda ise toplam 345 PCR pozitif vaka saptanmış olup, vaka insidansı ise %1,2 olarak belirlenmiştir. Rapel doz çeşitliliği ile 6 aylık süre içinde semptomatik PCR pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur ($p<0,05$)(Tablo 2).

Tablo 2. Çankırı ilinde rapel doz aşısı olanların PCR (+) olma durumu

AŞI	PCR (+)	İNSİDANS YÜZDE	TOPLAM
CoronaVac rapel	989	%4,6	21.450
Biontech rapel	345	%1,2	29.852
TOPLAM	1.334	%2,6	51.302

1 Temmuz 2021 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında rapel doz aşısını olmuş toplam 46 hasta ex olmuştur. Bu hastaların 9 tanesi rapel doz aşısı sonrası, 14 gün içerisinde PCR pozitif saptanması nedeniyle çalışma dışında bırakılmış ve 37 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Çankırı ilinde rapel doza göre PCR (+) ve ex vaka durumu

AŞI	PCR(+) VAKA		EX VAKA		TOPLAM
	SAYI	YÜZDE	SAYI	YÜZDE	
CoronaVac rapel	989	%74,1	30	%81,1	21.450
Biontech rapel	345	%25,9	7	%18,9	29.852
TOPLAM	1.334	%100	37	%100	51.302

Mortalite hızlarına bakıldığı zaman homolog aşılana kişilerde 139,9 kişi/100.000; heterolog aşılana kişilerde 23,4/100.000 kişinin ex olduğu görülmektedir. Rapel doz çeşidine göre mortalite hızları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4).

Fatalite hızlarında ise homolog rapel doz olan bireylerde %3, heterolog rapel dozu olan bireylerde %2 olarak saptanmaktadır (Tablo 4). Rapel doz türüne göre fatalite hızları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,328$).

Tablo 4. Çankırı ilinde rapel doza göre mortalite ve fatalite hızı

AŞI	MORTALİTE HIZI (Yüz binde)	FATALİTE HIZI
CoronaVac rapel	139,9	%3,0
Biontech rapel	23,4	%2,0
TOPLAM	72,1	%2,8
	* $p=0,000$	** $p=0,328$

TARTIŞMA

Çalışmamızda, rapel doz aşılama göre PCR pozitif Covid-19 hastalığına yakalanma oranları homolog aşı olan grupta daha fazla olduğunu görüldü. Costa Clemens ve ark. (2022) CoronaVac ile homolog rapel doz aşı olan bireylerde nötralize antikor düzeyi 12,4 kat, heterolog BNT162b2 ile rapel doz aşı sonrası nötralize antikor düzeyi 152 kat artış olduğu saptanmıştır (Costa Clemens ve ark. 2022). Keskin ve ark. (2022) spike proteine karşı oluşan antikor düzeyi homolog aşıda 1,7 kat

artarken, heterolog aşıda 46,6 kat artış olduğunu bildirmiştir (Keskin ve ark. 2022). Bizim çalışmamızda, heterolog aşılana grupta insidans %1,16, homolog aşılana grupta insidans %4,61 ($p<0,05$) görülmüş ve rapel dozu BNT162b2 aşısı ile olan kişilerde hastalığa yakalanma ve semptomatik geçirme olasılığının homolog gruba göre daha da düştüğü ve literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Salzberger ve ark. (2021), aşılama öncesi birçok ülkede 65 yaş üzeri bireylerde hastalığın fatalite hızının çok yüksek olduğunu ve yaş arttıkça fatalite hızının arttığını göstermiştir (Salzberger ve ark. 2021). Bu çalışmada BNT162b2 aşısı ile rapel dozu olan toplumda görülen Covid-19 hastalığına bağlı mortalite hızı, hastalığa yakalanma ile doğru orantılı olarak homolog rapel aşısı göre düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu kapsamda ülkemizde aşılama çalışmalarının özellikle riskli grupta bulunan sağlık çalışanları ve 65 yaş ve üzeri bireylerden başlaması nedeniyle örnekleme 65 yaş üzeri birey yoğunluğunun fazla olmasına rağmen fatalite hızının diğer çalışmalara göre düşük olması, aşının ölümü engellemedeki etkisini göstermektedir. Ancak fatalite hızlarında rapel doz aşı çeşitlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, heterolog rapel doz olanlarda bunun daha düşük olduğu görülmüştür. Vefat eden bireylerin komorbid hastalıkları, yaşları, yoğun bakım tedavi süreleri gibi birçok değişkene bağlı olabileceği için bunlarla ilgili daha ayrıntılı çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmanın gücü ve sınırlamaları

Çalışmamızın en önemli gücü örneklemin büyüklüğü ve tek noktadan takip edilmesidir. Ancak mortalite ve fatalite hızlarını hesaplamada özellikle ex olan vakaların komorbid hastalıklarının farklılığı, yaş dağılımının net yapılamaması ve aşı sonrası nötralizan antikor düzeylerinin bilinmemesi en önemli sınırlayıcı faktörler arasında gelmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmanın verileri ışığında, pandemi sürecinin devam etmesi ve yeni mutasyonların saptanması gibi durumlar nedeniyle rapel dozlar ile klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. İki doz CoronaVac aşısı sonrası, rapel doz tercihlerinde heterolog BNT162b2 aşısı ile aşılanmanın semptomatik hastalığa yakalanma ve mortalite hızına önemli ölçüde etki ettiğini göstermektedir.

TEŞEKKÜR

Pandemi sürecinde özveriyle çalışan tüm sağlık çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

FİNANSAL DESTEK

Yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

Bayram, A., Demirbakan, H., Günel Karadeniz, P., Erdoğan, M., & Koçer, I. (2021). Quantitation of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein after two doses of CoronaVac in healthcare workers. *Journal of medical virology*, 93(9), 5560–5567. <https://doi.org/10.1002/jmv.27098>

Costa Clemens, S. A., Weckx, L., Clemens, R., Almeida Mendes, A. V., Ramos Souza, A., Silveira, M., da Guarda, S., de Nobrega, M. M., de Moraes Pinto, M. I., Gonzalez, I., Salvador, N., Franco, M. M., de Avila Mendonça, R. N., Queiroz Oliveira, I. S., de Freitas Souza, B. S., Fraga, M., Aley, P., Bibi, S., Cantrell, L., Dejnirattisai, W., RHH-001 study team (2022). Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *Lancet (London, England)*, 399(10324), 521–529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00094-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00094-0)

Jara, A., Undurraga, E. A., González, C., Paredes, F., Fontecilla, T., Jara, G., Pizarro, A., Acevedo, J., Leo, K., Leon, F., Sans, C., Leighton, P., Suárez, P., García-Escorza, H., & Araos, R. (2021). Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *The New England journal of medicine*, 385(10), 875–884. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107715>

Keskin, A. U., Bolukcu, S., Ciragil, P., & Topkaya, A. E. (2022). SARS-CoV-2 specific antibody responses after third CoronaVac or BNT162b2 vaccine following two-dose CoronaVac vaccine regimen. *Journal of medical virology*, 94(1), 39–41. <https://doi.org/10.1002/jmv.27350>

Palacios, R., Patiño, E. G., de Oliveira Pirelli, R., Conde, M., Batista, A. P., Zeng, G., Xin, Q., Kallas, E. G., Flores, J., Ockenhouse, C. F., & Gast, C. (2020). Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 21(1), 853. <https://doi.org/10.1186/>

s13063-020-04775-4

Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitztenbichler F, Holzmann T, Schmidt B, Hanses F. *Epidemiology of SARS-CoV-2*. *Infection*. 2021 Apr;49(2):233-239. doi: 10.1007/s15010-020-01531-3. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33034020; PMCID: PMC7543961.

Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2019). *Using multivariate statistics* (7th ed.). Pearson.

Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, Köse Ş, Erdinç FŞ, Akalın EH, Tabak ÖF, Pullukçu H, Batum Ö, Şimşek Yavuz S, Turhan Ö, Yıldırım MT, Köksal İ, Taşova Y, Kortten V, Yılmaz G, Çelen MK, Altın S, Çelik İ, Bayındır Y, Karaoğlan İ, Yılmaz A, Özkul A, Gür H, Unal S; CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):213-222. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X. Epub 2021 Jul 8. Erratum in: *Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):436. PMID: 34246358; PMCID: PMC8266301.

T.C. Sağlık Bakanlığı. 2021. "Publication." <https://covid19asi.saglik.gov.tr/EN-80295/list-of-covid-19-vaccination-groups.html> (February 16, 2022).

Xu QY, Xue JH, Xiao Y, Jia ZJ, Wu MJ, Liu YY, Li WL, Liang XM, Yang TC. Response and Duration of Serum Anti-SARS-CoV-2 Antibodies After Inactivated Vaccination Within 160 Days. *Front Immunol*. 2021 Dec 23;12:786554. doi: 10.3389/fimmu.2021.786554. PMID: 35003104; PMCID: PMC8733590.

Yigit, M., Ozkaya-Parlakay, A., Cosgun, Y., Ince, Y. E., Bulut, Y. E., & Senel, E. (2022). Should a third booster dose be scheduled after two doses of CoronaVac? A single-center experience. *Journal of medical virology*, 94(1), 287–290. <https://doi.org/10.1002/jmv.27318>

Determining The Society's Knowledge and Practices on Rational Medication Use: Cankiri Province

Nilay ŞAHİN^{1,a}, Nefise Cevriye SUCU ÇAKMAK^{1,b}, Deniz Zeynep SÖNMEZ^{2,c}

¹Eldivan Vocational School of Health Services, Çankırı Karatekin University, Çankırı, TURKEY

²Department of Midwifery, School of Health, Osmaniye Korkut Ata University, Osmaniye, TURKEY

ORCID: ^a0000-0003-4535-4307; ^b 0000-0003-1845- 9525; ^c 0000-0002-2377-6253

ABSTRACT

This study was conducted to determine the knowledge and practices of individuals living in Çankırı province regarding rational drug use. The study is descriptive and its population consists of individuals living in Çankırı Province. Individuals aged 18 years and older, who do not have cognitive, affective and communication problems, were included in the study. The research was completed with 437 participants. The research sample was determined by the convenience sampling method, which is one of the non-random sampling types. The data were collected by using the face-to-face interview technique between June and August 2021 with the data collection form. When the distribution of the knowledge and practices of the participants on rational drug use was examined, it was determined that 29.7% of them tended to prescribe drugs unnecessarily, 27.4% of them self-administered antibiotics, and 40.5% of them did not read the instructions for use of the drug. When the rational drug knowledge and practices of the participants were compared with the sociodemographic characteristics; Self-use of antibiotics was found to be associated with age, gender, marital status, education level and presence of chronic disease ($p<0.05$). In our study, it was observed that the knowledge and practices of the society on rational drug use were insufficient, and rational drug use decreased with the decrease in education level. According to the results of our study, it is recommended to organize awareness trainings on rational drug use for individuals living in Çankırı.

Key words: Health, Rational Medication, Society.

Toplumun Akılcı İlaç Kullanımına İlişkin Bilgi ve Uygulamalarının Belirlenmesi: Çankırı İli Örneği

ÖZ

Bu çalışma, Çankırı İli'nde yaşayan bireylerin akılcı ilaç kullanımına ilişkin bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışma, tanımlayıcı özellikte olup, evrenini Çankırı İli'nde yaşayan bireyler oluşturmaktadır. Araştırmaya 18 yaş ve üzerindeki, bilişsel, duyuşsal ve iletişim problemi olmayan bireyler dahil edilmiştir. Araştırma 437 katılımcı ile tamamlanmıştır. Araştırma örneklemini tesadüfi olmayan örnekleme türlerinden olan kolayda örnekleme metodu ile belirlenmiştir. Veriler, veri toplama formu ile Haziran- Ağustos 2021 tarihleri arasında, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Katılımcıların akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi ve uygulamalarının dağılımı incelendiğinde, %29,7'sinin gereksiz yere ilaç yazdırma eğiliminde olduğu, %27,4'ünün kendi kendine antibiyotik kullandığı, %40,5'inin ilacın kullanma talimatını okumadığı belirlenmiştir. Katılımcıların akılcı ilaç bilgi ve uygulamaları sosyodemografik özelliklerle karşılaştırıldığında; kendi kendine antibiyotik kullanmanın yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ve kronik hastalık varlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamızda toplumun akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi ve uygulamalarının yetersiz olduğu, özellikle eğitim seviyesinin azalmasıyla birlikte akılcı ilaç kullanımının da azaldığı görülmüştür. Çalışmamızdan çıkan sonuçlara göre Çankırı İli'nde yaşayan bireylere, akılcı ilaç kullanımına ilişkin farkındalık eğitimlerinin düzenlenmesi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akılcı ilaç, Toplum, Sağlık.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1985 yılında düzenlenen toplantıda akılcı ilaç kullanımını "hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun ilaçları, kişisel gereksinimlerini karşılayan dozlarda, yeterli bir süre boyunca, kendilerine ve topluma en az maliyet ile kullanmaları" olarak ilk kez tanımlanmıştır (DSÖ 1985). Tıbbi ve teknolojik gelişmeler ile ilaç sanayisindeki gelişmeler, geniş kitlelerin sağlık hizmetlerinden yararlanmasına, ilaç talep ve tüketiminin artmasına neden olmuştur. Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü'nün (OECD) verilerine göre, Dünya'da ilaç harcamaları, sağlık harcamaları içerisinde önemli yer kaplamaktadır (OECD 2021).

İlaçların sağlık sistemi içindeki önemi onların akılcı kullanımını zorunlu hale getirmektedir. İlaçların doğru kullanımı hastalıklardan koruyucu ve tedavi edici özelliğe sahip iken, akılcı olmayan ilaç kullanımları insan hayatını ciddi anlamda tehdit eden bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (Özkan ve Aca 2020). İstenmeyen ilaç etkileşimleri, hastalığın tedavi süresinde uzama, hastanın tedaviye uyumunda bozulma, tedavide başarısız olma, toplumun ilaçların zararlı etkilerini yaşamaları ve tedavideki maliyetin artması akılcı olmayan ilaç kullanımının sonuçlarıdır. Bu durum temel ilaçlara ulaşılabilirliği zorlaştırmakta ve ilaçlara karşı direncin oluşmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak sağlık hizmeti sunumunun ekonomik ve sosyal maliyetini arttırmaktadır (Altındış 2017, Beggi ve Aşık 2019, Dağtekin ve ark. 2018).

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK), Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu-8'e göre Türkiye'de 2015 yılında tüketilen ilaç kutusu sayısı 2,1 milyar ve 18,08 milyar TL satış değerinde iken; 2020 yılında bu miktar 2,27 milyar kutu ve 50,39 milyar TL'lik satış değerine ulaşmıştır. Ülkemizde 2020 yılında tedavi gruplarına göre ilaç tüketimini %22,03 antiinflatuvarlar ve antiromatikler, %17,60 antitrombotikler ve %17,19 aneljezik grubu ilaçlar oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra elden satılan ilaç gruplarında %34,80 oranla aneljezikler ilk sırada yer almaktadır. (TİTCK 2021).

İlaç kullanımına karar veren hekim, ilacı sağlayıcı eczacı, ilacı uygulayan sağlık personeli ve tedaviyi uygulayan hasta ya da hasta yakını; akılcı ilaç kullanımında sorumluluk taşıyan

taraflarıdır. Bu nedenle ilacın üretiminden toplum tarafından kullanılmasına ve atıklarının imha edilmesine kadar olan sürecin her aşamasının doğru yönetilmesi gerekir. (Altındış 2017; Yılmaztürk 2013). Akılcı ilaç kullanımında özellikle hastalar önemli rol oynamaktadır. Uzmanlara danışılmadan ilaç temin edilmesi ve kullanılması, benzer hastalıkları yaşayanlardan ilaç tavsiyesi alınması ya da önerilmesi, evde bulunan ilaçların kullanılması, hekimin reçete ettiği ilaçların zamanında ve miktarında alınmaması gibi sorunlar sıkça yaşanan hasta kaynaklı sorunlara örnek oluşturmaktadır. (Barutçu ve ark. 2017).

Türkiye'nin farklı illerinde toplumun akılcı ilaç kullanımına yönelik çalışmalar olmasına rağmen (Ekenler ve Koçoğlu 2016; Uçman ve Uysal 2021; Macit ve ark. 2019; Deniz 2019; Kılıç 2020; Oral 2021) Çankırı ilinde bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. İlaçlar, bireysel ve toplumsal düzeyde hastalıkların önlenmesi ve hastalıklarla mücadele konusunda büyük öneme sahip teknolojik ürünler olduğu için bu değerli kaynağın akılcı kullanımı esastır (Ekenler ve Koçoğlu 2016). Araştırma Çankırı ilinde yaşayan bireylerin akılcı ilaç kullanımına ilişkin bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Araştırmanın Türü

Bu araştırma, toplumdaki bireylerin akılcı ilaç kullanımına ilişkin bilgi tutumlarını belirlemek amacıyla tanımlayıcı ve kesitsel araştırma modeline göre yapılmıştır.

Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırmamızın evrenini Çankırı ilinde yaşayan bireyler oluşturmaktadır. Araştırmaya 18 yaş ve üzerindeki, bilişsel, duyuşsal ve iletişim problemi olmayan bireyler dahil edilmiştir. Araştırma örnekleme tesadüfi olmayan örnekleme türlerinden olan kolayda örnekleme metodu ile belirlenmiştir.

Örnekleme büyüklüğünün tespiti için Power analizi yapılmıştır. Araştırma evrenini 216.362 kişi ve çalışma grubunda örnek genişliği 437 kişi olarak alındığında, I. Tip hata miktarı 0.05 olarak alınarak, Power analizi sonucu güç 0.987 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç ışığında araştırmamız 437 katılımcı

ile tamamlanmıştır.

Verileri Toplama Araçları

Araştırmamızda Tanıcı Özellikler Formu ve Akılcı İlaç Kullanımına İlişkin Bilgi ve Uygulamalar Formu kullanılmıştır. Veri toplama formları, araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanmıştır (Barutçu ve ark. 2017; Deniz 2019; Hatipoğlu ve Özyurt 2017; Dağtekin ve ark. 2018).

Tanıcı Özellikler Formu: Formda; katılımcıların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu ve kronik hastalığa sahip olma durumunu sorgulayan 5 soru bulunmaktadır.

Akılcı İlaç Kullanımına İlişkin Bilgi ve Uygulamalar Formu: Bilgi ve uygulamalar formunda; katılımcıların artan ilaçlarını değerlendirme durumu, ilaç tavsiyesi alma durumu, ilaçların kullanma talimatını okuma durumu, kullandığı ilaçların yan etkisini bilme durumu, kendi kendine antibiyotik kullanma durumu vb. sorgulayan 16 soru bulunmaktadır.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için Çankırı Karatekin Üniversitesi Etik Kurulundan 13.7.2020 ve 20 karar nolu yazılı izin alınmıştır. Katılımcılara çalışmanın amacı ve katılım durumlarının gönüllülük esasına dayalı olduğu bildirildikten sonra yazılı onamları alınmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 26.0 paket programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Skewness, Kurtosis değerleri ve Kolmogorov-Smirnow testleri ile belirlenmiş ve verilerin normal dağılıma uygun olmadığı saptanmıştır. İstatistiksel analizde nonparametrik testler kullanılmıştır. Bireylerin Tanıcı Özellikleri ile Akılcı İlaç Kullanımına İlişkin Bilgi ve Uygulamaları arasındaki farklar sayı, yüzde, Kruskal Wallis H ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel farklılığın belirlenmesinde p değeri 0,05'in altında olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılan bireylerin %44,6'sı 18-29 yaş arasında olup, %57,9'u erkek ve %42,1'i kadındır. %41,2'sinin eğitim durumu ortaöğretim düzeyindedir ve %54,9'u evlidir.

Bireylerin %76,9'u kronik hastalığa sahip değildir.

Tablo 1. Katılımcıların Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Bilgi ve Uygulamalarının Dağılımı

	n	%		N	%
Artan ilaçlarını değerlendirme durumu			Evinde hiç kullanılmamış/ yarım kalmış ilaç kutusu sayısı		
Kullanmak üzere saklama	150	34,3	Hiç yok	108	24,7
Eczaneye verme	99	22,7	1-5 kutu	148	33,9
İsteyen tanıdıklara verme	23	5,3	6-10 kutu	95	21,7
Çöpe atma	165	37,8	10 kutudan fazla	86	19,7
Evde bulundurulmuş ilaçların tekrar kullanılması durumunda bilgi aldığı kişi			Evinde son kullanım tarihi geçtiği için atılan yıllık ortalama ilaç kutu sayısı		
Sağlık profesyoneli	321	73,5	Hiç atılmamakta	134	30,7
Tanıdık / Komşu / Akraba	27	6,2	1-3 kutu	129	29,5
Kimseden bilgi almam	89	20,4	4'ten fazla	174	39,8
Kullandığı ilacın yan etkilerini bilme durumu			Gerekli olabileceği düşüncesiyle hasta olmadan ilaç yazdırma durumu		
Bilen	228	52,2	Yazdıran	130	29,7
Bilmeyen	209	47,8	Yazdırmayan	307	70,3
İlaçların prospektüsünü okuma durumu			Komşu/yakına ilaç tavsiyesi verme durumu		
Okuyan	260	59,5	Bulunan	107	24,5
Okumayan	177	40,5	Bulunmayan	330	75,5
Kendi kendine antibiyotik kullanma durumu			Komşu/yakından ilaç tavsiyesi alma durumu		
Kullanan	120	27,5	Alan	87	19,9
Kullanmayan	317	72,5	Almayan	350	80,1

Katılımcıların akılcı ilaç kullanıma yönelik bilgi ve uygulamaları incelendiğinde; %37,8'inin daha önceki tedaviden artan ilaçları çöpe attığı, %34,3'ünün gerektiğinde kullanmak üzere sakladığı belirlenmiştir. %41,4'ünün evinde hiç kullanılmamış ya da yarım kalmış ilaç kutu sayısının 5'ten fazla olduğu, %39,8'inin son kullanma tarihi geçtiği için yıllık ortalama 3'ten fazla ilaç kutusunu attığı saptanmıştır. Bireylerin %73,5'inin evde bulunan ilaçların tekrar kullanılması durumunda sağlık profesyonellerinden (hekim, hemşire ve eczacı) bilgi aldığını belirtirken, %20,4'ü bilgi talebinde bulunmadığını belirtmiştir (Tablo 1).

Katılımcıların %29,7'sinin gerekli olabileceği düşüncesiyle hasta olmadan ilaç yazdırma eğiliminde olduğu, %24,5'inin komşu ya da yakınına ilaç tavsiyesinde bulunduğu, %19,9'unun komşu ya da yakınından ilaç tavsiyesi aldığı belirlenmiştir. Katılımcıların %27,5'inin kendisi ya da ev halkının daha önceki tedavisinden artan antibiyotik grubu ilaçları sakladığı ve benzer hastalık şikayetlerde kullandığı belirlenmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin; %47,8'inin kullanılan ilacın yan etkilerini bilmediği ve %40,5'inin ilaçların prospektüsünü okumadığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

Katılımcıların tanıtıcı özellikleri ile akılcı ilaç bilgi ve uygulamaları karşılaştırıldığında, kendisi ya da ev halkının daha önceki tedavisinden artan antibiyotik grubu ilaçları saklama ve benzer hastalık şikayetlerinde kullanma durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Yaş grupları arasında 50 yaş üstü bireylerin ($p=0,00$), kadın cinsiyetin ($p=0,023$), evli olanların ($p=0,030$), kronik hastalığa sahip olmayanların ($p=0,00$) ve ilköğretim eğitim düzeyinde olanların ($p=0,001$) diğerlerine göre kendi kendine antibiyotik kullanma eğiliminde oldukları saptanmıştır (Tablo 2). Kullanılan ilacın yan etkisini bilme durumu ile yaş, medeni durum ve kronik hastalığa sahip olma arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Kadınların erkeklere göre ilaç yan etkilerini daha çok bildikleri ($p=0,012$) belirlenmiş olup eğitim düzeyi azaldıkça ilaç yan etkisi bilme oranlarının da azaldığı görülmüştür ($p=0,001$). Prospektüs okuma durumunun cinsiyet ve medeni durum arasında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Yaş grupları arasından 30-49 yaş arası bireylerin, yükseköğretim mezunu olanların ve kronik hastalığa sahip olmayanların ilaç prospektüsü okuduğu; 50 yaş üstü

bireylerin ($p=0,028$), ilköğretim eğitim düzeyinde olanların ($p=0,001$) ve kronik hastalığa sahip olanların ($p=0,010$) ilaçların prospektüsünü okumadıkları saptanmıştır (Tablo 2).

Gerekli olabileceği düşüncesiyle hasta olmadan ilaç yazdırma durumu ile yaş, medeni durum ve kronik hastalığa sahip olma arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenirken ($p>0,05$); kadınların ($p=0,003$) ve ilköğretim mezunu bireylerin ($p=0,022$) diğerlerine göre daha çok hekimden ilaç yazması talebinde bulunduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Komşu ya da yakınına ilaç tavsiyesinde bulunma ya da ilaç tavsiyesi alma durumlarının yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi ile anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Evli olan bireylerin bekar bireylere göre daha çok komşu ya da yakından ilaç tavsiyesi aldığı ($p=0,048$) kronik hastalığa sahip olan bireylerin olmayanlara göre daha fazla oranda ilaç tavsiyesi aldığı ($p=0,012$) ve ilaç tavsiyesi verdiği ($p=0,029$) saptanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Akılcı ilaç kullanımı; halk sağlığını korumayı, hastalık durumunu iyileştirmeyi ve beraberinde kaynakların da doğru tüketimini getirmektedir. Akılcı ilaç kullanımının sağlanabilmesinde hiç kuşkusuz en büyük taraf, sağlık hizmetini kullanan toplumdur. Çalışmamızda toplumun akılcı ilaca yönelik bilgi ve uygulamaları üzerinde durulmuştur.

Araştırmamızdaki katılımcıların yarısı genç, yarisından fazlası erkek ve yarisına yakınının eğitim düzeyi ortaokul düzeyindedir. Katılımcıların üçte biri kronik hastalığa sahiptir. Araştırmamızda akılcı ilaç kullanıma yönelik katılımcıların bilgi ve uygulamaları incelendiğinde; katılımcıların yarisına yakınının evinde hiç kullanılmamış ya da yarım kalmış ilaç kutu sayısının fazla olduğu, katılımcıların üçte birinden fazlasının artan ilaçları çöpe attığı, üçte birinden fazlasının, gerektiğinde kullanmak üzere ilaçları sakladığı, dörtte birinin ise kullanılmayan ilaçları eczaneye verdiği belirlenmiştir. İlhan ve arkadaşlarının 2014'te akılcı olmayan ilaç kullanım davranışları üzerine yaptıkları çalışma ile Barutçu ve arkadaşlarının 2017 yılında vatandaşların akılcı ilaç kullanımı, bilgi ve tutum değerlendirmesine yönelik çalışmalarında katılımcıların ilaçları yüksek oranda kullanmak üzere sakladıkları ve çöpe attıkları, daha düşük oranla eczaneye götürdükleri sonucuna

Tablo 2. Katılımcıların tanıtıcı özellikleri ile akılcı ilaç bilgi ve uygulamalarının karşılaştırılması

Demografik Özellikler	Kendi Kendine Antibiyotik Kullanma Durumu		Yan Etki Bilme Durumu		Prospektüs Okuma Durumu	
	Evet	Hayır	Bilen	Bilmeyen	Okuyan	Okumayan
Yaş						
29 yaş ve altı	45(%23,1)	150(%76,9)	107(%54,9)	88(%45,1)	120(%61,5)	75(%38,5)
30-49 yaş	37(%22,6)	127(%77,4)	88(%53,7)	76(%46,3)	104(%63,4)	60(%36,6)
50 ve üstü	38(%48,7)	40(%51,3)	33(%42,3)	45(%57,7)	36(%46,2)	78(%53,8)
	KW=21,503	p=0,000	KW=3,748	p=0,154	KW=7,128	p=0,028
Cinsiyet						
Kadın	109(%59,2)	75(%40,8)	61(%33,2)	123(%66,8)	112(%60,9)	72(%39,1)
Erkek	119(%47,0)	135(%53,0)	59(%23,3)	194(%76,7)	148(%58,5)	105(%41,5)
	U=20987,5	p=0,023	U=20435,5	p=0,012	U=22724,0	p=0,618
Eğitim Durumu						
İlköğretim	57(%38,0)	93(%62,0)	71(%47,3)	79(%52,7)	72(%48,0)	78(%52)
Ortaöğretim	43(%23,9)	137(%76,1)	96(%53,3)	84(%46,7)	115(%63,9)	65(%36,1)
Yükseköğretim	20(%18,7)	87(%81,3)	61(%57,0)	46(%43,0)	73(%68,2)	34(%31,8)
	KW=13,617	p=0,001	KW=2,5023	p=0,001	KW=13,020	p=0,001
Medeni Durum						
Bekar	44(%22,3)	153(%77,7)	111(%56,3)	86(%43,7)	123(%62,4)	74(%37,6)
Evli	76(%31,7)	164(%68,3)	117(%48,8)	123(%51,2)	137(%57,1)	103(%42,9)
	U=21434,0	p=0,030	U=21844,5	p=0,114	U=22374,5	p=0,257
Kronik hastalık						
Hayır	181(%53,9)	155(%46,1)	76(%22,6)	260(%77,4)	211(%62,8)	125(%37,2)
Evet	47(%46,5)	54(%53,5)	44(%43,6)	57(%56,4)	49(%48,5)	52(%51,5)
	U=13414,0	p=0,000	U=15723,5	p=0,196	U=14544,5	p=0,010

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; KW: Kruskal Wallis H testi; U: Mann Whitney U testi

Tablo 3. Katılımcıların tanıtıcı özellikleri ile akılcı ilaç bilgi ve uygulamalarının karşılaştırılması

Demografik Özellikler	Gerekli olabileceği düşüncesi ile ilaç yazdırma durumu		İlaç tavsiyesi alma durumu		İlaç tavsiyesi verme durumu	
	Evet	Hayır	Alan	Almayan	Veren	Vermeyen
Yaş						
29 yaş ve altı	53(%27,2)	142(%72,8)	31(%15,9)	164(%84,1)	43(%22,1)	152(%77,9)
30-49 yaş	47(%28,7)	117(%71,3)	35(%21,3)	129(%78,7)	43(%26,2)	121(%73,8)
50 ve üstü	30(%38,5)	48(%61,5)	21(%26,9)	57(%73,1)	21(%26,9)	57(%73,1)
	KW=3,534	p=0,171	KW=4,575	p=0,102	KW=1,140	p=0,566
Cinsiyet						
Kadın	69(%37,5)	115(%62,5)	36(%19,6)	148(%80,4)	50(%27,2)	134(%72,8)
Erkek	61(%24,1)	192(%75,9)	51(%20,2)	202(%79,8)	57(%22,5)	196(%77,5)
	U=20159,5	p=0,003	U=23128,0	p=0,878	U=22195,0	p=0,266
Eğitim Durumu						
İlköğretim	57(%38,0)	93(%62,0)	33(%22,0)	117(%78,0)	42(%28,0)	108(%72,0)
Ortaöğretim	44(%24,4)	136(%75,6)	40(%22,2)	140(%77,8)	42(%28,0)	138(%76,7)
Yükseköğretim	29(%27,1)	78(%72,9)	14(%13,1)	93(%86,9)	23(%21,5)	84(%78,5)
	KW=7,651	p=0,022	KW=4,132	p=0,127	KW=1,645	p=0,439
Medeni Durum						
Bekar	58(%29,4)	139(%70,6)	31(%15,7)	166(%84,3)	43(%21,8)	154(%78,2)
Evli	72(%30,0)	168(%70,0)	56(%23,3)	184(%76,7)	64(%26,7)	176(%73,3)
	U= 23508,0	p=0,899	U=21844,0	p=0,048	U=22496,0	p=0,242
Kronik hastalık						
Hayır	95(%28,3)	241(%71,7)	58(%17,3)	278(%82,7)	74(%22,0)	262(%78,0)
Evet	35(%34,7)	66(%65,3)	29(%28,7)	72(%71,3)	33(%32,7)	68(%67,3)
	U=15885,5	p=0,219	U=15025,0	p=0,012	U=15161,0	p=0,029

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; KW: Kruskal Wallis H testi; U: Mann Whitney U testi

ulaşmıştır. Artan ilaçları uygun olmayan şekilde atmak; bireylerin sağlığını, çevrenin sağlığını ve ilaç harcamalarını da olumsuz etkilemektedir. Aynı zamanda evde ihtiyaç olmadığı halde bulundurulmuş ilaçlar, hem zehirlenmeler gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir hem de uygunsuz saklamaya bağlı ilacın etkinliğinin azalması ya da yok olması durumu ortaya çıkabilmektedir (Akıcı ve Kalaça 2013). 12 Temmuz 2019'da yayınlanan sıfır atık yönetmeliğinde "Evlerden kaynaklanan atık ilaçlar, İl Sıfır Atık Yönetim Sistemi Planında toplama noktası olarak belirlenmiş olan ilaç satışı yapılan yerlerde ve atık getirme merkezlerinde toplanır." ibaresi bulunmasına rağmen toplumun ilaçları çöpe attığı görülmektedir (T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2019). Sıfır Atık yönetmeliğinin toplum tarafından daha fazla uygulamaya geçirilebilmesi için; okullar, sosyal platformlar, alışveriş merkezleri ve halk eğitim merkezleri gibi ortak kullanım alanlarında eğitici materyallerin bulundurulması ve bilgilendirilmelerin yapılmasının etkin olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda katılımcıların üçte birinin gerekli olabileceği düşüncesiyle hasta olmadan ilaç yazdırma eğiliminde olduğu belirlenmiştir. Literatüre bakıldığında çalışma sonuçlarımızla benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Barutçu ve ark. 2017; Hatipoğlu ve Özyurt 2016; Macit ve ark. 2019). Çalışmamızda gerekli olabileceği düşüncesiyle hasta olmadan hekimden ilaç yazması talebinde bulunmadurumun kadınlar ve ilköğretim mezunu bireylerde daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda katılımcıların çoğunun evdeki artan ilaçları kullanırken, sağlık profesyonellerinden bilgi aldığını söylemesine rağmen, beşte birinin kendi kendine ilaç kullandığı saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalar da toplumun kendi kendine ilaç kullanma davranışlarının olduğunu destekler yöndedir (Barutçu ve ark. 2017; Ekenler ve Koçoğlu 2016; Deniz 2019; Hatipoğlu ve Özyurt 2016; Macit ve ark. 2019). Artan ilaçların kullanımıyla ilgili ilköğretim düzeyinden başlayarak her aşamada eğitimlerle farkındalığın sağlanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca topluma açık alanlarda ve sinevizyonlarda çarpıcı görsel içeriklerin yayımlanması farkındalığın artmasını sağlayacaktır. Çalışmamızda katılımcıların dörtte birinden fazlasının da kendi kendine antibiyotik kullandığı belirlenmiştir. Çalışmamızda kendi kendine antibiyotik kullanma eğilimlerinin yaşlı bireylerde, kadınlarda, evli olanlarda, kronik hastalığı olmayanlarda ve ilköğretim eğitim düzeyinde olanlarda

daha fazla olduğu belirlenmiştir. "Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014- 2017" içerisinde, eczanelerde reçetesiz ilaç satışının öncelikle antibiyotikler olmak üzere yasaklanması ve e-reçete sistemi ile uyumlaştırılarak takibinin sağlanması kararı alınmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014). Günümüzde reçete ile antibiyotik alınması zorunlu olmasına karşın, çalışmamızdaki bireylerin kendilerinin ve birlikte yaşadığı aile üyelerinin bitirmedikleri antibiyotik dozlarını, kendi kendilerine tükettiklerinin belirlenmesi sonucuna dayanılarak, bu eylem planının gereksiz antibiyotik kullanımını tamamıyla sonlandıramadığını söyleyebiliriz. Antibiyotiklerin bilinçsizce tüketilmesi, ciddi bir halk sağlığı problemidir. Bilinçsiz antibiyotik kullanımının; antibiyotiklere direnç gelişmesi, antibiyotiklerin bireylerin karaciğer böbrek fonksiyonlarına zarar vermesi gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmesinin yanında ekonomiye de zararı vardır (Altındış 2017; Beggi ve Aşık 2019; Dağtekin ve ark. 2018).

Hastalık varlığında ilaç tedavisine başlama kararını hekim vermelidir. Çalışmamızda katılımcıların dörtte birinin komşu ya da yakınına ilaç tavsiyesinde bulunduğu, beşte birinin ise komşu ya da yakınından ilaç tavsiyesi aldığı belirlenmiştir. Ekenler ve Koçoğlu'nun 2016'da bireylerin akılcı ilaç kullanımıyla ilgili bilgi ve uygulamalarını inceledikleri araştırmada; bireylerin akraba tavsiyesine göre ilaç kullanma oranlarının %66 olduğu görülmüştür. Mensah ve arkadaşları 2019'da Gana'da yaptıkları çalışmalarında ilaç tavsiyesi alma oranını %32,7 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda komşu ya da yakınına ilaç tavsiyesinde bulunma ya da ilaç tavsiyesi alma durumlarının; kronik hastalığı olan bireylerin olmayanlara göre daha fazla oranda ilaç tavsiyesi aldığı ve ilaç tavsiyesi verdiği saptanmıştır. Bu sonucun, kronik hastalık varlığında çoğunlukla çoklu ilaç kullanımının oluşturduğu ilaç yan etkilerinden rahatsızlık duyma ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Araştırmaya katılan bireylerin; yarısına yakınının ilaçların prospektüsünü okumadığı ve ilaçların yan etkilerini bilmediği tespit edilmiştir. Ülger'in 2021'de yaptığı çalışmada bireylerin dörtte birinin prospektüsünü okumadığı, Ekenler ve Koçoğlu'nun 2016'da yaptıkları çalışmada; bireylerin dörtte birinin kullandığı ilacın yan etkilerini bilmediği ortaya konulmuştur. Diğer ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de hala akılcı ilaç kullanımının yeterli düzeyde olmadığı görülmüştür (Elisabeth ve Permanasari 2019; Mensah ve ark. 2019; Mohanta ve Manna

2015).

SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda Çankırı ilinde yaşayan bireylerin akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi ve uygulamalarının yetersiz olduğu görülmüştür. Çankırı ilinde akılcı ilaç kullanımına yönelik bütün taraflarının dahil olduğu sürekli eğitimlerin düzenlenmesi; ilan panolarında, afişlerde farkındalığı artırmaya yönelik bilgilerin paylaşılması ve toplumun akılcı ilaca yönelik bilgi, tutum ve uygulamalarının sürekli ölçülmesi önerilebilir.

TEŞEKKÜR

Çalışmamıza katkı sağlayan Çankırı ilinde yaşayan bireylere teşekkür ederiz.

YAZARLIK KATKISI

Fikir/Kavram: NŞ, NCSC; Denetleme: DZS; Veri Toplama ve/veya İşlemesi: NŞ, Analiz/Yorum: NŞ, NCSC; Makale Yazımı: NŞ, NCSC; DZS

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

FINANSAL DESTEK

Yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Akıcı A, Kalaça S. (2013). Topluma yönelik akılcı ilaç kullanımı. Akıcı A (Ed), T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı, Ankara, SGK Yayın, 93: 40-55.
- Altındis S. (2017). Akılcı İlaç Kullanımına Sistemik Bir Bakış J Biotechnol and Strategic Health Res.,2:34-38.
- Barutçu A, Tengilimoğlu D, Naldöken Ü. (2017). Vatandaşların akılcı ilaç kullanımı, bilgi ve tutum değerlendirilmesi: Ankara ili metropol ilçeler örneği. Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 19(3): 1062-1078.
- Beggi B, & Aşık Z. (2019). Aile hekimliği polikliniğine başvuran hastaların akılcı ilaç kullanımı yönünden değerlendirilmesi. Ankara Medical Journal, 19(2): 251-260.
- Dağtekin G, Demirtaş Z, Alaiye M, Sağlan R, Önsüz MF, Işıklı B, Kılıç FS, Metintaş S. (2018). Birinci Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Erişkinlerin Akılcı İlaç Kullanım Tutum ve Davranışları. Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi, 3(1):12-23.

Deniz S. (2019). Akılcı İlaç Kullanımına İlişkin Tutum ve Davranışların Belirlenmesine Yönelik Bir Araştırma. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 22(3): 619-632.

DSÖ(1985). The Rational use of drugs: report of the conference of experts, Nairobi, 25-29.

Ekenler Ş, & Koçoğlu, D. (2016). Bireylerin akılcı ilaç kullanımıyla ilgili bilgi ve uygulamaları. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 3(3): 44-55.

Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü. (2021). Sağlık harcamaları. <https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=SHA&lang=en> Erişim Tarihi:27.06.2022

Elisabeth YH, Permasari VY. (2019). Rational drug use to increase service quality in developing countries: a systematic review. In The 5th International Conference on Public Health.

Hatipoğlu, S., & Özyurt, B. C. (2016). Manisa ilindeki bazı aile sağlığı merkezlerinde akılcı ilaç kullanımı. TAF Preventive Medicine Bulletin, 15(4): 1-8. Erişim Tarihi:27.06.2022.

İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası (İEİS). <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/32/dunya-ilac-pazari>. Erişim Tarihi:27.06.2022

Kılıç R. (2020). Denizli ili Pamukkale ilçesindeki Aile Sağlığı Merkezlerine başvuran yetişkinlerde akılcı ilaç kullanımı. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi.

Köse E, Erdoğan N, Bedir N, Demirbaş M, İnci M. B, Karabel M, Tok Ş, Kibar FA, Ekerbiçer, H. Ç. (2018). Sakarya'nın taraklı ilçesindeki erişkinlerde akılcı ilaç kullanımı ile ilgili bazı bilgi ve tutumlarının incelenmesi. Sakarya Tıp Dergisi, 8(1): 80-89.

Macit M, Karaman M, & Parlak M. (2019). Bireylerin akılcı ilaç kullanım bilgi düzeylerinin incelenmesi. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 6(2): 372-387.

Mensah BN, Agyemang IB, Afriyie DK, Amponsah SK. (2019). Self-medication practice in akuse, a rural setting in Ghana. Nigerian Postgraduate Medical Journal, 26(3): 189.

Mensah, B. N., Agyemang, I. B., Afriyie, D. K., & Amponsah, S. K. (2019). Self-medication practice in Akuse, a rural setting in Ghana. Nigerian Postgraduate Medical Journal, 26(3), 189.

Mohanta GP, Manna PK. (2015). Rational use of medicines Indian perspective. International Journal of Risk Safety in Medicine, 27(1): 47-48.

Oral S. (2021). Hastaların Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Bilgi Davranışları. Abant Tıp Dergisi, 10(3): 330-344.

- Özkan Ş ve Aca Z. (2020). Akılcı İlaç Kullanımında Sağlıklı Yaşam Becerilerinin Etkisi. Sosyal Güvenlik Dergisi, 10(2): 273-288
DOI: 10.32331/sgd.840669
- T.C. Çevre ve Şehirlik Bakanlığı (2019). Sıfır Atık Yönetmeliği. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/07/20190712-9.htm> Erişim Tarihi:07.11.2022
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2014). Akılcı ilaç kullanımı ulusal eylem planı 2014-2017. Ankara, Sağlık Bakanlığı.
- Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu-8 .(2021). Satış Hacmi ve Değeri Açısından 2020 Yılı Pazar Durumu, Sağlık Bakanlığı, Ankara, TİTCK Yayın No:33.
- Uçman T, Uysal N. (2021). Yetişkin Bireylerde Akılcı İlaç Kullanımı Ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. BANU Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 3(2):126-133.
doi:10.46413/Xboneusb.ad.859525
- Yılmaztürk A. (2013). Türkiye'de ve Dünyada Akılcı İlaç Kullanımı. Kastamonu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 2(2): 42-49.

Does Coronavirus Fear Affect The Attitude Towards Using Holistic Complementary and Alternative Medicine In Disease Prevention and Treatment?

Emine KARACAN^{1,a}, Esin SAPÇI^{1,b}, Zeynep GÜNGÖRMÜŞ^{2,c}

¹Aged Care Program, Health Services Vocational School, Gaziantep Islamic Science and Technology University, Gaziantep, TURKEY

²Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Gaziantep Islamic Science and Technology University, Gaziantep, TURKEY

ORCIDS: ^a0000-0001-5953-219X; ^b 0000-0002-9832-4948; ^c 0000-0002-3761-8184

ABSTRACT

This study was carried out to reveal the relationship between coronavirus fear and the attitudes towards holistic complementary and alternative medicine methods used in the prevention and treatment of coronavirus as well as to determine the complementary and alternative medicine methods used. The research, which was conducted with descriptive and correlational design, was carried out between March-May 2021 with 455 participants who met the inclusion criteria living in Gaziantep. The data of the study were collected using the Coronavirus (COVID-19) Fear Scale (FCV-19S), the Holistic Complementary and Alternative Medicine Scale (HCAMQ) and the Descriptive Characteristics Form prepared by the researchers. The data were evaluated with the SPSS 23.0 package program. There was a significant positive correlation between the participants' moderate coronavirus fear and the total scores on the coronavirus fear scale and the attitude scale towards holistic complementary and alternative medicine ($r=0.145$) ($p<0.05$). In addition, it was found that the participants focused on herbal teas, onion/garlic, D, C vitamins and multivitamin consumption. It has been observed that coronavirus fear affects people's use of alternative methods.

Key words: Alternative Treatment Methods, Attitude, Coronavirus, Fear, Nursing.

Koronavirüs Korkusu, Hastalıktan Korunma ve Tedavisinde Bütünsel Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımına İlişkin Tutumu Etkiler Mi?

ÖZ

Bu çalışma, koronavirüsten korunma ve tedavisinde kullanılan bütünsel tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerine ilişkin tutumlar ile koronavirüs korkusu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve kullanılan yöntemlerin neler olduğunu belirlemek amacıyla yapılmıştır. Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı tasarımla yapılan araştırma, Gaziantep ilinde yaşayan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 455 bireyin katılımıyla Mart-Mayıs 2021 tarihlerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın verileri, Koronavirüs (COVID-19) Korkusu Ölçeği (C-19KÖ), Bütünsel Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutum Ölçeği (BTATÖ) ve araştırmacılar tarafından hazırlanan Tanıtıcı Özellikler Formu kullanılarak toplanmıştır. Veriler SPSS 23.0 paket programıyla değerlendirilmiştir. Katılımcıların orta düzeyde koronavirüs korkusu yaşadıkları ve Koronavirüs Korku Ölçeği ile Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutum Ölçeği toplam puanları ($r=0.145$) arasında pozitif yönde anlamlı derecede bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca katılımcıların bitki çayları, soğan/sarımsak, D, C vitaminleri ve multivitamin tüketimine ağırlık verdikleri belirlenmiştir. Koronavirüs korkusunun, insanların alternatif yöntem kullanımını etkilediği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Alternatif Tedavi Yöntemleri, Hemşirelik, Korku, Koronavirüs, Tutum.

GİRİŞ

Koronavirüs salgını ile mücadelede ülkelerin sahip oldukları hastane, laboratuvar, test kitleri, yatak ve çalışan sayısı, koruyucu ekipmanlar gibi göstergelerdeki yetersizlikler vakanın, ölüm sayısının ve yaşanan korku seviyesinin artmasına neden olmaktadır (Uzun 2021). İnsanların yakınlarını kaybetme, enfekte olma ya da virüsü bir başkasına bulaştırma, işsiz kalma (Biçer ve ark. 2020) ve damgalanma (Kupietz ve ark. 2021) gibi sorunlara maruz kalmaları yaşanan korkuyu daha da şiddetlendirmektedir.

Yoğun çalışmalara rağmen koronavirüse karşı kesin bir tedavinin olmayışı (Uğuz ve Eşkut 2020) dünyada ve ülkemizde alternatif tedavi yöntemlerine başvuruları yaygınlaştırmaktadır (Çelik ve ark. 2021). Binlerce yıldan beri hayatımızda olan tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri, geçmişte akut ya da kronik hastalıkların tedavisinde kullanılırken günümüzde ise gerek hastalıkların oluşmasını önlemek gerekse mevcut tıbbi tedaviyi desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Koronavirüs korkusundan dolayı sağlığı koruma algısının yüksek olması ve aynı zamanda koronavirüs tedavisinde kullanılan ilaçların güvenliği ile ilgili yaşanan şüpheler bireylerin alternatif tedavi yöntemlerine yönelimlerini arttırmıştır (Ünver ve ark. 2022). Yapılan bir çalışmada, D, C ve B12 vitaminlerinin yüksek dozda verilmesinin inflamasyonun azalması, nefes darlığının gerilemesi ve virüsün baskılanmasında etkili olduğu belirtilmesine rağmen (Arslan 2021) koronavirüsten korunmada etkili bir besin veya gıda takviyesi bulunmamaktadır (Yaşar ve AYTEKİN 2021).

Alternatif tedavi yöntemlerinden çare beklentileri, üzerinde önemle durulması gereken bir sorundur (Şahin 2017). Bu noktada bireylerin koronavirüs korkularının, tamamlayıcı ve alternatif tıbbi karşı tutumlarının, tamamlayıcı ve alternatif tıbbin bilimsel geçerliliği ve bütünsel sağlık hakkındaki inançlarının değerlendirilmesi önemlidir. Bu nedenle araştırmanın amacı, koronavirüsten korunma ve tedavisinde kullanılan bütünsel tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerine ilişkin tutumlar ile koronavirüs korkusu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve kullanılan yöntemlerin neler olduğunu belirlemektir. İnsanların korku düzeyini azaltmak ve doğru yöntemleri seçmeleri konusunda aydınlatmak sağlık profesyonellerinin önemli görevlerindedir. Bu

sebeple çalışmamızın literatüre önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Araştırma soruları: Bireylerin,

1. Koronavirüs korkusu ne düzeydedir?
2. Bütünsel tamamlayıcı ve alternatif tıbbi karşı tutumları ne düzeydedir?
3. Tamamlayıcı ve alternatif tıbbin bilimsel geçerliliği hakkındaki inançları ne düzeydedir?
4. Bütünsel sağlık hakkındaki inançları ne düzeydedir?
5. Koronavirüsten korunmak ve tedaviye destek olması amacıyla kullandıkları alternatif yöntemler nelerdir?

MATERYAL VE METOD

Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, tanımlayıcı ve ilişki arayıcı tipte yapılmıştır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Mart-Mayıs 2021 tarihleri arasında Gaziantep ilinde yürütülmüştür.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Gaziantep ilinde yaşayan bireyler oluşturmuştur. Araştırmanın örnekleme ise, "Pandemi Sürecinde Bireylerin Koronavirüs (COVID-19) Korkusu: Çorum Örneği" (Nevzat 2020) başlıklı çalışma referans alınarak G-power programı ile hesaplanmıştır ($\alpha=0,05$, $1-\beta=0,95$, effect size $d=0,42$) ve örneklem büyüklüğü 292 birey olarak bulunmuştur. Araştırma sonuçlarının güçlendirilmesi ve genellenebilmesi için çalışmamızda 455 bireye ulaşılmıştır. Araştırmaya; gönüllü, Türkçe bilen, internet ve akıllı telefon kullanabilen, 15 yaş ve üstü bireyler dahil edilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Tanıtıcı Özellikler Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan tanıtıcı özellikler formu iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde bireylerin sosyo-demografik özelliklerini sorgulayan 7 soru, ikinci bölümde ise koronavirüsten korunma ve tedavisi için uygulanan alternatif yöntemleri sorgulayan 18 soru yer almaktadır.

Koronavirüs (COVID-19) Korkusu Ölçeği (C-19KÖ)

Ahorsu ve ark. (2020) tarafından geliştirilmiş olan ölçeğin ülkemizde geçerlilik güvenilirliği Bakioğlu ve ark. (2020) tarafından yapılmıştır. Ölçek, tek boyutlu ve 7 maddeden oluşmaktadır. Maddelerin her biri, 5'li Likert tipinde yanıtlanmaktadır (1=Kesinlikle katılmıyorum-5=Kesinlikle katılıyorum). Ölçekte ters madde bulunmamaktadır. Ölçekten 7-35 arasında puan alınabilmektedir. Puanın artması koronavirüs korku düzeyinin 'yüksek' olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışmasında, Cronbach Alpha değeri ($\alpha=,82$)'dir (Bakioğlu ve ark. 2020). Bu çalışmada ise ($\alpha=,86$) olarak belirlenmiştir.

Bütünsel Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutum Ölçeği (BTATÖ)

Hyland ve ark. (2003) tarafından geliştirilmiş olan ölçeğin ülkemizde geçerlilik güvenilirliği Erci (2003) tarafından yapılmıştır. Ölçek toplamda 11 maddeden ve 2 alt boyuttan oluşmaktadır. TAT (Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp) alt boyutu (2.,4.,6.,8.,9.,11. maddeler), tamamlayıcı ve alternatif tıbbın bilimsel geçerliliği hakkındaki inançlarla, BS (Bütünsel Sağlık) alt boyutu (1.,3.,5.,7.,10. maddeler) ise bütünsel sağlık hakkındaki inançlarla ilgilidir. Ölçeğin 2.,4.,6. ve 9. maddeleri olumsuz olarak puanlanmaktadır. Yanıtlar, kesinlikle katılıyorum (1)-kesinlikle katılmıyorum (6) arasında değişen 6'lı Likert tipi olarak hazırlanmıştır. Ölçekten 11-66 arasında puan alınabilmektedir. Ölçeğin puanı düştükçe tamamlayıcı ve alternatif tıbbı karşı pozitif tutum artmaktadır. Ölçeğin toplam puanına, TAT ve BS alt boyutlarına ait Cronbach Alpha değerleri sırasıyla; $\alpha=,72$, $\alpha=,62$, $\alpha=,60$ 'tır (Erci ve ark. 2007). Bu çalışmada ise Cronbach Alpha değerleri aynı sırayla; $\alpha=,73$, $\alpha=,72$, $\alpha=,70$ olarak belirlenmiştir.

Verilerin Toplanması

Araştırmanın verileri, Mart-Mayıs 2021 tarihleri arasında online olarak toplanmıştır. Veri toplama araçları Google forma aktarılıp araştırmanın linki oluşturulmuştur. Hazırlanan link e-mail ve sosyal medya üzerinden bireylere gönderilmiş ve örneklem büyüklüğüne ulaşmaya kadar kartopu örneklemeye devam edilmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. Araştırmanın verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verilmiştir. Normal dağılımı Shapiro Wilks testi ile yapılmıştır. Normal dağılımı iki grup arasında fark olup olmadığına bağımsız örneklem t testi ile, ikiden fazla grup arasında fark olup olmadığına ise tek yönlü varyans analizi ile bakılmıştır. Ayrıca iki sayısal değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizinden yararlanılmıştır. Anlamlılık için $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul izni (Karar No: 2020/400, Tarih: 10.02.2021) alınmıştır. Araştırma verilerini toplamaya başlamadan önce bireylere, araştırmanın yapılma amacı, süresi ve araştırma süreci açıklanarak "Aydınlatılmış Onam" etik ilkesine uyulmuştur. Ayrıca 15-17 (3 kişi) yaş arasındaki bireylerin ailelerinden izin alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma verileri online olarak toplandığından internet erişimi olan katılımcıların örnekleme oluşturması araştırmanın sınırlılığıdır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan bireylerin %59,3'ü 21-30 yaşında, %75,2'si kadın, %65,3'ü bekar, %65,7'si lisans mezunu, %44,2'si sağlık sektöründe çalışmakta, %33,0'ı 65 yaş üstü bireyle yaşamakta, %47,3'ü kronik hastalığı olan bireyle yaşamakta, %14,9'unun kronik hastalığı bulunmakta, %55,2'sinin yakınlarında koronavirüse yakalanan olmuştur (Tablo 1).

C-19KÖ toplam puanı kadınlarda (18,57±6,35), lisans (18,21±6,39) ve üzeri (18,91±6,02) mezunlarda; BTATÖ toplam puanı kronik hastalığı olanlarda (33,13±5,61); TAT alt boyut ortalaması 41-65 yaş arasında (24,50±4,26) ve kronik hastalığı olanlarda (24,28±4,76), anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Bireylerin Tanıtıcı Özellikleri ile C-19KÖ ve BTATÖ Toplam Puan, TAT ve BS Alt Boyut Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tanıtıcı Özellikler (n=455)		S (%)	C-19KÖ	BTATÖ	TAT	BS
			ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort±ss
Yaş	15-20	43 (9,5)	18,12±6,44	33,42±4,04	24,12±4,18	9,30±5,01
	21-30	270 (59,3)	18,16±6,09	31,56±5,84	22,40±4,04	9,16±4,74
	31-40	118 (25,9)	17,88±6,77	31,70±6,29	22,19±4,94	9,51±4,99
	41-65	24 (5,3)	17,79±8,11	32,33±4,39	24,50±4,26	7,83±4,34
İstatistiksel Analiz (F/p)			0,067/0,977	1,366/0,253	3,858/0,010	0,819/0,484
Cinsiyet	Kadın	342 (75,2)	18,57±6,35	31,69±5,67	22,60±4,27	9,09±4,81
	Erkek	113 (24,8)	16,53±6,34	32,20±6,02	22,69±4,63	9,51±4,81
İstatistiksel Analiz (t/p)			2,960/0,003	-0,826/0,409	-0,198/0,843	-0,810/0,418
Medeni Durum	Bekar	297 (65,3)	18,15±6,25	32,10±5,73	22,91±4,09	9,19±5,08
	Evli	158 (34,7)	17,90±6,69	31,27±5,79	22,07±4,78	9,20±4,27
İstatistiksel Analiz (t/p)			0,401/0,689	1,469/0,143	1,881/0,061	-0,022/0,982
Eğitim Durumu	Lise ve altı	60 (13,2)	15,97±6,71	32,43±5,09	23,30±4,37	9,13±4,71
	Lisans	299 (65,7)	18,21±6,39	31,84±5,95	22,51±4,29	9,33±5,00
	Lisansüstü	96 (21,1)	18,91±6,02	31,34±5,58	22,53±4,57	8,81±4,24
İstatistiksel Analiz (F/p)			4,189/0,016	0,669/0,513	0,843/0,431	0,428/0,652
Çalışılan Sektör	Sağlık sektörü	201 (44,2)	18,16±6,28	31,58±5,71	22,51±4,08	9,07±5,02
	Sağlık sektörü dışı	111 (24,4)	17,70±6,61	32,00±5,91	22,58±4,49	9,42±4,52
	Çalışmıyor	143 (31,4)	18,20±6,44	32,01±5,75	22,81±4,64	9,20±4,74
İstatistiksel Analiz (F/p)			0,234/0,791	0,307/0,736	0,210/0,811	0,193/0,825
65 yaş üstü bireyle yaşama	Evet	150 (33,0)	17,22±6,12	31,98±5,55	22,87±4,25	9,10±4,67
	Hayır	305 (67,0)	18,47±6,50	31,73±5,86	22,49±4,40	9,23±4,87
İstatistiksel Analiz (t/p)			-1,962/0,50	0,427/0,670	0,871/0,384	-0,276/0,782
Kronik hastalığı olan bireyle yaşama	Evet	215 (47,3)	18,63±6,14	32,16±5,86	22,90±4,33	9,26±4,90
	Hayır	240 (52,7)	17,55±6,59	31,50±5,65	22,36±4,36	9,13±4,72
İstatistiksel Analiz (t/p)			1,798/0,073	1,235/0,218	1,332/0,183	0,272/0,786

Gebelik durumu/Gebeyle birlikte yaşama	Evet	37 (8,1)	19,27±7,51	32,13±6,22	22,67±3,88	9,45±5,14
	Hayır	418 (91,9)	17,95±6,29	31,78±5,72	22,61±4,39	9,17±4,78
İstatistiksel Analiz (t/p)			1,196/0,232	0,352/0,725	0,081/0,935	0,348/0,728
Kronik hastalık	Var	68 (14,9)	19,04±7,24	33,13±5,61	24,28±4,76	8,85±5,51
	Yok	387 (85,1)	17,89±6,24	31,58±5,76	22,33±4,22	9,26±4,68
İstatistiksel Analiz (t/p)			1,235/0,220	2,051/0,041	3,448/0,001	-0,637/0,524
Yakınlarında koronavirüse yakalanma	Yakalanan	251 (55,2)	18,18±6,22	32,07±5,95	22,78±4,49	9,29±4,65
	Yakalanmayan	204 (44,8)	17,92±6,63	31,50±5,52	22,43±4,19	9,08±5,00
İstatistiksel Analiz (t/p)			0,427/0,670	1,037/0,300	0,853/0,394	0,468/0,640
Toplam X ± SS (Min-Max)			18,06±6,40 (7,00-35,00)	31,82±5,76 (14,00-57,00)	22,62±4,36 (7,00-34,00)	9,20±4,81 (5,00-30,00)

C-19KÖ toplam puanı 18,06±6,40 iken BTATÖ toplam puanı 31,82±5,76, TAT alt boyut ortalaması 22,62±4,36, BS alt boyut ortalaması 9,20±4,81'dir (Tablo 1). Çalışmada C-19KÖ, BTATÖ, TAT ve BS alt boyutlarının Cronbach's Alpha değerleri sırasıyla; 0,86, 0,73, 0,72 ve 0,70 bulunmuştur.

Araştırmaya katılan bireylerin, %65,3'ü alternatif yöntemin tıbbi tedavi kadar etkili olduğunu düşünmekte, %50,1'i alternatif yöntemleri risksiz bulmakta, %55,1'i alternatif yöntem kullanımının tıbbi tedaviye göre daha ucuz olduğunu düşünmekte, %70,5'i alternatif yöntemleri kendisi için kullanmakta, %61,5'i hastalık oluşmadan önce alternatif yöneme başvurmakta, %44,0'ı koronavirüste hastalık etkilerini azaltma nedeniyle alternatif yöntem kullanmaktadır (Tablo 2).

C-19KÖ toplam puanı, alternatif yöntemin tıbbi tedavi kadar etkili olduğunu düşünmeyenlerde (19,08±6,52) ve alternatif yöntemleri kendisi için kullananlarda (18,46±6,48) anlamlı derecede daha yüksektir (p<0,05)(Tablo 2).

BTATÖ toplam puanı, alternatif yöntemin tıbbi tedavi kadar etkili olduğunu düşünmeyenlerde (33,93±4,37), alternatif yöntemleri riskli bulanlarda (34,58±4,99), alternatif yöntemleri kendisi (33,06±5,26), anne-babası (32,34±6,04), eşi (32,09±5,63) ve çocukları (32,10±5,85) için kullanmayanlarda, alternatif yöntemi hastalık oluşmadan önce kullanmayanlarda (32,71±5,30),

koronavirüste hastalık etkilerini azaltmak (32,61±4,82), duygusal iyileşme sağlamak (32,17±5,63) istemeyenlerde anlamlı derecede daha yüksektir (p<0,05)(Tablo 2).

TAT alt boyut ortalaması, alternatif yöntemin tıbbi tedavi kadar etkili olduğunu düşünmeyenlerde (24,50±3,83), alternatif yöntemleri riskli bulanlarda (24,94±3,7), alternatif yöntem kullanımının tıbbi tedaviye göre maliyetsiz olduğunu düşünenlerde (22,76±3,71), alternatif yöntemleri kendisi (24,15±4,39), anne-babası (23,05±4,62), eşi (22,95±4,24) için kullanmayanlarda, alternatif yöntemi hastalık oluşmadan önce kullanmayanlarda (23,52±4,36), koronavirüste hastalık etkilerini azaltmak (23,67±4,16), duygusal iyileşme sağlamak (22,91±4,31) istemeyenlerde anlamlı derecede daha yüksektir (p<0,05) (Tablo 2). BS alt boyut ortalaması koronavirüs hastalığı iyileştikten sonra tekrar yakalanmak istemeyenlerde (11,29±7,48) anlamlı derecede daha yüksektir (p<0,05)(Tablo 2).

Bireylerin %97,4'ünün koronavirüsten korunmak için maske taktığı ve kişisel hijyen kurallarına uyduğu, %44,4'ünün alternatif yöntemleri internetten öğrendiği, %27,5'inin koronavirüsten korunmak için burun temizliğinde tuzlu su kullandığı, %37,1'inin koronavirüsten korunmak için ağız temizliğinde tuzlu su kullandığı, %48,8'inin koronavirüsten korunmak amacıyla bitki çayları tükettiği, %11,0'inin bağışıklık sistemini güçlendirmek için D vitamini kullandığı saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 2. Alternatif yöntem tutumları ile C-19KÖ, BTATÖ, TAT VE BS'nin Karşılaştırılması

Alternatif Yöntem Tutumları (n=455)		S (%)	C-19KÖ	BTATÖ	TAT	BS
			ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort±ss
Alternatif yöntemin tıbbi tedavi kadar etkili olduğunu düşünme	Düşünen	297(65,3)	17,53±6,28	30,69±6,09	21,62±4,29	9,07±4,79
	Düşünmeyen	158(34,7)	19,08±6,52	33,93±4,37	24,50±3,83	9,43±4,84
İstatistiksel Analiz (t/p)			-2,473/0,014	-6,538/0,000	-7,323/0,000	-0,759/0,448
Alternatif yöntemleri riskli bulma	Riskli	66(14,5)	18,41±6,00	34,58±4,99	24,94±3,70	9,64±5,94
	Risksiz	228(50,1)	17,64±6,47	30,40±6,54	20,98±4,49	9,42±4,99
	Bilmiyor	161(35,4)	18,53±6,46	32,69±4,08	23,99±3,42	8,70±3,94
İstatistiksel Analiz (F/p)			2,960/0,003	-0,826/0,409	-0,198/0,843	-0,810/0,418
Kullanılan alternatif yöntemlerin tıbbi tedaviye göre maliyeti	Daha ucuz	190(55,1)	18,46±6,68	31,08±6,33	21,72±4,41	9,36±4,99
	Daha pahalı	32(9,3)	19,47±7,26	31,53±8,23	21,09±4,55	10,44±7,09
	Maliyetsiz	123(35,7)	17,42±6,18	32,72±4,98	22,76±3,71	9,95±4,87
İstatistiksel Analiz (F/p)			1,605/0,202	2,692/0,069	3,210/0,042	0,867/0,421
Bu yöntemlerin kullanıldığı kişiler*						
Kendisi	Evet	321(70,5)	18,46±6,48	31,29±5,88	21,97±4,18	9,31±4,91
	Hayır	134(29,5)	17,11±6,11	33,06±5,26	24,15±4,39	8,91±4,55
İstatistiksel Analiz (t/p)			2,056/0,040	-3,022/0,000	-4,989/0,000	0,817/0,414
Anne/baba	Evet	200(44,0)	18,19±6,09	31,14±5,32	22,06±3,92	9,08±4,47
	Hayır	255(56,0)	17,96±6,64	32,34±6,04	23,05±4,62	9,28±5,05
İstatistiksel Analiz (t/p)			0,387/0,699	-2,225/0,027	-2,441/0,015	-0,454/0,650
Eş	Evet	87(19,1)	18,03±6,53	30,63±6,17	21,20±4,56	9,42±4,51
	Hayır	368(80,9)	18,07±6,37	32,09±5,63	22,95±4,24	9,14±4,87
İstatistiksel Analiz (t/p)			-0,047/0,962	-2,139/0,033	-3,403/0,001	0,495/0,621
Çocuklar	Evet	97(21,3)	17,46±6,27	30,75±5,29	21,88±3,96	8,86±4,24
	Hayır	358(78,7)	18,22±6,43	32,10±5,85	22,81±4,44	9,28±4,95
İstatistiksel Analiz (t/p)			-1,040/0,299	-2,056/0,040	-1,874/0,062	-0,761/0,447
Çevresi	Evet	148(32,5)	18,18±6,92	31,41±6,02	22,09±4,07	9,32±5,14
	Hayır	307(67,5)	18,00±6,14	32,00±5,62	22,87±4,46	9,13±4,64
İstatistiksel Analiz (t/p)			0,278/0,781	-1,019/0,309	-1,790/0,074	0,396/0,692

Alternatif yönetime başvuru aşamaları (Hastalık öncesi / sırası / sonrası)*						
Önce (Korunmak için)	Evet	280(61,5)	18,36±6,30	31,25±5,96	22,05±4,25	9,20±4,77
	Hayır	175(38,5)	17,58±6,54	32,71±5,30	23,52±4,36	9,18±4,87
İstatistiksel Analiz (t/p)			1,252/0,211	-2,649/0,008	-3,552/0,000	0,025/0,980
Sırasında	Evet	63(13,8)	17,28±6,64	32,01±7,16	21,74±4,75	10,26±5,58
	Hayır	392(86,2)	18,18±6,36	31,78±5,51	22,76±4,27	9,02±4,65
İstatistiksel Analiz (t/p)			-1,039/0,299	0,246/0,806	-1,719/0,086	1,681/0,097
Sonrasında	Evet	47(10,3)	19,80±8,43	33,12±7,46	21,82±4,34	11,29±7,48
	Hayır	408(89,7)	17,86±6,10	31,66±5,52	22,71±4,35	8,95±4,34
İstatistiksel Analiz (t/p)			1,536/0,131	1,304/0,198	-1,314/0,189	2,107/0,040
Koronavirüs sürecinde alternatif yöntem kullanma nedeni*						
Koronavirüste hastalık etkilerini azaltmak	Evet	200(44,0)	18,54±6,49	30,80±6,63	21,28±4,23	9,52±5,30
	Hayır	255(56,0)	17,69±6,31	32,61±4,82	23,67±4,16	8,94±4,36
İstatistiksel Analiz (t/p)			1,407/0,160	-3,244/0,001	-6,033/0,000	1,276/0,203
Duygusal iyileşme sağlamak	Evet	89(19,6)	18,33±5,92	30,34±6,06	21,40±4,32	8,94±5,30
	Hayır	366(80,4)	17,99±6,51	32,17±5,63	22,91±4,31	9,25±4,68
İstatistiksel Analiz (t/p)			0,449/0,654	-2,697/0,007	-2,960/0,003	-0,551/0,582
Hastane/doktora gitmeyi riskli bulmak	Evet	28(6,2)	18,07±8,46	31,92±5,48	22,89±3,86	9,03±5,41
	Hayır	427(93,8)	18,06±6,25	31,80±5,78	22,60±4,38	9,20±4,77
İstatistiksel Analiz (t/p)			0,005/0,996	0,107/0,915	0,342/0,732	-0,181/0,856
Koronavirüse karşı her şeyi yapmış olmak	Evet	17(3,7)	17,76±7,13	33,58±5,86	23,58±2,09	10,00±5,14
	Hayır	438(96,3)	18,07±6,38	31,74±5,75	22,58±4,41	9,16±4,79
İstatistiksel Analiz (t/p)			-0,196/0,845	1,294/0,196	1,830/0,081	0,703/0,483

* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 3. Bireylerin Evrensel ve Alternatif Yöntemlere İlişkin Özelliklerin Dağılımı

Evrensel ve Alternatif Yöntemler ve Öğrenim Kaynaklarına İlişkin Özellikler		N	%
Koronavirüsten korunmak için uyulan kurallar*	Maske	443	97,4
	Kişisel hijyen	443	97,4
	Sosyal mesafe	410	90,1
	Hiçbiri	3	0,7
Koronavirüsten korunmak için kullanılan alternatif yöntemlerin öğrenildiği kaynaklar*	İnternette	202	44,4
	Çevremdeki insanlardan	180	39,6
	Sağlık personelinde	118	25,9
	Tv	99	21,8
	Sosyal medya	136	29,9
	Diğer	100	22,0
Koronavirüsten korunmak amacıyla burnun temizliğinde kullanılan maddeler*	Tuzlu su	125	27,5
	Sirkeli su	71	15,6
	Sarımsaklı su/Alkollü su/Çamaşır suyu	31	6,9
	Hiçbiri	293	64,4
Koronavirüsten korunmak amacıyla ağız içi temizliği için kullanılan maddeler*	Tuzlu su	169	37,1
	Sirkeli su	132	29,0
	Sarımsaklı su/Alkollü su/Çamaşır suyu	28	6,1
	Hiçbiri	219	48,1
Koronavirüsten korunmak amacıyla yapılan uygulamalar*	Sirke içmek	96	21,1
	Sumak içmek	81	17,8
	Turşu ve turşu suyu tüketmek	153	33,6
	Bitki çayları tüketmek	222	48,8
	Soğan/Sarımsak tüketmek	217	47,7
	Kelle paça yemek	98	21,5
	Sıcak içecekler içmek	163	35,8
	Güneş altında uzun süre durmak	56	12,5
	Sıcak suyla banyo yapmak	96	21,1
	Diğer**	16	3,5

Koronavirüs sürecinde bağışıklık sistemini güçlendirmek için kullanılan vitamin/ilaçlar *	D vitamini	50	11,0
	Multivitamin	42	9,2
	C vitamini	39	8,6
	B vitamini	26	5,7
	Mineraller	21	4,6
	Omega 3	14	3,1
	Propolis	11	2,4
	Sabucus Nigra/Analjezikler/Folik asit	10	2,2
	E vit/Selenyum/Ginseng/Kolojen	8	1,6

*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir. **Çamaşır suyu içmek/Çamaşır suyu gibi ürünleri solumak/Bağışıklık sistemini güçlendirmek için ozon tedavisi uygulamak/Vücuda dezenfektan enjekte etmek

Koronavirüs Korku Ölçeği ile Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbi Karşı Tutum Ölçeği toplam puanı ($r=0,145$) ve BS alt boyut puanı ($r=0,166$) arasında pozitif yönde anlamlı derecede bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. C-19KÖ, BTATÖ, TAT ve BS Alt Boyutları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	BTATÖ	TAT	BS
C-19KÖ (r)	0,145*	0,008	0,166*

TARTIŞMA

Koronavirüs korkusu bireylerin tıbbi tedavinin yanında tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerine yönelimini de artırmıştır (Kalaycı ve ark. 2020). Bu çalışmada ilk kez koronavirüs korku düzeyi ile bütünsel tamamlayıcı ve alternatif yöntem kullanımı arasındaki ilişkiye bakılmış ve koronavirüsten korku düzeyi arttıkça alternatif yöntem kullanımında artış olabileceği ön görülmüştür.

Araştırmaya katılan bireylerin tamamına yakınının koronavirüsten korunmak için maske, mesafe, hijyen kurallarına dikkat ettikleri belirlenmiştir. DSÖ (2020), virüsün bulaşmasını önlemek için alınması gereken kişisel önlemleri; sosyal mesafe ve hijyene dikkat etmek, maske takmak şeklinde sıralamıştır. Önlemlere uymanın zorunlu hale getirilmesi ve cezai yaptırım ile güçlendirilmesinin bireylerin davranışını önemli ölçüde etkilediğini düşünmekteyiz.

Çalışma sonucumuzun koronavirüsten korunmak için önemli kurallardan olan maske-mesafe, hijyen mottosu ile paralellik göstermesi pandemi sürecinde önerilen tedbirlerle korunma adına sevindiricidir.

Çalışmamızda bireylerin çoğunluğu, hastalık oluşmadan önce kendilerini koronavirüsten korumak ve vücut direncini artırmak amacıyla alternatif yöntemler kullandıklarını belirtmişlerdir. Yapılan bir çalışmada bireylerin gıda takviyesi kullanma nedenlerinin başında bağışıklığı güçlendirme ve koronavirüsten korunma yer almıştır (Tarı Selçuk ve Şahin 2021). Koronavirüsten korunmada üçlü motto kadar, bağışıklık sisteminin güçlü olmasının önemine yapılan vurgular bireylerin bağışıklık sistemini güçlendirmeye yönelik arayış içerisine girmelerini sağlamıştır.

Koronavirüsten korunmak için kullanılan alternatif yöntemlerin öğrenildiği kaynaklar incelendiğinde; bireylerin çoğu, alternatif yöntemleri internet kaynağından öğrendiklerini belirtmişlerdir. Literatürde bireylerin öncelikli bilgi kaynağının internet/sosyal medya olduğunu belirten benzer çalışma yer almaktadır (Wang ve ark. 2020). Bireylerin koronavirüs sürecinde sosyal izolasyonu sağlamak amacıyla zamanlarının büyük çoğunluğunu evlerinde geçirmeleri ve koronavirüs ile ilgili detaylı bilgi almak istemeleri, internetten yararlanmalarına ve internet kullanım oranlarında artışa neden olmuştur. Bu durum koronavirüs gibi yaygın konuşulan bir konuda bireylerin bilgi edinmelerinde sosyal medyanın ne kadar önemli olduğunu

destekler niteliktedir.

Koronavirüsün vücuda en yoğun giriş noktaları ağız ve burundur. Bu nedenle, koronavirüsten korunmak için insanlar maske kullanımına ek olarak, ağız ve burun temizliğinde farklı yöntemlere başvurmuşlardır. Bu çalışmada bu amaçla bireylerin tuzlu ve sirkeli su kullandıkları saptanmıştır. Hipokrat'ın 'sirkenin sağlığa faydalı olabileceğini' belirttiği o günlerden beri elma sirkesinin sağlığı korumada etkili olduğu ve kullanıldığı bilinmektedir (Gökırmaklı ve Budak 2019). Paralel olarak yapılan bir çalışmada katılımcılar arasında kişisel bakımda sirkeli su ile ağız gargarası yapmak öne çıkan uygulamalardır (Işık ve Can 2021). Sirkenin içeriğindeki organik asitler, amino asitler, fenolik ve melanoidinler gibi bileşiklerin antimikrobiyel, antioksidan, antienfeksiyon etkilerinin olduğu ve çeşitli sağlık uygulamalarında kullanıldığı bildirilmektedir (Yücel Şengül ve Kılıç 2019). Tuz antiseptik özelliğinden dolayı, tarih öncesinden günümüze kadar gıda, tatlandırıcı, koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılmıştır (Çetin 2016). Sirkenin ve tuzun antimikrobiyal etkilerinin bilimsel olarak desteklenmesinin bireyler arasında kullanımını yaygınlaştırdığını düşünmekteyiz.

Koronavirüsten korunmak amacıyla özellikle bitki çayları, soğan/sarımsak, turşu/turşu suyu ve sıcak içeceklerin tüketimine ağırlık verilmiştir. Ayrıca bireylerin bir kısmı da sirke ve sumak suyu tükettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışma sonucuna paralel şekilde; sumak (Işık ve Can 2021; Uçar ve ark. 2020), soğan, yeşil sebzeler ve C vitamini içeren meyveler (Uçar ve ark. 2020), limon suyu, sirkeli su (Işık ve Can 2021), nane, paça çorbası, şifalı bitkiler (Kaplan ve ark. 2020), sarımsak (Hamulka ve ark. 2020) gibi gıda maddelerinin yoğun şekilde tüketildiği belirtilmiştir. Sumak ve soğan bitkisinin virüsün hücre içine girişine engel olduğu, diğer yeşil sebzelerin ve C vitamini içeren meyvelerin beslenmenin temel taşı olarak kabul edildiği belirtilmektedir (Uçar ve ark. 2020). Koronavirüs sürecinde sokağa çıkma yasaklarının olması ve hastanelerin bulaş açısından riskli olmasından dolayı bireylerin evde kendi çözümlerini üretmeye çalıştıkları ve kolay erişilebilir olması, düşük maliyetli olması ve doğanın zararsız olacağı düşüncesinin alternatif yöntemleri kullanmalarında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bireylerin koronavirüse karşı bağışıklık sistemlerini güçlendirmek için vitamin/ilaç takviyesi aldığı

ve en fazla D, C vitaminleri ve multivitaminler tükettikleri belirlenmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada katılımcıların %37,7'sinin koronavirüse yönelik vitamin takviyesi kullandığı (Zhao ve ark. 2020), başka bir çalışma da ise koronavirüsten korunmada en çok D, C vitaminleri ve multivitamin kullanıldığı belirlenmiştir (Hamulka ve ark. 2020). D vitaminin sitokin salınımını baskılayarak, C vitamininin ise antioksidan özelliği nedeniyle koronavirüse karşı koruyucu olduğu tahmin edilmektedir (Bakan ve ark. 2020). Fakat gıda ve vitamin takviyelerinin koronavirüsten koruduğuna yönelik bilimsel kalitesi yüksek çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle besin destek ürünlerinin kullanım şekli ve sağlığa olan etkilerinin bilimsel çalışmalarla ortaya konması gerekmektedir.

Bu çalışmada, 21-40 yaş arasında olanların tamamlayıcı ve alternatif tıbbın bilimsel geçerliliği hakkındaki inançlarının (TAT) daha yoğun olduğu belirlenmiştir. DSÖ bireylerin, geleneksel ve alternatif tıp uygulamalarına yönelmesinde kitle iletişim araçlarının ve internetin etkisini vurgulamaktadır (DSÖ 2013). 21-40 yaş grubundaki bireylerin internet kullanım oranının yüksek olması (TÜİK 2021) bizleri bu grubun alternatif yöntemler hakkında daha fazla bilgiye ulaştıklarını ve kullanımı açısından da daha pozitif tutum sergiledikleri sonucuna ulaştırmaktadır.

Araştırmamızda literatüre (Gencer 2020) benzer şekilde koronavirüs korkusu kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Sosyal izolasyon süreciyle kadının evde bakım rolünün artması, aile içi çatışmaların artması, üreme ve cinsel sağlık hizmetlerine erkeklerden daha fazla ihtiyaç duyduğu halde yeterince faydalanamaması, sağlık iş gücünde çoğunluğu oluşturması (özellikle hemşireler), yakınlarını kaybetme korkusu, ailelerini koruma endişesi, yiyecek maddelerinin tükenmesi korkusu gibi durumlar ile kadınların yüksek korku yaşadıkları düşünülmektedir.

Literatürde eğitim seviyesi düştükçe, koronavirüs korku düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmanın (Wang ve ark. 2020) aksine, bu çalışmada tersi bir durum saptanmıştır. Eğitim düzeyi ile koronavirüs korkusu arasında farklı sonuçların bulunması, çalışmalardaki katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinden kaynaklanmış olabilir. Nitekim eğitim sosyo-demografik özelliklerden bir tanesidir. Diğer sosyo-demografik özelliklerin ağırlığına göre sonuçların değişiklik göstermesi beklenen bir

durumdur. Bu sonuç, herkese koronavirüs ve etkileriyle ilgili bilinçlendirme yapmanın önemini göstermektedir.

Bu çalışmada, kronik hastalığı olan ve alternatif yöntem kullanmayan bireylerin bütüncül tamamlayıcı ve alternatif tıbbi ve bilimsel geçerliliğine karşı negatif tutum sergiledikleri belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda farklı kronik hastalıklara sahip bireylerin çeşitli geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemlerini kullandıkları sonucuna ulaşılmıştır (Araz ve Harlak 2006; Atan 2018). Çalışma sonucumuz yapılan araştırmaların bulgularıyla çelişmektedir. Bunun nedeni ise çalışmamızdaki bireylerin %85,1'inin kronik hastalığının bulunmaması, alternatif yöntemlerin bilimsel olarak kanıtlanmamış olması ve bireylerin sağlıklarını tehlikeye atmak istememeleri olabilir.

Alternatif ve tamamlayıcı tıp uygulamaları, immün sistemi güçlendirmek, hastalıklardan korunmak ve hastalıkları kontrol altına almak, ilaç yan etkilerini azaltmak gibi nedenlerle kullanılabilir (Solmaz ve Altay 2019). Bu çalışmada, alternatif yöntemlerin tıbbi tedavi kadar etkili olmadığını düşünenlerde koronavirüs korkusu daha yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında alternatif yöntem kullanan bireylerin kendilerini daha güvende hissettikleri, tüm önlemleri aldıklarını düşündükleri ve bunlara bağlı olarak korku seviyelerinin düşük olduğu sonucuna varılabilir.

Bu çalışmada alternatif yöntemin riskli ve etkili olmadığını düşünenlerde tamamlayıcı ve alternatif tıbbi karşı negatif tutum görülmektedir. Farklı olarak yapılan bir çalışmada bireylerin yarısına yakını alternatif ve geleneksel yöntemleri yararlı olarak kabul etmişlerdir (Araz ve ark. 2012). Çalışmamıza katılan bireylerin eğitim seviyelerinin yüksek olmasından dolayı grup kaynaklı farklı sonuçlar elde ettiğimizi düşünmekteyiz. Bilimsel olarak alternatif yöntemlerin yarar ve zararlarının tam olarak açıklanmamış olması eğitim seviyesi yüksek kişilerin bu yöntemlere bakış açısını etkilemektedir.

Geleneksel ve alternatif tedavi yöntemlerinde kullanılan ürünlerin ücretleri Sosyal Güvenlik Kurum (SGK) tarafından ödenmemektedir. Dolayısıyla bu yöntemlerin maliyeti kullanan kişiler tarafından karşılanmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada gelir düzeyinin alternatif yöntem kullanımını etkilediği gösterilmiştir (Araz ve ark. 2007). Fakat bu çalışmada alternatif yöntemin maliyeti ile koronavirüs korkusu ve bütüncül tamamlayıcı tıp kullanımı arasında anlamlı fark

bulunmamıştır. Çalışmamızdaki bireylerin çoğunun alternatif yöntemlere istedikleri zaman ulaşabilecekleri ekonomik güce sahip olmalarının bu sonucu elde etmemize neden olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada alternatif tedaviye negatif tutumu olan kişilerin vitamin/ilaç takviyeleri kullanımına da negatif tutum gösterdikleri görülmektedir. Yapılan bir çalışmada alternatif tedaviye pozitif tutum gösterenlerin vitamin/ilaç takviyesi aldıkları gözlenmektedir. Özellikle D, C vitaminlerinin koronavirüse karşı etkili korumaya sahip olduğu düşüncesi kullanımını arttırmıştır (Macit 2020).

Bu çalışmada bireyler; orta düzeyde koronavirüs korkusu yaşamakta, bütüncül tamamlayıcı ve alternatif tıbbi karşı olumsuz tutum sergilemekle birlikte alternatif yöntemin bilimsel geçerliliği hakkında negatif inançlara sahiptirler ve bütünsel sağlığa pozitif bakmaktadırlar. Bireylerin koronavirüs korkusu arttıkça tamamlayıcı ve alternatif tıbbi ve bütüncül sağlığa karşı negatif tutumları da anlamlı düzeyde artmaktadır. Bu negatif tutumlara rağmen bireylerin yaklaşık yarısı koronavirüs sürecinde en az bir kez tamamlayıcı ve alternatif yöntem kullanmıştır. Bu sonuçların koronavirüs korkusundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim Kalaycı ve ark. (2020) yaptığı çalışmada koronavirüs salgın sürecinde geleneksel yöntemlerin etkin rol oynadığı belirtilmektedir. Umutsuzluk, çaresizlik, farklı beklentiler, bilgisizlik ve sosyal baskılar bireyleri tedavi yöntemleri dışında arayışlara itmekte ve bu faktörlerin bütüncül tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımına yönelimi artırabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu araştırmada, bireylerin orta düzeyde koronavirüs korkusu yaşadıkları, salgın sürecindeki belirsizlikler karşısında virüsün bulaşmasını engellemek ve bulaş durumunda tedavi olmak amacıyla alternatif tıbbi yöneldikleri, en fazla bitki çayları, soğan/sarımsak, turşu/turşu suyu, sıcak içecekler gibi gıda ürünleri, D, C vitaminleri ve multivitaminler tükettikleri belirlenmiştir. Ayrıca bireylerin kullandıkları bu yöntemleri internet ve çevresindeki insanlardan öğrendikleri belirlenmiştir.

Bu sonuçlar doğrultusunda; koronavirüs salgını döneminde bireylerin korku ve endişe düzeylerini azaltacak destekleyici

girişimlerin uygulanması, devlet yönetimleri tarafından; alternatif yöntem kullanımına yönelik toplumsal eğitim faaliyetleri başlatılması, bireylerin yanlış bilgiye maruz kaldığı ve bu nedenle yoğun korku ve endişe yaşadığı sosyal medya platformlarının belirlenmesi, bu ortamlara müdahalelerin yapılması önerilmektedir.

YAZARLIK KATKISI

Çalışma Tasarımı: ZG, EK; Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi: EK, ES; Makalenin Taslağının Hazırlanması: EK; Son Okuma ve Düzeltmeler: ZG, EK.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

FİNANSAL DESTEK

Yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. (2020). The fear of Covid-19 scale: development and initial validation. *International Journal of Mental Health and Addiction*. doi:10.1007/s11469-020-00270-8.
- Araz A, Harlak H, Meşe G. (2007). Sağlık Davranışları ve Alternatif Tedavi Kullanımı TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 6 (2). 112-122.
- Araz A, Harlak H. (2006). Developing a scale for attitudes towards complementary and alternative medicine. *Turkish Journal of Puplic Health*, 4(2), 47-54.
- Araz NÇ, Taşdemir HS, Kılıç SP. (2012). Sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinin tıp dışı alternatif ve geleneksel uygulamalar konusundaki görüşlerinin değerlendirilmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(4), 239-251. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gumussagbil/issue/7506/98948>.
- Arslan E. (2021). Bazı vitaminlerin bağışıklık sistemi ve Covid-19 tedavisindeki etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (25), 185-191. <https://doi.org/10.31590/ejosat.874083>.
- Atan G. (2018). Kronik hastalık yönetiminde tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı ve hemşirenin rolü. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11: 21-24.
- Bakan S, Deveboynu Ş, Kartal FT. (2020). The effect of antioxidant vitamins on immunity in the Covid-19 pandemic. *Eurasian Journal of Health Sciences*, 3(Covid-19 Special Issue), 140-148.
- Bakioğlu F, Korkmaz O, Ercan H. (2020). Fear of Covid-19 and positivity: Mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *International Journal of Mental Health and Addiction*. doi:10.1007/s11469-020-00331-y.
- Bıçer İ, Çakmak C, Demir H, Kurt ME. (2020). Koronavirüs anksiyete ölçeği kısa formu: Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi* 25(Özel Sayı 1), 216-225.
- Çelik MY, Sungur M, Karasu F. (2021). Çocuklarda Uygulanan Tamamlayıcı Tedavi Yöntemleri ve Covid-19. *Yaşam Boyu Hemşirelik Dergisi*, 2(1): 85-105.
- Çetin M. (2016). Hadislerde "tuz"un yeri ve yaşamsal dengedeki rolü. *Journal of International Social Research*, 9(43).
- Erci B. (2007). Attitudes towards holistic complementary and alternative medicine: a sample of healthy people in Turkey. *Journal of Clinical Nursing*, 16(4):761-768. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01655.x>.
- Gencer N. (2020). Pandemi sürecinde bireylerin koronavirüs (Covid-19) korkusu: Çorum örneği. *Uluslararası Sosyal Bilimler Akademi Dergisi*, (4): 1153-1173.
- Gökırmaklı Ç, Guzel-Seydim ZB, Budak HN. (2019). Sirkenin sağlık üzerine etkileri. *Gıda*, 44(6): 1042-1058. <https://doi.org/10.15237/gida.GD19079>.
- Hamulka J, Jeruszka-Bielak M, Górnicka M, Drywień ME, Zielinska-Pukos MA. (2020). Dietary supplements during Covid-19 outbreak. Results of Google trends analysis supported by PLifeCovid-19 online studies. *Nutrients*, 13(1):54. <https://doi.org/10.3390/nu13010054>.
- [https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-\(BT\)-Kullanim-Arastirmasi-2021-37437](https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Hanehalki-Bilisim-Teknolojileri-(BT)-Kullanim-Arastirmasi-2021-37437). Erişim Tarihi: 26.03.2022.
- Hyland ME, Lewith GT, Westoby C. (2003). Developing a mesure of attitudes: the holistic complementary and alternative medicine questionnaire. *Complementary Therapies in Medicine*, 11(1), 33-38. [https://doi.org/10.1016/s0965-2299\(02\)00113-9](https://doi.org/10.1016/s0965-2299(02)00113-9).
- Işık MT, Can R. (2021). Bir grup hemşirelik öğrencisinin Covid-19 riskine yönelik koruyucu, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 11(1): 94-103. Doi:10.31020/mutftd.790805.
- Kalaycı MZ, Bayar B, Çiftci MM, Karaağaç H, Kasımay A, Sanlı ZD, Tayfun K, Uçar D, Müslümanoğlu AY, Cabioğlu MT, Zorlu DD. (2020). Covid-19 enfeksiyonunda akupunktur tedavisi. Yılmaz N. editör. *Yeni Koronavirüsün Tedavisinde ve*

- Önlenmesinde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (Covid-19). Türkiye Klinikleri. Ankara, 1. Baskı, ss.33-41.
- Kaplan M. (2020). Covid-19: Küresel salgın sürecinde geleneksel ve tamamlayıcı tedavi uygulamaları. *Millî Folklor*, 32(16), syf 127.
- Kupietz K, Gray L. (2021). Fear, history, stigma and bias in the Covid-19 pandemic. *Journal of Emergency Management (Weston, Mass.)*, 18(7):177-182. doi:10.5055/jem.0541. PMID: 34723361.
- Macit SM. (2020). Covid-19 salgını sonrası yetişkin bireylerin beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(3):277-288. doi:10.26559/mersinsbd.769698.
- Solmaz T, Altay B. (2019). Üniversite öğrencilerinin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 12(3):387-393. doi: 10.31362/patd.526867.
- Şahin S. (2017). Geleneksel, tamamlayıcı, alternatif tıp uygulamalarına genel bir bakış. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 21(4): 159-162. doi:10.15511/tahd.17.00459.
- Şengün İY, Kılıç G. (2019). Farklı sirke çeşitlerinin mikroflorası, biyoaktif bileşenleri ve sağlık üzerine etkileri. *Akademik Gıda*, 17(1): 89-101. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.544831>.
- Selçuk KT, Şahin N. (2021). Covid-19 salgını sürecinde yetişkinlerde gıda takviyesi kullanımı ve ilişkili etmenler. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 15(4), 751-762. doi:10.21763/tjfmpc.980495.
- Uçar D, Tayfun K, Müslümanoğlu, AY, Kalaycı MZ. (2020). Coronavirus ve fitoterapi. *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbi Dergisi*, 1(2): 49-57. <https://dergipark.org.tr/en/pub/batd/issue/54231/711108>.
- Uğuz M, Eşkut B. (2020). Covid-19 enfeksiyon tedavisi. *Medical Research Reports*, 3(Suppl 1): 17-31. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1224034>.
- Uzun A. (2021). Covid-19 ile mücadelede kolaylaştırıcı bir faktör olarak yönetsel kapasite: ülke deneyimlerinden yansımalar. *Uluslararası İktisadi ve İdari İncelemeler Dergisi*, (30), 1-18. doi:10.18092/ulikidince.772459.
- Ünver H, Işık K, Ünver Z. (2022). Kadınların tamamlayıcı alternatif tedaviye yönelik tutumlarının covid-19 korkusuyla ilişkisi. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1):183-192. DOI: 10.47115/Jshs.1030234.
- Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, Ho RC. (2020). Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (Covid-19) epidemic among the general population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(5), 1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.
- WHO traditional medicine strategy:2014-2023. World Health Organization. 2013. s.18.
- World Health Organization. (2020). Advice on the use of masks in the context of Covid-19: interim guidance, 6 April 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331693>.
- Yasar RK, Aytekin ÖÜ. (2021). Covid-19 ve beslenme arasındaki ilişkiye güncel bir bakış. *Akademik Gıda*, 19(1), 108-115. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.927735>.
- Zhao A, Li Z, Ke Y, Huo S, Ma Y, Zhang Y et al. (2020). Dietary diversity among Chinese residents during the Covid-19 outbreak and its associated factors. *Nutrients*, 12(6):1699. <https://doi.org/10.3390/nu12061699>.

The Role of Berberine in the Nutritional Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome

Hilal ER DÖNGEL^{1,a}, Pınar GÖBEL^{2,b}

¹Department of Nutrition and Dietetics, Health Sciences Institute, Ankara Medipol University, Ankara, TURKEY

²Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ankara Medipol University, Ankara, TURKEY

ORCIDS: ^a0000-0002-0028-3042; ^b0000-0001-7152-1581

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome is an endocrine disease which is seen among women who are within the age range of reproduction, a disease which its frequency is increasing day by day and the root cause of which is unknown. Insulin resistance, high blood glucose levels and lipid profile changes can be seen in women who have polycystic ovary syndrome. Nutrition and lifestyle changes are the basis of treatment. However, an optimal diet has not yet been defined. It is thought that body weight loss provided by energy-restricted diets may alleviate some symptoms in women with polycystic ovary syndrome. The effects of some herbal supplements on polycystic ovary syndrome are being investigated. One of these supplements is berberine. Berberine is a bioactive compound which is obtained via the extraction of various plants and which has been used in traditional Chinese medicine for a long time. There are studies showing that berberine is effective on many diseases such as insulin resistance, diabetes, obesity, cancer and infertility. There are many studies examining the effect of this compound within the treatment of the polycystic ovary syndrome. The use of berberine in the treatment of the polycystic ovary syndrome appears to be safe and promising. In this review, it is aimed to give information about the possible effects of berberine regarding the treatment of the polycystic ovary syndrome.

Key words: Berberine, Nutrition, Polycystic ovary syndrome.

Polikistik Over Sendromunun Beslenme Tedavisinde Berberinin Yeri

ÖZ

Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınlarda görülen, sıklığı gün geçtikçe artan ve temel nedeni tam olarak bilinmeyen endokrin bir hastalıktır. Polikistik over sendromu olan kadınlarda insülin direnci, yüksek kan glukoz seviyeleri ve lipit profil değişiklikleri görülebilmektedir. Tedavinin temelinde beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri yer almaktadır. Ancak şu ana kadar optimal bir diyet tanımlanmamıştır. Enerji kısıtlı diyetler ile sağlanan vücut ağırlığı kaybının polikistik over sendromlu kadınlarda bazı belirtileri hafifletebileceği düşünülmektedir. Birtakım bitkisel takviyelerin polikistik over sendromu üzerine etkileri araştırılmaktadır. Bu takviyelerden biri de berberindir. Berberin geleneksel Çin tıbbında uzun zamandır kullanılan, çeşitli bitkilerin ekstraksiyonu ile elde edilen biyoaktif bir bileşiktir. Berberinin insülin direnci, diyabet, obezite, kanser ve infertilite gibi birçok hastalık üzerinde etkili olduğuna dair araştırmalar mevcuttur. Bu bileşiğin polikistik over sendromu tedavisinde etkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Polikistik over sendromu tedavisinde berberin kullanımı güvenli ve umut verici olarak gözükmektedir. Bu derleme ile polikistik over sendromu tedavisinde berberinin olası etkileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Berberin, Beslenme, Polikistik over sendromu.

GİRİŞ

Üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak görülen polikistik over sendromu (PCOS) ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi ile karakterize bir hastalıktır (Azziz ve ark. 2016). Bu sendromun temel nedeni bilinmemektedir. İnfertilite, hirsütizm, obezite ve anovulatuvar siklus PCOS'lu bireylerde sıklıkla görülmektedir. Ayrıca akne, alopesi, obezite, akantozis nigrikans, oligomenore ve amenore eşlik edebilmektedir (Yılmaz ve ark. 2009; Williamson ve ark. 2001). PCOS metabolik sendrom, lipid profil değişiklikleri, hipertansiyon ve diyabet gelişme riskini arttırmaktadır (Lentscher ve Decherney 2021). Prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık göstermekle beraber çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda %4 - %20 arasında olduğu gösterilmiştir (Deswal ve ark. 2020). Yapılan bir meta-analizde Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Rotterdam ve Androjen Fazlalığı-PCOS Derneği (AE-PCOS) kriterlerine göre prevalansın sırasıyla %6, %10 ve %10 (Bozdağ ve ark. 2016); yakın zamanlı bir meta-analizde ise %7, %12 ve %10 olduğu bildirilmiştir (Skiba ve ark. 2018). Türkiye'de yapılan çalışmada ise bu sıklık sırasıyla %6.1, %19.9 ve %15.3 olarak bulunmuştur (Yıldız ve ark. 2012).

PCOS'un tedavisinde yaşam tarzı müdahalesi her zaman önerilen ilk yaklaşım olmalıdır (Rodriguez Paris ve ark. 2020). Yaşam tarzı müdahalesi olarak beslenme tedavisinin, egzersizin ve bilişsel davranışçı terapinin kombine şekilde uygulandığı PCOS'lu hastalarda düzensiz yeme davranışında önemli gelişmeler sağlanacağı bildirilmiştir (Jiskoot ve ark. 2022). Optimal bir diyet tanımlanmamış olmakla beraber (Rodriguez Paris ve ark. 2020) özellikle düşük glisemik indeksli besinleri içeren enerjisi azaltılmış bir diyet, düzenli uyku alışkanlığı ve günlük fiziksel aktivite yaşama dahil edilmelidir (Yang ve ark. 2021; Szczuko ve ark. 2021; Patten ve ark. 2020). Diyet bileşenlerinden bağımsız olarak enerji kısıtlı diyetler ile sağlanan ağırlık kaybının PCOS'lu kadınlarda klinik durumu iyileştirdiği gösterilmiştir (Szczuko ve ark. 2021). Diyetle tekli doymamış/trans yağ oranını artırarak daha fazla bitkisel protein tüketerek hayvansal protein ve yüksek glisemik indeksli besin alımını azaltarak PCOS riskinin azaldığı gösterilmiştir (Noormohammadi ve ark. 2021). Bu

müdahalelerin yanı sıra bazı bitkilerin nutrasötik takviye olarak kullanımı da araştırılmaktadır (Szczuko ve ark. 2021; Rondanelli ve ark. 2020). Berberin de PCOS'un tedavisinde etkili olduğu düşünülen bitkilerden biridir (Rondanelli ve ark. 2020).

Berberin ve Sağlık Yararları

Berberis vulgaris, Berberis aristata, Berberis chitria ve Berberis lycium gibi çeşitli bitkilerin ana bileşeni olan berberin bir izokinolin alkaloiddir (Neag ve ark. 2018; Zhang ve ark. 2021). Ayrıca Annonaceae, Berberidacea, Menispermaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae ve Rutaceae gibi bitki familyalarında ve cinslerinde de tespit edilmiştir (Neag ve ark. 2018). Berberin suda çözünmeyen, katı, sarı renkli bir bileşiktir ve acı bir tada sahiptir (Gaba ve ark. 2021).

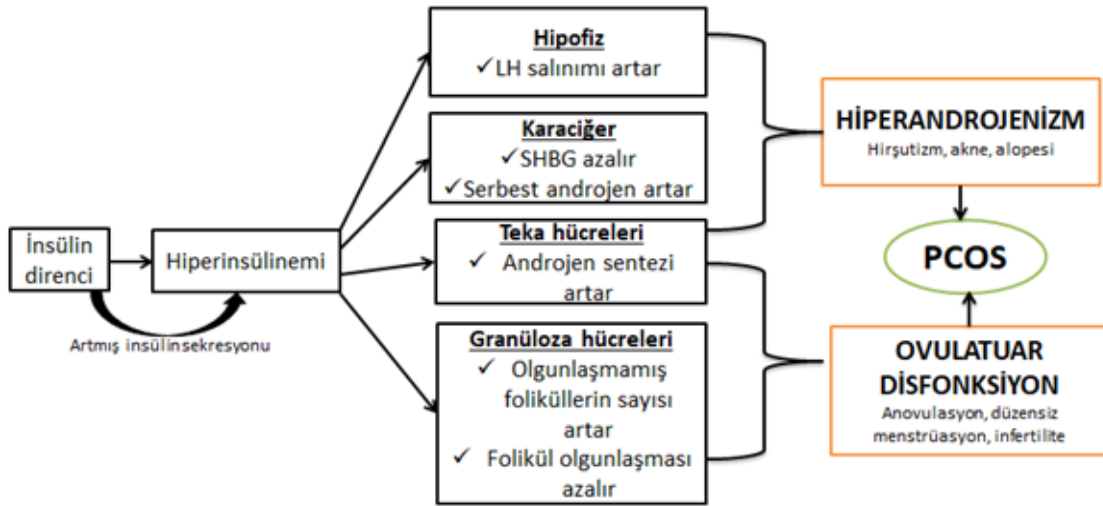
Geleneksel Çin tıbbında çok uzun yıllardır kullanılan berberin ve türevlerinin alzheimer, parkinson, kanser, diyabet, obezite ve bazı kardiyovasküler hastalıklar üzerinde çeşitli biyolojik yollarla vasıtasıyla etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antihipertansif ve hipolipidemik aktiviteleri de mevcuttur (Gaba ve ark. 2021).

Berberinin terapötik faydası zayıf emilim ve düşük biyoyararlanım nedeniyle olumsuz etkilenebilmektedir. Berberinin hidrofobikliği nedeniyle gastrointestinal sistemde yeterince emilememekte ve vücutta kullanılamamaktadır. Bu yüzden farmasötik bir preparat olarak geliştirilirken çeşitli yapısal modifikasyonlar yapılması gerekmektedir (Gaba ve ark. 2021). Ayrıca vücuttaki etkinliğini arttırmak için kломifen (CC), siproteron asetat (CPA) ve letrozol (LET) ile beraber bir ekstrakt olarak da kullanılmaktadır (Li ve ark. 2018). Berberinin ana metabolitleri çoğunlukla safra ve idrar yoluyla atılmaktadır (Ma ve ark. 2013).

Berberinin PCOS Üzerindeki Olası Etkileri

İnsülin Direnci Üzerine Etkileri

PCOS'lu kadınların pek çoğunda insülin direnci görülmekle beraber hastalar uzun vadede tip 2 diyabet riski altındadırlar (Li ve ark. 2018). İnsülin direnci PCOS'un patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Ong ve ark. 2017). Şekil 1'de



Şekil 1. PCOS patogenezinde insülin direncinin rolü (Ong ve ark. 2017).

PCOS'un patogenezinde insülin direncinin rolüne yer verilmiştir. Hiperinsülinemi hipotalamik-hipofiz-yumurtalık aksını bozarak hiperandrojenizme ve ovulatuvar disfonksiyona yol açabilir. Artan insülin seviyesi ön hipofizden luteinize edici hormon (LH)'un salınımını artırabilir. İnsülin direnci SHBG düzeyinin azalmasına, serbest androjen miktarının ve teka hücrelerinde androjen sentezinin artmasına neden olabilir. Bu etkiler birlikte PCOS'ta hirsütizm, akne ve alopesi ile tanımlanan hiperandrojenizme katkıda bulunur. Hiperinsülinemi ayrıca, ovulasyon ve menstrüal siklustaki değişikliklerle ortaya çıkan ovulatuvar disfonksiyon ile sonuçlanan küçük olgunlaşmamış foliküllerin sayısını da artırabilir (Ong ve ark. 2017).

Berberinin PCOS üzerindeki etkileri pek çok çalışmada ele alınmıştır (Zhang ve ark. 2020; Li ve ark. 2018; Xie ve ark. 2019). Berberinin PCOS'lu hastalarda insülin direncine etkisini araştıran bir meta-analizde insülin direncini hafifletmede, glikolipid metabolizmasını iyileştirmede, üreme ve endokrin durumu üzerinde berberin ve insülin duyarlılaştırıcı ajan olan metformin arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Li ve ark. 2018). Berberin ve metforminin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, insülin direncini ve dislipidemiği iyileştirmede berberinin daha etkili olabileceği gösterilmiştir (Wei ve ark. 2012). Berberin PI3K/AKT aktivasyonu ve MAPK yolunun baskılanması aracılığıyla GLUT4 yukarı regülasyonuyla bağlantılı bir mekanizma yoluyla PCOS patolojisini ve insülin direncini azaltma potansiyeline sahiptir (Zhang ve ark. 2020).

Hormon Profili Üzerine Etkileri

PCOS'ta çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra endokrin faktörler de etkili olmaktadır. PCOS'lu kadınlarda sıklıkla yüksek testosteron, LH, LH/FSH (folikül uyarıcı hormon) oranı, anti-müllerian hormon (AMH) ve düşük seks bağlayıcı hormon globülin (SHBG) seviyeleri görülmektedir (De Leo ve ark. 2016).

PCOS'lu kadınlarda berberinin androjen düzeylerini ve LH/FSH oranını düşürmede metforminden daha etkili olabileceği gösterilmiştir (Wei ve ark. 2012). Yapılan bir çalışmada berberin ile tedaviyi takiben androstenedion seviyesinde önemli ölçüde düşüş gözlenirken, FSH ve LH seviyesinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Mirzaee ve ark. 2021). Ayrıca SHBG seviyesini yükselttiği ve total testosteron hormonu düzeyini azalttığı bildirilmiştir (Wei ve ark. 2012; Rondanelli ve ark. 2021). PCOS oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada berberin verilen gruplarda testosteron ve LH seviyelerinin düştüğü görülmüştür (Lu ve Lin 2020).

Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkileri

PCOS'un tedavisinde vücut ağırlığı yönetimi önemlidir (Lim ve ark. 2019). Yakın zamanlı bir meta-analizde PCOS'lu kadınlarda berberinin vücut ağırlığını azaltmada önemli bir etkisinin olmadığı, bel çevresi ve beden kütle indeksi üzerindeki bulguların ise çelişkili olduğu, bel-kalça oranını ise azalttığı gösterilmiştir (Mirzaee ve ark. 2021). Berberinin vücut ağırlığını, beden kütle indeksini (BKİ), bel çevresini ve bel-kalça oranını azalttığını gösteren çalışmalar da

bulunmaktadır (Asbaghi ve ark. 2020; Wei ve ark. 2012; Rondanelli ve ark. 2021). Yakın zamanlı bir meta-analizde berberin takviyesinin bel-kalça oranı düşürdüğünü, diğer antropometrik ölçümler üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (Amini ve ark. 2020). Üç ay süreyle 1000 mg/gün berberin takviyesi verilen PCOS'lu kadınların vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve bel-kalça oranı azalmıştır. Berberinin vücut kompozisyonu üzerinde iyileştirici etkisi olduğu görülmektedir (Mishra ve ark. 2022).

İntestinal Mikrobiyota Üzerine Etkileri

Disbiyozisin PCOS gelişiminde potansiyel bir patojenetik faktör olabileceği öne sürülmüştür (Yurtdaş ve Akdevelioğlu 2020). PCOS'lu ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, berberin tedavisinden sonra mikrobiyotada Firmicutes azalırken, Bacteroidetes'in arttığı gözlemlenmiştir. Dolayısıyla bağırsak mikrobiyotası için önemli bir gösterge olan Firmicutes/Bacteroidetes oranı da azalmıştır. Bu da berberinin bağırsak mikrobiyotasının yapısını düzenleyerek PCOS'taki patolojik durumu iyileştirmede etkili olabileceğini göstermektedir (Shen ve ark. 2021). Başka bir çalışma ise PCOS'lu ratlarda 4 hafta boyunca berberin uygulamasıyla bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin, çeşitliliğinin azaldığını ve herhangi bir metabolik ya da üreme fenotipinde hiçbir gelişme sağlamadığını bildirmiştir (Zhang ve ark. 2019). Bu çelişkili sonuçlar intestinal mikrobiyotanın PCOS'taki rolünü aydınlatmak için daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

İnflamasyon Üzerine Etkileri

IL-17a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin PCOS oluşumunu indüklediği belirtilmiştir (Kuang ve ark. 2020). Berberinin total antioksidan kapasiteyi arttırdığı, oksidan seviyesini azalttığı bilinmektedir (İleritürk ve ark. 2021). mTOR sinyal yolağı aktivasyonunun oksidatif hasarı arttırabileceği, berberin takviyesinin mTOR ekspresyon seviyesini azaltabileceği gösterilmiştir. Böylelikle berberin PCOS'lu bireylerde faydalı olabilir (Kuang ve ark. 2020). Ayrıca iki ay boyunca günde 2 tane berberin tableti (550 mg/tablet) verilen PCOS'lu kadınlarda tümör nekrozis faktör-a (TNF-a) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri düşmüştür (Rondanelli ve ark. 2021). PCOS'lu ratlar üzerinde yapılan çalışmada

tüm dozlarda verilen berberinin (0,25-1g/kg) IL-6 ve TNF-a düzeylerini azaltarak inflamasyonu hafiflettiği bulunmuştur (Lu ve Lin 2020).

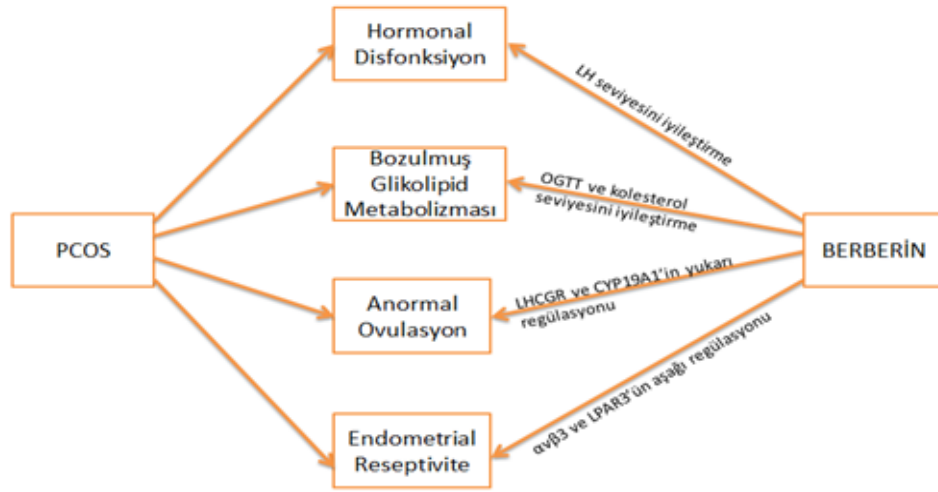
Fertilizasyon Üzerine Etkileri

Berberin ve embriyogenez ilişkisi altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde net değildir. Miao ve Cu'nin (2022) PCOS'lu ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada berberinin embriyo kalitesini etkilemediği ancak embriyonik hücreler üzerinde ROS/kaspaz-3'e bağlı apoptozu ve nükleer faktörü kappa B (NF-kB) aracılı proinflamatuvar faktörleri azalttığı bildirilmiştir. Berberinin PCOS'lu kadınlarda canlı doğum oranını iyileştirebileceğine dair sağlam bir kanıt bulunamamıştır (Xie ve ark. 2019). Başka bir çalışmada ise in vitro fertilizasyon tedavisinden önce berberin kullanan infertil kadınlarda gebelik sonuçlarının iyileştiği bildirilmiştir (Mirzaee ve ark. 2021). Berberinin PCOS'lu ratlarda over morfolojisini düzelttiği, hücre canlılığını ve apoptoz inhibisyonu PI3K/AKT yolu aracılığıyla sağladığı gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2020; Yu ve ark. 2021). Ayrıca berberin PCOS'ta LHCGR ve CYP19A1'i yukarı regüle ederek ovulasyonu, $\alpha\beta3$ ve LPAR3'ü aşağı regüle ederek embriyonun tutunması için gerekli olan endometrial reseptiviteyi iyileştirebilir (Şekil 2) (Wang ve ark. 2021).

Berberinin Güvenliği ve Yan Etkileri

Berberinin oral kullanımının farelerdeki güvenli dozu olan 20.8 g/kg; toksik dozu 41.6 g/kg olarak belirlenmiştir. Bu bilgiden yola çıkılarak insanlardaki kullanımında güvenli limit 2.97 g/kg; tavsiye edilen doz ise 15 mg/kg olarak bildirilmiştir (Kheir ve ark. 2010). Yapılan çalışmalarda berberinin kullanım dozu günde 1.5 grama kadar ulaşmaktadır (Wu ve ark. 2016; Live ark. 2013). Berberinin klinik kullanımındaki dozlarında herhangi bir toksisite belirtilmemiştir (Zhang ve ark. 2008). Bunun sebebi oral uygulama ile alınan berberinin biyoyararlanımının düşük olması olabilir (Kheir ve ark. 2010).

Berberinin bazı ilaçlarla etkileşime girerek ilaç metabolizmasını değiştirebileceği belirtilmiş olup bu konudaki çalışmalar çok kısıtlıdır (Amini ve ark. 2020). Çok sık olmamakla beraber bazen yan etkileri görülmektedir. Bu yan etkiler arasında bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal bulgular yer almaktadır. PCOS'lu genç ve premenopozal dönemdeki



Şekil 2. Berberinin PCOS'ta ovulasyon ve endometrial reseptivite üzerindeki olası etki mekanizması (Wang ve ark. 2021).

kadınlarda yapılan çalışmalar doğrultusunda berberin güvenli kabul edilmektedir ancak uzun süreli etkileri henüz net değildir (Wei ve ark.2012; Li ve ark. 2013; Wu ve ark. 2016; Rondanelli ve ark. 2020).

SONUÇ

Berberin sağlığa yararları nedeniyle uzun yıllardır pek çok hastalık üzerinde kullanılan bir bileşiktir. Kan glukozu, insülin direnci, inflamatuvar belirteçler, bazı hormon seviyeleri ve over morfolojisi üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı PCOS'lu bireylerde de kullanımı son zamanlarda artış göstermektedir. Ayrıca şu ana dek çalışmalarda ciddi bir yan etkisinin görülmemiş olması umut vericidir. Berberin takviyesinin tek başına ya da kombinasyonlar halinde rutin kullanımının güvenli olup olmadığı ve kullanılacak doz miktarının belirlenmesi üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

YAZARLIK KATKISI

Fikir/Kavram: HED; Tasarım: HED, PG; Danışmanlık: PG;

Veri Toplama: HED; Analiz ve/veya Yorum: HED; Kaynak

Tarama: HED; Makalenin Yazımı: HED; Eleştirel İnceleme:

PG.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Amini MR, Sheikhsossein F, Naghshi S, Djafari F, Askari M, Shahinfar H, Safabakhsh M, Jafari A, Shab-Bidar S. (2020). Effects of berberine and barberry on anthropometric measures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*, 49:102337. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102337.
- Asbaghi O, Ghanbari N, Shekari M, Reiner Ž, Amirani E, Hallajzadeh J, Mirsafaei L, Asemi Z. (2020). The effect of berberine supplementation on obesity parameters, inflammation and liver function enzymes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*, 38:43-49. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.010.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. (2016). Polycysticovarysyndrome. *NatRevDis Primers*, 11 (2):16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 31(12): 2841-2855. doi: 10.1093/humrep/dew218.
- De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. (2016). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*, 14(1):38. doi: 10.1186/s12958-016-0173-x.
- Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. (2020). The Prevalence

- of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci*, 13(4): 261-271. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_95_18.
- Gaba S, Saini A, Singh G, Monga V. (2021). An insight into the medicinal attributes of berberine derivatives: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 38: 116143.
- İlleritürk M, Doğan T, Kandemir Ö. (2021). Investigation of the Effect of Berberine with Arginase Activity and Oxidant-Antioxidant Parameters on Bortezomib-Induced Spleen Injury in Rats. *Kocatepe Vet J*, 14(1):6-15.
- Jiskoot G, de Loos AD, Timman R, Beerthuizen A, Laven J, Busschbach J. (2022). Changes in eating behavior through lifestyle treatment in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled trial. *J Eat Disord*, 10(1): 69. doi: 10.1186/s40337-022-00593-y.
- Kheir MM, Wang Y, Hua L, Hu J, Li L, Lei F, Du L. (2010). Acute toxicity of berberine and its correlation with the blood concentration in mice. *Food Chem Toxicol*, 48(4): 1105-1110. doi: 10.1016/j.fct.2010.01.033.
- Kuang H, Duan Y, Li D, Xu Y, Ai W, Li W, Wang Y, Liu S, Li M, Liu X, Shao M. (2020) The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS ONE*, 15 (8): e0235404. doi: 10.1371/journal.pone.0235404.
- Lentscher JA, Decherney AH. (2021). Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 64 (1): 3-11. doi: 10.1097/GRF.0000000000000563.
- Li MF, Zhou XM, Li XL.(2018). The effect of berberine on polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance (PCOS-IR): a meta-analysis and systematic review. *Evid Based Complement Altern Med*,14:2532935. doi: 10.1155/2018/2532935.
- Li Y, Kuang H, Shen W, Ma H, Zhang Y, Stener-Victorin E, Hung E, Ng Y, Liu J, Kuang H, Hou L, Wu X. (2013). Letrozole, berberine, or their combination for anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: study design of a double-blind randomised controlled trial. *BMJ Open*, 3(11):e003934. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003934.
- Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. (2019). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 (3): CD007506. doi: 10.1002/14651858.CD007506.pub4.
- Lu K, Lin H. (2020). Effect of berberine on hyperandrogenemia, ovulation dysfunction and inflammation in a mouse model of polycystic ovary syndrome. *Trop. J. Pharm. Res*, 19 (9): 1963-1968.
- Ma JY, Feng R, Tan XS, Ma C, Shou JW, Fu J, Huang M, He CY, Chen SN, Zhao ZX, He WY, Wang Y, Jiang JD.(2013). Excretion of berberine and its metabolites in oral administration in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102: 4181-4192. <https://doi.org/10.1002/jps.23718>
- Miao X, Cui W. (2022). Berberine alleviates LPS-induced apoptosis, oxidation, and skewed lineages during mouse preimplantation development. *Biology of Reproduction*, 106(4): 699-709.
- Mirzaee F, Razmjouei P, Shahrahmani H, Vafisani F, Najaf Najafi M, Ghazanfarpour M. (2021). The effect and safety of Berberine on polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Obstet Gynaecol*, 41(5):684-689. doi: 10.1080/01443615.2020.1787964.
- Mishra N, Verma R, Jadaun P. (2022). Study on the Effect of Berberine, Myoinositol, and Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomised Study. *Cureus*, 14(1): e21781. doi:10.7759/cureus.21781
- Neag MA, Mocan A, Echeverría J, Pop RM, Bocsan CI, Crişan G, Buzoianu AD. (2018). Berberine: Botanical Occurrence, Traditional Uses, Extraction Methods, and Relevance in Cardiovascular, Metabolic, Hepatic, and Renal Disorders. *Front Pharmacol*, 9 (557): 1-30. doi: 10.3389/fphar.2018.00557.
- Noormohammadi M, Eslamian G, Malek S, Shoaibinobarian N, Mirmohammadali SN. (2021). The association between fertility diet score and polycystic ovary syndrome: A Case-Control study. *Health Care Women Int*, 2:1-15.
- Ong M, Peng J, Jin X, Qu X. (2017). Chinese Herbal Medicine for the Optimal Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Chin Med*, 45(3): 405-422. doi: 10.1142/S0192415X17500252.
- Patten RK, Boyle RA, Moholdt T, Kiel I, Hopkins WG, Harrison CL, Stepto NK. (2020). Exercise Interventions in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Physiol*, 11: 606.
- Rodriguez Paris V, Solon-Biet SM, Senior AM, Edwards MC, Desai R, Tedla N, Cox MJ, Ledger WL, Gilchrist RB, Simpson SJ, Handelsman DJ, Walters KA. (2020). Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. *Nat Commun*, 11(1): 5262. doi: 10.1038/s41467-020-19003-5.
- Rondanelli M, Infantino V, Riva A, Petrangolini G, Faliva MA, Peroni G, Naso M, Nichetti M, Spadaccini D, Gasparri C, Perna S. (2020). Polycystic ovary syndrome management: a review of the possible amazing role of berberine. *Arch Gynecol Obstet*, 301(1):53-60. doi: 10.1007/s00404-020-05450-4.
- Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, Allegrini P, Giacosa A,

- Fazia T, Bernardinelli L, Gasparri C, Peroni G, Perna S. (2021). Berberine Phospholipid Is an Effective Insulin Sensitizer and Improves Metabolic and Hormonal Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A One-Group Pretest-Post-Test Explanatory Study. *Nutrients*, 13(10):3665. <https://doi.org/10.3390/nu13103665>
- Shen HR, Xu X, Ye D, Li XL. (2021). Berberine Improves the Symptoms of DHEA-Induced PCOS Rats by Regulating Gut Microbiota and Metabolites. *Gynecol Obstet Invest*, 86:388-397. doi: 10.1159/000518040.
- Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. (2018). Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 24(6): 694-709. doi: 10.1093/humupd/dmy022.
- Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Ziętek M, Verbanac D, Saso L. (2021). Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome - Narrative Review. *Nutrients*, 13(7):2452. doi: 10.3390/nu13072452.
- Wang Z, Nie K, Su H, Tang Y, Wang H, Xu X, Dong H. (2021). Berberine improves ovulation and endometrial receptivity in polycystic ovary syndrome. *Phytomedicine*, 91: 153654. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153654.
- Wei W, Zhao H, Wang A, Sui M, Liang K, Deng H, Ma Y, Zhang Y, Zhang H, Guan Y. (2012). A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 166:99-105. doi: 10.1530/EJE-11-0616.
- Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. (2001). The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 41:202-206.
- Wu XK, Wang YY, Liu JP, Liang RN, Xue HY, Ma HX, Shao XG, Ng EH. (2016). Randomized controlled trial of letrozole, berberine, or a combination for infertility in the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 106(3): 757-765. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.022.
- Xie L, Zhang D, Ma H, He H, Xia Q, Shen W, Chang H, Deng Y, Wu Q, Cong J, Wang CC, Wu X. (2019). The Effect of Berberine on Reproduction and Metabolism in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019: (1-14). doi: 10.1155/2019/7918631.
- Yang Y, Deng H, Li T, Xia M, Liu C, Bu XQ, Li H, Fu LJ, Zhong ZH. (2021) The Mental Health of Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome Is Related to Sleep Disorders, Not Disease Status. *J. Affect Disord*, 282: 51-57.
- Yılmaz M, İsaoglu Ü, Kadanalı S. (2009). Polikistik over sendromuna güncel yaklaşım. *Haseki Tıp Bülteni*, 47(1): 1-5.
- Yıldız BO, Bozdağ G, Yapıcı Z, Esinler I, Yaralı H. (2012). Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 27(10):3067-3073. doi: 10.1093/humrep/des232.
- Yu J, Ding C, Hua Z, Jiang X, Wang C. (2021). Protective effects of berberine in a rat model of polycystic ovary syndrome mediated via the PI3K/AKT pathway. *J Obstet Gynaecol Res*, 47(5):1789-1803.
- Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. (2020). A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota. *J Am Coll Nutr*, 39(4):371-382. doi: 10.1080/07315724.2019.1657515.
- Zhang F, Ma T, Cui P, Tamadon A, He S, Huo C, Yierfulati G, Xu X, Hu W, Li X, Shao LR, Guo H, Feng Y, Xu C. (2019). Diversity of the Gut Microbiota in Dihydrotestosterone-Induced PCOS Rats and the Pharmacologic Effects of Diane-35, Probiotics, and Berberine. *Front Microbiol*, 10:175. doi: 10.3389/fmicb.2019.00175.
- Zhang N, Liu X, Zhuang L, Liu X, Zhao H, Shan Y, Liu Z, Li F, Wang Y, Fang J. (2020). Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. *Regul Toxicol Pharmacol*, 110:104544.
- Zhang S, Zhou J, Guber HJ, Leung WT, Wang L. (2021). Effect and mechanism of berberine against polycystic ovary syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138: 111468.
- Zhang Y, Li X, Zou D, Liu W, Yang J, Zhu N, Huo L, Wang M, Hong J, Wu P, Ren G, Ning G. (2008). Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(7): 2559-2565. doi:10.1210/jc.2007-2404.

The Relationship of Vitamin D Deficiency and Obesity

Esra IRMAK^{1,a}, Rukiye BOZBULUT^{2,b}

¹Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ankara Medipol University, Ankara, TURKEY

² Department of Pediatric Endocrinology, Faculty of Medicine Hospital, Gazi University, Ankara, TURKEY

ORCID: ^a 0000-0001-5602-9468; ^b000-0003-4317-9226

ABSTRACT

Obesity is one of the most common health problems of our day which affects the whole world. Obesity has also been associated with many diseases such as cardiovascular diseases, cancer types and diabetes. Vitamin D is an endogenously synthesized vitamin in the body and plays a role in many bodily tasks such as protecting the bone tissue and maintaining the process of calcium-phosphorus homeostasis. Vitamin D deficiency is a common problem due to many factors such as insufficient exposure to sunlight and malnutrition. Vitamin D deficiency has been associated with numerous disorders such as cardiovascular diseases, arterial hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes, cancer, multiple sclerosis, depression, dementia, psychiatric diseases, and others. Various hypotheses have developed suggesting the role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of obesity. In general, studies have reported an inverse relationship between obesity and serum vitamin D levels.

Key words: Obesity, Vitamin D, Vitamin D deficiency.

D Vitamini Eksikliği ve Obezite İlişkisi

ÖZ

Obezite, günümüzün en yaygın sağlık sorunlarından olup tüm dünyayı etkilemektedir. Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kanser türleri, diyabet gibi birçok hastalık ile de ilişkili bulunmuştur. D vitamini, vücutta endojen olarak sentezlenen bir vitamin olup kemik dokusunun korunması, kalsiyum-fosfor homeostazının sağlanması gibi birçok görevde rol oynamaktadır. D vitamini eksikliği, güneş ışığına yeterince maruz kalmama, yetersiz beslenme gibi birçok faktöre bağlı olarak yaygın görülmektedir. D vitamini eksikliği kardiyovasküler hastalıklar, arteriyel hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, kanser, multipl skleroz, depresyon, demans, psikiyatrik hastalıklar ve diğerleri gibi çok sayıda bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Obezitenin patogenezinde D vitamini eksikliğini düşündüren çeşitli hipotezler gelişmiştir. Genel olarak çalışmalarda obezite ve serum D vitamini düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler:Obezite, D vitamini, D vitamini eksikliği.

GİRİŞ

1980 yılından bu yana dünya genelinde aşırı kilolu ve obezite prevalansı iki kat artmış olup dünya nüfusunun üçte biri aşırı kilolu/obez olarak sınıflandırılmaktadır (Chooi ve ark. 2019). Obezite vücudun hemen hemen tüm fizyolojik fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte ve diyabet, kardiyovasküler hastalık, çeşitli kanser türleri ve kas iskelet sistemi hastalıkları gibi birçok hastalığın gelişmesinde etkili olduğundan önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır (Chooi ve ark. 2019). Obezite, Çin, Rusya gibi ülkelerde hipertansiyon, diyabet, anjina ve artrit ile ilişkili bulunurken Hindistan'da hipertansiyon ile ilişkilendirilmektedir (Mayoral ve ark. 2020). Obezite, yaşam kalitesini, iş verimliliğini ve sağlık hizmetleri maliyetlerini olumsuz etkileyerek ülke ekonomilerine yük oluşturmaktadır (Chooi ve ark. 2019).

Obezite, kısaca vücut yağının dengesiz dağılımı ve aşırı şekilde birikimi olarak tanımlanmaktadır (Mayoral ve ark. 2020). Obezite, öncelikle sınırlı bir kriter olan beden kütle indeksine (BKİ, kg/m²) göre sınıflandırılmaktadır (Mayoral ve ark. 2020). Daha önce Quetelet indeksi olarak adlandırılan BKİ, beslenme ve obezite durumunu gösteren bir ölçüdür. BKİ, bireyin kg cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), BKİ değerlerine göre bireyler <18.5 kg/m² zayıf; 18.5-24.9 kg/m² normal; 25.0-29.9 kg/m² hafif şişman; 30.0-34.9 kg/m² 1. derece obez; 35.0-39.9 kg/m² 2. derece obez ve >40 kg/m² 3. derece obez olarak sınıflandırılmaktadır (DSÖ, 2010).

1. D Vitamini

D vitamini, kemik dokusunun korunması ve ayrıca kalsiyum ve fosfor minerallerinin homeostazı için gereklidir. Reseptörleri, insan vücudunun her yerinde bulunmaktadır. Vücut D vitamini esas olarak endojen sentez sonucu olduğundan, günümüzde genellikle vitaminden çok bir hormon olarak kabul edilmektedir. D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D), kalsiyum emilimini, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve osteoblast fonksiyonunu uyarırken kollajen tip 1 üretimini azaltır, PTH (paratiroid hormonu) sekresyonunu azaltır, kas fonksiyonunu artırır ve hücre farklılaşmasını, insülin salgısını ve bağışıklık sistemini uyarır (Vranić ve ark. 2019).

İleri derecede D vitamini eksikliği osteomalazi ve raşitizme neden olmaktadır. Daha az şiddetli D vitamini eksikliği ise kemik döngüsünün artmasına ve dolayısıyla kemik kırılma riskinin artmasına neden olmaktadır. 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'nin 50 nmol⁻¹ veya 20 ng/mL' in altında bir serum konsantrasyonu olarak tanımlanan D vitamini eksikliği, (Pereira–Santos ve ark. 2015; Vranić ve ark. 2019), kardiyovasküler hastalıklar, arteriyel hipertansiyon, multipl skleroz, tip 2 diyabet, dislipidemi, kanser, demans, depresyon, psikiyatrik hastalıklar gibi çok sayıda bozuklukla ilişkilendirilmiştir (Milic ve ark. 2015; Vranić ve ark. 2019).

2. D Vitamini ve Obezite İlişkisi

Obezite, vücutta aşırı miktarda yağ olarak tanımlanır ve dünya çapında önemli bir sağlık sorununu temsil eder. Artmış adipozite, özellikle abdominal obezite ve düşük plazma D vitamini konsantrasyonları arasındaki ters ilişki hakkında birçok olası açıklama vardır, ancak şu ana kadar bu hipotezlerin hiçbiri bu ilişkiyi tam olarak açıklayamamaktadır. Bu nedenle, çeşitli mekanizmaların D vitamini, obezite ve obezite ile ilgili hastalıklar arasındaki etkileşim üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (Vranić ve ark. 2019).

Düşük plazma D vitamini seviyesi, genellikle bağırsakta kalsiyum emiliminin bozulmasına ve plazma kalsiyum seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır. Sonuç olarak artmış kemik yapım-yıkım döngüsüne ve bozulmuş kemik mineral yoğunluğuna yol açmaktadır. Bununla birlikte, obez bireyler, zayıf bireylerden daha yüksek bir kemik mineral yoğunluğuna ve ayrıca daha fazla kortikal kalınlığa ve kortikal doku mineral yoğunluğuna sahiptir (Evans ve ark. 2015). D vitamini rezervuarının obez bireylerde daha yüksek olması kemik döngüsünün korunabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda östrojen, leptin ve adiponektin gibi hormonlar da D vitamini eksikliğini telafi edip kemik mineral dansitesinin artmasına yol açabilmektedir (Walsh ve ark. 2017).

Düşük D vitamini olumsuz sağlık davranışlarıyla ilişkili olabilmektedir. Son zamanlarda D vitamini eksikliği metabolik sendrom, kanser ve otoimmün, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çok sayıda bozuklukla ilişkilendirilmiştir (Autier ve ark. 2014). D vitamini eksikliği viseral yağlanma ile ilişkili olduğundan viseral yağlanma ile ilişkili dismetabolik

durumun bir biyobelirteci olarak kullanılabilir. Bununla birlikte D vitamini reseptörleri ile düzenlenen genlerin ekspresyonundaki değişiklikler nedeniyle, bu hastalıkların gelişimi ve ilerlemesindeki bağımsız rolü de göz ardı edilmemelidir. Ayrıca, D vitamini eksikliği olan bireylerde, kronik düşük dereceli inflamasyon üzerinde olası anti-inflamatuar etkilerin olmaması, obezite ile ilişkili metabolik bozukluk riskinde artışa yol açabilmektedir (Vranić ve ark. 2019).

Yapılan bir meta-analiz çalışmaya göre, D vitamini düzeyleri ile beden kütle indeksi (BKİ) arasında zayıf ama anlamlı bir negatif ilişki bulunmuştur. Bu ilişki gelişmiş ülkelerde her iki cinsiyette, gelişmekte olan ülkelerde ise sadece erkeklerde gözlenmiştir (Saneei ve ark. 2013). Karampela ve arkadaşları (2021) BKİ'deki (1 kg/m²) her birim artış, yaş, cinsiyet ve diğer karıştırıcı faktörlere göre ayarlandıktan sonra 25(OH)D'de %1,15'lik bir düşüşle ilişkilendirmiştir (Karampela ve ark. 2021). Yapılan bir başka meta-analizde D vitamininin BKİ ile ters ilişkili olduğu ve bu ilişkinin tip 2 diabetes mellituslu (DM2) hastalarda daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Tip 2 diyabetli hastalardan BKİ'si >30 kg/m² olanlarda artışın daha yüksek olduğu görülmüştür (Rafiq ve ark. 2018). Golzarand ve ark. yağ kütlesi ve yağ kütlesi yüzdesi ile D vitamini seviyesi arasında negatif ilişki saptamışlardır (Golzarand ve ark. 2018).

Genel olarak yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, obezite ölçümleri ile D vitamini seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Düşük D vitamini düzeyleri üzerinde obezitenin rolünün olduğunu gösteren bazı kanıtlar mevcuttur (Karampela ve ark. 2021). Yapılan bir meta-analizde fazla kilolu ve obez bireylerde, enerji kısıtlaması ve/veya egzersiz sonrası vücut ağırlığı ve yağ kütlesi yüzdesinin 25(OH)D'de anlamlı artışlar sağladığı saptanmıştır (Pannu ve ark. 2016). Ancak bu konuda incelenen çalışmaların sayı bakımından yetersiz ve heterojen olması sebebiyle bu konuyu aydınlatmak için daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bariatric cerrahi, obezite tedavisinde çeşitli cerrahi prosedürleri içermektedir ve vücut ağırlığı kaybı konusunda diğer yaklaşımlardan daha fazla etkinlik göstermektedir (Arterburn ve Courcoulas, 2014). Bariatric cerrahi (Roux-

en-Y gastrik bypass) geçirmiş, morbid obez 344 hastayı içeren 10 prospektif gözlemsel çalışmanın meta-analizi, 25(OH)D seviyelerinin cerrahi operasyondan sonra önemli derecede değişmediğini, kalsiyum ve paratiroid hormon düzeyinin azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte, D vitamini ve kalsiyum takviyesine rağmen, operasyon sonrası kemik kaybını gösteren kemik mineral yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Liu ve ark. 2016). Başka bir meta-analizde obez olup cerrahi operasyon geçirmeyen kontrollere kıyasla bariatric cerrahi operasyonu geçiren bireylerdeki D vitamini durumundaki değişiklikler incelenmiştir (Kalani ve ark. 2017). Kontrol grubunda D vitamininde daha yüksek bir artış eğilimi bulunmaktadır. Ancak, çalışmaya dâhil edildikten 12 ve 24 ay sonra kontrol ve bariatric cerrahi grubu arasında başlangıça kıyasla 25(OH)D'nin yüzde değişiminde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yakın tarihli bir meta-analizde, kemik metabolizması ve ilgili komplikasyonlarla ilgili olarak gastrik bypass ile sleeve gastrektomi karşılaştırılmıştır. Bu meta-analiz, tüp mide ameliyatına kıyasla gastrik bypasstan sonra dolaşımdaki 25(OH)D ve kalsiyumun önemli ölçüde daha düşük olduğunu, bu prosedürlerden sonra BKİ ve kemik mineral yoğunluğunun benzer olduğunu bildirmektedir. Dâhil edilen çalışmaların çoğunda ek D vitamini ve kalsiyum dozları bildirilmemiş ve postoperatif takip süresi 12 aydır (Tian ve ark. 2020). Tüp mide ameliyatı kısıtlayıcı bir operasyonken gastrik bypass ise hem kısıtlayıcı hem de emilim engelleyici bir operasyondur. Bu bulgular, malabsorptif bariatric cerrahi sonrası mevcut D vitamini destek stratejilerinin yetersiz olduğunu ve yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (Karampela ve ark. 2021).

3. Obez Hastalarda Düşük 25-Hidroksivitamin D Nedenleri

D vitamininin hacimsel dilüsyonu günümüzde kabul edilen D vitamini serum seviyeleri ile BKİ arasındaki ters ilişkinin en olası mekanizmasıdır. Obez ve zayıf bireylerde benzer miktarlarda D vitamini olmasına rağmen, aşırı kilolu bireylerde D vitamini daha büyük bir hacme dağılır ve bu durum serum konsantrasyonlarının düşmesine neden olmaktadır. Yani 25(OH)D, obezitede artan serum, kas, yağ ve karaciğer kompartmanlarına baskın olarak dağılmaktadır (Walsh ve ark. 2017). Drincic ve arkadaşları, obez ve zayıf bireyler arasındaki serum artış farkını ortadan kaldırmak

için D vitamini takviyesinin vücut boyutuna göre ayarlanması gerektiğini öne sürmektedir. Ayrıca çalışmalarında, obez grupta D vitamini takviyesi sonrası 25(OH)D yanıtının yaklaşık %30 daha düşük olduğunu saptamışlardır (Drincic ve ark. 2013). Carelli ve arkadaşları hem obez bireylerde hem de kontrol grubunda plazma, omental ve subkutan dokudaki D vitamini konsantrasyonunu ölçmüşler ve plazma D vitamini ile subkutan ve omental yağ kompartmanlarındaki D vitamini konsantrasyonları arasındaki ilişkinin her iki grup arasında benzer olduğunu saptamışlardır. D vitamininin bu iki yağ dokusu arasındaki dağılım modelinin benzer olması, yağ dokusunun D vitamini için bir rezervuar görevi gördüğünü göstermektedir (Carelli ve ark. 2017).

Düşük 25(OH)D için başka olası mekanizma, bozulmuş hepatik 25-hidroksilasyondur. Targher ve arkadaşları, obezitede çok sık görülen bir durum olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olan hastalarda 25-hidroksilasyonun bozulduğunu bildirmiştir. Ayrıca azalmış 25(OH)D serum konsantrasyonlarının, histolojik olarak kanıtlanmış karaciğer yağlanması, iltihaplanma ve nekrozun ciddiyeti ile yakından ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Targher ve ark. 2007). Bununla birlikte, son zamanlarda NAYKH, kronik karaciğer hastalığının en yaygın şekli ve karaciğer sirozunun önemli bir nedenidir. Obezite ve metabolik sendrom ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, bu durum ile düşük 25(OH)D arasındaki ilişkiyi doğrulamak ve D vitamini takviyesinin olası olumlu etkisini değerlendirmek için geniş randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Milic ve ark. 2015).

Ayrıca, obez bireylerde düşük serum D vitamini düzeylerinin adipoz dokuda değişen D vitamini metabolizmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığını aydınlatmak için yapılan bir çalışmada, normal kilolu ve obez bireyler arasında D vitaminini metabolize eden enzimlerin gen ekspresyonunda bir fark olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada adipoz dokunun D vitamini metabolizmasına dâhil olabileceği ve sadece yağda çözünen besinleri pasif olarak depolamadığı öne sürülmüştür. Ek olarak 25-hidroksilaz enzimini kodlayan sitokrom P450 2J2 geninin ekspresyonunda %71 ve zayıf bireylere kıyasla obez grubun subkutan adipoz dokudaki 1a-hidroksilaz enzimini kodlayan sitokrom P450 27B1 ekspresyonunda %49 oranında anlamlı bir azalma bulunmuştur (Wamberg ve ark. 2013; Gangloff ve

ark. 2016). Bu enzimler, belirli hidroksilasyon adımlarında veya prohormonların biyoaktif forma dönüştürülmesinde rol oynadığından, onları kodlayan gende bir azalmanın gözlemlenmesi, D vitamini biyoaktif formunun bir eksikliğini ve vücutta azaltılmış bir etkiyi göstermektedir. Ayrıca, 1,25(OH)₂D'nin (biyoaktif bir form) inaktivasyonundan sorumlu enzimi kodlayan sitokrom P450 24A1'in ekspresyonundaki fark, obez ve normal ağırlık grupları arasında gözlenmemiş, bununla birlikte, vücut ağırlığı kaybindan sonra bu genin ifadesi %79 oranında artmıştır. Vücut ağırlığı kaybindan sonra, D vitamini inaktive edici genlerin artması ve obezitede biyoaktif edici genlerin azalması, adipoz dokunun D vitamini metabolizmasına dâhil olduğunu düşündürebilir. Gen ekspresyonu farklılıklarının değiştirilmiş D vitamini metabolizmasına neden olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Ek olarak, D vitamini yerel adipoz doku metabolizmasının dolaşımdaki 25(OH) seviyelerini ne kadar etkilediği konusunda daha fazla araştırma gerekmektedir. Ayrıca, adipoz dokuda biyoaktif edici enzimlerin olmaması, obez bireylerin hedef konsantrasyonlara ulaşmak için daha yüksek dozlarda D vitamini ihtiyacı duymasının tek nedeninin hacimsel seyreltmenin olmadığını göstermektedir (Gangloff ve ark. 2016).

İnsan vücudundaki D vitamininin tahminen %80-90'ı güneş ışığı aktivasyonu ile deri sentezinden kaynaklanır. Düşük konsantrasyonda 25(OH)D genellikle dolaşımdaki D vitamini formudur (Pereira-Santos ve ark. 2015) ve bu düşüklük normal kilolu bireylere göre obez bireylerin daha düşük fiziksel aktivite ve açık hava etkinliklerine katılım ve farklı giyim alışkanlıkları nedeniyle daha az güneş ışığına maruz kalmaları ile açıklanabilir (Gangloff ve ark. 2016; Walsh ve ark. 2017). Bununla birlikte, coğrafi ve kültürel farklılıklar nedeniyle güneşe maruz kalma, bazı gruplarda D vitamini sentezini ve dolayısıyla serum düzeylerini etkileyebilir. Olumsuz beslenme alışkanlıkları obezitede yaygındır ve bu da daha düşük D vitamini alımına yol açabilir. Diyet kaynakları insanlarda toplam D vitamini alımına küçük katkıda bulunmaktadır (Wamberg ve ark. 2015). Ayrıca, Walsh ve arkadaşları, diyetle D vitamini alımının obez ve normal kilolu kişiler arasında farklılık göstermediğini bildirmiştir. Bu nedenle, düşük D vitamini seviyelerine küçük katkısı tamamen göz ardı edilemese de diyet büyük olasılıkla ilişkisiz bir faktördür (Walsh ve ark. 2016).

Son zamanlarda, D vitamininin sadece bir sonuç olmaktan ziyade obezitenin patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini destekleyen bazı çalışmalar ve deneysel veriler olmuştur. Bazı deneysel veriler, D vitamini eksikliğine bağlı olarak artan paratiroid hormonu seviyesinin, adipositlerde daha fazla kalsiyum girişi ile lipogenezi desteklediğini göstermektedir (Pereira-Santos ve ark. 2015). Daha olası bir başka hipotez, D vitamininin aktif formu olan $1,25(OH)_2D_3$ 'ün, D vitamini reseptörleri tarafından modüle edilen eylemler yoluyla adipogenezi inhibe ettiğidir (Pereira-Santos ve ark. 2015). Blumberg ve ark. (Blumberg ve ark. 2006), 3T3-L1 preadipositlerinde, $1,25(OH)_2D_3$ D varlığında D vitamini reseptörlerinin adiposit uyarıcı transkripsiyon faktörü C/EBP β 'yi azaltarak farklılaşmayı inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca, çalışmaya göre $1,25(OH)_2D_3$, WNT10B ekspresyon seviyelerini ve adipogenezi baskılayan β -katenin nükleer seviyelerini korumaktadır. Anti-adipojenik ve anti-obezite etkileri olan D vitamini için WNT/ β -katenin yolu bir aracı olarak rol oynamaktadır (Lee ve ark. 2012).

D vitamini eksikliğinin obezite patogenezindeki rolü, yağ dokusunun D vitamini eylemleri için doğrudan bir hedef oluşturduğu gerçeğine dayanarak araştırılmaktadır. Adipositlerin biyolojik olarak aktif $1,25(OH)_2D_3$ 'ün lokal sentezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Ding ve ark. 2012). D vitamini, gen ekspresyonunu düzenleyen ve adipositler üzerinde çok sayıda karmaşık etki uygulayan çoklu sinyal yollarında hareket eden çok yönlü bir hormondur. Kanıtlar, D vitamininin adipoz doku farklılaşmasını ve büyümesini birden fazla mekanizma ile düzenlediğini göstermektedir: (a) adipojenik transkripsiyon faktörü genlerinin ekspresyonunu baskılayarak preadiposit farklılaşmasının inhibisyonu; (b) insülin ile indüklenen gen-2'nin ekspresyonunu artırarak yağ asidi sentezinin inhibisyonu; (c) yağ asidi sentezinin gen ekspresyonunu baskılayarak vakuollerde lipid birikiminin azaltılması ve (d) olgunlaşan preadipositlerin apoptozunun indüklenmesi (Earthman ve ark. 2012). Anti-adipojenik D vitamini eksikliği, obeziteye yol açan yağ dokusunun genişlemesiyle ilişkilendirilmektedir (Karampela ve ark. 2021).

Ek olarak D vitamini, yağ dokusunu da etkileyen hücre içi süreçler için önemli olan kalsiyum metabolizmasının kilit düzenleyicisidir. Ayrıca kalsiyum, artan yağ oksidasyonu

ve ayrıca azalan lipid emilimiyle fekal yağ atılımında artış ile ilişkilidir, her ikisi de negatif enerji dengesine katkıda bulunmaktadır (Gonzales ve ark. 2012). Bu nedenle D vitamini eksikliği, PTH ve kalsiyum üzerindeki etkileri ile vücut ağırlığı artışı ve aşırı yağ birikimi ile ilişkilendirilebilmektedir.

4. D Vitamini Takviyesi

D vitamini takviyesi ile adipozite ile ilişkili hastalıkların yönetimi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bazı çalışmalar, D vitamini takviyesinin, vücut ağırlığının azaltılması ve vücut kompozisyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (Wamberg ve ark. 2013; Kapmann ve ark. 2014). Bu bulgular, düşük D vitamini konsantrasyonunun obezite ile ilişkili olmasına rağmen, ilişkinin çift yönlü olmadığını göstermektedir. D vitamini tedavisi, daha yüksek trigliseritler, toplam ve LDL kolesterol konsantrasyonları ve daha düşük HDL konsantrasyonu gibi olumsuz lipid profilinin yönetiminde tutarsız bulgular göstermiştir. Çift kör, plasebo kontrollü randomize bir klinik çalışma, obez hastalarda artmış $25(OH)_2D_3$ 'ün lipid profili üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir (Wamberg ve ark. 2013).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Meta-analizlerden elde edilen kanıtlar, tüm yaş gruplarında artan vücut ağırlığı (fazla kilolu veya obezite) ile azalmış D vitamini durumu (yetersizlik/eksiklik) arasında sürekli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Düşük D vitamini konsantrasyonu, adipoz dokuda bulunan D vitamini reseptörlerinin tam olarak keşfedilmemiş etkileri nedeniyle obezitenin bir nedeni olabilir. Ek olarak yapılan çalışmaların çoğunda D vitamini takviyesinin, özellikle vücut ağırlığı ve BKİ olmak üzere çoğu yağlanma ölçümü üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını bildirirken bazı çalışmalarda vücut yağ dağılımı üzerinde potansiyel faydalı bir etkiye işaret edilmiştir. Vücut ağırlığı kaybı, D vitamini eksikliği de dâhil olmak üzere bir dizi bozuklukta iyileşmeye yol açar. Hem obeziteye bağlı dismetabolik durumu hem de D vitamini eksikliğini etkileyeceğinden, sağlıklı beslenme ve egzersiz teşvik ederek yaşam tarzı iyileştirmelerini hedeflemek ilk tedavi seçeneği olmalıdır. Son olarak, deneysel çalışmalar obezitenin D vitamini düzeylerini olumsuz etkileyebileceğini, aynı zamanda yağ dokusu büyümesi ve vücut yağ birikiminden

D vitamini eksikliğinin sorumlu olabileceğini göstermiştir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve D vitamini ile yağ dokusu arasındaki etkileşime ışık tutmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

YAZARLIK KATKISI

Fikir/Kavram: El, RB; Tasarım: El, RB; Danışmanlık: RB;

Veri Toplama: El; Analiz ve/veya Yorum: El, RB; Kaynak

Tarama: El; Makalenin Yazımı: El; Eleştirel İnceleme:

RB.

ÇIKAR ÇATIşMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

Arterburn, D. E., & Courcoulas, A. P. (2014). Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *Bmj*, 349.

Autier, P., Boniol, M., Pizot, C., & Mullie, P. (2014). Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(1), 76-89.

Blumberg, J. M., Tzameli, I., Astapova, I., Lam, F. S., Flier, J. S., & Hollenberg, A. N. (2006). Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Journal of Biological Chemistry*, 281(16), 11205-11213.

Carrelli, A., Bucovsky, M., Horst, R., Cremers, S., Zhang, C., Bessler, M., & Stein, E. M. (2017). Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(2), 237-242.

Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>

Ding, C., Gao, D., Wilding, J., Trayhurn, P., & Bing, C. (2012). Vitamin D signalling in adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 108(11), 1915-1923.

Drincic, A., Fuller, E., Heaney, R. P., & Armas, L. A. (2013). 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D3 supplementation among obese adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4845-4851.

DSÖ, 2010. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/>

disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi Erişim: 25.05.2022

Earthman, C. P., Beckman, L. M., Masodkar, K., & Sibley, S. D. (2012). The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *International Journal of Obesity*, 36(3), 387-396.

Evans, A. L., Paggiosi, M. A., Eastell, R., & Walsh, J. S. (2015). Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(5), 920-928.

Gangloff, A., Bergeron, J., Lemieux, I., & Després, J. P. (2016). Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 19(6), 464-470.

Golzarand, M., Hollis, B. W., Mirmiran, P., & Wagner, C. L. (2018). Shab-Bidar SJEjocn. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis, 1.

Gonzalez, J. T., Rumbold, P. L. S., & Stevenson, E. J. (2012). Effect of calcium intake on fat oxidation in adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Obesity Reviews*, 13(10), 848-857.

Kalani, A., Bami, H., Tiboni, M., Jaeschke, R., Adachi, J. D., & Lau, A. N. (2017). The effect of bariatric surgery on serum 25-OH vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Science & Practice*, 3(3), 319-332.

Kampmann, U., Mosekilde, L., Juhl, C., Moller, N., Christensen, B., Rejnmark, L., & Orskov, L. (2014). Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism*, 63(9), 1115-1124.

Karampela, I., Sakelliou, A., Vallianou, N., Christodoulatos, G. S., Magkos, F., & Dalamaga, M. (2021). Vitamin D and obesity: current evidence and controversies. *Current Obesity Reports*, 10(2), 162-180.

Lee, H., Bae, S., & Yoon, Y. (2012). Anti-adipogenic effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 are mediated by the maintenance of the wingless-type MMTV integration site/ β -catenin pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(5), 1219-1224.

Liu, C., Wu, D., Zhang, J. F., Xu, D., Xu, W. F., Chen, Y., & Li, L. (2016). Changes in bone metabolism in morbidly obese patients after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obesity Surgery*, 26(1), 91-97.

- Mayoral, L. P. C., Andrade, G. M., Mayoral, E. P. C., Huerta, T. H., Canseco, S. P., Canales, F. J. R., & Perez-Campos, E. (2020). Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *The Indian Journal of Medical Research*, 151(1), 11.
- Milic, S., Mikolasevic, I., Krznaric-Zrnica, I., Stanic, M., Poropat, G., Stimac, D., & Orlic, L. (2015). Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 4835.
- Pannu, P. K., Zhao, Y., & Soares, M. J. (2016). Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutrition Research*, 36(3), 201-213.
- Pereira-Santos, M., Costa, P. D. F., Assis, A. D., Santos, C. D. S., & Santos, D. D. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(4), 341-349.
- Rafiq, S., & Jeppesen, P. B. (2018). Body mass index, vitamin D, and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10(9), 1182.
- Targher, G., Bertolini, L., Scala, L., Cigolini, M., Zenari, L., Falezza, G., & Arcaro, G. (2007). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 17(7), 517-524.
- Tian, Z., Fan, X. T., Li, S. Z., Zhai, T., & Dong, J. (2020). Changes in bone metabolism after sleeve gastrectomy versus gastric bypass: a meta-analysis. *Obesity Surgery*, 30(1), 77-86.
- Vranić, L., Mikolašević, I., & Milić, S. (2019). Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity?. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(9), 541.
- Walsh, J. S., Bowles, S., & Evans, A. L. (2017). Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 24(6), 389-394.
- Walsh, J. S., Evans, A. L., Bowles, S., Naylor, K. E., Jones, K. S., Schoenmakers, I., ... & Eastell, R. (2016). Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *The American journal of clinical nutrition*, 103(6), 1465-1471.
- Wamberg, L., Kampmann, U., Stødkilde-Jørgensen, H., Rejnmark, L., Pedersen, S. B., & Richelsen, B. (2013). Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels—results from a randomized trial. *European journal of internal medicine*, 24(7), 644-649.
- Wamberg, L., Pedersen, S. B., Rejnmark, L., & Richelsen, B. (2015). Causes of vitamin D deficiency and effect of vitamin D supplementation on metabolic complications in obesity: a review. *Current Obesity Reports*, 4(4), 429-440.

The Effects of Flavonoids on The Development and Progression of Cancer

Fatmanur Şirin ŞENGÜN^{1,a}, Aliye ÖZENOĞLU^{2,b}

¹Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Istinye University, Istanbul, TURKEY

² Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Istanbul Bilgi University, Istanbul, TURKEY

ORCIDS: ^a 0000-0001-8608-0061; ^b0000-0003-3101-7342

ABSTRACT

Flavonoids are bioactive components that protect plants from harmful factors. It has been found that flavonoids, which are abundant in vegetables, fruits and cereals, have many important properties, including anti-inflammatory, antioxidant, antidiabetic, antihypertensive, antimicrobial. Because of these properties, flavonoids are important in the prevention and treatment of non-communicable chronic diseases such as cardiovascular diseases, diabetes, obesity, especially cancer. In recent years, with the increasing demand for natural herbal treatments and the increase in cancer-related deaths, the effects of flavonoids on cancer have become a frequently researched topic in studies. In this review, the effects of flavonoids on the course and development of cancer have been examined.

Key words: Antioxidant, Cancer, Flavonoids, Oxidative stress.

Flavonoidlerin Kanser Gelişimi ve Seyri Üzerine Etkileri

ÖZ

Flavonoidler, bitkileri zararlı etkenlere karşı koruyan biyoaktif bileşenlerdir. Sebze, meyve ve tahıllarda bol miktarda bulunan flavonoidlerin; antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif, antimikrobiyal olmak üzere birçok önemli özelliklere sahip oldukları saptanmıştır. Bu özellikleri nedeniyle flavonoidler, kanser başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önem taşımaktadır. Son yıllarda doğal bitkisel tedavilere artan talep ve kansere bağlı ölümlerin artması ile birlikte flavonoidlerin kanser üzerindeki etkileri çalışmalarda sıklıkla araştırılan bir konu haline gelmiştir. Bu derlemede, flavonoidlerin kanser gelişimi ve seyri üzerindeki etkilerini ele alan çalışmalar incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Antioksidan, Flavonoidler, Kanser, Oksidatif stres.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her altı ölümden birisinin kanser nedeniyle meydana geldiğini ve kanserin hastalığa bağlı ölümlerin en önde gelen nedenlerinden birisi olduğunu bildirmiştir (WHO, 2022). Amerikan Kanser Topluluğu, kanser riskini azaltmak için sebze, meyve ve tam tahıllar gibi bitkisel besinlerce zengin bir diyet önermektedir (Rock ve ark., 2020). Bitkisel besinler; vitaminler, mineraller, lifler ve fitokimyasallar olmak üzere birçok biyoaktif bileşen içermektedir. Bu bileşenler diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanser türleri gibi beslenmeye bağlı kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Bu olumlu etkileri nedeniyle günümüzde bitkilerin terapötik amaçlarla kullanımı pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Gelişen teknoloji, beraberinde kimyasal ilaç üretimini ve kullanımını arttırmıştır. Bununla birlikte, ilaçların çeşitli yan etkileri nedeniyle tedavi uyumun düşük olması, çeşitli bitkiler ve bitkisel ürünlerin tedavi amacıyla kullanılmasına duyulan ilgiyi artırmıştır (Mohammed ve ark., 2020).

Fitokimyasallar, bitkilerin kendilerine has renk, koku ve tatlarının oluşmasında görevli, besin olarak tükettiklerinde sağlığa faydalı etkileri olan sekonder bitki metabolitleri olarak adlandırılmaktadır (Demir ve Akpınar, 2020). Literatürde üzerinde en çok durulan ve doğada en sık rastlanan fitokimyasal grubu polifenollerdir.

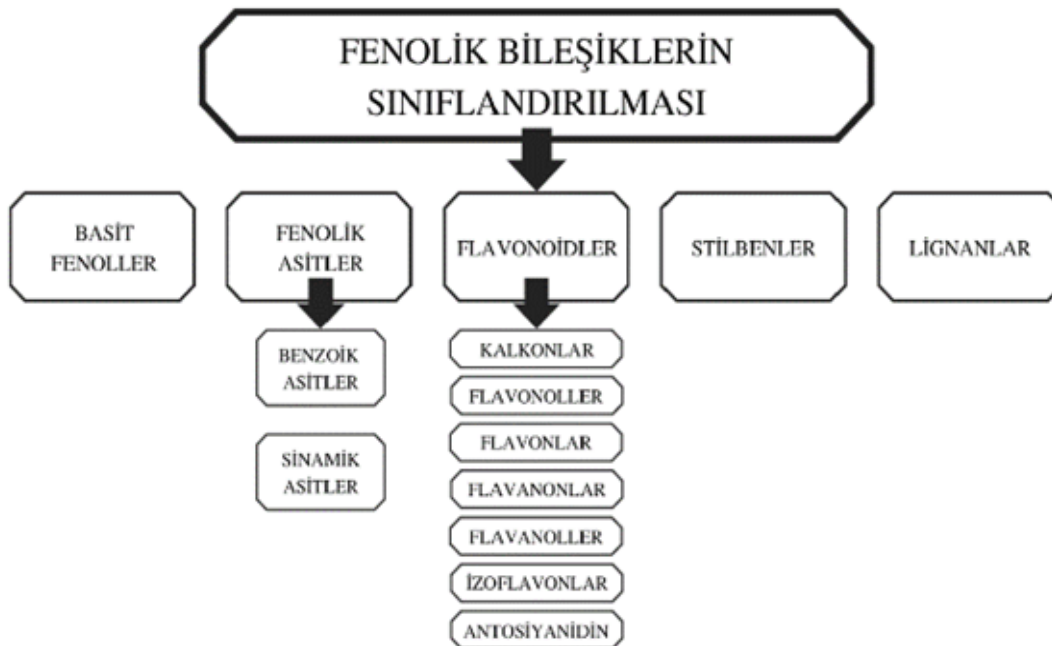
Polifenoller/Fenolik Bileşikler

Polifenoller, diğer adı ile fenolik bileşikler; patojen varlığı, ultraviyole ışın maruziyeti, kötü iklim koşulları gibi olumsuz durumlarda bitkiler tarafından sentezlenen savunma mekanizmasında görevli biyoaktif bileşenlerdir. Günümüze kadar 8000'den fazla fenolik bileşik tanımlanmıştır (Di Lorenzo ve ark., 2021; Çimen ve ark., 2020). Doğal polifenoller; sebze, meyve, baklagiller, tahıllar, tohumların yenilebilir bitki kısımlarında, ayrıca kırmızı şarap ve kakao gibi besinlerde bulunmaktadır (Baião ve ark., 2017).

Polifenollerin insan sağlığı üzerine etkilerini inceleyen in vivo ve in vitro çalışmalarda, polifenollerin antimikrobiyal, antitrombotik, antiinflamatuvar, antiaterjik ve antioksidan özellikleri belirlenmiştir (Çimen ve ark., 2020; Baião ve ark., 2017; Ganesan ve Xu, 2017).

Polifenoller genel olarak flavonoidler ve flavonoid olmayanlar olarak iki sınıfta incelenmektedir. Bu iki sınıf da kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadır (Di Lorenzo ve ark., 2021).

Flavonoid olmayan polifenoller; fenolik asitler, stilbenler ve lignanlar olarak üç grupta incelenmektedir. Bunlardan fenolik asitler, benzoik asit ve sinamik asit olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Fenolik asitler; kahve, çay gibi içecekler yanında erik, yaban mersini, kivi, elma ve kiraz gibi meyvelerde bulunmaktadır. Stilbenlerin en bilinen grubu resveratroidir.



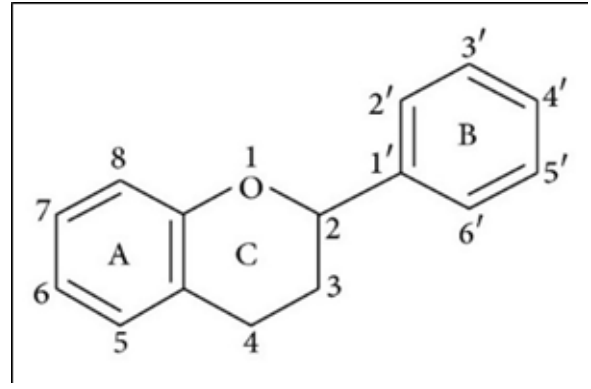
Şekil 1. Fenolik Bileşiklerinin Sınıflandırılması (Baião ve ark., 2017'den uyarlanmıştır).

Kırmızı şarap ve fıstık türevleri stilben içermektedir. Lignanlar ise keten tohumu, baklagiller, tahıllar ile bazı meyve ve sebzelerde bulunmaktadır (Baião ve ark., 2017; Ganesan ve Xu, 2017).

Fenolik bileşiklerin yarısından fazlasını flavonoidler oluşturmaktadır. Flavonoidler; kalkonlar, flavonoller, flavonlar, flavanonlar, flavanoller, izoflavonlar, kateşinler ve antosiyanidinler olmak üzere bir dizi alt grupta ele alınmaktadır. En çok çalışılan polifenol grubunun flavonoidler olduğu bilinmektedir (Baião ve ark., 2017).

FLAVONOİDLER

Flavonoidler; iki benzen halkası (A ve B) ve bu halkaları birbirine bağlayan heterosikliklik piran halkasından (C) oluşan ve temel olarak C6-C3-C6 konfigürasyonuna sahip bitki sekonder metabolitleri olmakla birlikte, bitkilerin başta fotosentez yapan hücrelerinde olmak üzere tüm bitki kısımlarında meydana gelen en yaygın fenolik bileşikler grubudur (Kumar ve Pandey, 2013). Flavonoidlerin bitki fizyolojisindeki temel görevi savunma olup, çiçeklerin renkleri ve kokularından sorumludurlar. Flavonoidler, bitkiyi zararlı UV ışınlarından, şiddetli stres ortamlarından korumakta ve bu gibi durumlarda sentezleri artmaktadır (Forni ve ark., 2021). Flavonoidlerin faaliyetleri, kimyasal yapılarına göre değişkenlik göstermektedir. Flavonoidler hidroksilasyon ve polimerizasyon dereceleri gibi çeşitli faktörlere göre sınıflandırılmaktadır (Kumar ve Pandey, 2013).



Şekil 2. Flavonoidlerin Genel Yapısı (Kumar ve Pandey, 2013)

Flavonoller

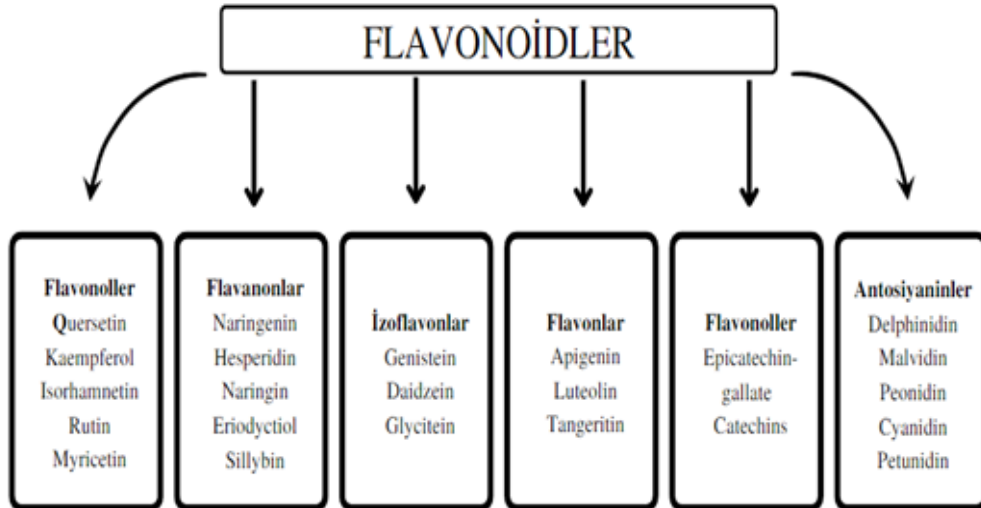
Flavonoller, bitkilerde doğal olarak bulunurlar. Bitkilerde en yaygın bulunan flavonoller; kuersetin, kaempferol, rutin, fisetin ve myricetin'dir (Tahir ve ark., 2021).

Üzüm, ahududu, portakal, limon, turp yaprakları, rezene, biber tohumları, Brüksel lahanası, kuzukulağı ve siyah fasulye gibi bitkiler flavonol içeriğine sahiptir (Zakaryan ve ark., 2017).

Flavanonlar

Narenciye flavonoidleri olarak da bilinen flavanonlar; meyvenin özellikle beyaz olan iç kabuğunda ve zar kısmında bulunmaktadır ve acı tattan sorumludur. Naringenin ve hesperidin, flavanonların en bilinen türleridir.

Diyet kaynakları; portakal, limon, kumkuat, bergamot, greylift gibi meyvelerdir. Flavanonlar, flavonoidler arasında biyoyararlanımı en yüksek gruptur (Suna ve Ayaz, 2019; Barreca ve ark., 2017).



Şekil 3. Flavonoidlerin Sınıflandırılması (Di Lorenzo ve ark., 2021'den uyarlanmıştır).

İzoflavonlar

İzoflavonlar, soya fasulyesi başta olmak üzere baklagillerde bulunan bir flavonoid alt sınıfıdır. İzoflavonlar antioksidan, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. İzoflavonlar, karsinogenez süreçlerini önlemeye yönelik faaliyetlerde rol alırlar. Dolayısıyla, anti-kanser özelliğindedir. (Yu ve ark., 2016).

Flavonlar

Flavonlar, doğal pestisit görevine sahip flavonoidlerdir. Bitkileri zararlı böceklere, hastalıklara ve UV ışınlarına karşı korumada görevlidir. Apigenin ve luteolin, en bilinen flavon çeşitleridir. Diyet kaynakları; maydanoz, zeytin, kivi, enginar, papatya çayı ve siyah çay, bezelye gibi besinlerdir. Sebzelerde tahıllara oranla daha fazla bulunmaktadır. Flavonların biyoyararlanımı diğer flavonoid türlerine kıyasla daha azdır (Hostetler ve ark., 2017).

Flavon-3-oller/Kateşinler

Kateşinler, flavonoidlerin en karmaşık gruplarıdır. Kateşin ve epigallokateşingallat en bilinen flavon-3-ollerdir. Diyetle flavonoid alımının neredeyse %85'ini kateşinler oluşturmaktadır.

Siyah ve yeşil çay, diyetle alınan toplam kateşinin önemli bir bölümünü oluştururken elma, çikolata gibi besinler de kateşin içermektedir. (Kuhnle, 2018; Lei ve ark., 2016).

Antosiyaninler

Antosiyaninler, kırmızı-turuncu ve mavi-mor renklere sorumlu, biyoyararlanımı zayıf olan, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip flavonoid çeşididir (Wallace ve Giusti, 2015). Delfinidin ve siyanidin, üzerinde en çok durulan antosiyaninlerdir. Antosiyaninler; göz hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi hastalıkların önlenmesinde ve tedavi edilmesinde etkilidir. Bir araştırmada, antosiyaninlerin önemli derecede oksijen radikali absorbe etme kapasitesine sahip olduğu ve inflamasyon belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir (Lee ve ark., 2017).

FLAVONOİDLER VE KANSER

Dünya Sağlık Örgütü, kanseri anormal hücrelerin kontrolsüzce büyüerek ve çoğalarak, vücudun herhangi bir dokusunda başlayabilen ve yayılım gösterebilen bir hastalık olarak tanımlamıştır. Kanser, bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin en önde gelen nedenlerinden olup kanser gelişiminin önlenmesi için sebze ve meyvelerin bol tüketilmesi önerilmektedir (WHO, 2022).

Kanser gelişiminin altında yatan temel etmenlerden birisi kronik inflamasyondur. İnflamatuvar süreçlerin kronik hale gelmesi, tümörün büyümesine katkıda bulunmakta ve kanserin gelişme ve ilerleme riskini arttırmaktadır (Greten ve Grivennikov, 2019). Kanser gelişimindeki bir diğer neden ise hücrelerin apoptoza karşı direnç göstermesidir. Hücreler normal şartlar altında mitokondri yoluyla apoptozu gerçekleştirebilmekte, ancak kanser hücreleri apoptozdan kaçabilmektedir. Oksidatif stres de kanser gelişimine katkıda bulunan etkenlerdendir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin artması ve bu artışa rağmen antioksidan sistemin yetersiz kalması sonucu oluşmaktadır. Oksidatif stres zaman içerisinde kanser riskini arttırmakta ve inflamasyonu tetiklemektedir (Zhao ve ark., 2021).

Kanser gelişiminin altında yatan bir diğer neden DNA hasarıdır. DNA hasarı, hücrede mutasyonların meydana gelmesini kolaylaştırır. Mutasyon, kanserin gelişmesi ve kanser hücresinin hayatta kalması için gereken özelliklerin kazanılmasında gereklidir. Tüm bu nedenlerle DNA hasarı, mutasyonların artmasına bağlı olarak kanser ile sonuçlanmaktadır. Flavonoidler, antioksidan ve antikanser aktiviteleri ile kanserin önlenmesi, gelişmesi ve tedavisinde önemli etkilere sahiptir (Gold-Smith ve ark., 2016; Senga ve Grose, 2021).

Flavonoidler ve Antikanser Aktiviteleri

Flavonoidler inflamasyon belirteçlerini azaltarak, reaktif oksijen türlerini temizleyerek, hücre büyümesini ve metastaz süreçlerini inhibe ederek, apoptozu indükleyerek ve tümör hücrelerinin proliferasyonunu engelleyerek antikanser etki göstermektedir (Forni ve ark., 2021).

Flavonoidler ve Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon, kanser gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Çeşitli inflamatuvar hastalıkların uzun dönemde beraberinde karsinojenez süreçlerini başlattığı bilinmektedir (Forni ve ark., 2021). Bir çalışmada, bir flavonoid olan taxifolinin akciğer hasarına sahip albino fareler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sigara dumanı ve araba egzozuna maruz bırakılan albino farelere 14 gün boyunca oral taxifolin takviyesi uygulanmıştır. Uygulama sonrasında farelerdeki akciğer hasarının iyileştiği, taxifolinin antioksidan sinyal yollarını uyararak inflamasyonu baskıladığı görülmüştür (Islam ve ark., 2021).

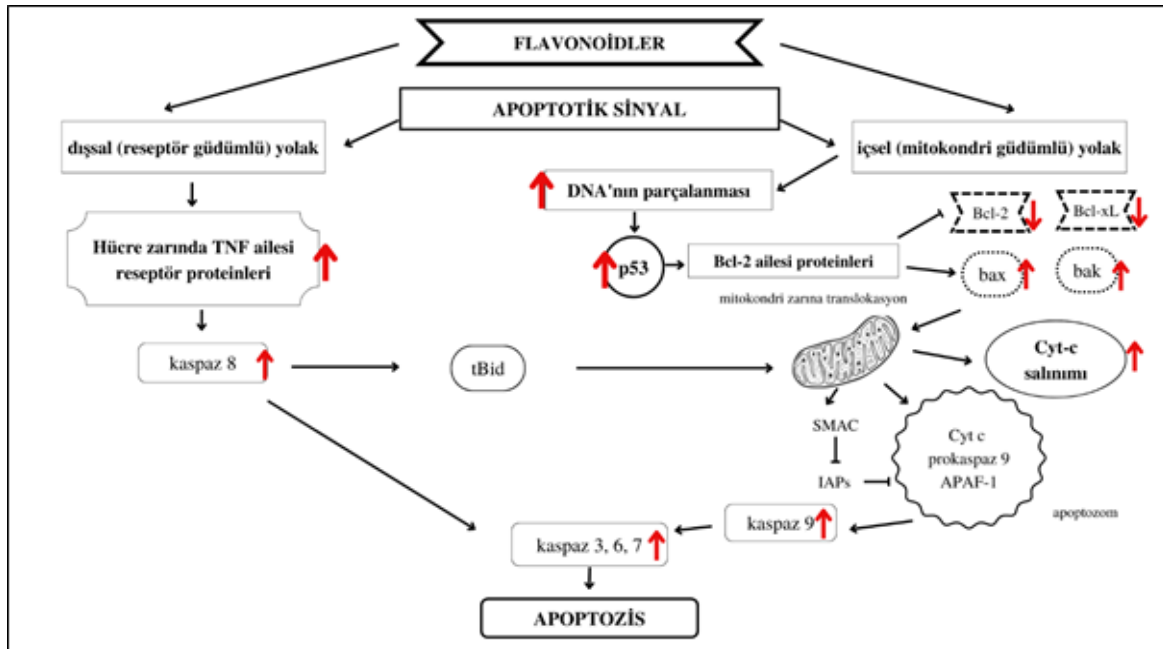
Flavonoidler ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, kanserin tüm evrelerinde yer almaktadır. Kanser hücreleri daha yüksek seviyelerde reaktif oksijen türleri (ROS) içermektedir. Bunun nedeni, hücrenin antioksidan sisteminin yetersiz ve verimsiz bir hale gelmesidir. Oksidatif stres, tümör hücrelerinin proliferasyonunun artmasına neden olmaktadır (Forni ve ark., 2021). Antioksidanlar, oksidatif stresi azaltarak terapötik etki göstermektedir. Flavonoidler, yüksek antioksidan kapasiteleri nedeniyle anti kanser aktiviteye sahip besin bileşenlerindedir. Artan kanıtlar, flavonoidlerin ROS seviyelerini baskılayarak karsinojenez engelleyebileceğini göstermektedir (Slika ve ark., 2022). Flavonoidlerin oksidatif

strese karşı koruyucu etkileri saptamak amacıyla yürütülen bir çalışmada Chrysin flavonoidi kullanılmıştır. Çalışma kapsamında sıçanlara 30 gün süre ile oral Chrysin takviyesi verilmiştir. Çalışma sonucunda Chrysin'in süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimleri aktive ederek oksidatif stresin komplikasyonlarını önlediği görülmüştür (Yuvaraj ve ark., 2021).

Flavonoidler ve Apoptoz

Apoptoz, hücrenin genetik materyali tarafından kontrol edilen programlanmış hücre ölümüdür (Khan ve ark., 2020). Apoptoz inhibisyonu, karsinojenez süreçlerinin altında yatan önemli bir sorundur (Forni ve ark., 2021). Ana sinyal proteini (kaspaz 8) ve TNF ailesi reseptör proteinlerinin başlattığı dışsal yolak ve Bcl-2 ailesi proteinlerinin, kaspaz enzimlerini (kaspaz 9, 3, 6 ve 7) aktive ettiği, mitokondri güdümlü içsel yolak olmak üzere apoptozun iki ana sinyal yolağı vardır (Kopustinskiene ve ark., 2020). Onkojenik genler, pro-apoptotik proteinleri ve kaspazları inhibe ederken, aktive edilmiş anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. Flavonoidler, içsel ve dışsal apoptotik sinyal yolları üzerinde etkili olabilmektedir. Örneğin; Daidzein flavonoidinin, içsel yolakta etkili ve Bcl-2 gen ailesinin bir üyesi olan Bak proteininin regülasyonu yoluyla apoptozu indüklediği görülmüştür (Park ve ark., 2013). Bir narenciye flavonoidi olan Naringenin'in hepatoselüler karsinom hücrelerinde apoptozu indüklediği ve hücre büyümesini inhibe



Şekil 4. Flavonoidlerin içsel ve dışsal apoptotik yollardaki hedefleri

(Kopustinskiene ve ark., 2020'den uyarlanmıştır. Kırmızı oklar flavonoidlerin etkilerini göstermektedir.)

ettiği bildirilmiştir (Arul ve Subramanian, 2013). Naringenin ile yapılan bir başka çalışmada ise Naringenin'in prooksidan aktivite gösterdiği ve tümör hücrelerinin bıraktığı hasarı arttırdığı gözlenmiştir (Toricelli ve ark., 2021).

Literatürde flavonoidlerin antikanserojenik etkilerini araştıran pek çok çalışma yer almaktadır (Batra ve Sharma, 2013; Amawi ve ark., 2017; Slika ve ark., 2022). Bu çalışmalarda, flavonoidlerin DNA hasarını, oksidatif stresi, inflamasyonu, tümör hücrelerinin poliferasyonunu ve büyümesi inhibe ederek, ayrıca apoptozu indükleyerek anti kanser aktiviteler gösterdiği belirlenmiştir.

Yeşil çay, flavonoidlerin antikanserojenik etkilerine dair yapılan araştırmalarda sıklıkla ele alınmıştır. İçeriğindeki epigallokateşingallat flavonoidinin birçok kanser türüne karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Yeşil çayın meme kanseri üzerine koruyucu etkilerini araştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, postmenapozal dönemdeki sağlıklı 1075 kadın katılımcıya 12 ay boyunca epigallokateşingallat içeren kateşin takviyesi verilmiştir (Samavat ve ark., 2017). Bu uygulama sonrasında kadınlarda mamografik yoğunluğun azaldığı tespit edilmiştir. Çalışma bulguları, yeşil çayın kemopreventif etkileri olduğu düşündürmektedir.

Bir fitoöstrojen ve flavonoid olan izoflavon içerikleri nedeniyle soyalı besinlerin özellikle meme kanseri tedavisindeki etkinlikleri araştırılmıştır. Bir kohort çalışmasında, diyetle izoflavon alımının tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkisi incelenmiştir. Çalışma kapsamında Kuzey Amerika'da yaşayan 6235 meme kanserli kadın yaklaşık 10 yıl boyunca takip edilmiş ve bu takip sırasında 1224 ölüm bildirilmiştir. Diyetle izoflavon alımı en yüksek olan kadınların tüm nedenlere bağlı mortalite oranında %21'lik bir düşüş gözlenmiştir. Çalışma sonucunda diyetle izoflavon alımı mortalite riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Zhang ve ark., 2017).

Flavonoidlerin antikanserojenik etkileri üzerine yapılan başka bir çalışmada ise Myricetin flavonoidi ele alınmıştır. Çalışma kapsamında Myricetin flavonoidinin lösemi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda; Myricetin'in lösemi dahil olmak üzere pek çok kanser türü ile ilişkilendirilen IMDPH gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve bu yolla lösemi hücrelerinin

apoptozunu indüklediği saptanmıştır (Pan ve ark., 2016). Bu bulgular flavonoidlerin antitümör özelliklere sahip olduğunu desteklemektedir.

SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser gibi inflamatuvar ve oksidatif süreçlerin eşlik ettiği pek çok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde flavonoidler önemli yere sahiptir. DSÖ'nün hastalığa bağlı ölümlerin en önemli ikinci nedeni olarak tanımladığı kanser kronik inflamasyon, oksidatif stres, DNA hasarı ve apoptoz inhibisyonu ile karakterize bir hastalıktır. Flavonoidler; antiinflamatuvar, antioksidan, apoptozu indükleyici, tümör hücrelerinin poliferasyonunu önleyici ve inhibe edici etkileri nedeniyle kanserin önlenmesi ve tedavisinde etkili olan biyoaktif bileşenlerdir. Literatürdeki çalışmalar flavonoidlerin antioksidan özellik göstermekle beraber bazı durumlarda prooksidan özellik gösterebileceğini de ortaya koymuştur. Kesin kanıtlar için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Amerikan Kanser Topluluğu, kanseri önlemeye yönelik olarak bitkisel besinlerin ağırlıkta olduğu bir diyet modeli ile beslenilmesini, işlenmiş et ve kırmızı et tüketiminin sınırlandırılması ve basit karbonhidratlar yerine kompleks karbonhidratların tercih edilmesini önermektedir. Akdeniz Diyeti, Amerikan Kanser Topluluğu'nun önerilerine uyan ve flavonoid içeriği yüksek bir diyettir. Bu bağlamda, kanserden korunmak için Akdeniz diyetine uygun bir beslenme modeli önerilebilir.

YAZARLIK KATKISI

Fikir-Kavram: FŞŞ, AÖ; Tasarım: FŞŞ; Danışmanlık: AÖ; Veri toplama: FŞŞ, AÖ; Analiz ve/veya yorum: FŞŞ, AÖ; Kaynak Tarama: FŞŞ, AÖ; Makalenin Yazımı: FŞŞ; Eleştirel İnceleme: AÖ.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Amawi, H., Ashby, C. R., Jr, & Tiwari, A. K. (2017). Cancer chemoprevention through dietary flavonoids: what's limiting? *Chinese journal of cancer*, 36(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0217-4>
- Baião, D., de Freitas, C. S., Gomes, L. P., da Silva, D., Correa, A., Pereira, P. R., Aguilã, E., & Paschoalin, V. (2017). Polyphenols from Root, Tubercles and Grains Cropped in Brazil: Chemical and Nutritional Characterization and Their Effects on Human Health and Diseases. *Nutrients*, 9(9), 1044. <https://doi.org/10.3390/nu9091044>
- Barreca, D., Gattuso, G., Bellocco, E., Calderaro, A., Trombetta, D., Smeriglio, A., Laganà, G., Daglia, M., Meneghini, S., & Nabavi, S. M. (2017). Flavanones: Citrus Phytochemical With Health-Promoting Properties. *Biofactors* (Oxford, England), 43(4), 495-506. <https://doi.org/10.1002/Biof.1363>
- Batra, P., & Sharma, A. K. (2013). Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. *3 Biotech*, 3(6), 439-459. <https://doi.org/10.1007/s13205-013-0117-5>
- Çimen F., Polat H., Ekici L. (2020). Polifenollerin Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonunu Düzenleyici ve Nöroprotektif Etkileri. *Akademik Gıda*, 18 (2), 190-208. DOI: 10.24323/akademik-gida.758838
- Demir T, Akpınar Ö. (2022). Bitkilerde Bulunan Fitokimyasalların Biyolojik Aktiviteleri. *Türk-Tarım, Gıda, Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 8(8), 1734-1746. Doi: 1024925/turjaf. v8i8. 1734-1746.3484
- Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., & Restani, P. (2021). Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*, 13(1), 273. <https://doi.org/10.3390/nu13010273>
- Forni, C., Rossi, M., Borromeo, I., Feriotto, G., Platamone, G., Tabolacci, C., Mischiati, C., & Beninati, S. (2021). Flavonoids: A Myth or a Reality for Cancer Therapy? *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(12), 3583. <https://doi.org/10.3390/molecules26123583>
- Ganesan, K., & Xu, B. (2017). A Critical Review on Polyphenols and Health Benefits of Black Soybeans. *Nutrients*, 9(5), 455. <https://doi.org/10.3390/nu9050455>
- Gold-Smith, F., Fernandez, A., & Bishop, K. (2016). Mangiferin and Cancer: Mechanisms of Action. *Nutrients*, 8(7), 396. <https://doi.org/10.3390/nu8070396>
- Greten, F.R., Grivennikov, S.I. (2019). Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*, 51(1), 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
- Hostetler, G. L., Ralston, R. A., & Schwartz, S. J. (2017). Flavones: Food Sources, Bioavailability, Metabolism, and Bioactivity. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 8(3), 423-435. <https://doi.org/10.3945/an.116.012948>
- Islam, J., Shree, A., Vafa, A., Afzal, S. M., & Sultana, S. (2021). Taxifolin ameliorates Benzo[a]pyrene-induced lung injury possibly via stimulating the Nrf2 signalling pathway. *International immunopharmacology*, 96, 107566. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107566>
- Khan, A. U., Dagur, H. S., Khan, M., Malik, N., Alam, M., & Mushtaque, M. (2021). Therapeutic role of flavonoids and flavones in cancer prevention: Current trends and future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 3, 100010.
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12(2), 457. <https://doi.org/10.3390/nu12020457>
- Kuhnle G. (2018). Nutrition epidemiology of flavan-3-ols: The known unknowns. *Molecular aspects of medicine*, 61, 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.10.003>
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Lei, L., Yang, Y., He, H., Chen, E., Du, L., Dong, J., & Yang, J. (2016). Flavan-3-ols consumption and cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Oncotarget*, 7(45), 73573-73592. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12017>
- Liu, H., Dong, Y., Gao, Y., Du, Z., Wang, Y., Cheng, P., Chen, A., & Huang, H. (2016). The Fascinating Effects Of Baicalein On Cancer: A Review. *International Journal Of Molecular Sciences*, 17(10), 1681. <https://doi.org/10.3390/ijms17101681>
- Mohammed, F. S., Günal, S., Pehlivan, M., Doğan, M., Sevindik, M. & Akgül, H. (2020). Phenolic Content, Antioxidant and Antimicrobial Potential of Endemic *Ferulago platycarpa*. *Gazi University Journal of Science*, 33 (4), 670-677. DOI: 10.35378/gujs.707555
- Pan, H., Hu, Q., Wang, J., Liu, Z., Wu, D., Lu, W., & Huang, J. (2016). Myricetin is a novel inhibitor of human inosine 5'-monophosphate dehydrogenase with anti-leukemia activity. *Biochemical and biophysical research communications*, 477(4), 915-922. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.06.158>
- Park, H. J., Jeon, Y. K., You, D. H., & Nam, M. J. (2013). Daidzein causes cytochrome c-mediated apoptosis via the Bcl-2 family in human hepatic cancer cells. *Food and chemical*

- toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 60, 542-549. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.022>
- Pichler, C., Ferk, F., Al-Serori, H., Huber, W., Jäger, W., Waldherr, M., Mišik, M., Kundi, M., Nersesyan, A., Herbacek, I., & Knasmueller, S. (2017). Xanthohumol Prevents DNA Damage by Dietary Carcinogens: Results of a Human Intervention Trial. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 10(2), 153-160. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-15-0378>
- Rock, C. L., Thomson, C., Gansler, T., Gapstur, S. M., McCullough, M. L., Patel, A. V., Andrews, K. S., Bandera, E. V., Spees, C. K., Robien, K., Hartman, S., Sullivan, K., Grant, B. L., Hamilton, K. K., Kushi, L. H., Caan, B. J., Kibbe, D., Black, J. D., Wiedt, T. L., McMahon, C., ... Doyle, C. (2020). American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(4), 245-271. <https://doi.org/10.3322/caac.21591>
- Samavat, H., Ursin, G., Emory, T. H., Lee, E., Wang, R., Torkelson, C. J., Dostal, A. M., Swenson, K., Le, C. T., Yang, C. S., Yu, M. C., Yee, D., Wu, A. H., Yuan, J. M., & Kurzer, M. S. (2017). A Randomized Controlled Trial of Green Tea Extract Supplementation and Mammographic Density in Postmenopausal Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 10(12), 710-718. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0187>
- Slika, H., Mansour, H., Wehbe, N., Nasser, S.A., Iratni, R., Nasrallah, G., Shaito, A., Ghaddar, T., Kobeissy, F., Eid, A.H. (2022). Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112442. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112442>.
- Suna, G., & Ayaz, A. (2019). Turunçgil Flavonoidlerinin Kardiyovasküler Sağlık Üzerine Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47(2), 99-107. <https://doi.org/10.33076/2019.Bdd.511>
- Tahir, M. S., Almezgagi, M., Zhang, Y., Bashir, A., Abdullah, H. M., Gamah, M., Wang, X., Zhu, Q., Shen, X., Ma, Q., Ali, M., Solangi, Z. A., Malik, W. S., & Zhang, W. (2021). Mechanistic new insights of flavonols on neurodegenerative diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 137, 111253. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111253>
- Toricelli, P., Elia, A. C., Magara, G., Feriotto, G., Forni, C., Borromeo, I., De Martino, A., Tabolacci, C., Mischiati, C., & Beninati, S. (2021). Reduction Of Oxidative Stress And Ornithine Decarboxylase Expression In A Human Prostate Cancer Cell Line Pc-3 By A Combined Treatment With a-Tocopherol And Naringenin. *Amino Acids*, 53(1), 63-72. <https://doi.org/10.1007/S00726-020-02925-1>
- Wallace, T. C., & Giusti, M. M. (2015). Anthocyanins. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(5), 620-622. <https://doi.org/10.3945/an.115.009233>
- World Health Organization (WHO). Factsheet: Cancer. (2022). Erişim: 01.06.2022 https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
- Yu, J., Bi, X., Yu, B., & Chen, D. (2016). Isoflavones: Anti-Inflammatory Benefit And Possible Caveats. *Nutrients*, 8(6), 361. <https://doi.org/10.3390/Nu8060361>
- Yuvaraj, S., Ramprasath, T., Saravanan, B., Vasudevan, V., Sasikumar, S., & Selvam, G. S. (2021). Chrysin attenuates high-fat-diet-induced myocardial oxidative stress via upregulating eNOS and Nrf2 target genes in rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 476(7), 2719-2727. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04105-5>
- Zakaryan, H., Arabyan, E., Oo, A., & Zandi, K. (2017). Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Archives of virology*, 162(9), 2539-2551. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>
- Zhang, F. F., Haslam, D. E., Terry, M. B., Knight, J. A., Andrulis, I. L., Daly, M. B., Buys, S. S., & John, E. M. (2017). Dietary isoflavone intake and all-cause mortality in breast cancer survivors: The Breast Cancer Family Registry. *Cancer*, 123(11), 2070-2079.
- Zhao, H., Wu, L., Yan, G. et al. (2021). Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Sig Transduct Target Ther* 6, 263 <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>
- analysis. *Nutrients*, 10(9), 1182.
- Targher, G., Bertolini, L., Scala, L., Cigolini, M., Zenari, L., Falezza, G., & Arcaro, G. (2007). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 17(7), 517-524.
- Tian, Z., Fan, X. T., Li, S. Z., Zhai, T., & Dong, J. (2020). Changes in bone metabolism after sleeve gastrectomy versus gastric bypass: a meta-analysis. *Obesity Surgery*, 30(1), 77-86.
- Vranić, L., Mikolašević, I., & Milić, S. (2019). Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity?. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(9), 541.
- Walsh, J. S., Bowles, S., & Evans, A. L. (2017). Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 24(6), 389-394.

Walsh, J. S., Evans, A. L., Bowles, S., Naylor, K. E., Jones, K. S., Schoenmakers, I., ... & Eastell, R. (2016). Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *The American journal of clinical nutrition*, 103(6), 1465-1471.

Wamberg, L., Kampmann, U., Stødkilde-Jørgensen, H., Rejnmark, L., Pedersen, S. B., & Richelsen, B. (2013). Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels—results from a randomized trial. *European journal of internal medicine*, 24(7), 644-649.

Wamberg, L., Pedersen, S. B., Rejnmark, L., & Richelsen, B. (2015). Causes of vitamin D deficiency and effect of vitamin D supplementation on metabolic complications in obesity: a review. *Current Obesity Reports*, 4(4), 429-440.