



ETANOL UYARIMLI SIÇAN AKUT MİDE MUKOZA HASAR MODELİNDE HYPERİCUM PERFORATUM'UN KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF PROTECTIVE EFFECT OF HYPERİCUM PERFORATUM ON ETHANOL- INDUCED ACUTE GASTRIC MUCOSAL INJURY IN RATS

İhsan KARABOĞA¹, Ayşe Handan DÖKMECİ¹, Mehmet Akif OVALI², Ahsen YILMAZ³

¹ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü, Tekirdağ, Türkiye.

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Çanakkale, Türkiye

³ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Tekirdağ, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma sıçanlarda absölu alkol ile oluşturulan gastrik ülserde H. perforatum'un antiapoptotik ve antiinflamatuar etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 40 adet erkek Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Grup I (Kontrol, n=10), Grup II (Etanol, n=10, 1 ml etanol, oral, 90 dk), Grup III (H. perforatum+etanol, n=10, 1 ml H.perforatum, 120 dk; 1 ml etanol, 120 dk, oral), Grup IV (Zeytinyağı+etanol, 1 ml zeytinyağı, 120 dk; 1 ml etanol, 120 dk, oral). Gastrik ülser skoru mide mukozasında ülserasyon alanlarının ölçülmesiyle hesaplandı. Gastrik dokuda histopatolojik boyamalar, immunohistokimyasal İNOS ve PCNA boyaması, TUNEL boyaması, IL-6 ve IL-10 ifadeleri (ELISA) ve MDA, SOD ve CAT enzim seviyeleri değerlendirildi..

Bulgular: Etanol uyarımlı gastrik hasar modelinde yüksek ülser indeksi ve artmış IL-6, iNOS, TUNEL ve MDA seviyeleri tespit edildi (p<0.05). H. perforatum ve Zeytinyağı ile ön tedavi yapılmış gruplarda gastrik lezyonların etanol grubuna kıyasla önemli derecede azaldığı tespit edildi.

Sonuç: Sonuç olarak H. perforatum ve zeytinyağı gastrik mukozal ülserasyon riskini azaltmak için potansiyel bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrik ülser, Hypericum perforatum, iNOS, PCNA, TUNEL, İnterlökin-6, İnterlökin-10

Abstract

Aim: This study was conducted to evaluate the antiapoptotic and antiinflammatory effect of Hypericum perforatum in the rats induced gastric ulcer by absolute ethanol..

Material and Methods: Forty male Wistar albino rats were used in this study. Rats were divided four group, randomly. Group I (Control, n=10), Group II (Ethanol, n=10, 1 ml ethanol, orally, 90 min) Group III (H. perforatum + ethanol, 1 ml H. perforatum, 120 min; 1 ml ethanol, 90 min, orally), Group IV (Olive oil + ethanol, 1 ml olive oil, 120 min; 1 ml ethanol, 90 min, orally). Gastric ulcer score was determined in gastric mucosa by morphometrically. Histopathological staining, Immunohistochemical iNOS and PCNA staining, apoptotic TUNEL staining, gastric IL-10 and IL-6 expression (ELISA) and SOD, MDA, CAT levels were assessed in gastric tissue.

Results: Elevated ulcer index and increased IL-6, iNOS, TUNEL and MDA levels were detected in the ethanol-induced gastric injury model (grup II). Pre-treatment of H. perforatum and olive oil significantly attenuated the gastric lesions as compared to the group II .

Conclusion: It was concluded that H. perforatum and olive oil may represents a potential therapeutic option to reduce the risk of gastric mucosal ulceration.

Key Words: Gastric ulcer, Hypericum perforatum, iNOS, TUNEL, Interleukin-6, Interleukin-10

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Öğr. Gör. Dr. İhsan KARABOĞA
Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü, Tekirdağ, Türkiye,
E-posta: ihsankaraboga@gmail.com,
Tel: 0282 250 3121

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 12.09.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 02.11.2017

Namık Kemal Tıp Dergisi 2017; 5(3): 99 - 108

GİRİŞ

Peptik ülser insan toplumlarında yaklaşık % 5-10 oranında görülen yaygın bir gastrointestinal sistem hastalığıdır¹. Peptik ülserin önemli etiyojik faktörleri arasında *H. pylori* infeksiyonu, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID)'in aşırı kullanımı, alkol tüketimi, sigara kullanımı, fizyolojik ve fizyososyolojik stres bulunmaktadır. Özellikle alkol tüketimi ve NSAID ilaçların kullanımı üst gastrointestinal sistem kanamaları riskini artırmaktadır².

Gastrik ülserler genellikle gastrik mukozal koruyucu faktörler ile mukozanın maruz kaldığı aşındırıcı, agresif faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Agresif faktörler içerisinde gastrik hidroklorik asit (HCl) salgısı, Reaktif oksijen radikalleri (ROS), mukozal hipoperfüzyon ve alkol tüketimi sayılabilir³. Bunlar içerisinde alkol tüketimi gastrik ülser oluşumuna katkı sağlayan en önemli faktördür ve aşırı alkol tüketimi gastrik mukozal hasar riskini yükseltmektedir⁴. Bundan dolayı etanol uyarımlı gastrik mukoza hasar modelleri, insan gastrik ülserine sebep olan faktörler ve anti-ülser aktivitesine sahip maddelerin incelenmesinde sıkça kullanılmaktadır⁵.

Hypericum perforatum ülkemizde lokal olarak kantaron; İngilizce "St. John's Worth" adıyla bilinmektedir. Hypericaceae familyası Asya, Kuzey Afrika, Avrupa ve Amerika kıtasında yetişebilmektedir. Ülkemizde bu familyaya ait 80 tür bulunmaktadır⁶. *H.perforatum*, ekstraktı bol miktarda flavonoid ve fenolik asit bulunduran önemli bir farmasötik bitkidir⁷. Literatür incelendiğinde depresyon, yara iyileşmesi, menapozal rahatsızlıklar, yanık tedavisi, baş ağrısı gibi birçok rahatsızlıkta iyileştirici etkilere sahip olduğu bildirilmiştir^{8,9}.

Sevcovicova ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, *H.perforatum*'da bol miktarda bulunan Hyperforin'in DNA koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir¹⁰. Birçok deneysel model üzerinde yapılan çalışmalarda araştırmacılar *H.perforatum*'un antiinflamatuvar ve serbest radikal temizleyici özelliğini bildirmişlerdir^{8, 11, 12}.

Çalışmamızda, önceki çalışmalarda anti-inflamatuar, serbest radikal temizleyici, DNA koruyucu gibi birçok özelliği rapor edilen *H. perforatum*'un etanol ile oluşturulan akut gastrik mukoza hasarındaki tedavi etkinliğinin, histopatolojik, biyokimyasal, apoptotik yöntemlerle ayrıntılı olarak incelemesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Deney modeli, Makroskopik ve Mikroskopik İnceleme

Proje çalışmasının gerçekleştirilebilmesi için gerekli etik kurul izni Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulundan alınmıştır (HADYEK onay tarihi ve no; 27.06.2016-2016/06-01). Çalışmanın deneysel aşaması Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (CÖMÜDAM)' da gerçekleştirildi. Çalışmamızda standart laboratuvar koşullarında (22±1 °C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) tutulan, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip, erişkin toplamda 40 adet *Wistar albino* erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Deneklerin gruplandırılması aşağıdaki şekilde planlandı; Grup I (Kontrol grubu, n: 10), Grup II (Etanol grubu, n: 10), Grup III (*H. perforatum* + etanol grubu, n: 10), Grup IV (Zeytin yağı + etanol grubu, n: 10). Çalışmamızda tedavi etkinliği incelenen *H.perforatum* soğuk sıkma zeytinyağından geleneksel olarak elde edilen

ekstraktır. Zeytinyağı+etanol grubuna *H.perforatum* ekstraktı eldesinde kullanılan zeytinyağı kullanılmıştır.

Deney prosedürünün başlatılması ile hayvanlar 24 saat aç bırakıldı (içme suyu tüm gruplarda serbest olacak şekilde). Süre sonunda deney gruplarına aşağıda belirtilen uygulamalar yapılarak protokol gerçekleştirildi.

Grup I hayvanları 24 saat açlığın sonunda sakrifiye edilerek mide alındı. Grup II' ye 24 saat açlığın ardından 1 ml/sıçan dozunda absö etanol (>%99,5) oral gavaj kullanılarak verildi ve 90 dk bekletildikten sonra mide alındı. Grup III' e 24 saat açlığı takiben oral gavaj kullanılarak 1 ml/sıçan dozunda *H. perforatum* ekstraktı uygulandı. 120 dk beklendikten sonra 1 ml/sıçan dozunda absö etanol (>%99,5) uygulaması yapıldı ve 90 dk sonra mide dokusu alındı. Grup IV' e 24 saat açlığı takiben 1 ml/sıçan dozunda zeytinyağı uygulandı. 120 dk beklendikten sonra 1 ml/sıçan dozunda absö etanol (>%99,5) uygulaması yapıldı ve 90 dk sonra mide dokusu alındı.

Deney sonunda ketamin-ksilazin (90-10 mg/kg) anestezisi altındaki hayvanlar, kalpten kan alınarak sakrifiye edildi. Elde edilen mide dokusu serum fizyolojik ile yıkanarak makroskopik incelemesi yapıldı ve ülser skorları hesaplandı. Makroskopik gastrik ülser skorunun hesaplanmasında Özbakış-Dengiz ve ark.'nin kullandığı yöntem kullanıldı¹³. Ülser indeksi= ülserli alan(mm²) /toplam mide yüzeyi alanı (mm²) x 100 olarak hesaplandı. Ülser skoru hesaplanan mide dokuları % 4'lük nötral formaldehit ile fikse edildi ve rutin histolojik yöntemler kullanılarak dokular parafine gömölüp bloklar elde edildi. Mikrotom yardımıyla alınan 5 µm' lik kesitler makroskopik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı.

İmmünohistokimyasal ve TUNEL Boyama

Kesitlere indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve Prolifere hücre nükleer antijeni (PNCA) immünohistokimyasal boyaması da yapıldı. Streptavidin-peroksidaz yöntemi kullanılarak yapılan boyamalarda primer antikor olarak iNOS (iNOS, Abcam, ab15323) PCNA (Novus Biologicals, PC10) nemli inkübasyon kabında 1 saat süre ile 1:100 dilüsyonda uygulandı. İmmünohistokimyasal işaretlemelerde kromojen olarak AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) ve zıt boyama amacıyla Mayers hematoksilen kullanıldı.

Ayrıca mukoza yüzeyini örten mide epitelinde ülserasyon sonucu meydana gelebilecek apoptozis TUNEL (TdT-mediated deoxyuridine triphosphate (dUTP)-biotin nick end-labeling) metodu kullanılarak gösterildi¹⁴.

İmmünohistokimyasal ve TUNEL boyama sonuçlarından elde edilen doku mikrofotografaları kamera ataçmanlı araştırma mikroskobu (Olympus CX40) ve görüntü analiz programı (Kameram Gen II, Argenit, İstanbul) kullanılarak değerlendirildi. (40X objektif ile çekilen fotoğraflarda pozitif hücre sayıları belirlendi ve bu sayı mm²'ye dönüştürüldü).

ELISA ölçümleri

Mide dokusu IL-6 (CLOUD-CLONE CORP, CCC, USA, SEA079Ra) ve IL-10 (CLOUD-CLONE CORP, CCC, USA, SEA056Ra) seviyeleri sandviç ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Biyokimyasal Ölçümler

MDA tayini; Lipit peroksidasyon ürünlerinden olan MDA, Draper ve Hadley (1990)'in çift kaynatmalı tiyobarbiturik asit reaktivitesi metodu kullanarak ölçüldü¹⁵.

SOD tayini; Süperoksit anyon radikallerinin moleküler oksijen ve hidrojen peroksit katalize

eden SOD enziminin tayini Durak ve ark.'nın tariflediği modifikasyona göre tayin metodu olan ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitro blue tetrazoliumu (NBT) indirilmesi esasına göre ölçüldü ¹⁶.

CAT tayini; Toksik hidrojen peroksitin hücrelerden uzaklaştırılmasını sağlayan CAT enziminin aktivitesi Aebi (1974)' ün metodu ile belirlendi ¹⁷.

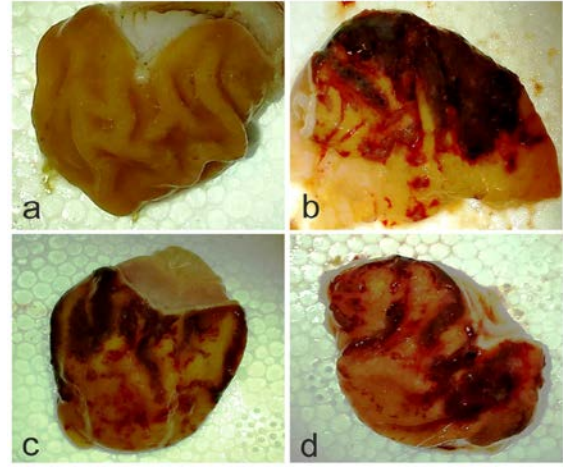
İstatistiksel Analiz

Sayısal değerler SPSS (SPSS 18.0, PASW Statistics 18) programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Tüm veriler ortalama standart sapma değerleriyle ifade edildi. 4 gruba ait sayısal parametreler non-parametrik test (Kruskal-Wallis) kullanılarak değerlendirildi. İki yönlü karşılaştırma yapılan gruplarda elde edilen değerlerin anlamlılığı Mann-Whitney U-testi ile ölçüldü. Gruplar arasındaki fark 0.05'ten daha az olduğu durumda anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Makroskobik Gastrik Ülser Skoru Bulguları

Kontrol grubu hayvanların mide mukozası normal görünümdeydi. Etanol grubuna ait mide dokusunda ödemli, hiperemik ve ülserli alanların artması dikkat çekiciydi. Zeytinyağı+etanol grubu ve *H. perforatum*+Etanol grubu, etanol grubuna kıyasla daha az hiperemik ve ülserli alan içermekteydi (Şekil 1). Makroskobik gastrik ülser skorları kıyaslandığında; Zeytinyağı+Etanol (%3.5±2.5) ve *H. perforatum*+Etanol (%21±2.8) grubu, Etanol grubuna (%42±2.9) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük skor puanına sahipti (p <0.05, Tablo 1).



Şekil 1. Gruplara ait mide mukozalarının makroskobik görünüşleri a; Kontrol, b; Etanol, c; Zeytinyağı + etanol, d; *H.perforatum* + etanol

Tablo 1. Gruplara ait gastrik ülser skorları (%)

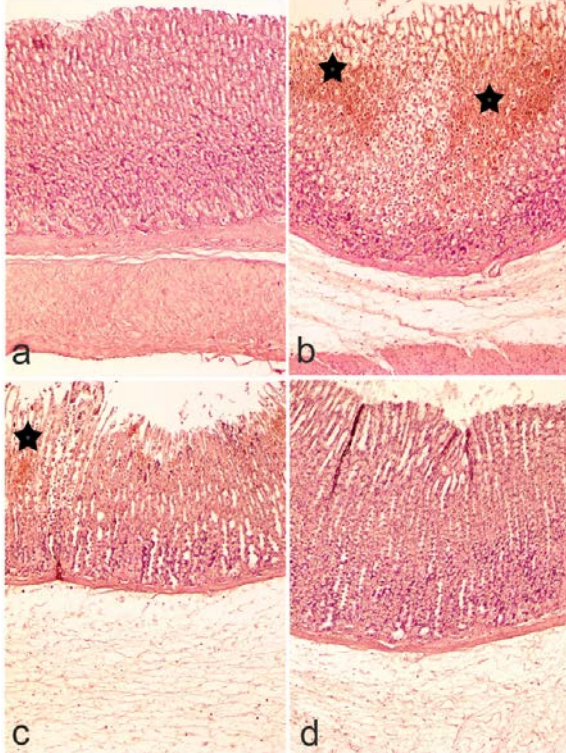
Gruplar	Ülser skoru (%)
Kontrol	0
Etanol	42±2.9 ^a
Zeytinyağı+etanol	31.5±2.5 ^b
<i>H.perforatum</i> +etanol	21±2.8 ^{b,c}

(a; p<0.05, kontrol grubu ile kıyaslandığında, b; p<0.05, Etanol grubu ile kıyaslandığında, c; p<0.05, Zeytinyağı+etanol grubu ile kıyaslandığında)

Mikroskobik Bulgular

H&E ile boyanmış mide kesitleri incelendiğinde, kontrol grubu mide dokularının yapısı normal olarak izlenmiştir. Gastrik çukurcuklar, mide bezleri, lamina propria, submukoza ve muskularis eksterna normal histolojik yapı göstermektedir (Şekil 2a). Etanol grubu mide dokuları incelendiğinde mukozada gastrik çukurcukları ve yer yer mide bezlerini de içine alacak şekilde hiperemik alanlar izlenmiştir. Bu alanlarda mukozayı örten epitelin dejenere olduğu ve çok sayıda hücrenin nükleuslarının piknotikleştiği izlendi. Mukoza ile beraber submukozada ödemin sebep olduğu kalınlaşma izlenmiştir (Şekil 2b). Zeytinyağı+etanol grubu midelerin histolojik yapısına bakıldığında kanama alanlarının varlığının devam ettiği fakat etanol grubuna nazaran histopatolojik bulguların azaldığı izlenmiştir (Şekil 2c). *H. perforatum*+etanol

grubu midelerin mukozasında kanama alanlarının çok az olduğu, histopatolojik bulguların etanol ve Zeytinyağı+etanol grubuna kıyasla daha seyrek izlendiği görüldü. Mukoza histolojik yapısı kontrol grubu mide mukozasına benzerdi (Şekil 2d).



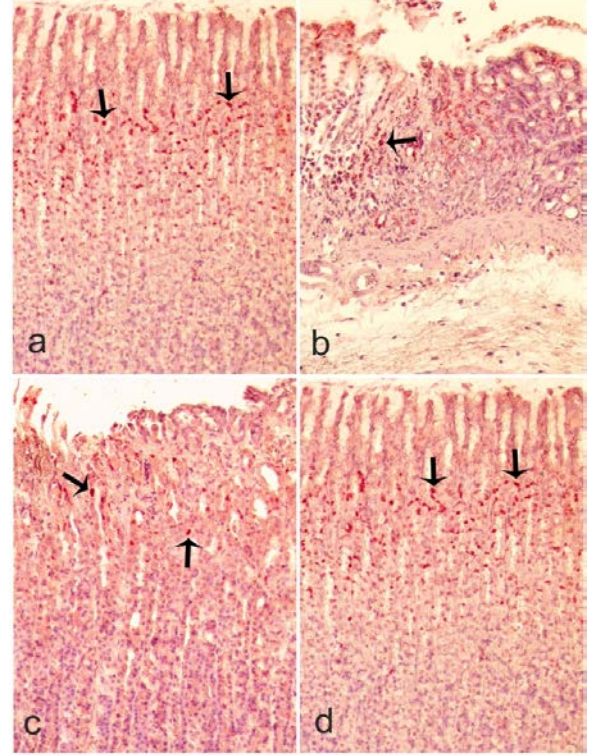
Şekil 2. Mide dokularına ait histolojik görünüm. a; Kontrol grubu, b; Etanol grubu, c; Zeytinyağı+etanol grubu, d; *H. perforatum*+etanol grubu (Büyütme; 100X, Yıldız; kanama alanları, H&E)

İmmünohistokimyasal Bulgular

Anti-PCNA Boyama Bulguları

Anti-PCNA ile immünohistokimyasal olarak işaretlenen mide dokuları incelendiğinde özellikle mide bezlerinin boyun kısımlarında, mide bezlerinin kök hücre nişinin bulunduğu isthmus bölgesinde pozitif boyanan hücrelerin daha yoğun yerleştiği görüldü (Şekil 3). Birim alandaki (mm^2) pozitif hücre sayıları incelendiğinde; kontrol grubu (138.8 ± 9.2) ile kıyaslandığında etanol grubunda (35.6 ± 4.3) Anti-PCNA (+) hücre sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu

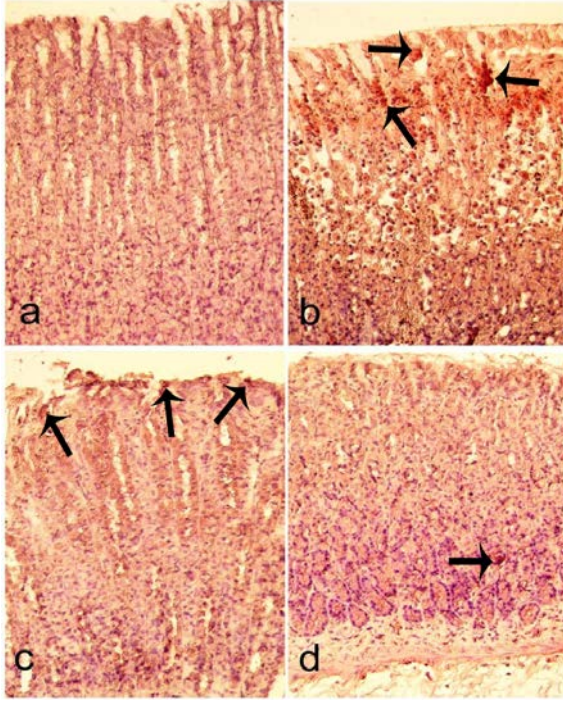
görülmüştür ($p < 0.05$) Zeytinyağı+etanol (58.5 ± 9.2) ve *H. perforatum*+etanol grubunda (94.2 ± 8.5), Etanol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).



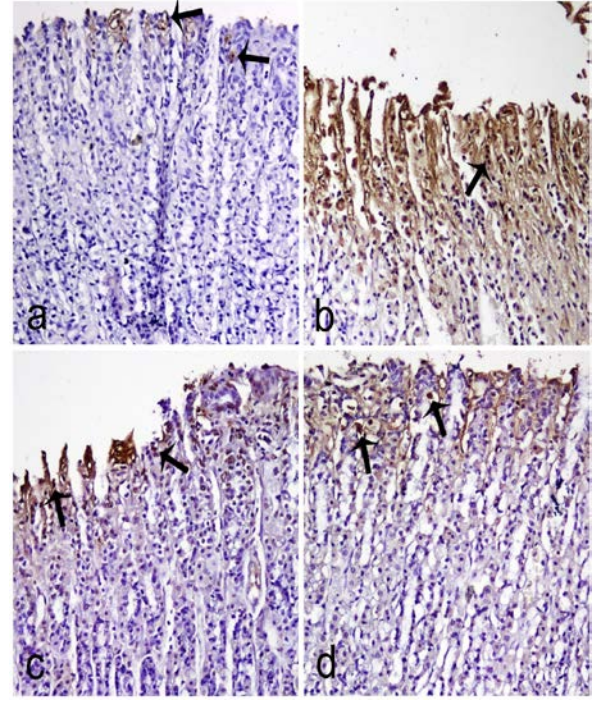
Şekil 3. Anti-PCNA boyama bulguları a; Kontrol, b; Etanol, c; Zeytinyağı+etanol, d; *H. perforatum* +etanol (Mayer's Hematoksilen zıt boyama, Büyütme; 200X)

Anti-iNOS Boyama Bulguları

Kontrol grubu sıçanların mide mukozasında iNOS aktivitesi çok zayıf izlenirken, Etanol grubunda hemen hemen mukozanın tamamına yayılan bir aktivite izlendi (Şekil 4-b). Zeytinyağı+etanol ve *H. perforatum* +etanol gruplarında ise H&E boyama bulgularıyla uyumlu olarak normal histolojik yapının daha hakim olduğu mukozada iNOS aktivitesinde belirgin bir azalma izlendi (Şekil 4c-d).



Şekil 4. Anti-iNOS boyama bulguları a; Kontrol, b; Etanol, c; Zeytinyağı+etanol, d; *H. perforatum*+etanol, Mayer's Hematoksilen zıt boyama, Büyütme; 200X, oklar; iNOS(+) boyanan hücreler)



Şekil 5. TUNEL boyama bulguları a; Kontrol, b; Etanol, c; Zeytinyağı+etanol, d; *H. perforatum*+etanol, (Mayer's Hematoksilen zıt boyama, Ok; TUNEL (+) hücre, Büyütme; 200X)

Kontrol grubu (1.5 ± 0.8) ile kıyaslandığında etanol grubunda (25.7 ± 3.4) iNOS aktivitesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$). Zeytinyağı+etanol (16 ± 2.4) ve *H. perforatum*+etanol grubunda (9.4 ± 1.7), Etanol grubuna (25.7 ± 3.4) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$).

TUNEL Boyama Bulguları

Birim alandaki (mm^2) TUNEL(+) hücre sayıları değerlendirildiğinde, Etanol grubunda Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.05$). Zeytinyağı+etanol ve *H. perforatum*+etanol gruplarında ise Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). (Kontrol; 1.4 ± 0.6 , Etanol; 59.1 ± 5.7 , Zeytinyağı+etanol; 37 ± 4.6 , *H. perforatum*+etanol; 17.7 ± 5.5). Gruplara ait boyama bulguları Şekil 5' te izlenmektedir.

ELISA Bulguları

Kontrol grubu ile kıyaslandığında, Etanol grubunda IL-6 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış göstermiştir ($p < 0.05$). Zeytinyağı+etanol grubunda IL-6 seviyesi, Etanol grubuna göre anlamlı bir azalma göstermiştir. ($p < 0.05$). *H. perforatum* grubu Etanol grubuna göre anlamlı bir azalma gösterirken ($p < 0.05$) Zeytinyağı+etanol grubuna kıyasla daha düşük IL-6 seviyesine sahip olmasına karşın aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p = 0.52$). (Kontrol; 90.36 ± 7.3 , Etanol; 142.98 ± 9.7 , Zeytinyağı+etanol; 109.98 ± 13.5 , *H. perforatum*+etanol; 104.51 ± 9.7)

Antiinflamatuvar IL-10 doku düzeyleri incelendiğinde Etanol grubunda, Kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$). Zeytinyağı+etanol grubu ile Etanol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0.09$). *H. perforatum* ve etanol grubu arasında istatistiksel olarak

anlamli bir farklılık gözlenmiştir ($p<0.001$). Zeytinyağı+etanol ve *H. perforatum*+etanol grupları arasında anlamli bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.89$, IL-10 doku seviyeleri (pg/ml):Kontrol;159.1±48.2, Etanol;86.76±14.8, Zeytinyağı + etanol;107.2±42.4 *H. Perforatum* + etanol;118.5±38.2).

Biyokimyasal Bulgular

Mide dokusu MDA seviyeleri incelendiğinde Etanol grubunda Kontrol grubuna kıyasla anlamli bir artış tespit edilmiştir ($p<0.001$). Zeytinyağı+etanol ve *H. perforatum*+etanol grubunda, Etanol grubuna kıyasla anlamli bir azalma gözlenmiştir ($p<0.05$). *H. perforatum* + etanol ve Zeytinyağı+etanol grupları arasında anlamli bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.89$). (Mide dokusu MDA seviyeleri: Kontrol; 0.04±0.2, Etanol; 0.17±0.0, Zeytinyağı + etanol ; 0.08±0.02, *H. Perforatum* + etanol; 0.07±0.1) Katalaz aktivitesinin gruptaki dağılımı incelendiğinde; Etanol grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamli bir azalma görülmüştür ($p<0.05$). Zeytinyağı+etanol ve *H. perforatum*+etanol grupları arasında anlamli bir farklılık olmamakla ($p=0.481$) birlikte her iki grupta da etanol grubuna kıyasla anlamli bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$, CAT seviyeleri: Kontrol 17.46±5.9, Etanol; 9.14±1.7, Zeytinyağı + etanol; 13.97±2.8, *H. Perforatum* + etanol; 16.48±3.4).

SOD aktivitesi yönünden gruplar incelendiğinde; Etanol grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamli derecede bir azalma izlenmiştir ($p<0.05$). Zeytinyağı uygulaması SOD enzim aktivitesini artırsa da, Etanol grubuna kıyasla bu artış anlamli bulunmamıştır ($p=0.481$). *H. Perforatum* + etanol grubunda SOD aktivitesi Etanol grubuna kıyasla anlamli derece artış göstermiştir ($p<0.05$, SOD seviyeleri: Kontrol 0.28±0.009, Etanol; 0.15±0.008, Zeytinyağı +

etanol; 0.18±0.06, *H. Perforatum* + etanol; 0.23±0.02)

TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada etanol uyarımlı akut gastrik ülser modelinde, zeytinyağı ve Türk geleneksel halk tıbbında yoğun olarak ve farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan kantaron yağının koruyucu etkileri farklı yöntemlerle belirlendi. Geleneksel yöntemlerle üretilen Kantaron yağı, zeytinyağı içerisine atılan *H. perforatum* çiçeklerinin dört hafta boyunca güneş gören bir yerde cam kavanozlar içerisinde bekletilmesiyle elde edilmektedir¹⁸. Bu karışım belirtilen süre sonunda süzülerek kullanılmaktadır. Kantaron yağının bilinen faydalı etkilerinde içinde bulunduğu zeytinyağının da rolü olması muhtemeldir. Bu sebeple, bu çalışmada oluşturulan IV. grupta sadece zeytinyağı kullanılmış ve zeytinyağının olası mide koruyucu etkisi de yorumlanmıştır. Bu çalışmada mide ülseri oluşumunda absölu etanol (>%99,5) kullanılmıştır. Peptik ülser ve anti-ülser aktivitesi konulu çalışmalar incelendiğinde etanol, aspirin, indomethacin gibi ajanların kullanıldığı görülmektedir^{5, 19, 20}. Deney protokolü sonunda sakrifiye edilen sıçanların mide dokularının makroskopik inceleme sonuçları değerlendirildiğinde; Etanol grubunda farklı araştırmacıların bulgularıyla benzer olarak gastrik ülser indeksinde belirgin bir artış olduğu gözlemlendi^{21, 22}. Zeytinyağı+etanol ve *H. perforatum*+etanol gruplarında ülser indeksinin Etanol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamli derecede düşük olduğu belirlendi ($p<0.05$). Bu çalışmayla uyumlu olarak, Odabaşoğlu ve ark. zeytinyağının indomethacin uyarımlı gastrik ülser modelinde gastrik ülser indeksini düşürdüğü göstermişlerdir²³. *H. perforatum*'un daha önce gastrik ülser üzerinde tedavi

etkinliklerinin incelendiği iki deneysel çalışmada çalışmamızla benzer şekilde ülser indeksinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir^{18,20}.

Yapılan histopatolojik incelemelerde etanol grubu sıçanların mide mukozasında mukozal erozyon, kanama, vasküler konjesyonlar ile hem mukoza hem de submukozada ödem oluşumu izlenmiştir. Etanol ile indüklenen farklı çalışmalar incelendiğinde benzer bulgulara ulaşıldığı görülmektedir^{5,8}. Zeytinyağı ve *H. perforatum* uygulamasının, belirlenen bu histopatolojik değişiklikleri azalttığı çalışmamızda belirtilmiştir. Zeytinyağı ve *H. Perforatum*'un deneysel ülser modellerinde kullanıldığı diğer çalışmalarda histopatolojik bulguların yer almadığı görülmüştür^{20,24,25}.

Çalışmamızda mide dokusu PCNA ve İNOS antikorları ile indirek immünohistokimyasal metotla işaretlenmiştir. Etanol grubu mide mukozasında PCNA(+) hücre sayısı anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$). Bu bulgularla uyumlu olarak literatürde gastrik ülser modeli oluşturulan çalışmalarda ülserli mide mukozalarındaki PNCA aktivasyonunda düşüş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{24,26,27}. Bu deneysel çalışmalarda, bizim çalışmamızda uyumlu olarak, gastrik mukoza hasarını engelleyen ajanlar PCNA aktivitesini yükseltmiştir.

Sunulan bu çalışmada, anti-iNOS immünreaktivite sonuçları incelendiğinde etanol grubunda yüksek (25.7 ± 3.4) bulunan oran, Zeytinyağı (16.0 ± 2.4) ve *H. perforatum* (9.4 ± 1.7) grubunda istatistiksel olarak azalmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızla benzer olarak Odabaşoğlu ve ark.'ları indometasin ile oluşturulan gastrik ülser modelinde İNOS aktivitesinin yükseldiğini göstermişlerdir²⁸. Gastrik ülser patogenezinde mukozaya nötrofil

infiltrasyonu kritik bir prostestir ve İNOS aktivitesi çeşitli gastrik mukozal hasarlarda bir belirteç olarak kullanılmaktadır^{2,26}. Bu açıdan zeytinyağı ve *H. perforatum*'un İNOS sentezini baskılayarak mukozaya nötrofil infiltrasyonunu azaltmak yoluyla mukozal yapının korunmasına imkan sağladığı söylenebilir.

İnterlökinler mukozal bariyerin düzenlenmesinde hayati öneme sahip sitokinlerdir⁵. Gastrik ülserde mukozal pro-inflamatuar IL-6 seviyesi artarken, anti-inflamatuar IL-10 seviyesinde düşüş meydana gelir²⁹. Çalışmamızda ELISA yöntemiyle mide dokusunda seviyesi belirlenen IL-6 seviyesi literatürle uyumlu olarak etanol grubunda artış gösterirken, Zeytinyağı ve *H. perforatum* grubunda istatistiksel olarak anlamlı derece bir azalma göstermiştir ($p<0.05$). Mukozal bariyerin devamlılığı için anti ve pro-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin korunması elzemdir²⁹. Zeytinyağı ve *H. perforatum*'un proinflamatuar IL-6 seviyesini azaltırken, anti-inflamatuar IL-10 seviyesini artırarak ülser oluşumunu azalttığı söylenebilir.

Etanol uyarımlı gastrik mukozal hasarın artmış ROS seviyesi ile yakın ilişkili olduğu ve artan ROS' un temel kaynağının aktive nötrofiller olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁵. Artan ROS seviyesini baskılayabilmek amacıyla organizmada SOD, GSH, GSH-Px gibi enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemlerine sahiptir^{5,30}. Etanol uygulaması gastrik mukozada lipit peroksidasyonunu artırırken, CAT, GSH ve mukozadaki diğer koruyucu faktörleri azaltır³¹. Literatür ile uyumlu olarak etanol grubunda SOD ve CAT seviyesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$). MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunun son ürünüdür ve gastrik mukozada lipit peroksidasyonunun

göstergesi olarak sıkça kullanılmaktadır^{32,33}, Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sadece etanol uygulanan grupta MDA seviyesi anlamlı derecede artmıştır (p<0.05). Zeytinyağı+etanol ve *H. perforatum*+etanol gruplarında MDA seviyesindeki azalma diğer bulgularla birlikte lipid peroksidasyonunun azaldığını göstermektedir (p<0.05).

Elde edilen bu verilen *H. perforatum* ve Zeytinyağı ön tedavisinin etanol uyarımlı ülser modelinde proinflatuar sitokin IL-6' nın baskılanması ve antiinflatuar IL-10' un sentezlenmesinde artış sağlaması ve oksidatif stresi azaltmak yoluyla mukozal lezyonların azalmasını sağladığını göstermektedir. Bu ajanlar Gastrik ülserde mukozal hasarın hafifletilmesinde kullanılabilir. Gastrik ülser patogenezi ve bu ajanların tedavi etkinlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜRLER

Finansal desteğinden dolayı Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimine teşekkür ederiz (NKUBAP.23.DS.16.055).

Bu çalışma "3rd International Conference on Engineering and Natural Sciences (ICENS 2017)" de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

- Aihara T, Nakamura E, Amagase K, Tomita K, Fujishita T, Furutani K, et al. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacology and Therapeutics*. 2003;98(1):109-27.
- Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *Archives of surgery*. 2005;140(2):201-8.
- Ham M, Kaunitz JD. Gastrointestinal defense. *Current opinion in gastroenterology*. 2007;23(6):607-16.
- Franke A, Teyssen S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Digestive Diseases*. 2006;23(3-4):204-13.
- Liu Y, Tian X, Gou L, Fu X, Li S, Lan N, et al. Protective effect of l-citrulline against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2012;34(2):280-7.
- Öztürk Y, Aydın S, Başer K, Kirimer N, Kurtar, Öztürk N. Hepatoprotective activity of *Hypericum perforatum* L. alcoholic extract in rodents. *Phytotherapy Research*. 1992;6(1):44-6.
- Bayramoglu G, Bayramoglu A, Engur S, Senturk H, Ozturk N, Colak S. The hepatoprotective effects of *Hypericum perforatum* L. on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Cytotechnology*. 2014;66(3):443-8.
- Kıyan S, Uyanıkgil Y, Altuncu YA, Çavuşoğlu T, Uyanıkgil EÖÇ, Karabey F. Investigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2015;21(5):323-36.
- Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 4: CD000448
- Ševčovičová A, Šemeláková M, Pišiková J, Loderer D, Imreová P, Gálová E, et al. DNA-protective activities of hyperforin and aristoforin. *Toxicology in Vitro*. 2015;29(3):631-7.
- Castro FC, Magre A, Cherpinski R, Zelante PM, Neves LM, Esquisatto MA, et al. Effects of microcurrent application alone or in combination with topical *Hypericum perforatum* L. and *Arnica montana* L. on surgically induced wound healing in Wistar rats. *Homeopathy*. 2012;101(3):147-53.
- Ocak T, Duran A, Özyalvaçlı G, Ocak Z, Terzi EH, Tosun M, et al. Protective effects of montelukast and *Hypericum perforatum* against intestinal ischemia-reperfusion injury in hamsters. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2014;44(3):381-6.
- Özbakiş-Dengiz G, Hekimoğlu A, Kandemir N, Kurcer Z. Effects of statins in an indomethacin-induced gastric injury model in rats. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2012;23(5):456-62.
- Kara S, Gencer B, Karaca T, Tufan HA, Arıkan S, Ersan I, et al. Protective effect of hesperetin and naringenin against apoptosis in ischemia/reperfusion-induced retinal injury in rats. *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
- Draper H, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. *Methods in enzymology* 1990;186:421-31.
- Durak I, Yurtarslan Z, Canbolat O, Akyol Ö. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue

- tetrazolium (NBT) reduction. *Clinica Chimica Acta*. 1993;214(1):103-4.
17. Aebi, H. Catalase. In: Bergmeyer, H.U., Ed., *Methods of Enzymatic Analysis* Verlag Chemie/Academic Press Inc., Weinheim/NewYork,1974; 673-680.
 18. Yesilada E, Gurbuz I. Evaluation of the antiulcerogenic effect of the flowering herbs of *Hypericum perforatum* L. *Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 1998;15(2):77-84.
 19. Holzer P, Pabst M, Lippe IT. Intra-gastric capsaicin protects against aspirin-induced lesion formation and bleeding in the rat gastric mucosa. *Gastroenterology*. 1989;96(6):1425-33.
 20. Turan MI, Bilen H, Demiryilmaz I, Ozgeris FB, Baykal H, Turkoglu M, et al. Effects of *Hypericum perforatum* and *Hippophae rhamnoides* extracts on indomethacin-induced gastric oxidative stress in rats. *Biomedical Research*. 2013;24(3).
 21. El-Maraghy SA, Rizk SM, Shahin NN. Gastroprotective effect of crocin in ethanol-induced gastric injury in rats. *Chemico-biological interactions*. 2015;229:26-35.
 22. Velázquez-Moyado JA, Martínez-González A, Linares E, Bye R, Mata R, Navarrete A. Gastroprotective effect of diligustilide isolated from roots of *Ligusticum porteri* Coulter & Rose (Apiaceae) on ethanol-induced lesions in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2015;174:403-9.
 23. Odabasoglu F, Halici Z, Cakir A, Halici M, Aygun H, Suleyman H, et al. Beneficial effects of vegetable oils (corn, olive and sunflower oils) and α -tocopherol on anti-inflammatory and gastrointestinal profiles of indomethacin in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2008;591(1):300-6.
 24. Arsić I, Žugić A, Antić DR, Zdunić G, Dekanski D, Marković G, et al. *Hypericum Perforatum* L. Hypericaceae/Guttiferae Sunflower, Olive and Palm Oil Extracts Attenuate Cold Restraint Stress-Induced Gastric Lesions. *Molecules*. 2010;15(10):6688-98.
 25. Zdunić G, Gođevac D, Milenković M, Vučićević D, Šavikin K, Menković N, et al. Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an anti-inflammatory and gastroprotective activity in rats. *Phytotherapy Research*. 2009;23(11):1559-64.
 26. Odabasoglu F, Cakir A, Suleyman H, Aslan A, Bayir Y, Halici M, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2006;103(1):59-65.
 27. Yi S-X, Peng Y, Chang X-R, Peng N, Yan J, Lin Y-P. Effect of pre-moxibustion on apoptosis and proliferation of gastric mucosa cells. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(15):2174.
 28. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *Translational Research*. 1967;70(1):158-69.
 29. Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annual review of medicine*. 2000;51(1):289-98.
 30. Rtibi K, Jabri MA, Selmi S, Souli A, Sebai H, El-Benna J, et al. Gastroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) against ethanol-induced oxidative stress in rat. *BMC complementary and alternative medicine*. 2015;15(1):292.
 31. Rozza AL, de Mello Moraes T, Kushima H, Tanimoto A, Marques MOM, Bauab TM, et al. Gastroprotective mechanisms of Citrus lemon (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β -pinene: involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E 2. *Chemico-biological interactions*. 2011;189(1):82-9.
 32. Hui S, Fangyu W. Protective effects of bilobalide against ethanol-induced gastric ulcer in vivo/vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;85:592-600.
 33. Ma L, Liu J. The protective activity of *Conyza blinii* saponin against acute gastric ulcer induced by ethanol. *Journal of ethnopharmacology*. 2014;158:358-63.



TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SERUM RESİSTİN DÜZEYLERİ İLE OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM RESISTIN LEVELS WITH OBESITY AND INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS

Ebru Yorulmaz Ertuğ¹, Mürvet Algemi²

¹ Çerkezköy Devlet Hastanesi Biyokimya Bölümü
² Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü

Öz

Amaç: Tip 2 diyabetes mellitus (DM) hedef dokunun insüline dirençli olması ile karakterize olup obezite ile yakın ilişkilidir. Resistin yağ dokusundan türeyen bir hormon olup Tip 2 DM, obezite, insülin direnci ve inflamasyonla ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmamızın amacı Tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı olan (BGT) ve normal glukoz toleransı (NGT) olan gruplar arasındaki serum resistin seviyelerini karşılaştırmak ve bu seviyelerin obezite ve insülin direnciyle ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışma gruplarımız toplam 72 kişiden oluşmaktadır. Serum resistin konsantrasyonlarını NGT(n=25), BGT(n=23) ve Tip 2 DM'li grupların(n=24) glukoz, insülin, HbA1c, BMI, HOMA ve bel/kalça oranı ile karşılaştırdık. Daha sonra 72 vaka beden kütle indeksine(BMI) ve HOMA-IR skoruna göre alt gruplara bölündü; obez olmayan BMI<25 kg²(43 vaka), obez BMI>25kg²(29 vaka), HOMA-IR(+)(23 vaka) ve HOMA-IR(-)(49 vaka). Açlık serum resistin seviyesi ELISA yöntemi ile ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR formülüne göre hesaplandı.

Bulgular: NGT, BGT ve Tip 2 DM grupları arasında serum resistin seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Obez olmayan gruba göre obez grupta daha yüksek serum resistin seviyeleri görüldü (p<0,01). HOMA skoru NGT grubuna göre BGT ve Tip 2 DM gruplarında daha yüksek bulundu (p<0,01). HOMA-IR(-) grup ve HOMA-IR(+) grupları arasında resistin seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi(p>0,05). NGT grubunda resistin ile bel/kalça oranı arasında, BGT grubunda serum resistini ile açlık kan glukozu, sistolik kan basıncı, yaş arasında negatif korelasyon bulundu. (Sırasıyla; r=-0,45,p<0,05; r=-0,59,p<0,05; r=-0,53,p<0,01; r=0,46; r=0,45, p<0,05).

Sonuç: Resistinin glukoz metabolizmasını etkileyebileceğini, obezite ile ilişkili olabileceğini ancak insülin direnci ve diyabeti dolaylı yollardan etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, HOMA, obezite, resistin

Abstract

Aim: Type 2 diabetes mellitus (DM) characterized by target-tissue resistance to insulin and it is strongly linked to obesity. The adipocytes derived hormone resistin is involved in tip 2 DM, obesity, insulin resistance and inflammation. The aim of this study is to compare serum resistin levels between in normal glucose tolerance group (NGT), impaired glucose tolerance group (BGT) and Type 2 DM group and investigate correlations with obesity and insulin resistance.

Material and Methods: Firstly, we compared serum concentrations of resistin with glucose,insülin,HbA1C, BMI,HOMA and waist-to-hip ratio in subject with NGT(n=25), BGT(n=23) and type 2 DM(n=24).Later, according to the body mass index(BMI) and homeostasis model assesment of insulin resistance(HOMA-IR) score 72 cases were divided into subgroups; nonobese with BMI<25 kg²(43 cases), the obese with BMI>25kg²(29 cases), HOMA-IR(+)(23 cases) and HOMA-IR(-)(49 cases). Fasting serum resistin level was measured by ELISA. Insulin resistance was measured by the(HOMA-IR) formula.

Results: There was no statistical difference in resistin levels between NGT, BGT and Type 2 DM groups(p>0,05). Compared with non obese group, obese group showed higher serum resistin levels(p<0,01). HOMA score was found significantly higher in the BGT and Type 2 DM groups than NGT group(p<0,01). Between HOMA-IR(-) group and HOMA-IR(+) group no significant difference was observed between in the levels of resistin(p>0,05). A significant negative correlation observed between resistin and blood glucose waist-to-hip ratio (r=0,45,p<0,05) in NGT group, between resistin and fasting blood glucose, systolic blood pressure, age in BGT group (respectively;r=-0,45,p<05;r=-0,59,p<05;r=-0,53,p<0,01;r=0,46;r=0,45,p<0,05).

Conclusion: We concluded that resistin may effect glucose metabolism, linked with obesity but indirectly effect insülin resistance and diabetes.

Key Words: Diabetes Mellitus, HOMA, obesity, resistin

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Dr. Ebru YORULMAZ ERTUĞ
Çerkezköy Devlet Hastanesi Biyokimya LaboratuvarıTekirdağ,
Türkiye,
E-posta: ebruertug@yahoo.com,
Tel: 905323354982

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 15.10.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 27.11.2017

Namık Kemal Tıp Dergisi 2017; 5(3): 109 - 117

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM); insülin salgısı, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluktan kaynaklanan, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması dengesizliğinin eşlik ettiği, kronik hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır¹. Tip 2 diyabet, diyabetes mellitus vakalarının yaklaşık % 80-90'nını oluşturur. Tip 2 diyabetin tüm bulgularıyla oluşması iki major defektin; insülin direnci ve β hücre fonksiyonu bozukluğunun birlikte gelişmesiyle gerçekleşir².

İnsülin direnci sıklıkla artmış yağ doku kitlesi ile yakın ilişkilidir. İntra abdominal obezite tip 2 diyabetle yakın ilişkilidir³. Tip 2 diyabetlilerin % 85' i obezdir. Beden kütle indeksi (BMI) 35 kg/m² üzerinde olan kişilerde diyabet görülme riski 80 kat artmıştır. Obezite, insülin direncine neden olarak tip 2 diyabet oluşumunu kolaylaştırmakta aynı zamanda diyabet tedavisini ve kan şekeri kontrolünü de zorlaştırmaktadır. Obezitenin kendisinin mi tek başına glukoz intoleransına yol açtığı yoksa başka bir faktörün mü hem obeziteye hem de diyabete neden olduğu ise kesin değildir. Ancak günümüzde daha çok kabul edilen görüş, obezitenin tip 2 diyabette mevcut olan insülin direncini (IR) ağırlaştırdığıdır⁴. IR, iskelet kası ve yağ dokusunun insülin aracılı glukoz alımını bozar, insülin ihtiyacını artırır. Hepatik glukozun baskılanması yetersiz kalır. Artmış insülin seviyeleri insülin ihtiyacını tam olarak karşılayamadığında hiperglisemi gelişir⁵.

Resistin, adipokin ailesinden olan 108 aminoasitten oluşan 12.5 kDa ağırlığında sisteinden zengin bir polipeptittir. Dişi gonadal yağ dokusunda en yüksek seviyelerde olmak üzere başlıca beyaz yağ dokusundan sekrete edilir⁶.

Resistin adipositlerde ve iskelet kasında GLUT-4'ten bağımsız olarak insüline bağlı glukoz alımını inhibe ettiği, hepatik glukoz üretimi üzerine insülinin etkisini bozduğu ve hepatositlerin glukoz alımını baskıladığı rapor edilmiştir^{7,8}. Bunlara dayanarak resistinin obezite ve insülin direnci ile ilişki olabileceği ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada yeni tip 2 diyabet tanısı almış hastaların serum resistin seviyeleri ile bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan ve sağlıklı bireylerdeki serum resistin seviyeleri arasında farklılık olup olmadığını, bu seviyeler ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmaya Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına çeşitli kliniklerden Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) istemi ile yönlendirilen 72 hasta dahil edildi. Önceden tip 2 DM tanısı alanlar, tanı konmuş endokrinopatisi olanlar, metabolik parametreleri etkileyebilecek hipertiroidizmi, hipotiroidizmi olanlar, renal veya hepatik yetmezliği olanlar, kalp yetmezliği olanlar, kronik enfeksiyonu, pankreas bozuklukları olanlar, insülin salgılanmasını ve duyarlılığını etkileyebilecek ilaç kullananlar, 40 yaş altı ve 60 yaş üstü kişiler çalışma grubu dışı bırakılmıştır.

ADA tanı kriterlerine göre açlık ve 2.saat glukoz değerlerine bakılarak önce aşağıdaki gibi 3 grup oluşturuldu¹ : Grup 1: Normal glukoz toleransı olanlar (KONTROL) (<100mg/dl)(n=24); Grup 2: Bozulmuş glukoz toleransı olanlar (BGT) (140-199 mg/dl) (n=25); Grup 3: Tip 2 DM olanlar (≥ 200 mg/dl)

(n=23). Kontrol grubu açlık kan glukozu (AKG) değerleri 100 mg/dl altında olup başka bir hastalığı olmayan kişilerden oluşturuldu. Daha sonra resistin- obezite ilişkisini incelemek için çalışma grubumuz obez (BMI \geq 25 kg/m²) (n = 29) ve obez olmayan (BMI < 25 kg/m²) (n = 43) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubumuz ayrıca resistin- HOMA ilişkisini incelemek için HOMA-IR (+) (n = 23) ve HOMA-IR (-) (n = 49) olmak üzere 2 ayrı grupta ele alındı.

WHO tarafından önerilen bel çevresi ölçüm noktaları kullanılarak bel çevresi ve kalça ölçümü yapıldı. BMI kg/boy (m²) cinsinden hesaplandı.

Glisemik kontrolü değerlendirmek için serum açlık ve tokluk glukozu, HbA1c düzeyleri, pankreatik β hücre fonksiyonunun değerlendirilmesi için serum açlık ve 2. saat insülin düzeyi çalışıldı.

İnsülin direnci, açlık insülini ve açlık glukoz seviyelerinden Matthews ve arkadaşları tarafından ileri sürülen HOMA-IR formülüne dayanarak aşağıdaki biçimde hesaplandı:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glukozu (mg / dl)} \times \text{Açlık insülin (uIU / ml)}] / 405$$

Kan Örnekleri

Hastalar OGTT'den en az 3 gün önce günde en az 150 g karbonhidrat içeren beslenme programına alındı. Testin yapılacağı gün en az 8 saatlik gece açlığı olmasına dikkat edildi.

Açlık kan örnekleri venöz yolla alındıktan sonra hastalara 5 dakika içinde 300 mL suda çözünmüş 75 g glukoz çözeltisi iştirildi. İkinci kan örneği 2 saat sonra alındı.

Kan örnekleri oda sıcaklığında yarım saat bekletildikten sonra 1500xg ve 4°C'de 10

dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinde glukoz ve insülin ölçümleri hemen yapıldı. Aynı gün çalışılmayan resistin için serum örnekleri analiz gününe kadar -40°C'de porsiyonlar halinde saklandı.

Ölçümler

Serum resistin düzeyleri, ELISA yöntemi ile ticari kit (BioVendor) kullanılarak tespit edildi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Serum glukoz düzeyleri, GOD-PAP enzimatik kolorimetrik test ile Roche marka ticari kit kullanılarak Roche/Hitachi MODULAR P otoanalizöründe çalışıldı. Sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi. HbA1C ölçümü tam kanda HPLC (yüksek performanslı likid kromatografisi) yöntemi ile BIO-RAD Variant II cihazında çalışıldı. Sonuçlar hemoglobin %'si olarak ifade edildi.

Serum insülin düzeyleri, sandviç prensibine dayanan ELISA (Enzyme-liked immunosorbent assay) yöntemi ile Roche marka ticari kit kullanılarak Roche/Hitachi MODULAR P oto analizöründe çalışıldı. Sonuçlar μ U/l olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yansıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi; iki gruba göre değerlendirmelerde student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve

farklılığa neden olan grubun tespitinde ve iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. BKI ve HOMA düzeylerine göre ilişkileri değerlendirmede ise normal dağılım gösteren parametreler Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Sonuçlar

Resistinin glukoz metabolizması üzerine olan etkisini incelemek için Kontrol (n = 25), BGT (n = 23) ve yeni tanı almış Tip 2 DM (n = 24) olmak üzere üç grup oluşturuldu. Daha sonra resistin-obezite ilişkisini incelemek için çalışma grubumuz obez (BMI ≥ 25 kg/m²) (n = 29) ve obez olmayan (BMI < 25 kg/m²) (n = 43) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubumuz ayrıca resistin- HOMA ilişkisini incelemek için HOMA-IR(+) (n = 23) ve HOMA-IR(-) (n = 49) olmak üzere 2 ayrı grupta ele alındı. Çalışma grubumuza ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların demografik özellikleri

Değişken	Kontrol (n = 24)	BGT (n = 25)	Tip 2 DM (n = 23)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Cinsiyet (K / E)	13/11	10/15	14/9
Yaş (yıl)	50,75 \pm 5,14	52,56 \pm 4,36	52,26 \pm 4,23
BMI (kg/m ²)	28,83 \pm 4,75	29,88 \pm 4,00	30,10 \pm 4,86
Bel/Kalça Oranı	0,89 \pm 0,84	0,92 \pm 0,83	0,88 \pm 0,06
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	125,65 \pm 13,76	127,20 \pm 14,36	126,96 \pm 14,28
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	85,87 \pm 10,51	81,28 \pm 11,24	84,35 \pm 12,36

$\bar{X} \pm SD$: Aritmetik ortalama \pm standart sapma

Kontrol: Normal glukoz toleransı

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

Tip 2 DM: Tip 2 diabetes mellitus

Grupların demografik özelliklerinden yaş, cinsiyet, BMI, bel/kalça oranı, sistolik kan

basıncı, diastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$).

Kontrol, BGT ve Tip 2 DM gruplarına ait laboratuvar bulguları Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2: Kontrol, BGT ve Tip 2 DM gruplarında laboratuvar bulguları

	Kontrol (n=24)	BGT (n = 25)	Tip 2 DM (n = 23)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
AKG (mg/dl)	89,04 \pm 8,94	104,48 \pm 6,56 ^b	113,30 \pm 10,02 ^{b,c}
HbA1c (%)	5,55 \pm 0,27	6,23 \pm 0,52 ^a	6,41 \pm 0,44 ^a
İnsülin (açlık) (μ U/ml)	9,56 \pm 4,92	15,47 \pm 7,29 ^b	14,92 \pm 13,51
İnsülin (2. saat) (μ U/ml)	33,39 \pm 24,50	83,38 \pm 55,56 ^b	92,62 \pm 73,46 ^b
HOMA	2,1 \pm 1,16	3,99 \pm 1,8 ^b	4,1 \pm 3,70 ^b
Resistin (ng/ml)	31,8 \pm 0,07	35,7 \pm 0,12	32,83 \pm 0,12

$\bar{X} \pm SD$: Aritmetik ortalama \pm standart sapma

Kontrol: Normal glukoz toleransı

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

Tip 2 DM: Tip 2 diabetes mellitus

$p < 0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı

a: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,001$)

b: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,05$)

c: BGT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,05$)

Gruplar laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiğinde:

BGT ve Tip 2 DM grubunun serum glukoz düzeyleri kontrol grubunun serum glukoz düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Tip 2 DM grubun serum glukoz düzeyleri BGT grubunun serum glukoz düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

BGT grubunun ve Tip 2 DM grubunun HbA1c düzeyleri kontrol grubunun HbA1c düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

BGT grubunun serum açlık insülin düzeyleri kontrol grubunun açlık insülin düzeyleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

BGT ve Tip 2 DM grubunun serum 2. saat insülin düzeyleri kontrol grubunun insülin düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

BGT ve Tip 2 DM grubunun HOMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Serum resistin düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılmasında ve BGT ve Tip 2 DM gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Obez ve obez olmayan gruplarımıza ait serum resistin düzeyleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Obez ve obez olmayan gruplarımız serum resistin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında serum resistin düzeyleri obez olanlarda obez olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Tablo 3: Obez ve obez olmayan gruplarda resistin düzeylerinin değişimi

	Obez olmayan (n = 43) $\bar{X} \pm SD$	Obez (n = 29) $\bar{X} \pm SD$
Resistin (ng/ ml)	30,5± 0,10	37,8 ± 0,11 ^a

$\bar{X} \pm SD$: Aritmetik ortalama \pm standart sapma

a: Obez olmayan grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,01$)

HOMA-IR (+) ve HOMA-IR (-) gruplar serum resistin düzeyleri açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Gruplar arası korelasyon analizinde kontrol grubunda serum resistin seviyesi ile bel/kalça oranı arasında negatif yönde korelasyon ($r = -0,45$, $p < 0,05$), BGT grubunda serum resistin seviyesiyle AKG, SKB ve yaş arasında negatif yönde korelasyon saptandı (sırası ile $r = -$

0.59, $p < 0,01$; $r = -0,53$, $p < 0,01$; $r = -0,45$, $p < 0,05$).

Tip 2 DM grubunda serum resistini ile çalışılan parametreler arasında bir korelasyon bulunamadı. Yine çalışma gruplarının tümünde serum resistin düzeyleri ile cinsiyet, BMI, HOMA, HbA1C, açlık ve 2. saat insülini arasında bir korelasyon bulunamadı.

TARTIŞMA

Yağ dokusu metabolik durum değişikliklerine ya da spesifik ekstrasellüler uyarılara cevap olarak kan dolaşımına adipokin denen çeşitli aktif polipeptidler salgılamaktadır. Resistin bu adipokinlerden biri olup hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar santral obezite, diyabet, insülin direnci, ateroskleroz ve inflamasyonla ilişkili olduğuna işaret etmektedir^{9,10}. Biz çalışmamızda kontrol, BGT ve Tip 2 DM grupları arasında serum resistin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Bu sonucumuz Coello ve arkadaşlarının, Sentinelli ve arkadaşlarının resistin ile obezite ve diyabet arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışma sonuçları ile uyumludur^{11,12}.

Bunun aksine Daghri ve arkadaşlarının tip 2 diyabetik ve koroner arter hastalığı olan Suudilerde serum resistininin CRP ve LDL kolesterol ile ilişkisini araştırdığı çalışmalarında, tip 2 diyabetiklerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek serum resistin seviyeleri rapor edilmiştir¹³. Çeşitli araştırmacılar da benzer şekilde tip 2 diyabetiklerde serum resistin seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır¹⁴⁻¹⁶.

Çalışmalar arasındaki serum resistin düzeyi değişikliklerinin Yoshimura ve ark, Leon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ileri sürdükleri diyetel alışkanlıklar gibi çevresel faktörlerden ve resistinin gen

ekspresyonundaki genetik farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz^{17,18}. Yine aynı şekilde, Megzagni ve ark. yapmış oldukları çalışmada resistin için etnik spesifik gen ekspresyonunu ileri sürmüşlerdir¹⁹.

Çalışmamızda serum resistin düzeyini obez grupta obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Bulgularımız ile uyumlu olarak insanlar üzerindeki çeşitli çalışmalarda obez kişilerde zayıf kişilere göre daha yüksek serum resistin seviyeleri bulunmuştur²⁰⁻²². Savage ve ark. , Azuma ve ark. ,Yannakoulia ve ark. obez ya da BMI'i yüksek kişiler üzerinde yaptıkları çalışmalarda obezlerde, obez olmayanlara göre daha yüksek serum resistin ve yağ dokusu resistin ekspresyon seviyeleri tespit etmişlerdir²³⁻²⁵.

Bel/kalça oranı, abdominal obezite ile gluteal-femoral obezite arasında ayırım yapmak için kullanılır. Coello ve ark. resistin insülin direnci ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında resistin ile bel/kalça oranı arasında negatif korelasyon bulmuşlardır¹¹. Biz de bununla uyumlu olarak yalnızca kontrol grubunda benzer ilişkiyi tespit ettik. Resistin ekspresyonunun insanda başlıca monosit ve makrofajlarda olmasından dolayı serum resistin seviyeleri abdominal obezitenin parametreleri ile lineer ilişkili değildir. Bu insanlardaki bazı çelişkili sonuçları açıklayabilir.

Çeşitli araştırmacılar serum resistin seviyeleriyle BMI arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır^{26,27}. Biz de yaptığımız çalışmada Savage ve arkadaşlarının, Osawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarla uyumlu olarak serum resistini ile obezite arasında pozitif korelasyon bulduk; fakat BMI ile bir korelasyon bulamadık^{23,28}. İnsanda resistinin ana kaynağı yağ dokusu değil

makrofaj ve monositlerdir. Bu nedenle adipozite ve serum resistini korelasyon göstermeyebilir. Serumdaki resistin yüksekliği obeziteden bağımsız olarak inflamasyon ya da inflamasyon ile ilgili bir hastalıktan kaynaklanabilir. Obezitede makrofajların ve sistemik insülin direncine neden olan IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin yağ dokusuna infiltrasyonu bildirilmiştir⁶. Bu infiltre olan makrofajlardan salgılanan resistin insanda serum resistini ile obezite arasındaki ilişkiyi etkileyebilir.

İnsülin direnci diyabet için esas patojenik faktör olup hedef organın insüline dirençli olması ile karakterizedir. Çeşitli araştırmacılar in vivo ve in vitro olarak yaptıkları çalışmalarda resistin seviyeleri ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir^{29,30}.

Silha ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada obez ve obez olmayan hastalarda plazma resistin, adiponektin ve leptin düzeyleri ile insülin direnci arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmış, çalışma sonucunda adiponektin düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmazken resistin ve leptin düzeyleri ile insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur³¹.

Tokuyama ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada adipokinler ve metabolik parametrelerin korelasyonunu araştırmış ve resistin ile açlık plazma insülini ve HOMA arasında güçlü pozitif korelasyon bulmuşlardır³². Hui-Ling ve ark. yaptıkları bir çalışmada tip 2 diyabetlerdeki insülin direncinde resistinin rolünü araştırmışlardır. Çalışma sonucunda resistin ile BMI ve açlık glukozu arasında pozitif korelasyon saptamışlar ancak resistin ile açlık insülini arasında korelasyon saptayamamışlardır³³.

Zıt olarak Degawa-Yamauchi ve ark. insanlarda yaptıkları çalışmada resistinin insülin direncine önemli bir katkısının olmadığını göstermişlerdir²⁰. Benzer şekilde Kafkaslarda yapılmış bir çalışmada da serum resistin seviyeleri ile insülin direnci arasında bir korelasyon bulunamamıştır³⁴.

Janke ve ark. yaptıkları çalışmada insan adipositlerinde resistin gen ekspresyonunun insülin direnci ile ilişkili olmadığını, Lee ve ark. ise insanda dolaşımdaki resistin seviyelerinin insülin direnci ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir^{35,36}. Janowska ve ark. bozulmuş ve normal glukoz toleransı olan kadınlarda serum resistin konsantrasyonu ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmalarında serum resistin düzeyleri ile BMI, HOMA, AKG, açlık insülin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır. BGT'li obez bireylerde serum resistin düzeyi ile vücut yağ oranı ve IL-6 arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır³⁷.

Savage ve ark. ileri derecede insülin direnci görülen kişilerin yağ hücrelerinde resistin mRNA'sını tespit edememişlerdir²³. Nagaev ve ark. insan yağ ve kas hücrelerinde resistin ekspresyonu ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmış normal, insülin dirençli ya da tip 2 diyabetliler arasında serum resistini açısından fark bulamamışlardır²⁷.

Çalışmamızda yalnızca BGT grubunda resistin ile AKG arasında negatif yönlü korelasyon saptadık. Resistin ile açlık insülini ve HOMA arasında bugüne kadar bildirilen çoğu çalışmanın aksine bir korelasyon saptayamadık. Daha geniş populasyon çalışmaları ile sonuçların desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Osawa ve ark. çalışmalarında serum resistini ile SKB arasında pozitif, Coello ve ark. ise negatif korelasyon bulmuşlardır^{11,38}. Biz de BGT grubunda Coello ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde serum resistini ile SKB arasında negatif korelasyon bulduk. Resistin ile kan basıncı ilişkisi çok fazla irdelenmemiştir. Bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Yapılan çalışmaların ışığında resistinin glukoz metabolizmasını etkileyebileceğini, obezite ile ilişkili olabileceğini ancak insülin direnci ve diyabet üzerine etkisinin daha fazla sayıda vaka ile araştırılmasını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):62-9.
2. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*. 1998;19(4):491-503.
3. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-81.
4. Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus, in *Textbook of Diabetes*. (2nd ed) Pickup JC, Williams G, eds. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1997;1-19.
5. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(3):14-23.
6. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(2):472-6.
7. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest*. 2003;111(2):225-30.
8. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.

9. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(1):18-23.
10. Zhong Q, Lin CY, Clarke KJ, Kempainen RJ, Schwartz DD, Judd RL. Endothelin-1 inhibits resistin secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;296(2):383-7.
11. Coello SD, Leon AC, Gonzalez DA, Hernandez AG, Perez RMC, Fernandez RN. Inverse association between serum resistin and insulin resistance in humans. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(2):256-61.
12. Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Filippi E, Leonetti F, Banchieri M, et al. Human resistin gene, obesity, and type 2 diabetes: mutation analysis and population study. *Diabetes.* 2002;51(3):860-2.
13. Daghri NA, Chetty R, McTernan PG, Al-Rubean K, Al-Attas O, Jones AF, et al. Serum resistin is associated with C-reactive protein and LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:10.
14. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan C, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):6098-106.
15. Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta.* 2004;339(1-2):57-63.
16. Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, et al. Plasma Resistin Concentrations Measured by Enzyme Linked Immunosorbent Assay Using a Newly Developed Monoclonal Antibody Are Elevated in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):150-6.
17. Yoshimura Y, Nishii S, Zaima N, Moriyama T, Kavamura Y. Ellagic acid improves hepatic steatosis and serum lipid composition through reduction of serum resistin levels and transcriptional activation of hepatic ppara in obese diabetic KK-A(y) mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;434(3):486-91.
18. Leon AC, Gonzalez DA, Hernandez AG, Coello SD, Marrugat J, Sanchez JA. Relationships between serum resistin and fat intake, serum lipid concentrations and adiposity in the general population. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(5):454-62.
19. Menzagni C, Trischitta V. Genetics of serum resistin: a paradigm of population-specific regulation? *Diabetol.* 2010;53(2):226-8.
20. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5452-5.
21. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004;12(6):962-71.
22. Schaffler A, Buchler C, Muller-Ladner U. Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res.* 2004;36:702-7.
23. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-g action in humans. *Diabetes.* 2001;50(10):2199-202.
24. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res.* 2003;11(8):997-1001.
25. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1730-6.
26. Vozarova de Courten B, Degawa-Yamauchi M, Considine RV. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes.* 2004;53(5):1279-84.
27. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;285(2):561-4.
28. Osawa H, Yamada K, Onuma H, Murakami A, Ochi M, Kawata H, et al. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at-420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific binding of Sp1/3. *Am J Hum Genet.* 2004;75(4):678-86.
29. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2407.
30. Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G. A promoter genotype and oxidative

- stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes*. 2003;52(7):1611-8.
31. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):331-5.
32. Tokuyama Y, Osawa H, Ishizuka T, Onuma H, Matsui K, Egashira T, et al. Serum resistin level is associated with insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007;56(5):693-8.
33. Hui-Ling L, Hong-Wei W, Yu W, Mu-Xun Z, Han-Hua L. Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2006;12(11):1747-51.
34. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, Hull RL, Zraika S. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetol*. 2005;48(11):2330-3.
35. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*. 2002;10(1):1-5.
36. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4848-56.
37. Janowska J, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M. Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance. *Metabol*. 2006;55(11):1495-9.



NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİ VE ÇALIŞANLARINDA HİPERTENSİYON FARKINDALIĞI

HYPERTENSION AWARENESS IN NAMIK KEMAL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE STUDENTS AND EMPLOYEES

Enes YAVUZ¹, Merve GIRİCİ¹, Furkan ÖZDEN¹, Şeyma BARAN¹, Hüsna DURAN¹, Efehan YILMAZ¹, Diyaş SERİN¹, Gülsüm ÖZKAN²

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi /Tekirdağ/Türkiye

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı/Tekirdağ/Türkiye

Öz

Amaç: Hipertansiyon (HT) tüm dünyada ve Türkiye'de yaygın görülen bir hastalıktır. Türkiye'de HT prevalansı % 31.8'dir. HT aynı zamanda önemli hayati organları etkileyen, önemli morbidite ve mortaliteye yol açan, maliyeti yüksek bir hastalıktır. HT'un belki de en önemli özelliği semptomlarının siliik olması nedeniyle farkındalığının düşük olmasıdır. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları derneği tarafından yapılan HT prevalans çalışmasında, Türkiye'de HT farkındalığı %40 olarak saptanırken, Hipertansif bireylerin % 31'inin antihipertansif tedavi aldığı ve % 8'inin kan basıncının (KB) kontrol altında olduğu saptanmıştır. Biz çalışmamızda Tıp fakültesi öğrencileri ve çalışanları arasındaki HT farkındalığını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Tıp Fakültesi öğrenci ve çalışanlarının HT konusunda ne kadar bilgisi olduğunu değerlendirmek amaçlı sorular çalışan ve öğrencilere soruldu. Sorularımız kısaca; Ailede HT var mı, KB ölçümü hiç yaptırdınız mı, KB ölçümü yaptırdıysa nerede yaptırdı, evde KB ölçüm cihazı var mı, KB ölçüm cihazının markasını biliyor mu, hangi durumda KB ölçümü yapılmalı, HT sıklığı konusunda bilginiz var mı, HT'un etkilerini biliyor musunuz, HT var ise antihipertansif alıyorsunuz, antihipertansifinizi ne zaman alıyorsunuz şeklinde idi. Anket formları tamamlandıktan sonra verilerin analizi yapıldı.

Bulgular: Toplam 456 kişiye anket sorularına cevap verdi. Ankete katılanların yaş ortalaması 21.49±4.10 (% 39.5 kadın) iken, % 85.5'i üniversite öğrencisi idi. % 45 ailede HT öyküsü var iken, % 67.5'i KB ölçümü yaptırmış, % 47.4'ünün evde KB ölçüm cihazı mevcut, % 11.8 KB ölçümünün herhangi bir semptom olmaksızın rutin olarak yapılmasını belirtirken, % 27'si HT sıklığı hakkında bilgiye sahip, % 45.8'i HT etkileri konusunda bilgiye sahip iken yüksek KB olan 54 kişinin hepsi antihipertansif tedavi almaktaydı. Logistik regresyon analizinde ailede HT olanlar, evde KB ölçüm cihazı olanlar, HT sıklığı konusunda bilgisi olanlar ve HT'un etkilerini bilenlerin KB ölçümü yaptırmayı etkileyen parametreler olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda ilk kez NKU tıp fakültesi öğrenci ve çalışanlarında HT farkındalığını değerlendirdik. HT sıklığı ve etkileri konusunda bilginizin çok düşük olduğunu saptadık. Eğitim toplantıları ile farkındalığın artırılması gerektiğini düşünmekteyiz. Direnci ve diyabeti dolaylı yollardan etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, farkındalık, tıp öğrencisi farkındalık, sağlık çalışanı farkındalık

Abstract

Aim: Hypertension (HT) is a common disease worldwide and in Turkey. The prevalence of HT in Turkey is 31.8%. HT is also a costly disease that affects important vital organs, leading to significant morbidity and mortality. The most important feature of HT is its low awareness because of its symptoms are faint. In the HT prevalence study conducted by the Turkish Hypertension and Kidney Disease Association, HT awareness was determined as 40%, 31% of the hypertensive individuals used antihypertensive medications and 8% of them were under control of blood pressure (BP). In our study, we aimed to evaluate HT awareness among medical faculty students and employees

Material and Methods: A number of questions were asked to the employees and students in order to evaluate the knowledge of HT. Our question briefly; Is there HT in the family, have you ever done the BP measurement, where did you get the BP measurement, Do you have a BP measurement device at home, do you know the brand name of the BP measuring device? in which case the BP measurement should be made, do you know about the HT frequency, Do you know the effects of HT, If you have HT and you are taking antihypertensive medications. After the questionnaire forms were completed, the data were analyzed.

Results: A total of 456 people responded to the survey questions. The average age of the participants was 21.49 ± 4.10 (39.5% female) while 85.5% were university students. 45% in family with HT, 67.5% had a BP measurement, 42.8% had BP measurements in the hospital, 47.4% had the BP measuring device at home, 11.8% indicated that the measurement was performed routinely without any symptoms, 27% have knowledge about HT frequency, 45.8% had knowledge of HT effects, while 54 of those with high BP were receiving antihypertensive treatment. In the logistic regression analysis, those who had HT in the family, had a home BP measuring device, had information about the HT frequency, and knew the effects of HT were determined as parameters affecting the BP measurement.

Conclusion: For the first time in our work, we evaluated HT awareness in NKU Medical faculty students and employees. We have found that our knowledge of HT frequency and effectiveness is very low. We think that awareness should be increased with training meetings.

Key Words: Hypertension, awareness, awareness of medical students, awareness of health professionals

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Doç. Dr. Gülsüm ÖZKAN
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,
Tekirdağ, Türkiye
E-posta: gulsumozkan78@hotmail.com,
Tel: 902822505502

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 17.11.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 11.12.2017

Namık Kemal Tıp Dergisi 2017; 5(3): 118-121

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT), dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür. 2000 yılı itibariyle dünyada erişkin nüfusun % 26.4'ünün HT'u olduğu ve bu oranın 2025 yılında % 29.2'ye çıkacağı öngörülmüştür. Bir diğer deyişle, halen 972 milyon insanın HT'u vardır ve 25 yıl sonra bu rakam 1.5 milyarı aşacaktır. Dolayısıyla HT günümüzde ve gelecekte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam edecektir. Prevelansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, genel populasyonda yaklaşık % 30-45 oranında gözlenmekte ve bu oran yaşla birlikte artmaktadır¹. Türkiye'de ise HT prevelansı dünya literatürü ile uyumlu olup yaklaşık % 30 civarındadır².

Hipertansiyon yaygın bir hastalık olmasına rağmen farkındalığı düşük bir hastalıktır. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneğinin yapmış olduğu çalışmalarda hipertansif bireyler arasında HT farkındalığı 2003 yılında % 40.7 iken 2012 yılında bu oran %54.7 olarak saptanmıştır^{2,3}.

Ülkemizde ve dünyada HT prevelansı ve farkındalığını değerlendirir çok sayıda çalışma var iken sağlık çalışanları ve tıp fakültesi öğrencileri arasında HT farkındalığını değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Biz bu nedenle çalışmamızda Namık Kemal üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencisi ve hastane çalışanlarında HT farkındalığını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yerel etik komite tarafından etik kurul onayı verildikten sonra çalışmaya başladık. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenci veya çalışan olan, Tablo 1'de görülen anket sorularını cevaplamayı kabul eden 456 kişi

dahil edilirken, soruları cevaplamak istemeyenleri çalışma dışı bıraktık.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 22.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences software version 22) hazır paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart deviasyon olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise normalite şartları sağlandığında T test, normal dağılım olmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Demografik veriler için ki kare testi, korelasyon analizinde ise pearson korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 456 kişiye anket sorularına cevap verdi. Ankete katılanların yaş ortalaması 21.49 ± 4.10 (% 39.5 kadın) iken, % 85.5'i üniversite öğrencisi idi. Ankete katılanların % 67.5'i KB ölçümü yaptırdığını, KB ölçümü yaptıranların % 42.8'i ölçümü hastanede yaptırdığını dile getirdi. Katılımcıların sadece % 11.8'i KB ölçümünün herhangi bir semptom olmaksızın rutin olarak yapılmasını belirtirdi. Ülkemizde HT sıklığı konusunda % 27 katılımcının bilgisi var iken, HT'un organ etkileri konusunda ise % 45.8 kişinin bilgisi vardı. Katılımcıların % 45'inde ailede HT öyküsü var iken, % 47.4'ünün evde KB ölçüm cihazı mevcut idi (Tablo 1). Logistik regresyon analizinde ailede HT öyküsü ($\beta=0.106$, $p<0.001$), evde KB ölçüm cihazı olmak ($\beta=0.374$, $p<0.001$), HT sıklığı konusunda bilgisi olmak ($\beta=0.111$, $p<0.05$) ve HT'un etkilerini bilmek ($\beta=0.112$, $p<0.05$), KB ölçümü yaptırmayı etkileyen parametreler olarak saptandı.

Tablo 1:Anket soruları ve cevapları

Anket soruları		Yüzde
Medeni Durumu	Bekar Evli	95.4 3.6
Öğrenim durumu	Üniversite Lise İlkokul-ortaokul	96.5 3.1 0.4
Mesleği	Öğrenci Sağlık çalışanı	85.5 14.5
Ailede HT öyküsü olmak	HT öyküsü olan	45.2
KB ölçümü hangi durumlarda yapılmalı?	Bilmiyorum Baş dönmesi Halsizlik Semptom olmadan rutin kontrol Çarpıntı Kötü hissetme Göz karaması	28.3 29.2 12.7 11.8 2.6 10.3 5 0.1
KB ölçümü hiç yaptırmış mı?	Evet	67.5
KB ölçümünü nerede yaptırmış	Ev Hastane Toplum sağlığı merkezi Eczane	17.4 63.9 11.5 7.2
Evde Kan Basıncı ölçüm cihazı varmı	Evet	47.4
Kan Basıncı Ölçüm cihazının markasını biliyor mu?	Evet	27.4
Hipertansiyonun organ etkilenimlerini biliyor mu?	Evet	45.8
Hipertansiyon sıklığı konusunda bilgisi varmı?	Evet	27

TARTIŞMA

Hipertansiyon, ülkemizde ve tüm dünyada yaygın, morbidite, mortalite ve maliyeti yüksek, farkındalığı düşük önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturan bir hastalıktır. Türk HT prevalans çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde HT prevalansı % 31.8 olarak saptanırken HT farkında olma % 40.7 ve tedavi alma % 31.1 olarak saptanmıştır³. HT prevalansının bu kadar yüksek ve farkındalığın bu kadar düşük olması nedeniyle yapılan eğitim faaliyetleri, ekme ve besinlerdeki tuzun azaltılması sonucunda hastalığa ilişkin farkındalığın dokuz yılda %15'lik artış ile %40.7'dan %55'e yükselmesine neden olmuştur. Aynı dönemde hipertansiyon ilaçları

kullanım oranı %31'den %47'e çıkarken, hipertansiyon kontrolü de tüm hastalarda %8'den 29'a, antihipertansif ilaç kullananlarda ise bu oran %20'den %54.1'e yükselmiştir².

HT farkındalığı sadece Türkiye'de değil tüm dünyada hedeflerin çok altındadır. Örneğin Çin'de HT farkındalık oranı % 51.9⁴, orta doğu ülkelerinde % 49⁵, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999-2002 yılları arasında %29.5 iken 2011-2014 yılları arasında % 15.9'a düşmüştür⁶. Sağlık çalışanları arasındada HT farkındalığının düşük olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalardan birisi Mitwalli ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, araştırmacılar HT prevalansını % 28 saptarken, Hipertansiflerin % 60.6'sı kendisi Hipertansif olduğunu belirtmiş, geri kalanı HT'ü olduğunu araştırma sırasında öğrenmiştir⁷. Türk doktor kohort çalışmasında ise % 54.5 doktor son 12 ay içinde doktor kontrolüne gittiğini bildirirken % 31.5'i KB ölçüm sonucundan haberdar idi⁸.

Sonuç olarak HT tüm dünyada ve ülkemizde yaygın görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Çalışma sonuçlarımızda genel toplumda olduğu gibi sağlık çalışanı ve öğrenciler arasında da farkındalığın düşük olduğunu saptadık. Tıp öğrencilerinin eğitim sürecinde HT konusunda daha ayrıntılı eğitim verilmesi, sağlık çalışanları için ise eğitici toplantıların yapılması, genel toplumun farkındalığını arttırmada ve HT'a bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada etkili olacak.

Kaynaklar

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the

- Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014;23(1):3-16.
2. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S et al. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens.* 2016;34(6):1208-17.
 3. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.* 2005;23(10):1817-23.
 4. Huang G, Xu JB, Zhang TJ, Li Q, Nie XL, Liu Y, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among very elderly Chinese: results of a community-based study. *J Am Soc Hypertens.* 2017: S1933-1711(17)30186-9.
 5. Yusufali AM, Khatib R, Islam S, Alhabib KF, Bahonar A, Swidan HM, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in four Middle East countries. *J Hypertens.* 2017;35(7):1457-64.
 6. Paulose-Ram R, Gu Q, Kit B. Characteristics of U.S. Adults With Hypertension Who Are Unaware of Their Hypertension, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 2017;(278):1-8.
 7. Mitwalli AH, Harthi AA, Mitwalli H, Juwayed AA, Turaif NA, Mitwalli MA. Awareness, attitude, and distribution of high blood pressure among health professionals. *J Saudi Heart Assoc.* 2013;25(1):19-24.
 8. Unal S, Tanriover MD, Ascioğlu S, Demirkazik A, Ertenli I, Eskioglu E, et al. Turkish doctors' cohort: healthy despite low screening. *Postgrad Med.* 2017;129(3):393-8.



TEKİRDAĞ İLİNDE YAŞAYAN ALLERJİK RİNİT TANILI HASTALARDA ALLERJİ DERİ TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF SKIN PRICK TEST RESULTS OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS LIVING IN TEKİRDAĞ

Ayşin NALBANTOĞLU, Burçin NALBANTOĞLU, Mustafa Metin DONMA, Nedim SAMANCI

Namık Kemal Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Öz

Amaç: Allerjik rinit, görülme sıklığı giderek artan çocukluk çağının en sık allerjik solunum yolu hastalığıdır. Allerjen dağılımı coğrafi bölge ve hastalığın başlama yaşı ile değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada Tekirdağ bölgesinde yaşayan allerjik rinit tanılı hastalarda allerjen dağılımının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot: Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk polikliniğine 2015 yılında başvuran, sadece allerjik rinit tanısı alan, astım ve atopik dermatiti olmayan yaşları 4-14 arası değişen, 78 (32 kız, 46 erkek) hastaya allerjik deri testi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 78 hastadan 31'inde (%39,7) en az bir allerjene karşı pozitiflik vardı. Onaltı (%51,6) hastada sadece bir allerjene karşı duyarlılık saptanırken, 15 (%48,4) hastada ise birden fazla allerjene karşı duyarlılık saptandı. En sık duyarlılık gösteren grup 18 (%58) hasta ile ev tozu akarları olarak saptandı. On (%32,25) hastada yabancı otlara, sekiz (%25,8) hastada ağaç polenleri, yedi (%22,5) hastada mantarlara, iki (%6,4) hastada kediye, bir (%3,2) hastada ise gıda maddelerine karşı duyarlılık saptandı.

Sonuç: Kliniğimizde en sık ev tozu akarlarına ve ağaç polenlerine karşı duyarlılık saptadık. Bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir. Yaşanan coğrafi bölge ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak allerjen duyarlılığı değişkenlik gösterebilir. Tekirdağ ilinden çocuklarda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle araştırmamızın ileride yapılacak çalışmalarda kaynak olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Allerjik rinit, deri prick testi, ev tozu akarı

Abstract

Aim: Allergic rhinitis is the most prevalent chronic disease of childhood with an increasing prevalence. Allergen distribution changes with geographic region and starting age of the disease. In this study we aim to determine the allergen distribution in patients with allergic rhinitis living in Tekirdağ.

Material and Methods: We performed skin prick test to 78 (32 girls, 46 boys) patients with allergic rhinitis aged between 4-14 years old admitted to Namık Kemal University. Patients with asthma and atopic dermatitis were excluded.

Results: We found sensitivity to at least one allergen in 31 (39,7%) patients. 16 (51,6%) patients had sensitivity to only one allergen. However, 15 (48,4%) patients had sensitivity to more than one allergen. The most sensitive group found was house dust mites with 18(58%) patients. 10 (32,25%) patients had sensitivity to weeds, 8 (25,8%) patients to tree pollens, 7 (22,5%) patients to molds, 2 (6,4%) patients to cats and 1 (3,2%) patient to foods.

Conclusion: We found that the most sensitive allergens were house dust mites and tree pollens in our clinic. These findings were consistent with literature. Allergen sensitivity may change with geographic region and socio-economic status. To our knowledge this is the first study conducted in Tekirdağ, so our research may be used as a source in future studies.

Key Words: Allergic rhinitis, skin prick test, house dust mite

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD., Tekirdağ, Türkiye
E-posta: aysindr@hotmail.com,
Tel: 95086563435

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 23.10.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 20.11.2017

Namık Kemal Tıp Dergisi 2017; 5(3): 122-126

GİRİŞ

Allerjik rinit (AR), bazı inhalan ve besin maddelerine maruziyet sonrası IgE aracılıklı olarak gelişen, tekrarlayan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, paroksizmal hapşırık ve burun kaşıntısı ile karakterize bir allerjik bozukluktur.¹ Allerjik rinit, çocuklarda görülen en sık allerjik solunum yolu hastalığıdır ve görülme sıklığı yaşa ve yaşanılan bölgeye göre değişmektedir. Türkiye’de farklı çalışmalarda AR prevalansı %3-44 arasında bildirilmektedir ve batı bölgelerinde görülme sıklığı daha fazla olarak bulunmuştur.^{2,3,4} Allerjik rinit tanısı hastadan alınan öykü, fizik muayene ve/veya deri prick test (DPT) ve/veya serum spesifik IgE bakılarak konulmaktadır.^{3,4} Hastanın şikayetlerine neden olan sorumlu allerjenin tespit edilmesi, hastanın korunması ve tedavinin yönlendirilmesi için çok önemlidir. Prick test, ilk olarak 1983 yılında Charles Harrison Blackley’in *Lolium italicum* adı verilen çayır poleni ekstresini kendisine uygulamasıyla başlamıştır.^{5,6} Prick testi bugün için allerjik hastalıkların tanısında düşük maliyeti, pratik olması ve güvenilirliği nedeniyle altın standart olarak kullanılmaktadır.^{8,9}

Daha önce Türkiye’de allerjik rinitli hastalarda allerjen sensitivitesi prevalansını yansıtan çalışmalar bulunmasına rağmen, büyüyen ve gelişen Tekirdağ yöresini yansıtan veriler bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda allerjik rinit tanısı almış ve bu sebeple DPT uygulanmış hastalarımızdaki allerjen sensitivitesini retrospektif olarak değerlendirmek istedik

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak, 2015 yılında Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi çocuk polikliniğine

başvuran ve allerjik rinit tanısı almış 4-14 yaş arasındaki ve DPT uygulanmış 78 hasta ile yürütüldü. Tüm hastaların detaylı öyküsü alındı ve fizik muayenesi yapıldı. Hastaların tanısında WHO/ARIA rehberi kullanıldı.⁷ Deri prick test hastaların sağ veya sol ön koluna uygulandı. Prick test uygulanmadan önceki 15 gün içerisinde antihistaminik, kortikosteroid, bronkodilatatör, mast hücre stabilizatörleri, immüsupresif ajanlar gibi test sonucunu etkileyebilecek topikal veya sistemik ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Dört yaş altı ve 14 yaş üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Astım, atopik dermatit, sistemik mastositoz tanılı hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma için Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan gerekli onay alındı.

Standart aktivite ve konsantrasyondaki allerjen çözeltiler ön kolun iç yüzüne dirsek çukuru ile el bileği arasındaki mesafeye 2 cm aralıklarla damlatıldı. Allerjenler ucu 1 mm olan lansetler yardımıyla (her allerjen için farklı lanset kullanılarak) epidermise sızdırıldı. Tüm hastalara sık görülen inhalan allerjenlerden ev tozu akarları (*Dermatophagoides farina*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), hayvan epitelleri (kedi, köpek ve hamam böceği), küf mantarları (*Aspergillus* karışımı), *Cladosporidium* karışımı, polenler, zeytingiller, söğütgiller, dört tahıl karışımı ve oniki çimen karışımı kullanılarak test yapıldı (*Stallergenes SA-Fransa*), negatif ve pozitif kontrol ile birlikte 26 allerjen solüsyonu kullanıldı. Ciltte oluşan reaksiyon 30 dk sonra değerlendirildi. Deride oluşan eritem ve ödem negatif (antijen sulandırma solüsyonu ‘temolin’) ve pozitif (histamine hidroklorit 10 mg/ml) kontrolle karşılaştırıldı. Pozitif kontrolün meydana getirdiği ürtikeryal papülün yarısı veya daha

büyük çapta papül oluşturan allerjenler pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizde değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (ortalama, ortanca ve sıklık) bulundu. Sonuçların değerlendirilmesinde "Statistical Package for Social Sciences – SPSS 21" (Newyork, USA) programı kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın 32'si kız (%41), 46'sı erkekti (%59). Hastaların yaşı 4-14 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 7.29 ± 1.31 olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen 78 hastadan 31'inde (%39,7) en az bir allerjene karşı pozitiflik vardı. Onaltı (%51,6) hastada sadece bir allerjene karşı duyarlılık saptanırken, 15 (%48,4) hastada ise birden fazla allerjene karşı duyarlılık saptandı. En sık duyarlılık gösteren grup 18 (%59) hasta ile ev tozu akarları olarak saptandı. On (%32,25) hastada yabancı otlara, sekiz (%25,8) hastada ağaç polenlerine, yedi (%22,5) hastada mantarlara, iki (%6,4) hastada kediye, bir (%3,2) hastada ise gıda maddelerine (kakao) karşı duyarlılık saptandı. (Tablo 1). Hastaların 37'sinde (%47,4) ailede atopi öyküsü vardı. Bu 37 hastanın 29'unda (%78,3) deri prick testi (DPT) pozitif olarak saptandı.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların DPT sonuçları

	n (%)
Genel atopi	31 (39,7)
Ev tozu akarları	18(59)
Yabancı otlar	10(32,25)
Ağaç polenleri	8(25,8)
Mantarlar	7(22,5)
Kedi	2(6,4)
Kakao	1(3,2)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, DPT duyarlılığı allerjik rinit tanılı hastalarda %39,7 olarak bulundu. Literatüre baktığımızda, farklı coğrafi bölgelerden farklı oranlar bildirilmiştir. Karaman'da yapılan astımlı ve AR'li çocuklarda DPT sensitivitesi % 42,3 olarak bulunmuştur.⁸ Isparta'da yapılan bir çalışmada DPT pozitifliği % 57, Malatya'daki başka bir çalışmada % 64, orta Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada %46 olarak saptanmıştır.^{9,10,11} Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumlu olmakla beraber çalışmalara sadece AR hastaları değil, ayrıca astım ve egzeması olanlarda dahil edilmiştir, bizim çalışmamızda sadece AR hastaları olduğu için bu da sonuçları etkileyebilir. Sakarya'da yapılan bir çalışmada ise 1-18 yaş arası AR'li çocuklarda DPT pozitifliği %46,7 olarak bulunmuştur.⁴ Bu çalışmada bizim çalışmamız gibi sadece AR'li hastalar çalışmaya alınmış olup sonuçlar birbirine yakın olarak bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda 4-14 yaş arası çocukların dahil edilmiş olması, Sakarya'daki çalışmada ise 1-18 yaş arası grubun alınması sonuçlarda farklılığa neden olabilir diye düşünmekteyiz. Dünyada farklı bölgelerden farklı oranlar bildirilmiştir. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada 714 atopik çocukta DPT pozitifliği %46 olarak bulunmuştur.¹² İsveç'te yapılan bir çalışmada astım ve/veya rinokonjunktiviti olan çocuklarda DPT pozitifliği %43 olarak bulunmuştur.¹³ Birleşik Arap Emirlikleri'nden yapılan bir çalışmada atopik bireylerde DPT pozitifliği oranı %74,6 olarak bulunmuştur.¹⁴ Ancak bu çalışmada erişkin hastalarda dahil edilmişti. Yaşla beraber allerjen sensitivitesinin artışı, DPT pozitifliğinin yüksek olmasına yol açtığını düşünmekteyiz.

Farklı bölgelerden yürülmüş çalışmalarda, farklı allerjenler için değişik oranlar bildirilmiştir. Ankara'dan yapılan bir çalışmada atopik çocuklarda yabancı otlara karşı %43, akarlar karşı ise %31 pozitiflik bildirilmiştir.¹⁵ Doğu Karadeniz'den yapılan bir çalışmada yabancı otlar için %70, ev akarları için %61 pozitiflik bildirilmiştir.¹⁶ Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada AR'li hastalar arasında en yüksek sensitivite oranının %67 ile yabancı ot polenlerinde olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da polen ve ev tozu akarı sensitivitesi yüksek olarak bulunmasına rağmen, ev akarı sensitivitesi % 59 ile en yüksek orana sahip allerjen olarak saptanmıştır. Yabancı otlar %32,25, ağaç polenleri ise %25,8 olarak bulunmuştur.

Kapalı ortamlarda, güçlü immunolojik özellikleri olan ev akarlarına kuvvetli bir maruziyet vardı.¹⁸ *Dermatophagoides pteronyssinus* %65 nem altında yaşayamazken, *Dermatophagoides farinae* %45 nem altında ve ısının 15 derece altına düşmesi halinde bile yaşayabilmektedir. Ev akarlarına karşı sensitivitenin deniz kenarı ve yüksek nem oranına sahip yerleşimlerde arttığı bilinmektedir.¹⁹ Bölgemizin deniz kenarı ve yüksek nem oranına sahip olması, çalışmamızda saptadığımız yüksek ev akarı sensitivitesi oranına neden olmuş olabilir.

Bu çalışmada, hasta sayısının diğer çalışmalara göre göreceli az olması, sağlıklı kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırmanın olmaması, özellikle gıda allerjisi tanısında serumda spesifik IgE antikorlarını saptayan testler ya da tanıda altın standart çift kör plasebo kontrollü yiyecek yükleme testlerinin yapılmamış olması, çalışmanın eksik yönleridir. Bölgemizde daha önce benzer bir çalışma yapılmamış olması nedeni ile DPT uygulanan

78 AR'li hastadan elde ettiğimiz sonuçların, Tekirdağ ilinin allerjen özelliklerinin ortaya çıkarması açısından yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak daha geniş serilerden oluşan sadece AR değil, tüm atopik hastaların değerlendirilmeye alınacağı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu, bizim çalışmamızın bölgemizden yapılacak bu çalışmalara rehber olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Sly RM. Epidemiology of allergic rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002; 22(1):67-103.
2. Tamay Z, Akçay A, Ergin A, Güler N. Prevalance of allergic rhinitis and risk factors in 6 – to 7- yearold children in İstanbul, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2014;56(1):31-40.
3. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalance of bronchial asthma and allergic rhinitis in İstanbul school children. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(8): 693-9.
4. Elmas B, Özdemir Ö. Sensitization prevalence of children with allergic rhinitis for inhalant and food allergens in the province of Sakarya, Turkey. *JAREM* 2017;7:63-9.
5. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, Von mutius E, Strachan DP. Phase II of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC II) : rationale and methods. *Eur Respir J.* 2004;24(3):406-12.
6. Çiçek D, Kandı B, Dertlioğlu SB, Uçak H. Elazığ Yöresinde Allerjik Astma, Allerjik Rinit, Allerjik Konjunktivit, Kronik Ürtiker ve Atopik Dermatitli Olgularda Prick Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık. Bil. Der.* 2008;22(4): 193-6.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. World Health Organization; GA(2)LEN; Allergen. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with World Health Organization , GA(2)LEN and Allergen) *Allergy* 2008; 63:8-160.
8. Canbal A. Karaman yöresinde allerjik astma ve rinitli çocuklarda prick test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi.* 2012; 14:27-30.
9. Akaya A, Ünlü M, Uygun N. Isparta yöresinde allerjik astma ve allerjik rinitli olgularda prick test ve total IgE

- sonuçlarının değeriendirilmesi. SDÜ Tıp Fakóltesi Dergisi. 1995; 2:29-32.
10. Topal E, Çatal F, Ermiřtekin H, Özdemir R, Karadađ A, Sinanođlu MS ve ark. Malatya yöresinde astım ve alerjik rinit tanısı konulan çocukların deri prik testlerindeki aeroalerjen dağılımları. Abant Medical Journal. 2014; 3:215-9.
 11. İğde M, İğde F, Sancak R, Öztürk F. Orta Karadeniz bölgesindeki çocuklarda alerji deri testi sonuçları. Türkiye Klinikleri J Peditr. 2009; 18: 82-90.
 12. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. Clin Exp Allergy. 1989; 19:419-24.
 13. Norrman E, Rosenhall L, Nyström L, Jönsson E, Stjernberg N. Prevalance of positive skin prick tests, allergic asthma, and rhinoconjunctivitis in teenagers in northern Sweden. Allergy. 1994; 49:808-15.
 14. Bener A, Safa W, Abdulhalik S, Lestringant GG. Allergie et Immunologie. 2002; 34(8): 281-6.
 15. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Geyik PÖ, Adalođlu G, Akpınarlı A ve ark. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children : The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. Peditr Allergy Immunol. 2006; 17: 269-77.
 16. Ayvaz A, Baki A, Gedik Y. Doğu Karadeniz bölgesindeki çocuklarda allerji deri testi (skin prick test) sonuçları. T Klin J Allergy-Asthma. 2003; 5:80-4.
 17. Ceylan E, Gencer M, şan İ, İyinen İ. Alerjik rinitli olgularımızda prick testlerinde saptanan aeroalerjen dağılımları. T Klinik J Med Sci. 2006; 26:370-4.
 18. Munir AK. Risk levels for mite allergen; are they meaningful, when should samples be collected, and how should they be analysed? Allergy. 1998; 53:84-7.
 19. Kapaklıoğlu AF, Emekçi M, Ferizli AG, Mısırlıgil Z. House dust mite fauna in Turkey. J Investing Alletgol Clin Immunol. 1997; 7: 578-82.



LİGAMENTUM FLAVUMU İNVAZE EDEN PRİMER SERVİKAL OSTEOSARKOM: OLGU SUNUMU

Primary Cervical Spinal Osteosarcoma Invading the Ligamentum Flavum: Case Report

Numan KARAARSLAN, Tezcan ÇALIŞKAN, Abdullah Talha ŞİMŞEK

Namık Kemal Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Öz

Primer servikal spinal osteosarkomlar oldukça nadir görülen patolojiler olup, nadir olarak ligamentum flavum invazyonu yapmaktadırlar. Servikal bölgenin kompleks anatomik yapısı nedeni ile tümöral dokunun cerrahi rezeksiyon derecesi sınırlıdır. Bu sebeple kötü prognoza sahip tümörlerdir. Bu makalede; 63 yaşında, ani gelişen quadriparezi ile başvuran, ligamentum flavum invazyonu yapmış primer servikal spinal osteosarkom olgusu sunulmuştur. Hastaya subtotal kitle eksizyonu ve neoadjuvan kemoterapi uygulanmış olup, takiplerinde hastanın şikayetleri kısmen gerilemiştir.

Anahtar kelimeler: Adjuvan Kemoterapi, Subtotal rezeksiyon, Onkoloji, Prognoz

Abstract

Primary cervical spinal osteosarcomas are rare pathologies which rarely invade ligamentum flavum. Extent of tumoral resection is limited due to complex anatomical structure of the cervical region. For this reason, they have poor prognosis. In this report; a 63-years-old case of cervical spinal osteosarcoma invading the ligamentum flavum and presenting with rapidly progressing quadriparesis is presented. Subtotal resection of the tumor followed by neoadjuvant chemotherapy was applied and the patient partially improved during the follow-up period.

Key words: Adjuvant Chemotherapy, Subtotal resection, Oncology, Prognosis

GİRİŞ

Osteosarkom, kemik dokunun en sık görülen primer malign tümörü olmasına rağmen spinal kolonda yalnızca %3 ile %5 arasında görülmektedir¹. Primer spinal tümörlerin ise %4-14'ünü oluşturmaktadır.² Spinal bölge kaynaklı osteosarkomların ortalama görülme yaşı 38 iken, vücudun diğer bölgelerinden kaynaklanan osteosarkomlar sıklıkla 10 ile 25 yaşları arasında görülmektedir.³

Spinal osteosarkomlar; yüksek dereceli tümörler olup, lokal agresif olmaları, kısıtlı cerrahi rezeksiyona imkan vermeleri ve potansiyel olarak metastaz yapma eğiliminde olmaları nedeni ile kötü prognozlu kabul edilirler.⁴ Bu çalışmada, literatürde oldukça

nadir görülen servikal 6-7 (C6-7) lokalizasyonlu, ligamentum flavum invazyonu yapmış primer servikal osteosarkom olgusu sunulmuş olup, yapılan cerrahi girişim ve sonrasında uygulanan onkolojik tedavi prosedürleri mevcut literatür ışığında tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

Altmış üç yaşında erkek hasta yaklaşık bir hafta önce başlayan ve gittikçe ilerleyen boyun ve her iki kol ağrısı, yürüyememe ve kollarda güçsüzlük şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Tıbbi özgeçmişinde özellik saptanmadı. Sistemik muayene ise doğaldı. Hastanın yapılan nörolojik muayenesinde, üst ekstremitelerde bilateral dirsek fleksiyon ve

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

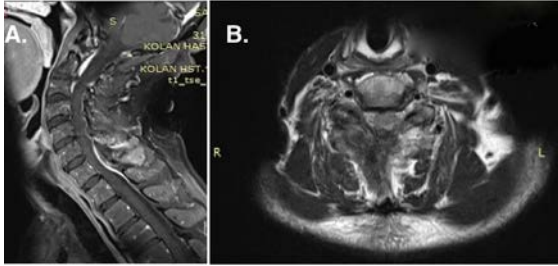
Yrd. Doç Dr. Numan KARAARSLAN
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir
Cerrahisi ABD. 59100 Tekirdağ, Türkiye
Tel : +902822505000
E-posta : numikara@yahoo.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 13.02.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 30.10.2017

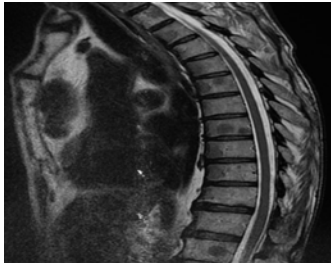
Namık Kemal Tıp Dergisi 2017; 5(2): 127-130

ekstansiyonu 3/5 kas gücünde, bilateral el parmaklarının abdüksiyon ve addüksiyonu 2/5 kas gücünde, bilateral alt ekstremiteler 1/5 kas gücünde idi. Duyu muayenesinde ise, T1 dermatomu altında hipoestezi saptandı. Dört ekstremitede derin tendon refleksi canlı, alt ekstremitede bilateral aşil klonus saptandı. Anal duyu-tonus korunmuş, idrar-gayta inkontinası yoktu. Olgunun ASIA skoru C idi. Olguya yapılan tüm spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde, C6-7 mesafesinde epidural mesafeye uzanım gösteren, ligamentum flavumu invaze eden, posterior elemanları tutup, posterior paravertebral alana doğru ekspanse olan servikal spinal kitle saptandı (Resim 1A,B).



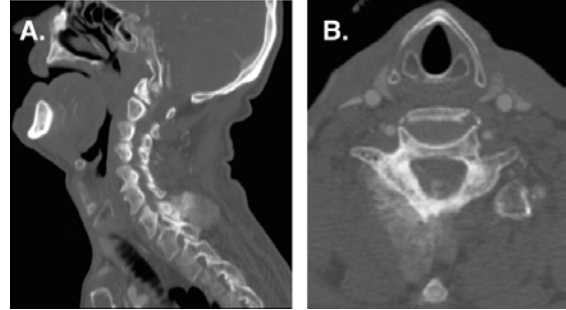
Resim 1.A: Preoperatif kontrastlı servikal spinal vertebra MRG sagittal kesit. C6-7 mesafesinde epidural mesafeye uzanım gösteren, ligamentum flavumu invaze eden kitle görülmektedir. **B:** Preoperatif T2 servikal spinal vertebra MRG aksiyel kesit. C6-7 mesafesinde epidural mesafeye uzanım gösteren, ligamentum flavumu invaze eden, posterior elemanları tutup, posterior paravertebral alana doğru ekspanse olan servikal spinal kitle görülmektedir.

Ayrıca torakal ve lomber spinal MRG görüntülerinde, multiple vertebra tutulumları tespit edildi (Resim 2).



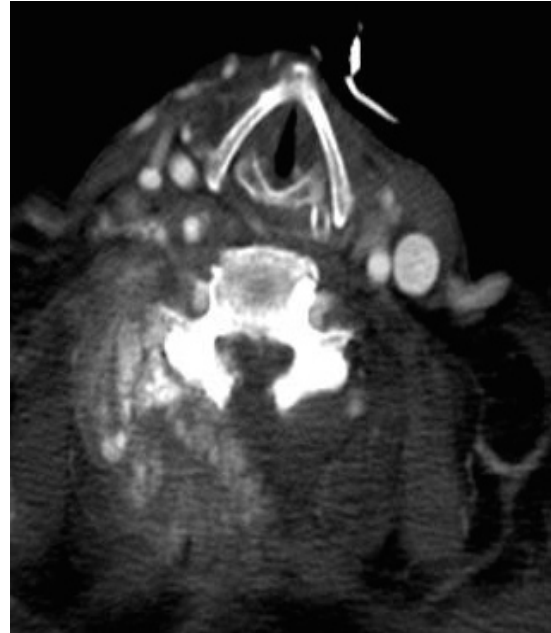
Resim 2: Preoperatif T1 torakal spinal vertebra MRG sagittal kesit. Multiple vertebra korpuslarında metastatik lezyonlar görülmekte

Servikal spinal bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde, kitlenin kemik kaynaklı olduğu, C6-7 vertebralarında, posterior spinal elemanları erode ettiği, bilateral pediküleri tuttuğu ve paravertebral alana doğru uzanım gösterdiği görüldü (Resim 3A,B).



Resim 3. A: Preoperatif servikal spinal BT sagittal kesit. C6-7vertebralarında, posterior spinal elemanları erode eden ve paravertebral alana doğru uzanım gösteren servikal spinal kitle görülmekte, **B:** Preoperatif servikal spinal BT aksiyel kesit. Posterior spinal elemanları erode eden, paravertebral alana doğru uzanım gösteren servikal spinal kitle görülmekte

Hasta preoperatif hazırlıkları takiben opere edildi. C6-7 lokalizasyonlu kitlenin subtotal rezeksiyonu, nöral dokuların dekompresyonu operasyonu yapıldı (Resim 4).



Resim 4: Postoperatif servikal spinal BT aksiyel kesit. C6-7 mesafesinde yapılan dekompresyon alanı görülmektedir.

Operasyon esnasında ligamentum flavumun tümör dokusu tarafından invaze olduğu saptandı. Postoperatif nörolojik muayenesinde,

üst ekstremitelerde bilateral dirsek fleksiyon ve ekstansiyonu -5/5 kas gücünde, bilateral el parmaklarının abdüksiyon ve addüksiyonu 4/5 kas gücünde, bilateral alt ekstremiteler 3/5 kas gücünde idi. Duyu muayenesinde ise, T1 dermatomu altında hipoestezinin devam ettiği görüldü. Dört ekstremitede derin tendon refleksleri canlı idi. Anal duyu- tonus korunmuş, idrar-gayta inkontinasi yoktu. Hasta operasyon sonrası 10. günde servikal kallor ile, yardımla yürür pozisyonda, onkoloji kliniğine başvurmak üzere taburcu edildi. Postoperatif birinci ayda adjuvant kemoterapi (sisplatin, adriamisin) tedavisi başlanan olgunun, operasyon sonrası üçüncü aydaki kontrollerinde herhangi bir nörolojik kötüleşme saptanmadı. Hastanın takip ve tedavisi onkoloji anabilim dalı ve tarafımızca hâlen devam etmektedir.

TARTIŞMA

Spinal osteosarkomlar nadir görülen patolojiler olup, sıklıkla lomber ve torakal vertebralardan kaynaklanmaktadır.⁵ Servikal spinal vertebra kaynaklı primer osteosarkomlar ise oldukça nadir görülmektedir.²

Tümör dokusu, sıklıkla vertebra korpusundan ve posterior spinal elemanlardan kaynaklanmaktadır.⁶ Ayrıca pediküler uzanım göstererek spinal kök basısına neden olabilir ve buna ilaveten paraspinal uzanım gösterebilirler.⁷ Mevcut literatürden farklı olarak; olgumuzda C6-7 yerleşimli osteosarkomun vertebra korpusundan ziyade laminalardan kaynaklandığı ve ligamentum flavumu invaze etmiş olduğu saptanmıştır.

Servikal osteosarkomlarda klinik bulgular, lezyon seviyesine bağlı olarak değişmektedir. En sık görülen semptom servikal vertebra

korpus tutulumuna bağlı gelişen şiddetli boyun ağrısıdır.² Motor ve duyu defisitler ve ele gelen kitle diğer görülen semptomlardır.⁸ Bizim hastamızda ise, şiddetli boyun ağrısı şikâyeti mevcuttu ve muayenesinde quadriparezi ve lezyon seviyesi altında duyu defisiti saptandı.

Çoğu spinal osteosarkomlar radyolojik olarak, yoğun mineralize matriks yapısında osteoblastik gölgelenmeler gösteren yapıdadır.⁹ Olguların tanısında direk grafi, BT ve MRG tetkikleri önerilmekte olup spinal BT ve MRG tetkiklerinde spinal kanalı invaze eden yumuşak doku kitlesi şeklinde görülebilirler.¹⁰ Bizim hastamızda tanı servikal BT ve MRG tetkikleriyle konulmuş olup, C6-7 spinöz çıkıntı ve laminalardan kaynaklanan, paravertebral uzanım gösteren, ligamentum flavuma invaze ve kord basısı ile miyelomaleziye neden olan servikal spinal kitle saptandı.

Spinal osteosarkomların tedavi basamakları, cerrahi olarak kitlenin rezeksiyonu, adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapidir (RT).⁴ Cerrahi rezeksiyon ve rezeksiyon derecesi osteosarkomlarda tedavinin en önemli konusudur. Özellikle servikal spinal bölgenin, nispeten komplike anatomik yapısı ve karmaşık vasküler ağa sahip olması nedeni ile total cerrahi eksizyon oldukça güçtür fakat cerrahi olarak spinal kord üzerine bası etkisi yapan tümöral dokunun dekompresyonu sıklıkla mümkündür.² Olguların tedavisine kullanılan adjuvan kemoterapatik ajanlar ise, genellikle sisplatin, adriamisin, etoposid, ifosfamid ve yüksek doz metotreksattır.³ Spinal kord üzerine zararlı etkilerinden dolayı RT tedavisi kısıtlı dozlarda uygulanmaktadır. Fakat son yıllarda uygulanmaya başlanan IMRT ve proton RT gibi yöntemler ile spinal kord hasarı oluşturmadan, rezidü tümöre etkili dozlarda

radoterapi uygulanabilmektedir.⁷ Sunduğumuz olgumuzda ise, hastaya cerrahi olarak subtotal kitle eksizyonu ile nöral dokuların dekompresyonu yapılmış olup cerrahi sırasında ve sonrasında komplikasyon gelişmemiştir. Postoperatif BİRİNCİ ayda adjuvant KT (sisplatin, adriamisin) tedavisi uygulanmıştır.

Spinal osteosarkomlar kötü prognozlu tümörlerdir. Shives ve ark., 27 hastanın 26'sının (%96.3) cerrahi sonrası takiplerde bir ile 18 ay arasında kaybedildiğini bildirmişlerdir.¹¹ Ozaki ve ark., 22 hastalık serilerinde tüm olgulara KT tedavisi vermiş, 12 hastaya cerrahi girişim, 10 hastaya ise RT tedavisi uygulamışlardır.¹ İki yıllık takip sonunda olguların %64'ünün öldüğü bildirilmiştir. Bizim olgumuz ise postoperatif dördüncü ayında olup takip ve tedavisi devam etmektedir.

SONUÇ

Zaten nadir görülen primer servikal spinal osteosarkomlarda, ligamentum flavum invazyonu daha da nadirdir. Tedavide cerrahi rezeksiyon derecesi en önemli basamak olmasına rağmen, bölgenin kompleks anatomik yapısı nedeniyle kısıtlı cerrahi rezeksiyon prognozu kötüleştirilen en önemli faktördür.

Kaynaklar

1. Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U, Hillmann A, Delling G, Salzer-Kuntschik M et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer*. 2002;94(4):1069–77.
2. Ponnampalam SN, Tan WYJ, Wazir NN, George J. Unusual cause of neuropathy: extensive dural spread of primary cervical osteosarcom. *Acta Radiologica Short Reports*. 2012;1:6.
3. Campanacci M, Cervellati G. Osteosarcoma: A review of 345 cases. *Ital J Orthop Traumatol*.1975;1(1):5 –22.

4. Feng D, Yang X, Liu T, Xiao J, Wu Z, Huang Q et al. Osteosarcoma of spine : surgical treatment and outcomes. *World Jour Surg Onco*. 2013;11(1):89.
5. Dregghorn CR, Newman RJ, Hardy GJ, Dickson RA. Primary tumors of the axial skeleton. Experience of the Leeds Regional Bone Tumor Registry. *Spine*.1990;15(2):137–40.
6. Barwick KW, Huvos AG, Smith J. Primary osteogenic sarcoma of the vertebral column. A clinicopathologic correlation of ten patients. *Cancer*.1980;46(3):559 – 604.
7. Gandolfi A, Bordi C. Primary Osteosarcoma of the cervical spine causing neurological symptoms. *Surg Neurol*.1984;21(5):441 – 4.
8. Green R, Saifuddin A, Cannon S. Pictorial review: Imaging of primary osteosarcoma of the spine. *Clin Radiol*.1996;51(5):325 – 9.
9. Sansur CA, Pouratian N, Dumont AS, Schiff D, Shaffrey CI, Shaffrey ME. Part II: Spinal-cord neoplasms: primary tumors of the bony spine and adjacent soft tissues. *Lancet Oncol*. 2007;8(2):137 – 47.
10. Ilaslan H, Sundaram M, Unni KK, Shives TC. Primary vertebral osteosarcoma: imaging findings. *Radiology*. 2004;230(3):697 –702.
11. Shives TC, Dahlin DC, Sim FH, Pritchard DJ, Earle JD. Osteosarcoma of the spine. *J Bone Joint Surg Am*.1986;68(5):660–8.



TEK TARAFLI İKİ EKSTREMİTE YERLEŞİMLİ İNFLAMATUAR LİNEER VERRÜKÖZ EPİDERMAL NEVÜS

ONE SIDE TWO EXTREMITY PLACES INFLAMMATORY LINEAR VERRUCOUS EPIDERMAL NEVUS

Hülya Albayrak¹, Mehmet Emin Yanık¹, Onur Raimoğlu¹

Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD

Öz

İnflamatuvar lineer epidermal verrüköz nevüs (İLVEN), nadir görülen ve daha çok doğumda ve adölesan dönemde ortaya çıkan kaşıntılı, lineer yerleşimli, eritemli, verrüköz papüllerden oluşan bir hastalıktır. İLVEN, verrüköz epidermal nevüsün ender bir varyantı olup, kronik egzamatöz veya psoriasiform yönü ile tekrarlayan inflamatuvar olaylarla karakterizedir. Erişkin dönemde ortaya çıkması oldukça nadir görülür. Klinik ve histolojik muayene ile tanı konulur. Diğer epidermal nevüsler, lineer psoriasis ve liken striatus gibi çeşitli dermatozlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tedaviye belirgin derecede dirençli bir hastalıktır.

Biz de bu olgumuzda el ve ayak tutulumu olan doğumsal başlangıçlı 22 yaşındaki hastayı rutinde az rastlanan bir hastalık olduğu için sunmayı uygun bulduk.

Anahtar kelimeler: nevüs; epidermal nevüs; İLVEN

Abstract

Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN), present as itchy, linear, erythematous, verrucous papules that develop at birth or during adolescence. ILVEN is a rare variant of verrucous epidermal nevus characterized by recurrent inflammatory events with chronic eczematous or psoriasiform aspect. It is very rare during adulthood. Diagnose made by clinical and histological examination. Differential diagnosis should be made with various dermatoses such as other epidermal nevi, linear psoriasis and lichen striatus. It is resistant to treatment. We found it appropriate to present a congenital onset of a 22 year old patient as a rare disease in routine.

Key words: Nevus; epidermal nevus, ILVEN

GİRİŞ

İLVEN, karakteristik olarak pruritiktir ve kronik bir gidişat izler. Lezyonlar blascko çizgilerini takip eder. Etkilenmiş tek bölgeyi içeren lezyonlar eritemli papüller ve ince skuamlı plaklardır. Lezyonların dağılımı tamamlanamamışsa kolaylıkla dermatit alanı olarak gözden kaçabilir. Bu vakaların en az dördte üçü 5 yaşından önce görülür, çoğu vaka da 6 aylıktan önce başlangıçlıdır. Genellikle yalnızca gövdenin tek tarafında olabildiği gibi, bilateral de olabilir. Ailesel vakalar bildirilmiş olup nadiren kas-iskelet sistemi ve nörolojik tutulum da bildirilmiştir.¹

OLGU

22 yaşında erkek hasta polikniğimize elde ve bacadta doğumdan itibaren var olan yara şikayeti ile başvurdu. Daha önce kullandığı topikal kortikosteroid ve nemlendiricilerden fayda görmeyen hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Dermatolojik muayenesinde; sol ayak parmaklarından başlayarak femoral bölge medialde yerleşip dış lateral gluteal bölgeye uzanan, blaschko çizgilerini izleyen eritemli zeminde hafif skuamlı, yer yer verrüköz papüllerin izlendiği lineer plak ve sol el palmar yüzde yaklaşık 6 cm'lik hiperkeratotik lineer plak mevcuttu

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç Dr. Hülya ALBAYRAK
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD.
59100 Tekirdağ, Türkiye
Tel : +902822507324
E-posta : drhulyaalbayrak@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 02.08.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 20.10.2017

Namık Kemal Tıp Dergisi 2017; 5(3): 131 -133

(Resim 1). Sistemik muayenesi olağan ve ek hastalık bulgusu yoktu. Yapılan laboratuvar tahlillerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Histopatolojik incelemede; hiperkeratotik, akantotik, papillamatöz epidermis, keratinositlerde perinükleer vaküolizasyon ve papiller dermiste perivasküler lenfosit infiltrasyonu izlendi. Olgu, klinik ve histopatolojik bulgularla İLVEN olarak değerlendirildi.

Resim 1



TARTIŞMA

İLVEN, verrüköz epidermal nevüsün bir varyantı olup, başlangıçta Unna tarafından 1896'da tanımlanmıştır.² Kronik egzamatöz veya psöriasiform görünümlü tekrarlayan inflamatuvar olaylarla karakterizedir. İLVEN genetik mosaizme neden olan somatik mutasyonlardan kaynaklanır ve fizyopatolojisi hala belirsiz olsa da, interlökin-1 ve 6, tümör nekroz faktörü-alfa'nın hücre içi ekspresyonunda bir artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çocuklar daha sık etkilenir ve kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha sık görülür. Çoğu vaka sporadiktir, ancak ailesel vakalar da bildirilmiştir. Klinik olarak, yoğun pruritus ve blaschko çizgilerini takip eden lineer dağılım gösteren eritemli ve verrüköz papüllerle karakterizedir. Her ne kadar bilateral tutulum vakaları tanımlanmış olsa da, hastalık genellikle tek taraflıdır ve bir ekstremiteye

lokalizedir. İlginç bir şekilde, sol bacak daha fazla etkilenir.³ Bizim hastamızda hem sol el hem de sol ayaktan gluteal bölgeye uzanan bacak tutulumu mevcuttu. Tanı, klinik ve histopatolojik olarak konulmaktadır. Tanı için klasik kriterler 1971 yılında Altman ve Mehregan tarafından belirlenmiş, 1985 yılında Morag ve Metzker tarafından modifiye edilmiştir: 1. Erken başlangıçlı olması, 2. Kadınlarda daha sık görülmesi, 3. Sol bacakta tutulumun daha fazla olması, 4. Kaşıntının olması, 5. Psöriasiform görünüm, 6. Tedaviye dirençli olmasıdır.⁴ Olgumuz erkek ve 22 yaşında olup, doğumdan itibaren lezyonlarının var olması, lezyonlarının sol bacakta ve kaşıntılı olması, çok sayıda güçlü topikal kortikosteroidler ve nemlendiriciler kullanılmasına rağmen lezyonlarında gerileme olmaması klinik olarak İLVEN tanımımızı destekliyordu. Ayırıcı tanıda; diğer epidermal nevüsler, lineer psöriazis ve liken striatus, lineer liken planus, lineer Darier hastalığı gibi çeşitli dermatozlar düşünülmelidir.³ Tipik histopatolojik özellikler, epidermal akantoz, uzamış rete ve dermal papillalar, değişken hiperkeratoz ve hipokeratoz alanları, ortokeratoz ve parakeratoz ve üst dermisteki lenfositik infiltrasyon ile karakterize olup bunların hepsi psöriasiform bir görünümle tutarlıdır. Bu bulgulara dayanarak, çeşitli tedavi seçenekleri olan İLVEN için antipsöriatik ajanlar da önerilmiştir. Diğer olası tedaviler arasında topikal ve intralezyonel kortikosteroidler, retinoidler, vitamin D3 analogları, podofilin, kriyoterapi, CO2 lazer tedavisi, dermabrazyon, cerrahi eksizyon gibi alternatif tedaviler bulunmaktadır.³ Son zamanlarda, antipsöriatik tümör nekroz faktörü (TNF) - α blokerler İLVEN'de başarıyla test edilmiştir.^{4,5} Bununla birlikte, bu tedavilerin herhangi birinin

üstünlüğü hakkında henüz tutarlı sonuçlar veren herhangi bir araştırma yoktur.

Sonuç olarak nadir görülen bir hastalık olması, genellikle doğumda başlamasına rağmen tanısının genellikle diğer dermatozlarla karışabilmesinden dolayı bizim hastamızda olduğu gibi geç tanı konulması ve iki ekstremitte tutulumu nedeniyle bu vakayı sunmayı uygun bulduk.

Kaynaklar

1. William D James, Timothy G Berger, Dirk M Elston. Andrews Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. 2008;635
2. Unna PG. The histopathology of the diseases of the skin. New York: MacMillan; 1876;1148.
3. Gon Ados S, Minelli L, Franzon PG. Case for diagnosis. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. An Bras Dermatol. 2010;85(5):729-31.
4. Kawaguchi H, Takeuchi M, Ono H, Nakajima H. Adult onset of inflammatory linear verrucous epidermal nevus. J Dermatol. 1999;26(9):599-602.
5. Civelek B, Çelebioğlu S, Selçuk T, Deveci M. Geniş Tutulumlu bir Enflamatuvar Lineer Verrüköz Epidermal Nevüs Olgusu. Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg. 2006;14(1):50-2.



HEMŞİRELİKTE HOLİSTİK BİR UYGULAMA; AROMATERAPİ

A HOLISTIC PRACTICE IN NURSING; AROMATHERAPY

Şebnem BİLGİÇ

Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Tekirdağ, Türkiye

Öz

Aromaterapi bitkisel kaynaklardan çıkarılmış esansiyel yağların terapötik amaçlı kullanılmasıdır. İnsanoğlu varoluşundan beri sağlık arayışları içerisinde girmiş ve sağlık için çeşitli tedavi yöntemlerini denemiştir. Bitkisel esansiyel yağlar da sağlık problemlerini çözmek ve yaşam kalitesini geliştirmek için kullanılmaktadır.

Aromaterapinin hemşirelik bakımında kullanımı Florence Nightingale'e kadar uzanır. Hemşirelik bakımında uzun bir geçmişe sahip olan aromaterapi; hemşirelerin hasta bakımlarını geliştirmek ve hemşireliği güçlendirmek için kullanabilecekleri yöntemlerden birisidir. Hasta bakımında holistik yaklaşımı benimseyen hemşirelerin bunu başarabilmeleri için öncelikle yeterli bilgi ve beceriye sahip olması gereklidir. Bu nedenle, aromaterapi ve kullanım alanları hakkında bilgi hemşirelik müfredatlarına dahil edilmelidir. Ayrıca hemşirelerin hizmet içi eğitim, kongre ve sempozyumlar yoluyla da bu bilgilerinin güncelleştirilmesi gereklidir.

Bu makale aromaterapinin yararları, etki mekanizması ve hemşirelik için önemini açıklamak amacıyla planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik, Terapi, Aromaterapi.

Abstract

Aromatherapy is defined as use for their therapeutic effects of essential oils which are extracted from herbal sources. Since the existence of human beings entered into the search for health and tested various treatments for health. Herbal essential oils are used in solving health problems and to improve the quality of life.

Use of aromatherapy in nursing care begins with Florence Nightingale. Which has a long history of aromatherapy in nursing care; nurses is one of the methods they can be used to improve patient care and to strengthen the nursing. Adopting a holistic approach to patient care nurses, in order to achieve this, it is necessary to have adequate knowledge and skills. For these reasons, information on aromatherapy and its usage areas should be included in nursing curriculums. In addition, nurses should be updated on these of informations through in-service trainings, conferences and symposia.

This article is intended to explain the benefits of aromatherapy, its mechanism of action and its importance for nursing.

Key Words: Nursing, Therapy, Aromatherapy.

GİRİŞ

İnsanoğlu varolduğundan beri hastalıklara karşı sağlık arayışında olmuş ve bu nedenle birçok yöneme başvurmuştur. İlk insanlar bitkilerin güzel kokularını fark ederek tedavi amaçlı kullanmışlar ve böylece aromaterapiyi uygulamaya başlamışlardır. Günümüzde hastalıkların tanı ve tedavilerindeki hızlı gelişmeler ve çoğu ilacın kaynağının bitki

olması aromaterapiye olan inancı olumlu etkilemiştir^{1,2}. Sağlık çalışanlarının önemli bir bölümünü oluşturan hemşireler de sağlığı korumak, geliştirmek, hastalıkları önlemek ve bakımı sağlamada aromaterapiyi en etkin kullanabilecek kişilerdir¹. Holistik bir hemşirelik uygulaması olan aromaterapiye ilginin dünyada hızla artması ülkemizde de aromaterapinin gelişmesi için gerekli çalışmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır³.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Arş. Gör. Dr. Şebnem BİLGİÇ
Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Tekirdağ,
Türkiye
E-posta: sbilgic@nku.edu.tr
Tel: 02822503115

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 15.02.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 21.08.2017

Namık Kemal Tıp Dergisi 2017; 5(3): 134-141

Aromaterapi

Bitkisel kaynaklardan (yapraklar, çiçekler, ağaç kabukları, meyveler, kökler) çıkarılmış, konsantre edilmiş uçucu yağların terapötik olarak organizmayı etkilemesi üzerine kurulan tedavi şekline aromaterapi denilmektedir^{4,5}. Uçucu yağlar oda sıcaklığında buharlaştıkları için 'eterik yağ' ya da 'esans' olarak da adlandırılırlar⁶.

Aromaterapide kullanılan uçucu yağların bireyler üzerinde fiziksel, psikolojik ve ruhsal olarak birçok etkisi mevcuttur. Enfeksiyonu önleme, büyümeyi düzenleme ve hasar görmüş dokunun tamiri için bitki tarafından oluşturulan uçucu damlacıklar olan bu yağlar bitkilerin kendisinden 100 kat daha yoğundur ve bu nedenle de çok güçlüdür. Lavanta, gül, biberiye gibi bilindik bir kokuya sahip bu küçük damlacıklar bitkilerin venleri, bezleri ve keseciklerinde depolanır ve ezilme ya da sürtünme gibi bir durumda aromaları açığa çıkar. Uçucu yağların depolanmaları bitkiden bitkiye farklılık gösterir. Bazı bitkiler büyük miktarda uçucu yağları depo ederken bazıları ise az miktarda depo eder ve böylece elde edilmeleri de zorlaşır⁷.

Aromaterapinin Tarihiçesi

İlk insanlar kötü kokuyu Tanrı'nın beğenmeyişi, rahatsızlık veya hastalıkla bağdaştırmış, sağlıklı insanın, temiz ve taze bir kokuya sahip olduğunu düşünmüşlerdir. Bazı bitkilerin ateşe düştüğünde çıkardığı hoş ve iyileştirici dumanın farkına vararak törenlerinde reçine ve kurutulmuş otları kullanmaya başlamışlardır. Milattan önce (MÖ) 4500'lerden kalma papirüs kayıtlarında balsam, parfümlü yağlar, kokulu ağaç kabukları ve reçinelerin kullanıldığı ve aromatik karışımlar üretildiği gösterilmektedir².

Antik zamanlarda aromaterapi Mısır, Hindistan ve Çinde masaj, banyo ve mumyalama için, Yunanistan ve Roma da ise enfeksiyonların tedavisi için kullanılmıştır⁸.

Yaşamdan sonra fiziki bedeninin önemli olduğuna inanan Mısırlılar, koruyucu etkileri olan aromatik ve uçucu yağları keşfederek mumyalama sanatını geliştirmişlerdir. Ayrıca kozmetik, parfüm ve aşk iksirleri için uçucu yağlar kullanmışlardır. Mezopotamya, Hint ve Çin uygarlıkları bitkisel ve aromatik ürünler ve bu ürünlerin nasıl kullanılacağına ilişkin bilgi alışverişi yapmışlardır. Hindistan'da ayurveda, bitki ve aromatikler şifa verme felsefesinin önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. İncil'de de zihinsel, ruhsal ve fiziksel şifa için yağların kullanımı yer almıştır. Hipokrat MÖ 400 yılında günlük olarak uçucu yağlarla masaj yapılmasını önermiş ve "sağlığın yolu, her gün aromalı bitki özleriyle banyo yapmak ve kokulu masaj yaptırmaktır" demiştir. Ortaçağda veba, en korkulan hastalık olmuş ve bazı kişiler aromatik özlerin bulaşmaya karşı bir korunma olabileceğini fark ederek bitkilerden yararlanmışlardır. Veba salgını süresince hem evin içinde hem de caddelerde çam, sedir, servi gibi aromatik ağaçlar yakılarak tütsüleme yapılmıştır^{2,9}.

6000 yıllık bir geçmişi olan aromaterapinin rönesansı ise 2. Dünya Savaşından hemen önce Fransa'da başlamıştır. Bu dönem aynı zamanda ilk antibiyotiklerin bulunmasına denk gelmektedir⁷. 1900'lü yılların başında Fransız kimyacı Gattefosse laboratuvarında deney yaparken kazayla elini yakmış ve acısını hafifletmek için yanında bulunan lavanta yağına elini daldırmıştır. Elinde oluşan yanığın lavanta yağı nedeniyle iz bırakmadan, hızlıca iyileşmesi sonucu aromaterapi çalışmalarına

başlamış ve 'Aromaterapi' terimini 1937 yılında ortaya atmıştır^{4,6,10}. 1960'lı yıllarda ise askeri cerrah olan Valnet ikinci dünya savaşında hastane personelinin tüm şüpheli yaklaşımına rağmen yaralı askerleri tedavi etmek için aromaterapiyi uygulamış, yara ve yanıkları tedavi etmek için kekik, karanfil, limon ve papatya kullanmıştır. O tarihten itibaren aromaterapinin tedavi edici etkileri kanıtlanmıştır. Daha sonra ise psikiyatrik hastalıkların tedavisinde aromaterapiden yararlanmıştır^{5,6,11}. Marguerite Maury aromaterapi ve kozmetik, gençleşme tedavileriyle ilgilenmiştir⁶. Böylece Kimyager Maurice Gattefosse ve Dr Jean Valnet ile Marguerite Maury bu antik şifa sanatının yeniden keşfedicisi olmuşlardır. Onlar aromaterapiyi sadece güzel kokusu ya da stresi azaltıcı özelliğinden dolayı değil klinik olarak yaraları iyileştirmeye yardımcı olması, enfeksiyonla savaşması, deri problemlerini azaltması gibi nedenlerden dolayı kullanmaya başlamışlardır⁷.

Aromaterapi uygulaması hemşirelik bakımında da yerini almıştır. Modern hemşireliğin kurucusu olan Florence Nightingale Kırım Savaşı sırasında yaralı askerlere bakarken uçucu yağları kullanmış, savaştan sonra Balaclava General Hastanesine mür ve tentür istemiş ve bu yağlar ile uygulama yapmaya devam etmiştir. Mür bronşit, grip, yara, ülser tedavisinde ve cilt hastalıklarını temizlemek ve antiinflamatuar özellikleri nedeniyle kullanılmıştır⁸.

Hastalar için sağlık ve şifa verici bir ortamın önemine değinen Nightingale aşırı kalabalık bir odada bitkilerin karbonik asidi absorbe ederek ortama oksijen saldığını ve zambak gibi çiçeklerin güzel kokularıyla sinir sistemi

üzerine olumlu etkisinin olduğunu belirterek aromaterapiye dikkat çekmiştir⁸.

1980'lerden sonra aromaterapi uygulamaları hemşireler ve diğer sağlık çalışanları tarafından bir güzellik ve konfor sağlayıcı girişim olduğu kadar terapötik amaçlı tedavi sunmak içinde ciddi bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Böylece aromaterapi uygulaması hastaların fiziksel ve psikolojik sorunları dahil olmak üzere birçok tıbbi sorununu çözmek amacıyla kullanılmıştır¹².

Aslında aromaterapinin kullanımı çoğu ilacın kaynağının bitkiler olması nedeniyle kolay anlaşılmış ve yaygınlaşmıştır⁷. Hatta Amerika'da aromaterapi hemşirelerin akut veya uzun süreli bakımda en fazla kullandığı tedaviler arasında yerini almıştır¹⁰. Günümüzde artık aromatik yağların üretimi ve kullanımı dünya çapında bir pazara sahiptir⁹. Geleneksel ve klasik bir tedavi yöntemi olarak kabul edilen aromaterapiyle ilgili çalışmalar da her geçen gün gelişerek devam etmektedir¹¹.

Aromaterapinin Etki Mekanizması

Aromaterapi uygulanırken doğru etkinin alınabilmesi için doğru yolla uygulanması gerekmektedir. Aromatik yağlar dört temel yolla uygulanabilmektedir. Bunlar topikal (dokunma, kompres ya da banyo), dahili (gargara, vajinal ya da anal fitil), ağız (kapsüller ile ya da bal, alkol veya seyreltici içinde sulandırma) ve inhalasyon (doğrudan ya da dolaylı, buharla yada buharsız olarak soluma) yoludur^{3,7}. Aromatik yağlarının buharlaşabilme özelliği ve en hızlı etkiyi solunum yoluyla ortaya çıkarmasından dolayı, aromaterapi uygulamaları genellikle solunum yoluyla yapılmaktadır. Solunum yoluyla uygulamanın yanı sıra ağız yoluyla ve deri yolu ile de

uygulanabilen aromaterapinin vücuttan atılımı ise solunum, ter ve idrar yoluyla olmaktadır^{4,13}.

Aromatik yağlar etkilerini sinir sistemine veya kan dolaşımına katılarak bütün vücut sistemleri üzerinde gösterebilirler. Solunan aromatik yağlardaki moleküller burun tavanındaki reseptörlere ulaşırlar. Farklı kokular bu reseptörlerin farklı alanlarına bağlanarak insanların 10 binden fazla kokuyu ayırt etmesini sağlarlar. Moleküllerin reseptörlere bağlanması elektrokimyasal bir mesajın olfaktor soğan ve olfaktor yol ile limbik sisteme iletimini sağlar. Alınan bu mesajlar hafıza ve hipotalamus aracılığıyla duyuşsal tepkileri tetikleyerek yanıtların beynin diğer bölümlerine ve vücuda gönderilmesine neden olurlar. Bu mesajlar öfori, rahatlama, sedasyon ve uyarıcı eylemlerin oluşmasına yol açar^{9,13}. Ayrıca yağların içindeki bilinen ya da bilinmeyen bazı analjezik bileşenlerin, beyin sapındaki dopamin, endorfin, noradrenalin ve serotonin gibi maddelerin salınmasını etkilediği ve bunun sonucu da analjezik özelliklerinin ortaya çıktığı belirtilmektedir. Aromaterapinin etkileri ile ilgili olarak diğer bir hipotezde kokuların etkilerini duyuşsal öğrenme, bilinçli algılama, inanç ve beklentilerle göstermesidir. Böylece birey önceki deneyimlerine göre kokuları hoş giden ya da gitmeyen şekilde algılar⁹. Görüldüğü üzere bireyin daha önceki deneyimleri kokulara ve aromaterapiye verdiği yanıtı etkilemektedir. Bireyin daha önceki deneyimleri ile birlikte içerisinde yaşadığı kültürü, cinsiyeti ve kişilik özellikleri de kokulara ve aromaterapiye verdiği tepkiyi etkileyebilmektedir¹⁴. Bu nedenle bireye aromaterapi uygularken aromatik bitkilerin oluşturabildiği etkiyle birlikte bireyselleştirilmiş bakım çerçevesinde bu özelliklere de dikkat edilmesi gerekmektedir.

Aromaterapinin Kullanım Alanları

Aromaterapinin terapötik amaçlı kullanımı fiziksel, duyuşsal ve zihinsel durumların iyileştirilmesini içeren çok geniş bir yelpazeye sahiptir¹². Aromaterapotik bitkilerin bu bağlamda canlı organizmalar üzerinde çeşitli etkileri bulunmaktadır (Tablo1). Emosyon ve duyuş-durum kontrolü, anksiyolitik, antidepresan, uyarılmışlık, hafızanın artırılması, demansiyel hastalıklarda, kognitif bozukluğun düzeltilmesinde, stres yönetimi, immunolojik sorunlar, solunum sistemi sorunlarında, enfeksiyon, ağrı ve inflamasyon gibi durumlarda aromaterapi kullanılmaktadır^{3,4}.

Literatürde aromaterapinin kaşıntı, sedef, egzama, saç biti, saç dökülmesi, yanık gibi pek çok dermatolojik hastalıkta faydalı etkileri olduğuna⁵, uyku kalitesini önemli ölçüde arttırdığına¹⁵, anksiyeteyi düşürdüğüne¹⁶, postoperatif bulantıyı önlemede etkili olduğuna¹⁷ yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Bunların yanı sıra aromaterapinin yüksek kan basıncı, nabız ve kaygı düzeyine olumlu etkileri olduğu¹³, hemodiyaliz hastalarında kaşıntıyı azalttığı¹⁸, bebeklerde koliğin giderilmesi üzerine olumlu etkisi olduğu¹⁹, kemoterapi uygulanan hastalarda ise kemoterapi semptomları ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir².

Tablo 1. Bazı Aromaterapik Bitkiler ve Terapötik Yararları

Aromatik Bitki	Terapötik Yararları
Lavanta	<ul style="list-style-type: none"> • Yanık, yara iyileşmesi, böcek ısırması, egzamada • Sakinleşme, uykusuzluk, depresyon ve stresi azaltma • Demansta ajitasyonu azaltma • Kişinin kendini iyi hissetmesini sağlama • Fungistatik etki

Nane	<ul style="list-style-type: none"> • Ağrı kesici, migren ağrısını azaltma • Bulantı kesme, uyuşturucu zehirlenmesinde • Antispazmodik, antibakteriyel etki • MRSA karşı
Çay Ağacı	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyel enfeksiyonlar, akne • Fungal enfeksiyonlarda • Uçuk, impetigo, siğil gibi deri enfeksiyonlarında • Ağız enfeksiyonlarında • MRSA karşı etki, antiviral, antitümoral etki • Özellikle C. Albicansın neden olduğu vajinal enfeksiyonlarda
Okaliptüs	<ul style="list-style-type: none"> • Solunum şikayetlerinde • Antibakteriyel etki, MRSA karşı etki • Baş bitine karşı etki
Buhur	<ul style="list-style-type: none"> • Gevşeme, meditasyon, ajitasyonda • Yara izine karşı, antienflamatuvar etki • Astımda • Parazit ve kansere karşı kullanılır.

Aromaterapi ve Hemşirelik

Hemşirelik önceleri uygulamalarını sezgi gücüne dayandırırken, günümüzde sezgileri bilimsel kanıtlarla bütünleştirerek kullanabilen bilim ve sanattan oluşan bir disiplin olarak karşımıza çıkmaktadır. Florence Nightingale'nin Kırım Savaşı sırasında askerlerin alınına lavanta yağı uygulamasıyla hemşirelik aromaterapi ile tanışmış ve günümüzde hasta bakımını geliştirmek, iyileşmeyi arttırmak, insan çevre etkileşimini kolaylaştırmak ve mesleği güçlendirmek için hemşirelerin kullandığı popüler araçlardan biri olmuştur¹³.

Hemşirelik bakımında uzun bir tarihi geçmişi olan, güvenli geleneksel uygulamalarla ve gelişmekte olan kanıta dayalı uygulamalarla desteklenen

aromaterapi hemşirelerin hasta bakımlarını geliştirmek ve hemşireliği güçlendirmek için kullanabildikleri yöntemlerden birisidir³. Aromaterapi kavramı önemli bir hemşirelik girişimi olarak kabul edilmiş ve hemşirelik girişimleri sınıflama sistemi olan NIC'te (Nursing Interventions Classification/Hemşirelik Girişimleri Sınıflaması) de aromaterapiye yer verilmiştir. Bu bağlamda konforu sağlamada, stresle başa çıkmada, ağrı ve anksiyeteyi azaltmada, tat ve koku sorunlarında aromaterapinin holistik bir hemşirelik girişimi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir²⁰.

Bireye holistik açıdan yaklaşımları, tedavi sırasında destekleyici rolde olmaları, sağlığın yükseltilmesine ve hastanın aktif rolde olmasına odaklanmaları nedeniyle hemşirelik uygulamaları ile aromaterapi aynı temel felsefeye sahiptirler²¹. Hemşirelikte aromaterapi uygulamaları sağlığı geliştirmesi, iyileşmeyi hızlandırması ve insan-çevre etkileşimini sağlaması açısından hemşirelik bilim ve sanatına katkı sağladığı için de hemşireliği güçlendirmektedir¹³.

Sağlık alanında yaşanan teknolojik gelişmeler ve artan bilimsel bilgi hemşirelerin rol ve sorumluluklarında zamanla değişimler meydana getirmiştir. Hemşirelerden bu rol ve sorumlulukları

kapsamında tamamlayıcı ve holistik bir girişim olan aromaterapi uygulamalarını geliştirebilmeleri, etkin stratejiler belirleyerek sağlıklı/hasta bireylerin aromaterapiyi etkin ve doğru kullanması konusunda yönlendirebilmeleri beklenmektedir¹. Her uygulama gibi etkin ve doğru kullanıldığında hasta üzerinde olumlu etkisi olan aromaterapinin bilinçsizce kullanıldığında nefrotoksisite gibi bazı istenmeyen yan etkilere sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır²².

Hemşireler aromaterapi uygulamalarında uygulama yolunu bilmek, aromaterapik yağların yoğunluğunu tanımlamak, uygun yağı seçmek, uygulamanın sıklık ve süresine karar vermek, hastadaki değişimi gözlemek ve sonuçlarını ortaya koymak, bireyleri doğru uygulamalara yönlendirebilmek ve etkili danışmanlık hizmetini vermekle sorumludur^{3,13,22}. Bunu başarabilmeleri için de öncelikle hemşirelerin aromaterapiyi güvenli bir şekilde uygulayabilecek yeterli bilgi ve beceriye sahip olmaları, uygulamanın birey için uygun olup olmadığına karar verebilmeleri ve uygulamanın olası sonuçlarının farkında olmaları gereklidir(21). Bu amaçla hemşirelik eğitimi müfredatında aromaterapiye yer verilmesi kadar hemşirelerden aromaterapiye yönelik hemşirelik

uygulamalarını geliştirmeleri, etkin stratejiler belirleyerek sağlıklı/hasta bireylerin aromaterapiyi etkin ve doğru kullanması için doğru ve yeterli danışmanlık hizmeti verebilmeleri gereklidir. Ayrıca mezuniyet sonrası kursları ve hizmet içi eğitimleriyle bu bilgilerin güncellenmesi ve bu alanda bilimsel veriler elde edebilmek için bilimsel çalışmaların artırılması gereklidir^{1,23}.

İngiltere’de hemşirelik uygulamalarının önemli bir bölümünü oluşturan ve hemşireler arasında en sık kullanılan tamamlayıcı tedavi yöntemi olan aromaterapi; ülkemizde hemşirelerce uygulanma anlamında henüz yeterli önemi görememekle birlikte birçok hemşirelik okullarında tamamlayıcı ve alternatif tedaviler başlığı altında aromaterapiyle ilgili eğitim verilmektedir²². Ayrıca konuyla ilgili kongreler ve sempozyumlar da düzenlenmektedir. Bunun yanı sıra 27.10.2014 tarih ve 29158 sayılı Resmi Gazete’de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Yönetmeliği yayınlanmıştır. Bu yönetmelikle birlikte Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Bilim Komisyonunun kurulmasına karar verilmiştir²⁴. Ancak tamamlayıcı bazı tedavileri hemşirelerin bakımlarında geçmişten bu yana aktif olarak uygulamalarına rağmen bu komisyonun

içerisinde yer almamaları üzüntü vericidir. Bununla birlikte fitoterapi yönetmelikte yer almasına rağmen aromaterapi yer almamaktadır. Bu durum da modern hemşireliğin kuruluşundan bu yana birçok hemşirelik araştırmasında kullanılan aromaterapi uygulamasının sertifikalı bir tabip olmadan da yapılabileceğini düşündürmektedir. Zira hemşirelikte yapılan birçok aromaterapi çalışmasında uygulamanın hemşirelik bakımına olumlu katkılar sağladığı belirlenmiştir. Örneğin; Cürcani'nin hemodiyaliz hastalarında görülen kaşıntıya aromaterapinin etkisini incelediği çalışmasında, hastaların kaşıntı bulunan bölgelerine altı hafta boyunca ve haftada üç kez aromaterapi uygulanmış ve çalışmanın sonucunda hastaların kaşıntı şikayetlerinde azalma olduğu saptanmıştır¹⁸. Karabulut'un aromaterapinin doğum eylemine etkisini inceledikleri çalışmada doğumda uygulanan aromaterapinin, kaygı ve anksiyete ve doğum ağrısını algılamayı azalttığı ve doğum süresini kısalttığı belirlenmiştir²⁵. Yapılan bir başka çalışmada ise esansiyel hipertansiyonlu hastalara uygulanan aromaterapinin yüksek kan basıncı, nabız ve kaygı düzeyine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir¹³. Bu çalışmalar bize aromaterapinin hemşireliğin her alanında

güvenle kullanılabilir kanıt temelli bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Sonuç ve Öneriler

İnsanlar binlerce yıldır bitkilere ve bitkilerin şifa verici gücüne inanmakta ve aromaterapi uygulamaları yapmaktadırlar. Hemşirelik bakımında aromaterapi uygulamaları ise modern hemşireliğin kurucusu Florence Nightingale'e kadar uzanmaktadır. Aromaterapinin çok geniş uygulama alanları mevcut olmasına rağmen ülkemizde yeterli bilimsel ilgiyi görmemektedir. Hemşireler aromaterapik uygulamaları hastanelerde yapabilecek sağlık çalışanlarıdır. Bu nedenle öğrenci hemşirelere hasta bakımı, eğitim ve danışmanlığı çerçevesinde aromaterapi konusunda eğitim verilmesi önemlidir. Ayrıca bu uygulamaların hizmet içi eğitimler ve bilimsel çalışmalarla da desteklenmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Turan N, Öztürk A, Kaya N. Hemşirelikte Yeni bir sorumluluk alanı: tamamlayıcı terapi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi. 2010; 3(1): 93-8.
2. Ovayolu Ö. Kemoterapi alan meme kanserli kadınlara uygulanan aromaterapinin semptomlara ve yaşam kalitesine etkisi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı. Doktora Tezi. 2011; Kayseri.
3. Özdemir H, Öztunç G. Hemşirelik uygulamalarında aromaterapi. Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi. 2013;5(2):98-104.
4. Köse E, Sarsılmaz M, Ögetürk M, Kuş İ, Kavaklı A, Zararsız İ. Öğrenme davranışlarında gül esans yağ

- aromasının rolü: deneysel bir çalışma. Fırat Tıp Dergisi. 2007;12(3):159-62.
5. Kavurmacı M, Tan M. Üremik kaşıntı ve aromaterapi uygulaması. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014;3(1):674-82.
 6. Özata N: Fitoterapi ve Aromaterapi. İstanbul, Doğan Kitap, 2009;117-9.
 7. Buckle J. Aromatherapy. In: Dossey BM, Keegan L (Sixth Edition.), Holistic Nursing A Handbook for Practice. Burlington:Jones & Bartlett Learning. 2013; 563-81.
 8. Johnson CE. The effect of diffused aromatherapy on test anxiety among baccalaureate nursing students, PhD Thesis. Capella University. 2013; Minnesota.
 9. Williams TA. The effects of aromatherapy on retrieving explicit semantic memories. Master Thesis. ProQuest. 2007; Buffalo.
 10. Perez C. Clinical aromatherapy part I: an introduction into nursing practice. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2003; 7(5):595-6.
 11. Borromeo, Annabelle R. The effect of aromatherapy on the patient outcomes of anxiety and sleep quality in coronary care unit patients. PhD Thesis. Texas Woman's University, 1998; Texas.
 12. Stevensen CJ. Aromatherapy in dermatology. Clinics in Dermatology. 1998;16:689-94.
 13. Özdemir H. Esansiyel hipertansiyonlu kadınlara inhalasyon yoluyla uygulanan aromaterapinin arteriyel kan basıncı, nabız ve kaygı düzeyine etkisi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı. Doktora Tezi. 2012; Kayseri.
 14. Herz R.S. Aromatherapy facts and fictions: a scientific analysis of olfactory effects on mood, physiology and behavior. International Journal of Neuroscience. 2009; 119:263–90.
 15. Hajibaghery A, Babaii A, Adib-Hajbaghery M. Effect of rosa damascene aromatherapy on sleep quality in cardiac patients: A randomized controlled trial. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2014; 20:159-63.
 16. Ueki S, Niinomi K, Takashima Y, Kimura R, Komai K, Murakami K, Fujiwara C. Effectiveness of aromatherapy indecreasing maternal anxiety for a sick childundergoing infusion in a paediatric clinic. Complementary Therapies in Medicine. 2014;22(6):1019-26.
 17. Hodge, NS, McCarthy, MS, Pierce RMA. Prospective randomized study of the effectiveness of aromatherapy for relief of postoperative nausea and vomiting. Journal of PeriAnesthesia Nursing. 2014;29(1):5-11.
 18. Cürçani M. Hemodiyaliz hastalarına uygulanan aromaterapinin kaşıntı üzerine etkisi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Doktora Tezi. 2012; Erzurum.
 19. Çetinkaya B. Aromaterapi masajının bebeklerde koliğin giderilmesi üzerine etkisinin incelenmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Doktora Tezi. 2007; İzmir.
 20. Johnson M. NOC and NIC linkages to NANDA-I Diagnoses. In: Johnson M, Moorhead S, Bulechek G, Butcher H, Maas M, Swanson E. (Third Edition.), NOC and NIC linkages to NANDA-I and clinical condition; Supporting critical reasoning and quality care. USA: Elsevier Mosby. 2011; 35-294.
 21. Khorshid L, Yapucu Ü. Tamamlayıcı tedavilerde hemşirenin rolü. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2005; 8(2):124-130.
 22. Erdoğan Z, Atik DÖ, Çınar S. Kronik böbrek yetmezliğinde tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinin kullanımı. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2014; 23(4):773-90.
 23. Çevik K. Hemşirelikte tamamlayıcı ve alternatif tedavi: refleksoloji. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2013;29(2):71-82.
 24. Resmi Gazete. Erişim: 15 Kasım 2014, www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.html.
 25. Karabulut H. Doğum eyleminde aromaterapinin etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2014.
 - 26.