

**İstanbul Gelişim Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Dergisi
(IGUSABDER)**

Sayı / Issue: 10

Yıl / Year: 2020

**Istanbul Gelisim University
Journal of Health Sciences
(IGUSABDER)**

ISSN: 2536-4499

e-ISSN: 2602-2605

© İstanbul Gelişim Üniversitesi Yayınları

© *Istanbul Gelisim University Press*

Sertifika No / *Certificate Number*: 47416

Her hakkı saklıdır. *All rights reserved.*

İstanbul Gelişim Üniversitesi kurumsal yayını olan Sağlık Bilimleri Dergisi, yılda üç kez yayımlanan uluslararası hakemli bir dergidir. Makalelerdeki görüş, düşünce, varsayım veya öneriler eser sahiplerine aittir; İstanbul Gelişim Üniversitesi sorumlu tutulamaz.

The Journal of Health Sciences is an international peer-reviewed journal and will be published three times a year. The opinions, thoughts, postulations or proposals within the articles are but reflections of the authors and do not, in any way, represent those of the Istanbul Gelisim University.

İLETİŞİM BİLGİLERİ / COMMUNICATION:

**İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu,
Cihangir Mah. Şehit Jandarma Komando Er Hakan Öner Sk.**

No: 1 34310 Avcılar / İstanbul

Tel: +90 212 4227000 Dahili 400, 404, 409, 417

Belgeç: +90 212 4227401

E-posta: igusabder@gelisim.edu.tr

Ağ sayfası: <https://igusabder.gelisim.edu.tr>

<https://twitter.com/igusabder>

Twitter: [@igusabder](https://twitter.com/igusabder)

Baskı ve cilt:

Printing and binding:

Servet İşler

Sertifika No. 40352

Tel: +90 212 5939467

E-posta: islercopy@hotmail.com

İSTANBUL GELİŞİM ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ
İNDEKSLENME, ÜYELİK VE HARMANLANMA BİLGİLERİ /
ISTANBUL GELİSİM UNIVERSITY JOURNAL OF HEALTH SCIENCES INFORMATION
ABOUT INDEXING, MEMBERSHIP AND HARVESTING



DİZİNLENME / INDEXING

Dergimiz Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index) tarafından dizinlenmektedir.



VERİ TABANI ÜYELİĞİ / DATABASE MEMBERSHIP

Dergimiz İdealonline Veri Tabanı ve Journals Directory üyesidir.



HARMANLANMA / HARVESTING

Dergimizin içeriği Avrupa Komisyonu'nun OpenAIRE 2020 Projesi tarafından harmanlanmaktadır.



The OpenAIRE2020 Project



İSTANBUL GELİŞİM ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ (IGUSABDER)

Uluslararası Hakemli Dergi

Sayı 10 • Nisan • 2020 • ISSN: 2536-4499 • e-ISSN: 2602-2605

İstanbul Gelişim Üniversitesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Burhan AYKAÇ

Yayın Kurulu

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Yüksel BARUT

Prof. Dr. Hasan Hakan BOZKURT

Prof. Dr. Ahmet Hilmi KAYA

Prof. Dr. Rifat MUTUŞ

Doç. Dr. S. Arda ÖZTÜRKCAN

Prof. Dr. Yakup Bilge SÜREL

Dr. Öğr. Üyesi Necip Ozan TİRYAKİOĞLU

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Yüksel BARUT

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Rifat MUTUŞ

Doç. Dr. S. Arda ÖZTÜRKCAN

Yazı İşleri Kurulu

Uzm. Ahmet Şenol ARMAĞAN, Arş. Gör. Ebru DURUSOY

Arş. Gör. Hande Nur ONUR ÖZTÜRK, Arş. Gör. Sena TEBER

Arş. Gör. Ayşe Nur YEREBAKAN

Türkçe Dil Editörleri

Arş. Gör. Ebru DURUSOY

Arş. Gör. Hande Nur ONUR ÖZTÜRK

İngilizce Dil Editörleri

Arş. Gör. Tuğba TÜRKCAN

Arş. Gör. Gizem UZLU

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Uzm. Ahmet Şenol ARMAĞAN

Kapak Tasarımı

Kübra ALBAYRAK, Servet İŞLER

İLETİŞİM:

**İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu,
Cihangir Mah. Şehit Jandarma Komando Er Hakan Öner Sk. No: 1**

34310 Avcılar / İstanbul / TÜRKİYE

Tel: +90 212 4227000 Dahili: 400, 404, 409, 417

Belgeç: +90 212 4227401

E-posta: igusabder@gelisim.edu.tr

Ağ sayfası: <https://igusabder.gelisim.edu.tr>

Twitter: [@igusabder](https://twitter.com/igusabder)



ISTANBUL GELISIM UNIVERSITY JOURNAL OF HEALTH SCIENCES (IGUSABDER)

International Peer-Reviewed Journal

Issue 10 • Nisan • 2020 • ISSN: 2536-4499 • e-ISSN: 2602-2605

Owner on Behalf of Istanbul Gelisim University

Prof. Dr. Burhan AYKAC

Editorial Board

Assist. Prof. Dr. Abdullah Yuksel BARUT

Prof. Dr. Rifat MUTUS

Prof. Dr. Hasan Hakan BOZKURT

Prof. Dr. Ahmet Hilmi KAYA

Assoc. Prof. Dr. S. Arda OZTURKAN

Prof. Dr. Yakup Bilge SUREL

Assist. Prof. Dr. Necip Ozan TIRYAKIOGLU

Editor

Assist. Prof. Dr. Abdullah Yuksel BARUT

Assistant Editors

Prof. Dr. Rifat MUTUS

Assoc. Prof. Dr. S. Arda OZTURKAN

Publication Board

Specialist Ahmet Senol ARMAGAN, Research Assist. Ebru DURUSOY

Research Assist. Hande Nur ONUR OZTURK, Research Assist. Sena TEBER

Research Assist. Ayşe Nur YEREBAKAN

Turkish Language Editors

Research Assist. Ebru DURUSOY

Research Assist. Hande Nur ONUR OZTURK

English Language Editors

Research Assist. Tugba TURKCAN

Research Assist. Gizem UZLU

Director of Editorial Office

Specialist Ahmet Senol ARMAGAN

Cover Design

Kubra ALBAYRAK, Servet ISLER

COMMUNICATION:

Istanbul Gelisim University, School of Health Sciences,

Sehit Jandarma Komando Er Hakan Oner Sk. No: 1

34310 Avcilar / Istanbul / TURKEY

Phone: +90 212 4227000 Ext. 400, 404, 409, 417

Fax: +90 212 4227401

E-mail: igusabder@gelisim.edu.tr

Web page: <https://igusabder.gelisim.edu.tr>

Twitter: [@igusabder](https://twitter.com/igusabder)

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Anahit M. COŞKUN – Haliç Üniv. – Türkiye coskunano@yahoo.com
Prof. Dr. Fatma ÇELİK – Biruni Üniv. - Türkiye fcelik@biruni.edu.tr
Prof. Dr. Ferda DOKUZTUĞ UÇSULAR - İstanbul Bilgi Üniv. - Türkiye ferda.ucsular@bilgi.edu.tr
Prof. Dr. Veli DUYAN – Ankara Üniv. – Türkiye duvanveli@yahoo.com
Prof. Dr. Metin ERGÜN – Ege Üniv. - Türkiye metin.ergun@ege.edu.tr
Prof. Dr. Gül KIZILTAN – Başkent Üniv. - Türkiye gkizilta@baskent.edu.tr
Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT - Bezmialem Vakıf Üniv. – Türkiye akocvigit@bezmialem.edu.tr
Prof. Dr. Mehmet KUTLU - İstanbul Sabahattin Zaim Üniv. - Türkiye mehmet.kutlu@izu.edu.tr
Prof. Dr. Mustafa NİZAMLIOĞLU - İstanbul Gelişim Üniv. - Türkiye mnizamlioglu@gelisim.edu.tr
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK – Trakya Üniv. - Türkiye leventozturk@trakya.edu.tr
Prof. Dr. G.C. PAPAPOULOS – Selanik Aristoteles Üniv. - Yunanistan gpapadop@vet.auth.gr
Prof. Dr. Hatice PEK - Türkiye hpek@gelisim.edu.tr
Prof. Dr. Ayla Gülden PEKCAN – Hasan Kalyoncu Üniv. - Türkiye gulden.pekcan@hku.edu.tr
Prof. Dr. Helga REFSUM – Oslo Üniv. - Norveç helga.refsum@medisin.uio.no
Prof. Dr. Osman SAĞDIÇ – Yıldız Teknik Üniv. – Türkiye osagdic@yildiz.edu.tr
Prof. Dr. Haydar SUR – Üsküdar Üniv. - Türkiye haydar.sur@uskudar.edu.tr
Prof. Dr. Yakup Bilge SÜREL - Türkiye ybsurel@gelisim.edu.tr
Prof. Dr. Mehveş TARIM - Marmara Üniv. – Türkiye mtarim@marmara.edu.tr
Doç. Dr. İkbâl ÇAVDAR – İstanbul Üniv. – Türkiye ikbal@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Sıdika OĞUZ - Marmara Üniv. - Türkiye soguz@marmara.edu.tr
Doç. Dr. Emel YEŞİLKAYALI - İstanbul Sabahattin Zaim Üniv. - emel.yesilkayali@izu.edu.tr
Doç. Dr. Veysel YILMAZ - Türkiye vyilmaz@gelisim.edu.tr
Dr. Öğr. Üyesi A. Emre BARUT – George Washington Univ. – ABD barut@gwu.edu
Dr. Öğr. Üyesi Başak Gökçe ÇÖL - İstanbul Gelişim Üniv. - Türkiye bgcol@gelisim.edu.tr
Dr. Öğr. Üyesi Nurten ELKİN - İstanbul Gelişim Üniv. - Türkiye nelkin@gelisim.edu.tr
Dr. Öğr. Üyesi Ebru KARPUSOĞLU ÖZELMAS – İstanbul Bilgi Üniv. - Türkiye ekarpuzoglu@gelisim.edu.tr
Dr. Öğr. Üyesi Fikri KÖKSAL - Türkiye fkoksal@gelisim.edu.tr
Dr. Öğr. Üyesi Leena MAUNULA – Helsinki Üniv. - Finlandiya Leena.Maunula@helsinki.fi
Dr. Öğr. Üyesi Halime P. DEMİR - İstanbul Gelişim Üniv. - Türkiye hpulatdemir@gelisim.edu.tr
Dr. Öğr. Üyesi Hasan Basri SAVAŞ - Alanya A. Keykubat Üniv. – Türkiye hasan.savas@alanya.edu.tr
Dr. Öğr. Üyesi Daniel SERGELİDİS – Selanik Aristoteles Üniv. - Yunanistan dsergkel@vet.auth.gr
Dr. Öğr. Üyesi Yonca SEVİM - Bahçeşehir Üniv. - Türkiye yonca.sevim@hes.bau.edu.tr
Dr. Öğr. Üyesi Hülya TIĞLI BAŞKAYA - İstanbul Gelişim Üniv. - Türkiye htigli@gelisim.edu.tr
Dr. Öğr. Üyesi Selva ZEREN - İstanbul Gelişim Üniv. - Türkiye szeren@gelisim.edu.tr
Dr. Noman NASIR - Pakistan drnomanasir@hotmail.com
Dr. Şaban TEKİN - TÜBİTAK – Türkiye saban.tekin@tubitak.gov.tr
Uzm. Dyt. Fatma TURANLI – Acıbadem Hastanesi - Türkiye fatma.turanli@acibadem.com.tr

BU SAYININ HAKEMLERİ

Prof. Dr. Metin ATEŞ
Prof. Dr. Ömer ATEŞ
Prof. Dr. Tülay ÇOBAN
Prof. Dr. Uğur GEZER
Prof. Dr. Özlem HARMANKAYA
Prof. Dr. Akın MARŞAP
Prof. Dr. Arif ÖNDER
Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
Doç. Dr. Melike DEMİR DOĞAN
Doç. Dr. Hakan YILDIZ
Dr. Öğr. Üyesi Cemile İDİZ
Dr. Öğr. Üyesi Birsen DEMİREL
Dr. Öğr. Üyesi Anita KARACA
Dr. Öğr. Üyesi Selmin KÖSE
Dr. Öğr. Üyesi Gülşah ÖZTÜRK
Dr. Öğr. Üyesi Necip Ozan TİRYAKIOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Can YILMAZ
Öğ. Gör. Dr. Ash TOK ÖZEN

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Anahit M. COSKUN – Halic Univ. – Turkey coskunano@yahoo.com
Prof. Dr. Fatma CELIK – Biruni Univ. - Turkey fcelik@biruni.edu.tr
Prof. Dr. Ferda DOKUZTUG UCSULAR - Istanbul Bilgi Univ. - Turkey ferda.ucsular@bilgi.edu.tr
Prof. Dr. Veli DUYAN – Ankara Univ. – Turkey duyanveli@yahoo.com
Prof. Dr. Metin ERGUN – Ege Univ. - Turkey metin.ergun@ege.edu.tr
Prof. Dr. Gul KIZILTAN – Baskent Univ. - Turkey gkizilta@baskent.edu.tr
Prof. Dr. Abdurrahim KOCYIGIT - Bezmialem Vakıf Univ. – Turkey akocyigit@bezmialem.edu.tr
Prof. Dr. Mehmet KUTLU - Istanbul Sabahattin Zaim Univ. - Turkey mehmet.kutlu@izu.edu.tr
Prof. Dr. Mustafa NIZAMLIOGLU - Istanbul Gelisim Univ. - Turkey mnizamlioglu@gelisim.edu.tr
Prof. Dr. Levent OZTURK – Trakya Univ. - Turkey leventozturk@trakya.edu.tr
Prof. Dr. G.C. PAPADOPOULOS – Aristotle Univ. of Thessaloniki, Greece gpapadop@vet.auth.gr
Prof. Dr. Hatice PEK - Turkey hpek@gelisim.edu.tr
Prof. Dr. Ayla Gulden PEKCAN – Hasan Kalyoncu Univ. - Turkey gulden.pekcan@hku.edu.tr
Prof. Dr. Helga REFSUM – Oslo Univ. - Norway helga.refsum@medisin.uio.no
Prof. Dr. Osman SAGDIC – Yıldız Technical Univ. – Turkey osagdic@yildiz.edu.tr
Prof. Dr. Haydar SUR – Uskudar Univ. - Turkey haydar.sur@uskudar.edu.tr
Prof. Dr. Yakup Bilge SUREL - Turkey ybsurel@gelisim.edu.tr
Prof. Dr. Mehves TARIM - Marmara Univ. – Turkey mtarim@marmara.edu.tr
Assoc. Prof. Dr. Ikbal CAVDAR – Istanbul Univ. – Turkey ikbal@istanbul.edu.tr
Assoc. Prof. Dr. Sıdıka OGUZ - Marmara Univ. - Turkey soguz@marmara.edu.tr
Assoc. Prof. Dr. Emel YESILKAYALI - Istanbul S. Zaim Univ. – Turkey – emel.yesilkayali@izu.edu.tr
Assoc. Prof. Dr. Veysel YILMAZ - Turkey vyilmaz@gelisim.edu.tr
Assist. Prof. Dr. A. Emre BARUT – George Washington Univ. – USA barut@gwu.edu
Assist. Prof. Dr. Basak Gokce COL - Istanbul Gelisim Univ. - Turkey bgcol@gelisim.edu.tr
Assist. Prof. Dr. Nurten ELKIN - Istanbul Gelisim Univ. - Turkey nelkin@gelisim.edu.tr
Assist. Prof. Dr. Ebru KARPUZOGLU OZELMAS - Istanbul Bilgi Univ. - Turkey ekarpuzoglu@gelisim.edu.tr
Assist. Prof. Dr. Fikri KOKSAL - Turkey fkoksal@gelisim.edu.tr
Assist. Prof. Dr. Leena MAUNULA – Univ. of Helsinki - Finland Leena.Maunula@helsinki.fi
Assist. Prof. Dr. Halime P. DEMIR - Istanbul Gelisim Univ. - Turkey hpulatdemir@gelisim.edu.tr
Assist. Prof. Dr. Hasan B. SAVAS - Alanya A. Keykubat Univ. – Turkey hasan.savas@alanva.edu.tr
Assist. Prof. Dr. D. SERGELIDIS – Aristotle Univ. of Thessaloniki, Greece dsergkel@vet.auth.gr
Assist. Prof. Dr. Yonca SEVİM - Bahcesehir Univ. - Turkey yonca.sevim@hes.bau.edu.tr
Assist. Prof. Dr. Hulya TIGLI BASKAYA - Istanbul Gelisim Univ. - Turkey htigli@gelisim.edu.tr
Assist. Prof. Dr. Selva ZEREN - Istanbul Gelisim Univ. - Turkey szeren@gelisim.edu.tr
Dr. Noman NASIR - Pakistan drnomannasir@hotmail.com
Dr. Saban TEKIN - TUBITAK – Turkey saban.tekin@tubitak.gov.tr
Dietician Fatma TURANLI – Acibadem Hospital - Turkey fatma.turanli@acibadem.com.tr

REFEREES FOR THIS ISSUE

Prof. Dr. Metin ATEŞ
Prof. Dr. Ömer ATEŞ
Prof. Dr. Tülay ÇOBAN
Prof. Dr. Uğur GEZER
Prof. Dr. Özlem HARMANKAYA
Prof. Dr. Akın MARŞAP
Prof. Dr. Arif ÖNDER
Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
Assoc. Prof. Dr. Melike DEMİR DOĞAN
Assoc. Prof. Dr. Hakan YILDIZ
Assist. Prof. Dr. Cemile İDİZ
Assist. Prof. Dr. Birsen DEMİREL
Assist. Prof. Dr. Anita KARACA
Assist. Prof. Dr. Selmin KÖSE
Assist. Prof. Dr. Gülşah ÖZTÜRK
Assist. Prof. Dr. Necip Ozan TİRYAKIOĞLU
Assist. Prof. Dr. Can YILMAZ
Dr. Lecturer Ash TOK ÖZEN

Editörden

Merhaba,

Ülkemizin, tüm dünyayı etkileyen coronavirus-19 (2019-nCoV) pandemisi nedeni ile olağanüstü günler geçirdiği bir ortamda bu sayımızı süresinde sizlere ulaştırmaya özen gösterdik. Bu olağanüstü günler bir kez daha eğitim-öğrenim ve sağlık ilkelerinin önemini tüm dünyaya anımsattı. Bizler, eğitim sürecini tamamlamış, öğrenim sürecini yaşam boyu sürdüreceğ bireylerden oluşuyoruz. Bu bağlamda, ilk sayısından başlayarak Dergimizin bugüne kadar yayınlanması sürecinde emeği geçen her bireyi ve tüm sağlık emekçilerini alkışlıyor, kutluyor, saygılarımı sunuyorum.

Olağanüstü günlerimiz nedeniyle buruk bir mutlulukla sizlere ulaştığımız 10. sayımızda, sanki bugüne vurgu yapmak için “Böyle bir dünyada, asla değişmeyecek hükümler getirdiğini iddia etmek, aklın ve bilimin gelişimini inkâr etmek olur. Benim, Türk milleti için yapmak istediklerim ve başarmaya çalıştıklarım ortadadır. Benden sonra, beni benimsemek isteyenler, bu temel eksen üzerinde akıl ve bilimin rehberliğini kabul ederlerse, manevî mirasçılarım olurlar” söyleminde bulunan Mustafa Kemal Atatürk’ün vurguladığı doğrultuda, ilmin ve aklın öncülüğünde Dergimize çalışmalarını gönderen tüm yazarlarımıza, hakemlerimize, yayına hazırlayan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Sağlık ve mutluluk dolu bir dünya diliyor, saygılarımı sunuyorum.

Hoşçakalın.

Dr. Öğr. Üyesi A. Yüksel BARUT
Editör

From the Editor

Greetings,

Under the circumstances where our country has been going through some difficult times due to the coronavirus-19 (2019-nCoV) pandemic, we have been attentive to deliver this issue to you in time. This critical moment once again reminded the world of the importance of education and health principles. We are individuals who have completed the education process and will continue the learning process for life. In this regard, I congratulate every individual and all healthcare workers who contributed to the publishing of our journal starting from the first issue to date.

In our 10th issue, which we reached you with bittersweet happiness due to our tough days. Based on this discourse of Mustafa Kemal Atatürk, “In a world like this, it would be to claim that the provisions will never change, to deny the development of reason and science. It is obvious what I want to do for the Turkish nation and what I am trying to achieve. After me, those who want to adopt my vision become spiritual heirs if they accept the guidance of reason and science on this fundamental axis”, I would like to thank all of our writers, referees, and all of our colleagues who have submitted their works to our journal under the leadership of science and reason.

Wishing a world full of health and happiness.

Sincerely yours,

Assist. Professor A. Yüksel BARUT

Editor



İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu'nun aşağıdaki Bölümleri,
Almanya merkezli **Accreditation Agency in Health and Social Sciences /**
Akkreditierungsagentur im Bereich Gesundheit und Soziales (AHPGS)

tarafından Şubat 2018 tarihinden itibaren
koşulsuz olarak akredite edilmiştir:
Beslenme ve Diyetetik (Türkçe-İngilizce),
Çocuk Gelişimi (Türkçe-İngilizce),
Ergoterapi,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon (Türkçe-İngilizce),
Hemşirelik (Türkçe-İngilizce),
Odyoloji,
Sağlık Yönetimi,
Sosyal Hizmet (Türkçe-İngilizce).

&

*The Following Departments of Istanbul Gelişim University, School of Health Sciences
have been unconditionally accredited by the Germany based **Accreditation Agency
in Health and Social Sciences / Akkreditierungsagentur im Bereich
Gesundheit und Soziales (AHPGS)** to be effective from February 2018:*

*Audiology,
Child Development (Turkish - English Tracks),
Health Management,
Nursing (Turkish - English Tracks),
Nutrition and Dietetics (Turkish - English Tracks),
Occupational Therapy,
Physical Therapy and Rehabilitation (Turkish - English Tracks),
Social Service (Turkish - English Tracks).*

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Sayfa/Page

<i>Editörden</i>	viii
<i>From the Editor</i>	ix
<i>İçindekiler / Contents</i>	xi

Özgün Araştırma Makaleleri (Original Research Articles)

MCF-7 İnsan Meme Kanseri Hücre Soyunda Doksorubisin Öncesi ve Sonrası GST İzozimlerinin, İlaç Dirençlilik Proteinlerinin ve Apoptotik Etkisinin Araştırılması	1-18
<i>Investigation of GST Isoenzymes, Multi-Drug Resistance Proteins and Apoptototic Effect in MCF-7 Human Breast Cancer Cell Line Before and After Doxorubicin Treatment</i>	
Arzu KAYA KOÇDOĞAN, Serpil OĞUZTÜZÜN, Gülçin GÜLER ŞİMŞEK, Mustafa TÜRK	
Term ve Preterm Doğan Bebekler ile Annelerinin Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması	19-33
<i>Comparison of Anthropometric Measurements of Term and Preterm Infants and Their Mothers</i>	
Halime PULAT DEMİR, Hatice Merve BAYRAM, Hasan Fatih AKGÖZ	
Tip 1 ve Tip 2 Diyabetli Hastaların Diyabet Tutumlarının Değerlendirilmesi	34-49
<i>Evaluation of Diabetes Attitudes in Patients with Tip 1 and Tip 2 Diabetes</i>	
Mahruk RASHIDI, Aslı GENÇ	
Investigation of Home Health Services and Expectations of Patients and Patient Relatives: A Study Case in Bakirkoy District	50-63
<i>Evde Sağlık Hizmetlerinin Araştırılması ve Hasta ve Hasta Yakınlarının Beklentileri: Bakırköy'de Bir Araştırma Örneği</i>	
Gülay TAMER	

İç Hastalıkları Kliniğine Yatışı Yapılan Diyabetes Mellitüs Tanılı Hastaların Birimlerine Göre Maliyet Analizi <i>Cost Analysis of Hospitalized Diabetic Patients in Internal Medicine Service</i> Ömer ŞEKER, Mehmet KÖROĞLU, Yıldız OKUTURLAR	64-76
--	--------------

Derleme Makaleler (Review Articles)

Pandemic SARS Coronavirus-2 Infections in Humans-COVID-19 <i>İnsan-COVID-19'da Pandemik SARS Coronavirus-2 Enfeksiyonları</i> Nasir MUSTAFA, Hina ZAHOR, Fuzail M. MAJOO	77-93
---	--------------

Görsel Medyanın ve Subliminal Mesajların Çocuk Sağlığı Üzerine Etkileri <i>The Effects of Visual Media and Subliminal Messages on Child Health</i> Bahar Nur KANBUR	94-106
--	---------------

İnsan Hastalıklarında Epigenetiğin Rolüne Klinik Bakış <i>Clinical Overview of the Role of Epigenetics in Human Diseases</i> Emre ÖZGÜR, Hülya TIĞLI, Hatice TIĞLI	107-122
---	----------------

Olgu Sunumu (Case Report)

Metoklopramid Kullanımı Sonrası Gelişen Malign Nöroleptik Sendrom: Olgu Sunumu <i>Malignant Neuroleptic Syndrome After Metoclopramide Use: Case Report</i> Sevil ALKAN ÇEVİKER, Emel YILDIZ, Mustafa YILMAZ	123-129
--	----------------

IGUSABDER Makale Yazım Kuralları
IGUSABDER Article Writing Rules

MCF-7 İnsan Meme Kanseri Hücre Soyunda Doksorubisin Öncesi ve Sonrası GST İzozimlerinin, İlaç Dirençlilik Proteinlerinin ve Apoptotik Etkisinin Araştırılması*

Arzu KAYA KOÇDOĞAN**, Serpil OĞUZTÜZÜN***,
Gülçin GÜLER ŞİMŞEK****, Mustafa TÜRK*****

Öz

Amaç: Kanser hastalığının tedavisinde karşılaşılan klinik sorunlardan biri hastalara uygulanan kemoterapiye karşı tümör hücrelerinin geliştirdiği dirençtir. Tümör hücrelerinin ilaçlara karşı gösterdiği direncin asıl kaynaklarından biri, ilaçların hücre dışına atılmasını sağlayan membran proteinlerinin en önemli üyelerinden ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı proteinleridir. İlaç dirençlilik proteinlerinin yanında diğer hücre içi proteinlerinde etkin olabileceği bilinmektedir. Bu bağlamda, alkilleyici özellikteki kanser ilaçlarına gelişen dirençte, hücre içi glutatyon ve glutatyon S- konjugatlarının seviyelerinin artmasının rolünün olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) meme kanseri hücre hattında Glutatyon S-transferaz (GST) izozimlerinin çoklu ilaç direnç mekanizmasındaki bazı önemli proteinlerin doksorubisin uygulamasıyla ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 17.12.2019 & **Kabul / Accepted:** 06.01.2020

* “Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 2015/125”

** Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Patoloji Laboratuvar Teknikleri, İstanbul, Türkiye, E-posta: akocdogan@gelisim.edu.tr

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3689-3061>

*** Prof. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye, E-posta: soguztuzun@yahoo.com **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0002-5892-3735>

**** Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, E-posta: drgulcinguler@gmail.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-7710-4631>

***** Prof. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye, E-posta: mtrk.35@gmail.com **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0001-8202-090X>

Yöntem: Bu çalışmada ilaç uygulanmış ve uygulanmamış meme kanserli MCF-7 hücre hattında GST enzim ailesi ve ABC taşıyıcı proteinlerin ekspresyon ifadeleri immünohistokimya yöntemiyle incelenmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada, ilaç uygulanmış hücre hatlarında GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTO1, GSTZ1 ve GSTK1 protein ifadelerinin ilaç uygulanmamış hücrelere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür; GSTS1 proteini kontrol ve deney gruplarının ikisinde de tespit edilememiştir. İlaç uygulanmış MCF-7 hücre hattında MRP (Multidrug resistance-associated) 2,3,6,7 protein ifadelerinin ilaç uygulanmamış hücrelere oranla daha fazla olduğu görülmüştür. MDR1 (multidrug resistance protein) ve MRP1 proteinleri izlenememiştir. İlaç uygulanmış meme kanserli MCF-7 hücre hattında Bcl-2, p53, p38, caspase-3 protein ifadelerinin ilaç uygulanmamış hücrelere oranla daha fazla olduğu görülmüştür.

Sonuç: ABC süper ailesi üyelerinden MRP 2,3,6 ve 7 ile Faz II enzimleri arasında bulunan GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTO1, GSTZ1 ve GSTK1 izozimlerinin, MCF-7 kanser hücre hattında doksorubisine karşı oluşan ilaç dirençliliğinde rolleri olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, GST, MDR, MRP, immünohistokimya.

Investigation of GST Isoenzymes, Multi-Drug Resistance Proteins and Apoptotic Effect in MCF-7 Human Breast Cancer Cell Line Before and After Doxorubicin Treatment

Abstract

Aim: In the treatment of cancer, one of the problems encountered in clinical therapy of tumor cells had developed resistance against chemotherapy patients. The ABC (ATP-binding cassette) protein that helps drugs outside the cell membrane and has shown resistance of tumor cells to these drugs, is one of the most important members of transporter proteins. Besides that drug resistance protein is known to be effective on other intracellular proteins. In this context, the alkylating functionality at developing resistance to the cancer drug has been reported that increased level intracellular glutathione and glutathione S- conjugates have a role in cancer chemoresistance.

Method: In this study, the expression of GST isoenzyme family and ABC transporter proteins in drug-treated and untreated breast cancer MCF-7 cell line was examined by the immunocytochemical method.

Results: It was observed that the expression of GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTO1, GSTZ1 and GSTK1 protein in drug-treated breast cancer MCF-7 cell line was higher than that of

untreated cells, no GSTS₁ protein was found. The MRP 2,3,6,7 protein expressions in drug-treated breast cancer MCF-7 cell line was found to be higher than in the untreated cells, no MDR, MRP1 proteins were found. Also, bcl-2, p53, p38, caspase-3 protein expressions in drug-treated breast cancer MCF-7 cell line were found to be higher than in untreated cells.

Conclusion: MRP-2,3,6,7 of the ABC superfamily have a role in the development of breast cancer, and GST isoenzymes are important in drug resistance.

Keywords: Breast cancer, GST, MDR, MRP, immunocytochemistry.

Giriş

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, invazif nitelik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösteren ve halen gelişmiş ülkelerin ölüm istatistiklerinde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan öldürücü bir hastalıktır¹. En sık görülen kanser türleri erkeklerde akciğer (%22), kolorektal (%12) ve prostat (%11) iken kadınlarda ise meme (%26), kolorektal (%14) ve midedir (%7)².

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en çok görülen kanser türlerinin başında gelir. Yapılan bazı araştırmalarla ABD'de kadın kanserlerinin %29,7'sini (1998) ve Türkiye'deki kadın kanserlerinin %26'sını (1995) oluşturduğu tespit edilmiştir. İnsidansında artışa rağmen erken tanı yöntemleri ve etkin tedavi yaklaşımlarıyla mortalitesi azalma eğilimindedir³.

Var olan ve günümüzde kansere karşı kemoteröpatik olarak kullanılan antikanser ilaçların çoğu, tümör hücrelerine sitotoksik etki göstererek onların büyüme ve çoğalmalarını önlerler. Ancak kanser tedavisinde kesin bir tedavideki amaç, vücutta tek bir malign hücre kalmaksızın tüm hücrelerin yok edilmesidir. Fakat gelenen son noktada böyle bir tedavi birkaç istisna dışında hala mümkün olmamıştır. Antikanser ilaçlarının tedavideki etkinliğini kısıtlayan önemli faktörlerden biri de, tümör hücrelerinin kemoteröpatik ajanlara karşı, bazı kanser türlerinde kendiliğinden, bazılarında ise kemoterapiden sonra geliştirdikleri direnç mekanizmalarıdır^{4,5}. Tümör hücrelerinin gösterdiği bu ilaçlara karşı direnç, ilaçların hücre dışına atılmasını sağlayan membran proteinlerinin ekspresyonunun bir sonucudur ve ilaçların hücre içindeki konsantrasyonlarının düşmesine neden olmaktadır⁶. Bu membran

proteinlerinden en önemli üyelerinden biri de ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı proteinleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ilaç metabolizmasındaki değişiklikler, açıklanan bu ilaç dirençlilik proteinlerinin yanında diğer hücre içi proteinlerinde etkin olabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, alkilleyici özellikteki kanser ilaçlarına gelişen dirençte, hücre içi glutatyon ve glutatyon S- konjugatlarının seviyelerinin artmasının rolünün olduğu bildirilmiştir¹. Glutatyon S-transferazlar, endojen ve ekzojen kaynaklı, elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin glutatyon ile konjugasyonunu sağlayarak, genellikle daha kolay atılabilen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalizleyen Faz II. detoksifikasyon enzim ailesidir⁷.

Gereç ve Yöntem

Kırıkkale Üniversitesi Merkez Araştırma Hücre Kültürü Laboratuvarlarında bulunan MCF-7 meme kanser hücre hatlarının çoğaltılması ve ilaç uygulaması yapılabilmesi için içeriğinde 89 ml RPMI 1640 (hazır besi yeri), 10 ml serum, 1 ml doksorubisin kullanılarak 100 ml besi yeri hazırlanmıştır. Hazırlanan besi yeri iki ayrı deneme uygulamasında kullanılmıştır. I. denemede 48'lik mikropalakaların her bir kuyucuğuna 200 µl besi yeri konulmuş, her birinde 20.000 hücre olacak şekilde ekim yapılmış ve %5 CO₂'li etüvde 37° C' de hücreler tam tabaka olana kadar inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra belirlenen doksorubisin dozlarına göre ilk iki uygulama art arda günlerde ve diğer iki uygulama ikişer gün arayla uygulanmıştır. Besi yeri de uygulama süresince 2-3 gün arayla değiştirilmiştir. İlaç uygulama öncesi ve sonrasında inverted mikroskopta dozlara göre hücrelerin canlılığı gözlemlenmiştir. İlaç uygulamaları tamamlandıktan sonra 1/100 dilüsyonda MDR-1 antikoruyla immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. İkinci denemede 24'lük mikro plakalara ekilen hücrelere aynı doz uygulamaları tekrarlanmış ve uygulamaların sonuçları inverted mikroskopta gözlemlenmiştir.

Materyal (Hücre Kültürü ve Etkin Dozun Belirlenmesi)

RPMI-1640 besi yeri, 10%'luk FBS ve doksorubisin içeren ortamlara MCF-7 hücreleri ekilmiş ve inkübasyon süresi tamamlandıktan sonra 0; 1,25; 2,5; 5 µM ve ilaç uygulama öncesi ve sonrasında inverted mikroskopta dozlara göre hücrelerin canlılığı gözlemlenmiştir. İlaç seyreltilmeden Doksorubisin (1000mg/20ml) art arda 2 gün ve

ikişer gün arayla 2 kez daha daha uygulanmıştır. Besi yeri de uygulama süresince 2-3 gün arayla değiştirilmiştir. İlaç uygulama öncesi ve sonrasında inverted mikroskopta dozlara göre hücrelerin canlılığı gözlemlenmiştir. İlaç uygulamaları tamamlandıktan sonra 1/100 dilüsyonda MDR-1 antikoruyla immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. 2,5 µM'lık doza kara verilmiştir. Yeniden ekilen MCF-7 hücre hatlarına 2,5 µM'lık Doksorubisin dozu 2 gün arayla 12 gün boyunca uygulanmış ve her uygulamada besi yeri değiştirilmiştir. Kontrol grubu olarak da ilaç uygulanmamış hücre hatları kullanılmıştır. Tripsinle kaldırılan hücrelere immünohistokimya yöntemiyle MDR, MRP-1, MRP-2, MRP-3, MRP-6, MRP-7, GSTA1, GSTM1, GSTT1, GSTS1, GSTZ1, GSTO1, GSTK1, GSTP1, Bcl-2, Caspaz-3, P38, P53 antikorları uygulanmıştır. İmmünohistokimya yapılan kontrol ve ilaç uygulanmış hücre grupları yoğunluklarına göre inverted mikroskopta 20x lik objektifte değerlendirilmiştir.

İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Hücre ekimleri yapılmış ve farklı dozlarda ilaç uygulanmış kuyucuklara hücrelerin üstünü kapatacak şekilde %70'lik alkol (1dk.), daha sonra 1 dk. dH₂O uygulanmıştır. Distile suda 1-2 dakika bekletilen preparatlar endojen peroksidaz aktivitesinin inhibisyonu için 10 dakika H₂O₂ blokajında bekletilmiştir. Çeşme suyunda 5 dakika yıkanan preparatlar PBS tampona batırılıp çıkarıldıktan sonra antijen retrieval solüsyonu içerisinde düdüklü tencerede 3 dakika kaynatılmıştır. Nonspesifik boyanmanın engellenmesi amacıyla protein blocking solüsyonunda 10 dakika bekletilen preparatlara 1 saat süreyle uygun dilüsyon oranlarında hazırlanan antikorlar (GSTP 1/750, GSTM1 1/400, GSTT1 1/350, GSTO1 1/300, GSTK1 1/500, MDR 1/100, MRP1 1/250, MRP2 1/250, MRP 1/250, MRP3 1/250, BXP21 1/100, BXP34 1/150, p53 1/100, p38 1/50, caspase-3 1/100, bcl-2 1/100) uygulanmıştır. Aralarda PBS tamponla 3 kere yıkanmak şartıyla örnekler sırasıyla, 10 dakika sekonder antikor ardından streptavidin-proksidaz kompleksi uygulanmıştır. Tekrar 3 kere PBS tamponla yıkanan preparatlar 5 dakika DAB da tutulduktan sonra 1 dakika distile suda yıkanmıştır. 2 dakika hemotoksilende bekletilen preparatlar yükselen alkol serilerinden 1'er dakika geçirilerek ksilolde 5 dakika bekletilmiştir. Son olarak entellan ile preparatlar kapatılmıştır. İmmünohistokimyasal değerlendirmeler ışık mikroskobunda, dokuların boyanma derecelerine göre; (0): negatif boyanma (protein ifadesi yok), (+1): hafif

şiddette protein ifadesi, (+2): orta şiddette protein ifadesi, (+3): şiddetli boyanma ifadesi şeklinde yapılmıştır. Farklı dozlarda uygulama yapılan platedeki kuyucukların her biri inverted mikroskop da değerlendirilerek fotoğrafları çekilmiştir.

Bulgular

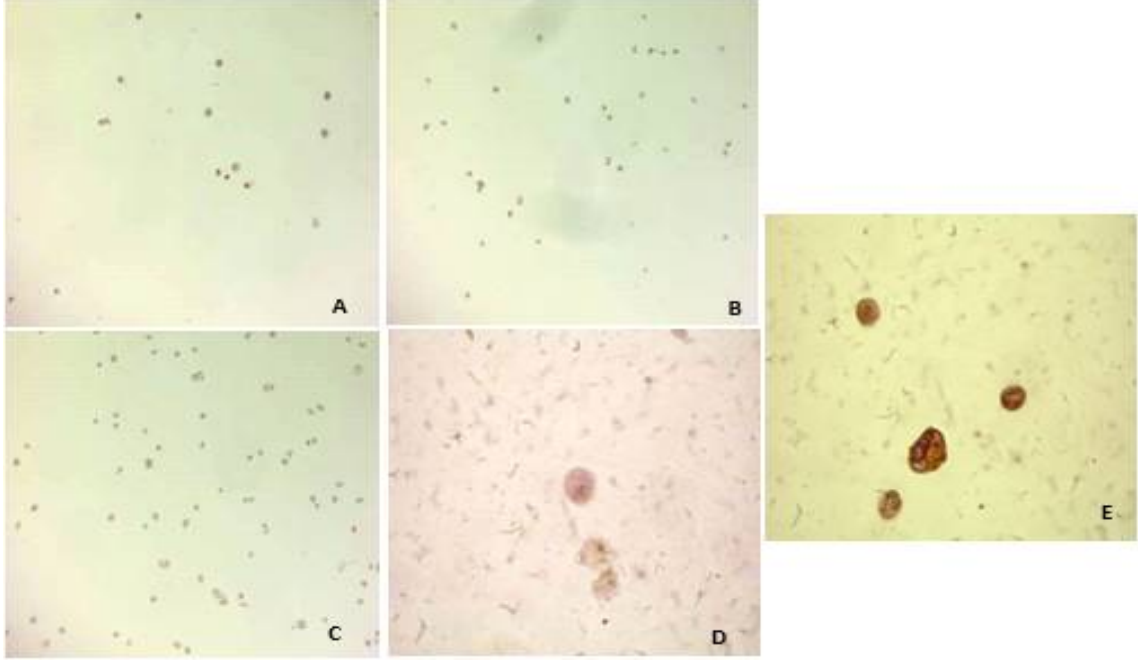
Genel olarak GST izozimlerinin protein ifadeleri ilaç öncesinde ve sonrasında incelendiğinde; GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTK1, GSTO1, GSTZ1 izozimleri ilaç öncesine göre ilaç sonrasında artmıştır. GSTS1 izozimi ise ilaç öncesi ve sonrasında negatiftir (Tablo 1) (Şekil 1).

Tablo 1. MCF-7 meme kanser hücre hattında ilaç öncesi ve sonrasında GST izozimlerinin protein ifadeleri

	GSTA1	GSTM1	GSTP1	GSTT1	GSTS1	GSTZ1	GSTK1	GSTO1
MCF-7 Kontrol	2+	-	-	-	-	-	1+	2+
Doksorubusin uygulanmış MCF-7	3+	1+	3+	1+	-	3+	3+	3+

(0): negatif boyanma (protein ifadesi yok), (+1): hafif şiddette protein ifadesi, (+2): orta şiddette protein ifadesi, (+3): şiddetli boyanma

Şekil 1: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunositokimyasal yöntemle GST izozimlerinin protein ifadeleri



A: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunositokimyasal GSTM1 proteini, 100X.

B: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunositokimyasal GSTA1 proteini, 100X.

C: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunohistokimyasal GSTT1 proteini, 100X.

D: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunositokimyasal GSTP1 proteini, 400X.

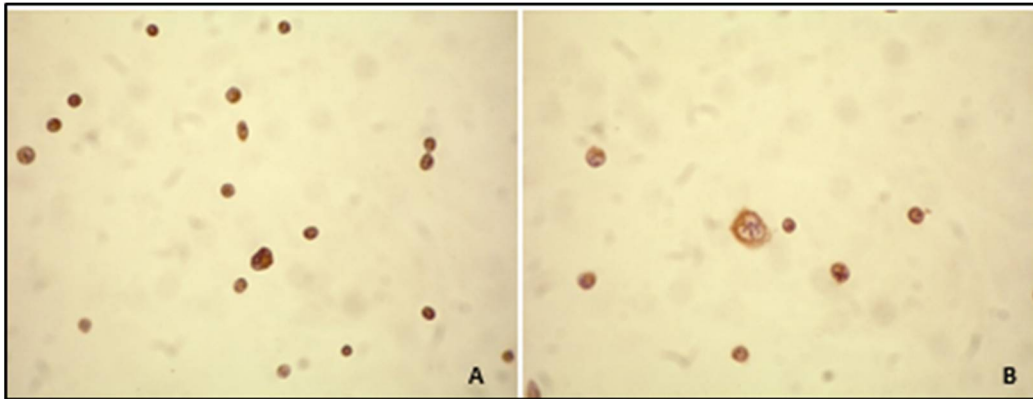
E: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunositokimyasal GSTK1 proteini, 400X.

MDR, MRP 1, 2, 3, 6, 7 izozimlerinin protein ifadeleri ilaç öncesinde ve sonrasında incelendiğinde; MRP 2, 3, 6, 7 ilaç öncesine göre ilaç sonrasında artmıştır. MDR, MRP1 proteinleri ise ilaç öncesi ve sonra MDR, MRP1 proteinleri izlenmemiştir.

Tablo 2. MCF-7 meme kanser hücre hattında ilaç öncesi ve sonrasında dirençlilik protein ekspresyonları

	MDR	MRP1	MRP2	MRP3	MRP6	MRP7
MCF-7 Kontrol	-	-	-	-	1+	2+
Doksorubisin uygulanmış MCF-7	-	-	1+	1+	3+	3+

(0): negatif boyanma (protein ifadesi yok), (+1): hafif şiddette protein ifadesi, (+2): orta şiddette protein ifadesi, (+3): şiddetli boyanma

Şekil 2: MCF-7 meme kanser hücre hattında ilaç dirençlilik protein ifadeleri

A: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunositokimyasal MPR6 proteini, 100X.

B: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunositokimyasal MRP2 proteini, 100X.

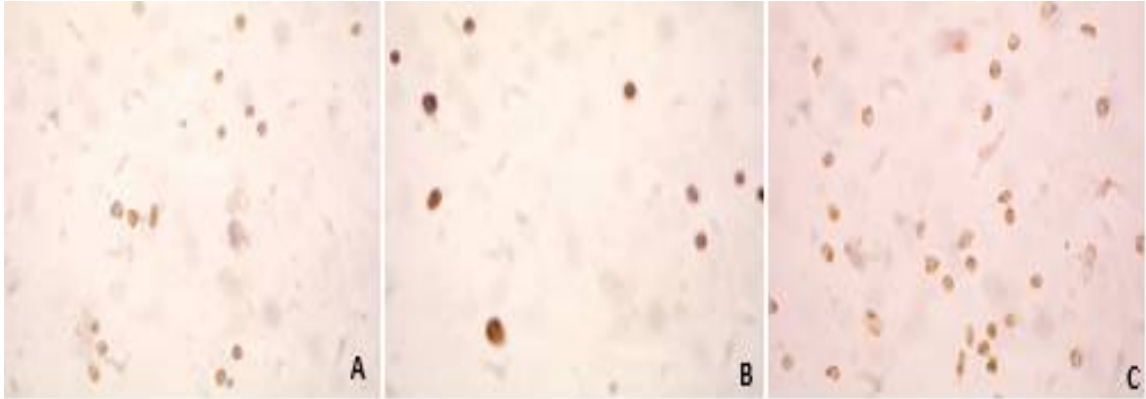
Apoptotik protein ifadeleri ilaç öncesinde sonrasında incelendiğinde; p53, caspase-3, p38, bcl-2 izozimleri ilaç öncesine göre ilaç sonrasında artmıştır (Tablo 3) (Şekil 3).

Tablo 3. MCF-7 meme kanser hücre hattında ilaç öncesi ve sonrasında apoptoz proteinlerinin ekspresyonları

	Bcl-2	Caspase-3	P38	P53
MCF-7 Kontrol	1+	1+	-	-
Doksorubisin uygulanmış MCF-7	3+	2+	2+	2+

(0): negatif boyanma (protein ifadesi yok), (+1): hafif şiddette protein ifadesi, (+2): orta şiddette protein ifadesi, (+3): şiddetli boyanma

Şekil 3: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunohistokimyasal Apoptotik Protein İfadeleri



A: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunohistokimyasal caspase-3 proteini, 100X.

B: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunohistokimyasal p38 proteini, 100X.

C: MCF-7 meme kanser hücre hattında immunositokimyasal bcl-2 proteini, 100X.

Tartışma

Meme kanseri kadınlar arasında görülen en yaygın kanser türüdür⁸. Meme kanseri tedavisinde kullanılan yöntemler arasında cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi ve en yaygın olarak kullanılan yöntem sistemik kemoterapidir. Kanser tedavisinde başarıya

ulaşmayı engelleyen en önemli sorun uygulanan kemoterapiye karşı tümör hücrelerinin kazandığı dirençtir. Bunun sebebi ise birden fazla antineoplastik ilaç uygulanmasıdır. Kemoterapiye karşı geliştirilen dirençlilik pek çok antikanser ilacın tümör hücreleri üzerinde beklenen etkisini gösterememesine ve hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır.

Çoklu ilaç dirençliliği birden fazla ve birbirinden farklı ilaca direnç gelişimidir⁹. Hücre içi yetersiz ilaç konsantrasyonunun nedeni membran geçirgenliğinin bozulmasıdır ve tümör hücrelerinin gösterdiği bu ilaçlara karşı direnç, ilaçların hücre dışına atılmasını sağlayan membran proteinlerinin ekspresyonunun bir sonucudur ve ilaçların hücre içindeki konsantrasyonlarının düşmesine neden olmaktadır⁵. Bu membran proteinlerinden en önemli üyelerinden biride ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı proteinleridir. P-gp'nin normal dokularda da eksprese olması bu proteine, toksik maddelerin hücre içine girişine engel olmak ve hücre içinde oluşan zararlı bazı ksenobiyotiklerin hücre dışına tekrar pompalanmasını sağlamak gibi önemli fizyolojik roller yüklemektedir. P-gp'nin normal hücre metabolizması için gerekli ve koruyucu bir protein olduğu ve bu açıdan bakıldığında karsinogenez sürecinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir¹⁰.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ilaç metabolizmasındaki değişiklikler, açıklanan bu ilaç dirençlilik proteinlerinin yanında diğer hücre içi proteinlerinde etkin olabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, alkilleyici özellikteki kanser ilaçlarına gelişen dirençte, hücre içi glutatyon ve glutatyon S- konjugatlarının seviyelerinin artmasının rolünün olduğu bildirilmiştir. GST'ler substratları olan, 4-hidroksil-2-nonenal, kolesterol-5,6-oksit, adenin propenal, 9-hidroperoksilinoleik asit, dopaminokrom, aminokrom gibi endojen moleküllerin; bütadien, akrolein, aflatoksin B1-8,9-epoksit, heksakloro-bütadien, trikloroetilen, stiren oksit, metilen klorid, etilenoksit, nitrokinolin oksit gibi çevresel karsinojenlerin; lindan, atrazin, DDT gibi pestisitlerin ksenobiyotik metabolizmasında detoksifikasyonunu sağlarken, başta cis-platin gibi, platin bazlı kanser ilaçları olmak üzere, klorambusil, siklosofamid, tiyotepe, fosfomisin, etakrinik asit, nitrogliserin, adriamisin, asetaminofen gibi ilaçlarında aktivitelerini inhibe ederek hücrede bu ilaçlara karşı direncin gelişmesine neden olurlar^{11,12}.

Son zamanlarda ilaç rezistansı mekanizmaları üzerindeki çalışmalar kanser hücrelerinin kemo rezistansında çeşitli faktörlerin rol oynadığını göstermiştir. Bunlar arasında glutatyon S-transferazlar (GST) önemli faktörlerden birisidir^{13,14}. GST'ler, faz II enzimlerinden olup elektrofilik özellikteki toksik maddelerin inaktivasyonunu sağlayan glutatyon konjugasyonunu katalizleyen enzimlerdir. Özellikle platinyum bileşiklerinin detoksifikasyonuna GSTP1'nin doğrudan katılmakta olduğu ve platinyum bileşiklerine karşı gelişen gerek intrinsik ve gerekse kazanılmış rezistansta önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir^{15,16}.

Fengxi-Su ve arkadaşlarını (2003) yılında meme kanseri tümörlerinde de, GSTP geninin varlığının bu tümörlerin kemoterapiye karşı direnç oluşturduğunu göstermektedir¹⁷.

Jingxiang ve arkadaşlarını (2003) yılında yapmış olduğu meme kanserli hastaların tümürlü dokularında GSTP1 izoziminin daha fazla agresif olduğunu ve kötü prognoza sebep olduğunu bildirmişlerdir¹⁸.

Gilbert ve arkadaşlarının (1993) yılında yaptıkları çalışmada GSTP1 izoziminin meme kanserli hastalarda hormon reseptörünün belirleyicisi olduğunu ve artan GSTP1 ekspresyonunun meme kanserinin sağ kalımında önemli bir belirleyicisi olduğunu bildirmiştir¹⁹.

Garcia-Closas ve arkadaşları (1999) yılında meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada GSTM1 ve GSTT1 homozigot gen delesyonunun meme kanseri riskini önemli ölçüde arttırdığını ileri sürmüşlerdir²⁰.

Bu çalışmada ilaç uygulanmış meme kanserli MCF-7 hücre hattında GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTO1, GSTZ1 ve GSTK1 protein ifadelerinin ilaç uygulanmamış hücrelere oranla daha yüksek olduğu görülmüş, GSTS1 proteini bulunamamıştır. İlaç uygulanmış meme kanserli MCF-7 hücre hattında MRP 2,3,6,7 protein ifadelerinin ilaç uygulanmamış hücrelere oranla daha fazla olduğu görülmüştür, MDR, MRP1 proteinleri izlenmemiştir. Ayrıca ilaç uygulanmış meme kanserli MCF-7 hücre hattında Bcl-2, p53, p38, caspase-3 protein ifadelerinin ilaç uygulanmamış hücrelere oranla daha fazla olduğu görülmüştür.

Nakapoulou ve arkadaşları (2001) meme kanserli hücrelerde yaptıkları çalışmada caspase-3 proteininin aşırı ekspresyonunun apoptotik yolda p53 ve Bcl-2 proteinini etkilediği ve caspase-3 proteininin aşırı ekspresyonunun meme kanserli hastaların sağ kalımları üzerinde olumsuz etki yaptığı belirlenmiştir²¹.

Gorczyca ve arkadaşları (1995) 59 meme kanserli hastalarda immünohistokimyasal yöntemle p53 ve Bcl-2 proteininin ekspresyonunu incelemiş ve meme kanserli hastaların çoğunda negatif korelasyon gösterdiği ve ekspresyonun tümör poliferasyonu ile ilintili olduğu sonucuna varmıştır²².

Pilco-Ferreto ve arkadaşlarının (2016) yaptıkları çalışmada DOX uygulanan MCF-7 hücre hatlarında anti-apoptotik Bcl-2 protein ifadesinin azaldığı da literatürde rapor edilmektedir²³.

Nooter ve arkadaşları (1997) yılında meme kanserli dokularda yaptıkları çalışmalarında MRP'yi monoklonal antikolarla ve immünohistokimyasal yöntemle belirleme çalışmışlardır. Sonuç olarak MRP'nin kanserli dokularda aşırı eksprese olduğunu bulmuşlar ve MRP'nin kanserli dokularda önemli bir kemoterapötik ajan olduğunu belirlemişlerdir²⁴.

Taniguchi ve arkadaşlarının (1996) yaptıkları çalışmada insanlarda cisplatin dirençli baş ve boyun kanserli hücre hatlarında MRP2'in aşırı eksprese olduğunu bildirmişlerdir²⁵.

Kool ve arkadaşları (1997) ise MRP1'in zıttına MRP2'in ilaca dirençli insan kanser hücre hatlarında cisplatin direncine korele olduğunu bildirmişlerdir²⁶.

Ishikawa ve arkadaşları (1993) ise cisplatin dirençli HL-P/R-CP hücre hatlarında ilacın GS-X pompaları tarafından MRP1 kanalı tarafından dışarı atıldığını söylemektedir. MRP'lerin cisplatin direncindeki rolü hala tartışmalı olarak kalmaktadır²⁷.

Faneyte ve arkadaşları (2004) yılında meme kanserli hastalarda immunohistokimyasal yöntemle yaptıkları çalışmada MRP1, MRP2 ve MRP3'ün ekspresyonlarını belirlemeye çalışmışlardır. MRP1, MRP2 ve MRP3'ün meme kanserli hücre hatlarında tümör oluşumunda birbirleriyle ilişkili olmadığını ve bunun immunohistokimyasal çalışmayla yöntemiyle başarısız olduğunu ve bu proteinlerin meme kanserinde ilaç dirençliliğiyle bağlantılı olmadıklarını ileri sürmüşlerdir²⁸.

Leah ve arkadaşlarının (2001) yılında akciğer kanserli hastalarda yapmış oldukları çalışmada MRP1, MRP2 ve MRP3'ü poliklonal antikorlarla belirlemeye çalışmış ve MRP1 ve MRP3'ün doksorubisin dirençli akciğer kanserli hücre hatlarında ilaç dirençlilik proteini olarak multi fonksiyonel bir göreve sahip olduklarını ve ayrıca MRP3'ün KHDAK hücrelerinde içsel direnç sağlamaya katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir²⁹.

Larkin ve arkadaşları (2004) yılında meme kanserli MCF hücre hatlarında MRP1 ve MDR1 proteinlerinin immünohistokimyasal yöntemle klinik parametrelerle korele olduğunu,MDR1'in evre 3 ve aynı zamanda MRP1 ile yüksek derecede ilişkili olduğunu ancak, MRP1'in evre 1 ve evre 2'de belirleyici prognostik bir protein olduğunu,MDR1'in hastaliksız ve genel sağ kalımla ilişkisi olmadığını bulmuşlardır³⁰.

Filipits ve arkadaşlarının (1996) yaptıkları meme kanserli hastalarda MRP1 ve MDR1 proteinleri arasında hiçbir korelasyon olmadığını ancak her iki proteininde meme kanserinde protein ifadesinin olduğunu ve bunların ilaç dirençliliğinde rolü olduğunu bulmuşlardır³¹.

Keith ve arkadaşları (1990) yılında meme kanserli dokularda yaptıkları çalışmalarda GST izoenzimlerinden olan GSTP ile MDR-1 geninin korele bir şekilde arttığını belirlemiş ve sonuç olarak kemoterapi alan meme kanserli hastaların MDR-1 geninin ifadesinin önemli olduğunu vurgulamıştır³².

Terrier ve arkadaşlarının (1990) normal insan dokularında yapmış oldukları çalışmada GSTP1 ve MDR1'in normal dokular arasındaki dağılımı arasında bir benzerlik olduğunu ve her ikisinde tümörlü ve normal dokularda sitotoksik ilaçlara karşı direnç sağladığı immünohistokimyasal yöntemle belirlemeye çalışmışlardır³³.

Juliano ve arkadaşları (1976), Ueda ve arkadaşları, (1987); kanser hücrelerinde, çoklu ilaç direncinin en önemli mekanizması P-glikoprotein (Pgp) olarak bilinen enerji bağımlı ilaç atım pompalarının fazla ekspresyonunun olduğunu bildirmişlerdir^{34,35}.

Sun ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışma da P-gp'nin ilacın absorpsiyonu, dağılımı, atılımı gibi işlemlerde önemli rolü olduğunu göstermişlerdir³⁶.

Cole ve arkadaşları (1992) yaptıkları bir çalışmada glutatyon konjugatlarının taşınmasında, çoklu ilaç dirençli protein olarak adlandırılan (MRP) ve ilaca dirençli MDR substratlarının aracılık ettiklerini bildirmişlerdir³⁷.

Sonuç

Özetle söylenecek olursa; GST izozimlerinin protein ifadelerinin farklılıkları incelenmiş ve bu izozimlerin kanser oluşumunda ksenobiyotik ve ilaç metabolizmasında görev alan çoklu ilaç dirençlilik proteinleriyle olan ilişkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. İmmunositokimyasal açıdan incelendiğinde literatür verilerine uygun olarak çalışmada ilaç almış ve almamış MCF-7 meme kanser hücre hattında GSTP1, GSTT1, GSTA1, GSTO1, GSTT1, GSTK1 ve çoklu ilaç dirençlilik proteini olan MRP 2,3,6,7 nin rolleri olduğu bulunmuştur. Antikanser ilaçların inaktivasyonunda birinci derecede sorumlu enzim olduğu bilinen glutatyon S-transferazların kemoterapötik bileşiklere direnç gelişmiş pek çok kanser türünde fazla salgılandığı bilinmektedir. Enzimin GSH konjugasyonu ile kemoterapötik bileşiklerin metabolizmasını artırarak, etki yöresinde ilacın etkili konsantrasyona ulaşamaması sonucu, ilaca direnç gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. Tümör hücrelerinde kanser ilaçlarına karşı oluşan dirençten sorumlu olduğu bilinen ABCC (MRP 1-9) süper ailesidir. Bu çalışmada, ABCC süper ailesinden MRP-2,3,6,7'nin meme kanseri oluşumunda rolü olduğunu ve GST'lerin ilaç dirençliliğine neden olduğunu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Tozkoparan B, Peri Aytaç S. Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon S-transferazlar. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2007;7(2):139-164.
2. Dünyada Kanser İstatistikleri. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu (TKASKD).<http://turkkanser.org.tr>. Yayınlanma tarihi 1995. Erişim tarihi 20.09.2019.
3. Onur H. *Tıbbi Onkoloji Kitabı*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi: Antıp Yayınları; 2005.

4. Gate L, Tew KD. Glutathione S-transferases as emerging targets, *Expert Opin Ther. Targets*. 2001;5(4):477-489.
5. Szakács G, Paterson, JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(3):219-34.
6. Stavrovskaya AA, Stromskaya TP. Transport proteins of the ABC family and multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2008;73(5):592-604.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-249. doi: 10.3322/caac.20006.
8. Tuncer M. *Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies*. Cancer Control in Turkey, Ankara, Onur Press, Health Ministry Publication. 2008:74;5-9.
9. Marie JP, Legrand O. Drug resistance in acute leukaemia and reversion. *Turk J Med Sci*. 2003;33:271-279.
10. Turgut S, Yaren A, Kursunluoğlu R, Turgut G. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch Med Res*. 2007;38;539-544.
11. Eaton DL, Bammler TK. Concise Review of glutathione s-transferase and their significance to toxicology. *Toxicological Sciences*. 1999;49:156-164.
12. Oguztuzun S, Abu-Hijleh A, Coban T, et al. GST isoenzymes in matched normal and neoplastic breast tissue. *Neoplasma*. 2011;58(4):304-310.
13. Buller Al, Clapper M, Smith T, Tew KD Glutathione S-trasnferase in nitrogen mustard-resistance and-sensitive. *Molecular Pharmacology*. 1987;31(6):575-578.
14. Oguri T, Fujimara Y, Katoh O, et al. Glutathione S-transferase gene expression and platinum drug exposure in human lung cancer. *Cancer Letters*. 2000;156:93-99.
15. Ban N, Takahashi Y, Takayama T, et al. Transfection of glutathione S-transferase (GST)-pi anti sense complementary DNA increase sthesensitivity of a colon cancer cell line to adriamycin, cisplatin, melphalanandetoposide. *Cancer Res*. 1996;56:3577-3582.

16. Goto S, Ieda T, Cho S, Oka M, Kohno S, Kondo T. Over expression of glutathione S-transferase pi enhances the adduct formation of cisplatin with glutathione in human cancer cells. *Free RadicRes*. 1999;31:549-558.
17. Fengxi S, Xiaogu H, Weijuan J, Chang G, Erwei S, Peter H. Glutathione S Transferase π indicates chemotherapy resistance in breast cancer. *Journal of Surgical Research*. 2003;113:102-108.
18. Jingxiang H, Puay-Hoon T, Jayabaskar T, Boon-Huat B. Prognostic significance of glutathione s-transferase-pi in invasive breast cancer. *Mod Pathol* 2003;16(6):558–565.
19. Gilbert L, Elwood L, Merino M, et al. A pilot study of pi-class glutathione S-transferase expression in breastcancer: correlation with estrogen receptor expression and prognosis in node-negative breast cancer. *JCO*. 1993;11(1):49-58.
20. García-Closas M, Kelsey KT, Hankinson SE, et al. Glutathione S-Transferase Mu and Theta Polymorphisms and Breast Cancer Susceptibility. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1999;91(22):1960-1964.
21. Nakopoulou L, Alexandrou P, Stefanaki K, Panayotopoulou E, Lazaris AC, Davaris PS. Immunohistochemical expression of caspase-3 as an adverse indicator of the clinical outcome in human breast cancer. *Patobiology*. 2001;69:266-273.
22. Gorczyca W, Markiewski M, Kram A, Tuziak T, Domagala W. Immunohistochemic alanalysis of BCL-2 and p53 expression in breast carcinomas: their correlation with Ki-67 growth fraction. *Virchows Archiv*. 1995;426(3):229–233.
23. Pilco-Ferreto N, Calaf GM. Influence of doxorubicin on apoptosis and oxidative stress in breast cancer cell lines. *Int J Oncol*. 2016;49(2):753-62
24. Nooter K, Brutel G, Riviere de la M, et al. The prognostic significance of expression of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1997;76(4):486–493.

25. Taniguchi K, Wada M, Kohno K, et al. A human canalicular multi specific organic anion transporter (cMOAT) gene is overexpressed in cisplatin-resistant human cancer cell lines with decreased drug accumulation. *Cancer Res.* 1996;56:4124-9.
26. Kool M, de Haas M, Scheffer GL, et al. Analysis of Expression of cMOAT (MRP2), MRP3, MRP4 and MRP5 homologues of the multidrug resistance-associated protein gene (MRP1), in human cancer cell lines. *Cancer Res.* 1997;57:3537-47.
27. Ishikawa T, Ali Osman F. Glutathione-associated cis-diammine dichloro platinum (II) metabolism and ATP-dependent efflux from leukemia cells. Molecular characterization of glutathione-platinum complex and its biological significance. *The Journal of Biological Chemistry.* 1993;268:20116-20125.
28. Faneyte IF, Kristel PM, van de Vijver MJ. Multidrug resistance associated genes MRP1, MRP2 and MRP3 in primary and anthracycline exposed breast cancer. *Anticancer Research.* 2004;24:2931-2940.
29. Leah C, Young B, Campling G, et al. Multi drug resistance proteins MRP3, MRP1 and MRP2 in lung cancer correlation of protein levels with drug response and messenger RNA levels. *Clin Cancer Res.* 2001;7:1798.
30. Larkin A, O'Driscoll L, Kennedy S, et al. Investigation Of MRP-1 Protein And MDR-1 P-Glycoprotein expression in invasive breast cancer: a prognostic study. *J. Cancer.* 2004;112:286 –294.
31. Filipits M, Suchomel RW, Dekan G, et al. MRP and MDR1 Gene Expression in Primary Breast Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 1996;2:1231-1237.
32. Keith WN, Stallard S, Brown R. Expression of mdr1 and gst-pi in human breast tumours: comparison to invitro chemosensitivity. *Br J Cancer.* 1990;61(5):712–716.
33. Terrier P, Townsend AJ, Coindre JM, Triche TJ, Cowan KH. An Immunohistochemical study of pi class glutathione s-transferase expression in normal human tissue. *American Journal of Pathology.* 1990;137:4.

34. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulation drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta.* 1976;455(1):152-162.
35. Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I. Expression of and full-length cDNA for the human MDR1 gene confers resistance to colchicine, doxorubicin and vinblastine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987;84:3004-3008.
36. Sun JH, Cheng ZG, Wang G, Hao SJ, Zou XHMJ. Multidrug resistance P-glycoprotein: crucial significance in drug disposition and interaction. *Med. Sci. Monit.* 2004;10:5-14.
37. Cole SPC, Bhardwaj G, Gerlach JH, et al. Over expression of a transporter gene in a multi drug-resistant human lung cancer cell line. *Science.* 1992;258:1650-1654

Term ve Preterm Doğan Bebekler ile Annelerinin Antropometrik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Halime PULAT DEMİR*, Hatice Merve BAYRAM**, Hasan Fatih AKGÖZ***

Öz

Amaç: Bu çalışma term ve preterm bebekler ile annelerinin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

Yöntem: Araştırma Kasım 2015- Aralık 2015 tarihleri arasında İstanbul'da özel bir hastanede doğum yapan 120 (60 preterm, 60 term doğum) anne ve bebek ile yapılmıştır. Katılımcıların demografik özellikleri anket formu ile yüz yüze toplanmıştır. Annelerin boy ve ağırlıkları ile bebeklerin boy, ağırlık ve baş çevresi gibi antropometrik ölçümleri standartlara uygun olarak alınmıştır. Veriler, "SPSS 23.00" programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Preterm doğum yapan annelerin %41,7'si 35 yaşından büyük ve %46,7'si lise mezunu olup; çoğu (%66,7) ev hanımıdır. Term doğum yapan annelerin %95'inin, preterm doğum yapan annelerin ise %51,7'sinin doğum öncesi sağlık kontrolüne gittikleri görülmüştür ($p < 0,001$). Term doğum yapan annelerin çoğu (%93,3) bir sağlık problemi yaşamamışken, bu oran preterm doğum yapan annelerde %10'dur ve en sık rastlanan sağlık problemi erken doğum riskidir ($p < 0,001$). Preterm doğum yapan annelerin %36,7'sinin ve term doğum yapan annelerin %16,7'sinin >12 kg ağırlık artışı olduğu; preterm doğum yapan annelerin gebelik öncesi vücut ağırlıkları $65,0 \pm 10,2$ kg; gebelik sonrası $75,7 \pm 11,5$ kg; term doğum yapan annelerin ise sırasıyla $56,2 \pm 5,4$ kg ve $66,4 \pm 6,5$ kg olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Ayrıca preterm erkek bebeklerin boy

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 04.11.2019 & **Kabul / Accepted:** 30.01.2020

* Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: hpulatdemir@gelisim.edu.tr

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9509-4473>

** Arş. Gör., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: hmbayram@gelisim.edu.tr

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7073-2907>

*** Arş. Gör., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: hfakgoz@gelisim.edu.tr **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0002-8076-9965>

uzunlukları $37,3\pm 5,3$ cm, vücut ağırlıkları $1.388,8\pm 572,82$ g ve baş çevresi $27,4\pm 3,5$ cm olup; kız bebeklerde bu değerler sırasıyla $39,4\pm 5,1$ cm, $1.610,0\pm 576,3$ g ve $28,4\pm 3,6$ cm'dir. Gebelikte; preterm doğum yapanların %73,3'ü sabah, %65'i öğle, %83,3'ü akşam, term doğum yapanların sırasıyla %100'ü sabah, %96,7'si öğle, %98,3'ü akşam öğününü düzenli tüketmiştir.

Sonuç: Term doğum yapanların %68,3'ünün gebelikte 8-12 kg ağırlık artışı olduğu, gebelik öncesi ve sonrası Beden Kütle İndeksi (BKİ) sınıflamasında çoğunun normal aralıkta olduğu görülmüştür. Gebelikte vücut ağırlığı kazanımı ve beslenme düzeni açısından takip bebeğin sağlıklı doğması için önemli olup; düzenli olarak beslenme eğitimi ve ağırlık takibi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: BKİ, gebelik, beslenme, preterm, antropometri.

Comparison of Anthropometric Measurements of Term and Preterm Infants and Their Mothers

Abstract

Aim: This study was planned to compare the anthropometric measurements of term and preterm infants and mothers.

Methods: The study was conducted on 120 mothers and their babies (60 preterms, 60 term births) who delivered in a private hospital in Istanbul between November 2015-December 2015. The demographic characteristics of the participants were collected by face to face interview. Anthropometric measurements (such as height and weight of mothers and height, weight and head circumference of babies) were taken according to the standard protocol. Data were evaluated using the "SPSS 23.00" program.

Results: Mothers who had preterm babies, 41,7% were older than 35 years and 46,7% were graduated from high school, and most of them (66,7%) were housewives. 95% of term mothers and 51,7% of preterm mothers went to prenatal health control ($p < 0,001$). While most of the mothers who had term births (93,3%) did not have any health problems, this rate is 10% in mothers who had preterm births, and the most common health problem was premature birth risk ($p < 0,001$). 36,7% of preterm and 16,7% of term mothers had >12 kg weight gain; body weight of mothers who gave preterm births before pregnancy was $65,0\pm 10,2$ kg; $75,7\pm 11,5$ kg after pregnancy; the mothers who had term births were $56,2\pm 5,4$ kg and $66,4\pm 6,5$ kg, respectively ($p < 0,001$). In addition, the height of preterm boys was $37,3\pm 5,3$ cm, body weights were $1.388,8\pm 572,8$ g and head circumferences were $27,4\pm 3,5$ cm; in female infants, these values were $39,4\pm 5,1$ cm, $1.610,0\pm 576,3$ g and $28,4\pm 3,6$ cm, respectively. During pregnancy; 73,3% of mothers who had preterm births had morning, 65% had lunch, 83,3% had evening; 100% of mothers who had term births had morning, 96,7% had lunch, 98,3% had eaten meals regularly.

Conclusion: It was seen that 68,3% of mothers who had term births, had 8-12 kg weight gain and during pregnancy, most of them were in normal body mass index (BMI) range before and after pregnancy. Follow-up is important for the healthy birth and babies' weight gain and nutrition status during pregnancy so nutrition discipline and weight monitoring are very important.

Keywords: BMI, pregnancy, nutrition, preterm, anthropometry.

Giriş

Annenin yeterli ve dengeli beslenmesi; sağlıklı bebeklerin doğması, bebeğin olması gereken vücut ağırlığında doğması ile organ ve beyin gelişimini tamamlayıp zamanında doğması için çok önemlidir¹. Gebelik, vücut ağırlığının hızlı ve sürekli değiştiği bir dönem olduğundan vücut ağırlığında meydana gelen artışlar ya da azalmalar, bebeğin doğum ağırlığındaki patolojik değişimlere yol açabilir^{2,3}. Dünya Sağlık Örgütü (WHO-World Health Organization) anneler için gebelikten önceki Beden Kütle İndeksine göre (BKİ) vücut ağırlığı artışını önermektedir⁴.

Tablo 1. BKİ Referans Aralıkları

BKİ sınıflaması	BKİ (kg/m ²)	Önerilen toplam artış (kg)
Düşük	<19,8	12,5-18,0
Normal	19,8-26,0	11,5-16,0
Fazla	26,0-29,0	7,0-11,5
Obez	>29,0	En az 7,0

Optimal maternal ve fetal gebelik sonuçları için dengeli vücut ağırlığı kazanımı önemlidir. Gebelikte aşırı vücut ağırlığı kazanımı yüksek tansiyon ve yüksek doğum ağırlıklı bebek (LGA-low gestational age) ile doğumda bazı komplikasyonların daha sık meydana gelmesine neden olur. Gebelik döneminde önerilenin altında ağırlık kazanımı da perinatal mortalite, düşük doğum ağırlığı (SGA-small gestational age) ve intrauterin gelişme geriliğine neden olabilmektedir⁵. Sağlıklı yeni doğanlarda yağsız kütle (özellikle kas), yağ ve kemik dokuları gibi anahtar vücut kütlesi bileşenleri hızla artar⁶. Bu artışın

şekli, prematüre doğumlarda genellikle değişir ve ontogenezdeki bozulmalarla ya da⁷, obezite ve artmış kardiyovasküler hastalık riski^{8,9}, büyüme geriliği¹⁰ ve prematüreye ait kemik hastalıkları¹¹ gibi görünen farklı yaşam koşulları ile ilişkilendirilir.

Vücut kompozisyonunu, prematüre bebeklerde incelenmek zordur çünkü bu nüfusa uygun sınırlı tarama araçları bulunmaktadır⁶. Ayrıca çocuklarda antropometrik indekslerinin yorumlanması farklılık gösterir¹²⁻¹⁴. Doğum sonrası yaşamın ilk döneminde vücut ağırlığı/yaş (W/A-weight/age), boy uzunluğu/yaş (L/A-length/age) ya da ağırlık/boy (W/L-weight/length) malnütrisyon tanısı için yaşamın ilk aylarında genellikle kullanılırken en sık kullanılanı W/A'dır¹⁵. Baş çevresi (HC-head circumference) nörolojik gelişimin doğal bir göstergesi olmasına ile birlikte aynı zamanda büyümenin de iyi bir göstergesidir ve özellikle postnatal yaşamın ilk döneminde kullanımı oldukça yararlıdır¹⁶. Bu nedenlerle çalışmanın amacı, term ve preterm doğan bebek ve annelerinin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılmasıdır. Ayrıca annelerin gebelikleri sırasındaki ağırlık artışları ile doğum şekli değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırma, İstanbul'da özel bir hastanede doğum yapan 120 (60 preterm, 60 term doğum) anne ve bebekleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma rastgele örneklem yöntemi ile gönüllüler arasından seçilen katılımcılarla Kasım 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Etik Kurul: Çalışmamız için 28.09.2015 tarih ve 2015-16 sayılı yazı ile İstanbul Gelişim Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Araştırmanın Genel Planı ve Antropometrik Ölçümlerin Alınması

Katılımcıların demografik özellikleri anket formu ile saptanmış olup; annelerin gebelik öncesi boy ve vücut ağırlıklarına hasta dosyaları incelenerek ulaşılmıştır. Gebelik sonrası boy ve vücut ağırlıkları ile bebeklerin de boy, vücut ağırlığı ve baş çevreleri ölçümleri standartlara uygun olarak araştırmacı tarafından alınmıştır.

Vücut Ağırlığı: Çalışmada annelerin vücut ağırlıkları hafif giysi ve ayakkabısız olarak 0,1 g'a duyarlı taşınabilir terazi ile ölçülmüştür^{17,18}. Bebeklerin vücut ağırlığı bebekler çıplakken 0,1 g a duyarlı bebek terazisi ile yatarak ölçülmüştür.

Boy Uzunluğu: Annelerin boy uzunlukları; baş, kalça ve ayak topukları duvara değecek ve yan yana olacak şekilde ve göz ve kulak kepçesi üstünün aynı hizada bulunduğu Frankfurt düzlemde esnemeyen mezür kullanılarak ölçülmüştür. Bebeklerin boy uzunlukları infantometre ile yatarak alınmıştır¹⁸.

Beden Kütle İndeksi (BKİ): Vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine [vücut ağırlığı (kg)/boy (m)²] bölünmesiyle hesaplanmış ve WHO'nun sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir¹⁸.

Baş Çevresi: Bebeklerin baş çevresi, esnemeyen bir mezura kullanılarak, alında kaşların üstünden ve oksipital bölgenin en çıkık bölgesinden geçirilerek ve baş sabit tutularak alınmıştır¹⁹.

Preterm bebekler, WHO'nun sınıflandırmasında doğum haftalarına göre; <28 hafta ileri prematüre, 28-32 hafta orta prematüre ve 32-37 hafta sınırdaki prematüre olarak gruplandırılmıştır²⁰.

Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesi "SPSS 23.00" istatistik programı ile yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirirken tanımlayıcı istatistik metodlar (ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Dağılımı normal olan verilerde; ortalamaların karşılaştırılması " Student t-test" ile yapılmıştır. Yüzde ve oranların kıyaslanmasında "ki-kare" yöntemi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda term doğum yapan annelerin %91,7'si, preterm doğum yapan annelerin %56,6'sı 20-34 yaş aralığındadır. Preterm doğum yapan annelerin çoğu (%66,7) ev hanımıdır. Preterm doğum yapan annelerin %51,7'sinin, term doğum yapan annelerin ise %95'inin doğum öncesi sağlık kontrolüne gittiği görülmüştür ($p < 0,05$) ve preterm doğum yapan annelerin %90'ının sağlık problemi olduğu ve genelinde erken doğum riski (%70) olduğu saptanmış olup, term doğum yapan annelerin %93,3'ünde sağlık

sorununa rastlanmamıştır. Ayrıca preterm doğum yapan annelerin %81,7'si ve term doğum yapan annelerin %26,7'si psikolojik sorun yaşamıştır ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri ve gebelik dönemi ile ilgili bazı özellikleri

	Preterm doğum yapan (n:60)		Term doğum yapan (n:60)		p değeri
	S	%	S	%	
Yaş					<0,001*
17-19	1	1,7	2	3,3	
20-34	34	56,6	55	91,7	
35 ve üzeri	25	41,7	3	5,0	
Eğitim durumu					<0,001*
İlköğretim	7	11,7	-	-	
Ortaokul	9	15,0	6	10,0	
Lise	28	46,7	19	31,7	
Üniversite	16	26,7	29	48,3	
Lisansüstü	-	-	6	10,0	
Meslek					0,001*
Ev hanımı	40	66,7	16	26,7	
İşçi	1	1,7	1	1,7	
Memur	1	1,7	4	6,7	
Diğer	18	30,0	39	65,0	
Doğum öncesi sağlık kontrolüne gitme					<0,001*
Evet	31	51,7	57	95,0	
Hayır	1	1,7	1	1,7	
Düzenli gitmedim	17	28,3	2	3,3	
İhtiyaç duydukça	11	18,3	-	-	
Sağlık problemi					<0,001*
Hayır	6	10,0	56	93,3	
Evet	54	90,0	4	6,7	
Erken doğum riski	42	70,0	-	-	<0,001*
Kalp, yüksek tansiyon	9	15,0	-	-	0,003*
Gestasyonel diyabet	17	28,3	4	6,7	0,003*
Diğer	3	5,0	-	-	0,244
Psikolojik sorun yaşama					<0,001*
Hayır	11	18,3	44	73,3	
Evet	49	81,7	16	26,7	

* $p < 0,05$, Sağlık problemlerinde birden çok seçim yapılmıştır.

Doğumların %65'i sezaryen, %35'i normal spontan yolla gerçekleşmiştir (Tabloda gösterilmemiştir). Bebeklerin %41,7'si erkek (n=50), %58,3'ü kızdır (n=70). Doğum haftasına göre preterm bebeklere bakıldığında; %38,3'ü ileri prematüre, %21,7'si orta prematüre ve %40'ı sınırda prematüredir (Tablo 3).

Tablo 3. Preterm doğum yapan annelerin haftalara göre değerlendirilmesi

	Preterm bebekler (n=60)		Term bebekler (n=60)		Toplam		p değeri
	S	%	S	%	S	%	
Doğum Haftası*							
İleri Prematüre (<28 hafta)	23	38,3	-	-	23	38,3	-
Orta prematüre (28-32 hafta)	13	21,7			13	21,7	-
Sınırda Prematüre (32-37 hafta)	24	40,0	-	-	24	40,0	-
Cinsiyet							0,853
Erkek	26	43,3	24	40,0	50	41,7	
Kız	34	56,7	36	60,0	70	58,3	

Preterm erkek bebeklerin boy uzunlukları $37,3 \pm 5,3$ cm, vücut ağırlıkları $1.388,8 \pm 572,8$ g ve baş çevresi $27,4 \pm 3,5$ cm olup; kız bebeklerde bu değerler sırasıyla $39,4 \pm 5,1$ cm, $1.610,0 \pm 576,3$ g ve $28,4 \pm 3,6$ cm'dir. Term doğan erkek bebeklerin boy uzunlukları $50,5 \pm 2,0$ cm, vücut ağırlıkları $3.413,7 \pm 325,0$ g ve baş çevresi $35,9 \pm 0,6$ cm olup; kız bebeklerde bu değerler sırasıyla $49,6 \pm 2,0$ cm, $3.288,9 \pm 356,5$ g, $35,3 \pm 1,1$ cm'dir (Tablo 4).

Tablo 4. Bebeklerin doğum ağırlığı, boy, baş çevresi ortalama ve standart sapma değerleri

	Preterm bebekler (n=60)		Term bebekler (n=60)		p değeri
	Erkek (n=26)	Kız (n=34)	Erkek (n=24)	Kız (n=36)	
Boy (cm)	37,3±5,3 (29,0-47,0)	39,4±5,1 (30,0-47,0)	50,5±2,0 (46,0-54,0)	49,6± 2,0 (46,0-54,0)	<0,001*
Ağırlık (g)	1.388,8±572,8 (620-2.400)	1.610,0±576,3 (650-2.800)	3.413,7±325,0 (2.960-4.010)	3.288,9±356,5 (2.700-.3940)	<0,001*
Baş çevresi (cm)	27,4±3,5 (20,0-32,5)	28,4±3,6 (21,0-34,0)	35,9±0,6 (34,0-37,0)	35,3±1,1 (33,0-38,0)	<0,001*

*p<0,05, p değeri: term ve preterm bebekler arasındaki fark, () alt ve üst değerleri vermektedir.

Preterm doğum yapan annelerin %36,7'si <8 kg altında, %16,7'si 8,1-10 kg arasında, %10'u 10,1-12 kg arasında ve %36,7'si >12,1 kg ağırlık artışına sahipken; term bebek doğuran annelerde bu oranlar sırasıyla %15, %33,3, %35 ve %16,7'dir (Tablo 5).

Tablo 5. Annelerin gebelik öncesi ve sonrası vücut ağırlık kazanımları

	Preterm doğum yapanlar (n:60)		Term doğum yapanlar (n:60)		p değeri
	n	%	n	%	
Vücut Ağırlığı Kazanımı (kg)					<0,001*
< 8 kg	22	36,7	9	15,0	
8,1 – 10,0 kg	10	16,7	20	33,3	
10,1 - 12,0 kg	6	10,0	21	35,0	
> 12,1 kg	22	36,7	10	16,7	

*p<0,05

Preterm doğum yapan annelerin boy uzunlukları $160,9 \pm 5,5$ cm, term doğum yapan annelerin $161,9 \pm 6,3$ cm'dir. Preterm doğum yapan annelerin gebelik öncesi vücut ağırlıkları ortalaması $65,0 \pm 10,2$ ve gebelik sonrası $75,7 \pm 11,5$ kg; term doğum yapan annelerin gebelik öncesi vücut ağırlıkları ortalaması $56,2 \pm 5,4$ kg, gebelik sonrası $66,4 \pm 6,5$ kg'dır. BKİ değerleri gebelik öncesi preterm doğum yapanlarda $25,7 \pm 4,9$ kg/m², term doğum yapanlarda $22,5 \pm 4,8$ kg/m²; gebelik sonrası preterm doğum yapanlarda $30,0 \pm 5,2$ kg/m² ve term doğum yapanlarda $25,8 \pm 2,8$ kg/m² olarak bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Annelerin gebelik öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri

	Gebelik öncesi		Gebelik sonrası		p değeri
	Preterm doğum yapan (n:60)	Term doğum yapan (n:60)	preterm doğum yapan (n:60)	Term doğum yapan (n:60)	
Boy (cm)	$160,9 \pm 5,5$ (150,0-174,0)	$161,9 \pm 6,3$ (150,0-175,0)	$160,9 \pm 5,5$ (150,0-174,0)	$161,9 \pm 6,3$ (150,0-175,0)	0,389
Ağırlık (kg)	$65,0 \pm 10,2$ (47,0-95,0)	$56,2 \pm 5,4$ (48,0-69,0)	$75,7 \pm 11,5$ (55,0-104,0)	$66,4 \pm 6,5$ (49,0-83,0)	<0,001*
BKİ (kg/m ²)	$25,7 \pm 4,9$ (17,2-39,5)	$22,5 \pm 4,8$ (18,8-55,0)	$30,0 \pm 5,2$ (20,9-43,3)	$25,8 \pm 2,8$ (21,0-34,0)	<0,001*

*p<0,05

Tartışma

Günümüzde eğitim durumu ve yaş arttıkça gebe kalma oranı artmakta fakat bazı durumlardan dolayı da riskler meydana gelmektedir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA)-2013 verilerine göre, doğumdaki anne yaşı ile doğurganlık hızı en fazla 25-29 yaş arasında olup bunu 20-24 yaş, 30-34 yaş ve 35-39 yaş aralığı takip etmektedir. Bu çalışmada doğum yapanların çoğu (preterm doğumların %56,6'sı ile

term doğum yapanların %91,7'si) 20-34 yaş aralığındadır. TNSA-2013 verilerine göre; anne yaşı arttıkça ve eğitim durumu azaldıkça bebeğin olması gerekenden düşük ağırlıkta doğma oranı artmıştır²¹. Bu çalışmada da preterm doğum yapanların çoğu (%46,7) lise mezunu ilken term doğum yapanların çoğu (%48,3) üniversite mezunudur. Bu nedenle eğitim durumu arttıkça gebelerin daha bilinçli şekilde davranarak hem kendi hem de bebek sağlığını korumak için daha bilinçli oldukları yorumu yapılabilir.

Gebelikte uygun vücut ağırlık artışının öneminin farkına varılmasına rağmen önerilen vücut ağırlık artışı değerleri yıllara göre farklılık göstermektedir. 1970 ve öncesi dönemde 8,9 kg iken; 1970 yılında 9-11,5 kg, 1990 yılında 11,5-16 kg ve 1995 yılında 10-14 kg artış önerilmiştir²². Fazla ağırlık kazanımındansa düşük ağırlık kazanımı ile preterm doğum yapma riski arasındaki ilişkiyi içeren çalışmalar literatürde yaygındır ve çoğu fazla ağırlık kazanımının düşük doğuma yol açtığını desteklemektedir²³⁻²⁷. Bu çalışmada da erken doğum yapan annelerin %36,7'si 12 kg ve üzerinde ağırlık artışı, %36,7'sinin ise 8 kg ve altında ağırlık kazanımı yaşadığı gözlenmiştir. Term doğum yapan annelerin ise çoğunluğunun (%68,3) 8-12 kg arası ağırlık artışı olduğu saptanmıştır. Çalışmada gebelikte dengeli ağırlık kazanımının term ve preterm doğumlardaki önemi literatür ile benzerlik göstermektedir.

Yapılan bir meta analiz çalışmasında; preterm doğumlarda ortalama gestasyon haftası 30,0 hafta bulunmuş olup, 1,2 kg; term bebeklerde 3,4 kg olarak bulunmuştur²⁸. Bu çalışmada preterm erkek bebeklerin boy uzunlukları $37,3 \pm 5,3$ cm, vücut ağırlıkları $1.388,8 \pm 572,8$ g olup; kız bebeklerde bu değerler sırasıyla $39,4 \pm 5,1$ cm, $1.610,0 \pm 576,3$ g'dır. Çalışma sonuçlarında bebeklerin vücut ağırlıklarının ve boy uzunluklarının daha düşük olmasının nedeni gestasyon haftasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca Türkiye'de ki 0-5 yaş çocukların antropometrik ölçümlerini standardize etmek için yapılan bir çalışmada yeni doğan term bebeklerde ortalama (50. Persentil değeri) vücut ağırlığı erkeklerde 3,4 kg, kız bebeklerde 3,3 kg; boy uzunluğu cinsiyetlere göre sırasıyla 50,0 cm ve 49,4 cm'dir. Erkek bebeklerin baş çevresi ortalaması (50.persentil değeri) 34,9 cm, kızlarda 34,5 cm olarak hesaplanmıştır²⁹. Bu çalışmada ise term doğan erkek bebeklerin boy uzunlukları $50,5 \pm 2,0$ cm, vücut ağırlıkları $3.413,7 \pm 325,0$ g ve baş çevresi $35,9 \pm 0,6$ cm olup; kız bebeklerde bu değerler sırasıyla $49,6 \pm 2,0$ cm, $3.288,9 \pm 356,5$ g, $35,3 \pm 1,1$ cm'dir. Bu durum literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Maternal antropometrinin popülasyonlar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir²⁷. Yapılan birçok çalışma BKİ ile erken doğum arasındaki ilişkiyi desteklemektedir^{24,30}. Özellikle artan BKİ erken doğuma yol açmaktadır³¹. Yapılan bir çalışmada BKİ ≥ 30 olan kadınların 1,5 kat daha fazla preterm doğuma yatkın oldukları gözlenmiştir²⁴. Başka bir çalışmada yüksek BKİ'ye sahip annelerin fazla vücut ağırlığı kazanımının preterm ve düşük doğum riski ile oldukça yüksek ilişkisi olduğu rapor edilmiştir³⁰. Yüksek BKİ ya da fazla ağırlık kazanımının preterm doğuma yol açma riski olduğu kadar yetersiz ağırlık kazanımının da düşük gestasyonel yaşa ve preterm doğuma yol açtığını gösterilmiştir³². 2018 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada da, gebelik süresince yetersiz ağırlık kazanan annelerin bebeklerinin normal ağırlık kazanımı olan annelerin bebeklerine göre gestasyonel haftası, doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevreleri düşük bulunmuştur³³. Çalışmamızda preterm doğum yapan annelerin gebelik öncesi BKİ sınıflamasına bakıldığında %11,7'sinin zayıf, %45'inin obezite riskinde olduğu ve term doğum yapan annelerin gebelik öncesi %13,3'ünün zayıf, %76,7'sinin normal olduğu görülmüştür. Ayrıca preterm doğum yapan annelerin çoğunda (sırasıyla %36,7 ve %36,7) < 8 kg altında ve $> 12,1$ kg üzerinde ağırlık artışı gözlenmiş olup; bu oranlar term doğum yapan annelerde sırasıyla %15 ve %16,7'dir. Annenin gebelik sonundaki ağırlık kazanımı bebeğin doğum ağırlığını etkilemektedir³⁴. Sonuçlar term ve preterm doğumda gebelik dönemindeki ağırlık kazanımı kadar gebelik öncesi BKİ'nin normal aralıkta olmasının önemini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda term doğum yapan annelerin beslenmesine daha çok dikkat ettikleri, beslenme davranışlarını değiştirdikleri ve öğün tüketimlerinin daha düzenli olduğu bulunmuştur ve gebelikte beslenmenin önemini tekrar vurgulamıştır.

Sonuç

Sonuç olarak, term doğum yapanların %68,3'ünün gebelikte 8-12 kg ağırlık artışı olduğu, gebelik öncesi ve sonrası BKİ sınıflamasında çoğunun normal aralıkta olduğu görülmüştür. Bebeğin zamanında ve sağlıklı doğması için annenin gebelikten önceki vücut ağırlığı, gebelikteki ağırlık kazanımı ile beslenme düzeni yakından ilişkilidir. Bu nedenle gebelik planlayan annelerin ideal kiloya ulaşması ve sağlıklı beslenme alışkanlığı kazandırılması, düzenli ağırlık takibi yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Köksal G. *Çocuk Hastalıklarında Beslenme*. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2013.
2. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(2):82-90.
3. Spellacy WN, Miller S, Peterson PQ. Macrosomia-maternal characteristics and infant complications. *Obstetrics & Gynecology*. 1985;66(2):158-161.
4. Institute of Medicine (US) Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Total amount and pattern of weight gain: physiologic and maternal determinants. In: *Nutrition During Pregnancy*. Washington DC: National Academy Press; 1990.
5. Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, et al. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2008;168:1-223.
6. Irfan A, Dan N, Alon E, et al. Body composition and its components in preterm and term newborns: A cross-sectional, multimodal investigation. *American Journal of Human Biology*. 2010;22(1):69-75.
7. Wells JC, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proceedings of the Nutrition Societ*. 2007;66(3):423-434.
8. Hofman P, Regan F, Cutfield W. Prematurity–another example of perinatal metabolic programming? *Hormone Research in Paediatrics*. 2006;66(1):33-39.
9. Joglekar CV, Fall CH, Deshpande VU, et al. Newborn size, infant and childhood growth, and body composition and cardiovascular disease risk factors at the age of 6 years: the Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(10):1534-44.
10. Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10-to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*. 2006;118(5):1452-1465.
11. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2014;1(3):85-91.

12. World Health Organization. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.
13. Alia RA, Mannan MA, Fatema K, Begum F, Siddique R. Correlation of birth weight with other anthropometric variables in detection of low birth weight (LBW) babies. *Journal of Dhaka National Medical College & Hospital*. 2011;17(1):29-32.
14. Mahalingam S, Achappa B, Kamila R, Baliga BS, Shivanagaraja BSV. Comparative assessment of fetal malnutrition by anthropometry and CAN score. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2012;22(1):70.
15. World Health Organization. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. WHO Working Group on Infant Growth. *Bull World Health Organ*. 1995;73(2):165-74.
16. Vásquez-Garibay EM, Larios Del Toro YE, Larrosa-Haro A, Troyo-Sanromán R. Anthropometric indicators of nutritional status and growth in very low birth-weight premature infants hospitalized in a neonatal intensive care unit. *Nutricion Hospitalaria*. 2014;30(2):410-416.
17. Gibson RS. *Principles of Nutritional Assessment*. New York, United States: Oxford University Press Inc; 2005.
18. Pekcan G, *Diyet El Kitabı. Beslenme Durumunun Saptanması*. Ankara: Hatipoğlu Yayınları; 2008.
19. Yıldırım M, Şahin K, Elevli M, Selçuk Duru HN, Çivilibal M. Effects of nutrition types on growth in infants. *Haseki Tıp Bülteni*. 2015;53(3):199-203.
20. Demir L. *Kadın Sağlığı Hastalıkları ve Bakımı*. Ankara: İnşirah Sahaf ve Kitabevi Yayınları; 2009.
21. Hacettepe Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara: 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması;2014;http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf. Erişim Tarihi 20 Aralık 2018.
22. National Research Council. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. National Academies Press, Ankara; 2010.

23. Marsoosi V, Jamal A, Eslamian L. Pre-pregnancy weight, low pregnancy weight gain, and preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004;87(1):36-37.
24. Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(1):5-14.
25. Woldeamanuel GG, Geta TG, Mohammed TP, Shuba MB, Bafa TA. Effect of nutritional status of pregnant women on birth weight of newborns at Butajira Referral Hospital, Butajira, Ethiopia. *SAGE open med*. 2019;7:2050312119827096.
26. Yilgwan CS, Utoo TB, Hyacinth HI. Maternal characteristics influencing birth weight and infant weight gain in the first 6 weeks post-partum: A cross-sectional study of a post-natal clinic population. *Nigerian Medical Journal: Journal of The Nigeria Medical Association*. 2012;53(4):200.
27. Tela FG, Bezabih AM, Adhanu AK. Effect of pregnancy weight gain on infant birth weight among mothers attending antenatal care from private clinics in Mekelle City, Northern Ethiopia: A facility based follow-up study. *PloS one*. 2019;14(3):e0212424.
28. Johnson MJ, Wootton SA, Leaf AA, Jackson AA. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;130(3):640-649.
29. Neyzi O, Günöz H, Furman A ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
30. Bhavadharini B, Anjana RM, Deepa M, et al. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in relation to body mass index in Asian Indian women. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;21(4):588.
31. Marsoosi V, Jamal A, Eslamian L. Pre-pregnancy weight, low pregnancy weight gain, and preterm delivery. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2004;87(1):36-37.

32. Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(1):28-35.
33. Kangalgil M, Acar AN, Yardımcı H. Gebelikte kazanılan vücut ağırlığı ile yenidoğanın bazı özellikleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırma. *Sted.* 2018;27(1):20-26.
34. Kadanalı S, Önvural A, Erten O. Doğum kilosunu etkileyen faktörler. *Perinatoloji Dergisi.* 1994;2:89-93.

Tip 1 ve Tip 2 Diyabetli Hastaların Diyabet Tutumlarının Değerlendirilmesi

Mahruk RASHIDI*, Aslı GENÇ**

Öz

Amaç: Bu çalışma diyabetli hastaların diyabet tutumlarını belirlemek için planlanan tanımlayıcı tipte bir araştırmadır.

Yöntem: İstanbul'da bir devlet hastanesinin Endokrinoloji Anabilim Dalı Diyabet Polikliniğinde ayaktan tedavi gören en az ortaokul mezunu 120 diyabetli hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada veri toplamak için Hasta Tanıtıcı Bilgi Formu ve Diyabet Tutum Ölçeği (DTÖ) kullanılmıştır. Yüz yüze görüşme yöntemi kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (aritmetik ortalama± standart sapma, frekans ve yüzde değerleri), t testi, tek yönlü varyans analizi, Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların 60'ı Tip 1, 60'ı ise Tip 2 diyabetliydi. Hastaların %50'si kadın ve %50'si erkektir. DTÖ toplam puanı 3.85 ± 0.33 olarak bulunmuştur ve bu sonuç hastaların düşük düzeyde pozitif tutum sergilediğini göstermiştir. Hastaların DTÖ alt boyut puanları değerlendirildiğinde ise en iyi pozitif tutumun "Özel Eğitim gereksinimi" alt boyutunda, en zayıf pozitif tutumun ise "Tip 2 Diyabetin Ciddiyeti" alt boyutunda bulunduğu dikkat çekmektedir. Erkek hastaların, Tip 1 diyabetlilerin, ailesinde diyabet hastası olan, medikal tedaviye uyumu iyi olan, diyetle uyumu orta derecede olan, egzersiz yapan hastaların daha pozitif tutumlu olduğu bulunmuştur.

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 17.01.2020 & **Kabul / Accepted:** 18.02.2020

* Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: mrashidi@gelisim.edu.tr

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6645-2427>

** Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: agenc@gelisim.edu.tr

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4499-4708>

Sonuç: Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaların düşük düzeyde pozitif tutum sergilediği, hastaların diyabete karşı tutumlarının tedavi ve bakıma uyumu etkilediği ve bu nedenle negatif tutumları düzeltmek amacıyla düzenli eğitim programlarının düzenlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, tutum, eğitim.

Evaluation of Diabetes Attitudes in Patients with Tip 1 and Tip 2 Diabetes

Abstract

Aim: This is a descriptive study designed to determine diabetes attitudes of patients with diabetes.

Method: The study was conducted with 120 diabetic patients at least secondary school graduates who were treated in the Department of Endocrinology Outpatient clinic in a public hospital in Istanbul. Patient Descriptive Information Form and Diabetes Attitude Scale (DAS) were used to collect data. Face to face interview method was used. Descriptive statistics (arithmetic mean \pm standard deviation, frequency and percentage values), t test, one-way analysis of variance, Kruskal Wallis test and Mann Whitney U test were used for data evaluation.

Results: 60 patients had Type 1 diabetes and 60 patients had Type 2 diabetes. 50% of the patients were female and 50% were male. DAS total score was 3.85 ± 0.33 and the patients showed a low positive attitude. When the Diabetes Attitude Scale subscale scores of the patients were examined, it was remarkable that especially the strongest positive attitude is in the "Special Education Needs" subscale and the weakest positive attitude is in the "Seriousness of Type 2 Diabetes" subscale. It was found more positive that male patients, type 1 diabetic patients, diabetic patients in family, patients that good compliance to medical treatment, moderate dietary compliance, and make an exercise.

Conclusion: It was concluded that patients with Type 1 and Type 2 diabetes exhibited low positive attitudes, that their attitudes towards diabetes affect compliance with treatment and care, and therefore regular training programs should be regulated to correct negative attitudes.

Keywords: Diabetes, attitudes, education.

Giriş

Diyabet hastalığının görülme sıklığı tüm dünyada giderek yükselmekte ve önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir¹. Diyabet; insülin hormonunun yetersiz üretilmesi,

eksikliği veya her ikisinin de olması sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır^{2,3}. Diyabetli hastada temel sorun hiperglisemidir. Uzun süreli hiperglisemi zaman geçtikçe kronik komplikasyonlara neden olmaktadır². Diyabet çeşitli kronik ve akut semptomlar ile seyreden, hastanın yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen bir hastalıktır⁴. Dünya genelinde diyabet prevalansına bakıldığında 2013 yılı verilerine göre %7.2 olarak görülmektedir. Bu oranın 2030 yılında %8.7 olması beklenmektedir^{5,6}. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, 2025'te dünyada 300 milyon, 2030'da 366 milyon diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir⁷⁻⁹.

Ülkemizde ise Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi II (TURDEP II) çalışması 2010 yılı sonuçlarına göre yetişkinlerde diyabet görülme sıklığı %13.7'dir¹⁰. Diyabetin risk faktörleri kontrol edilebilir ve kontrol edilemeyen faktörler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kontrol edilemeyen risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet ve genetik önemli rol oynamaktadır. Kontrol edilebilir faktörler ise obezite, sedanter yaşam, kötü beslenme, insülin yüksekliği ve insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransıdır. Diyabetli bireylerde uygun tedavi yöntemleri ile diyabetin komplikasyonlarının gelişmesi önlenir.

Diyabetli bireyin günlük diyabet sorunları ile başa çıkması, metabolik kontrolün sağlanması ve tedaviye uyum sağlamak için yeterli düzeyde bilgi, becerisinin olması ve olumlu tutum geliştirmesi gerekmektedir^{3,4}. Hastanın tutum ve davranışları diyabet tedavisine uyumu etkilemektedir^{11,12}. Hastaların tedavi ve bakıma ilişkin olumlu tutum göstermeleri tedavi ve bakımın hem bireysel hem de toplumsal olarak başarılı olmasını sağlayacaktır^{13,14}. Hastaların tedaviye yönelik olumsuz tutumları tedavi öncesi düzeltilmelidir. Yanlış olan inançlar değiştirilmelidir¹⁵. Diyabetli bireyler diyabet, diyabete neden olan durumlar, komplikasyonların önlenmesi, diyabetin yönetimi hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları sağlanmalıdır^{16,17}.

Diyabet eğitim hemşirelerinin hastaların diyabet tutumunu geliştirmekte önemli rolleri vardır. Yanlış inançlar davranışa çevrilmeden en başta düzeltilmesi olumsuz tutumları önleyecektir. Hastaların diyabet tedavisi ve bakımı hakkında yeterli bilgiye sahip olması, tedavi ve bakıma yönelik tutumlarını olumlu yönde etkileyecektir. Hastaların diyabeti yönetebilmeleri ve yaşam kalitesini geliştirebilmeleri için olumlu tutum sergilemelidirler¹⁸. Literatürde diyabet konusunda olumlu tutumu olan hastaların kan

şekeri düzeyi kontrollerinin, öz bakım yeteneklerinin ve hastalıkları ile ilgili bilgi düzeylerinin daha iyi olduğundan bahsedilmektedir¹⁹⁻²¹.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Amacı

Bu çalışma diyabetli hastaların diyabet tutumlarını belirlemek için planlanan tanımlayıcı tipte bir araştırmadır.

Araştırmanı Evren ve Örneklemi

Çalışmanın evrenini İstanbul'da bir devlet hastanesinin, Diyabet Polikliniğe başvuran tüm hastalar oluşturmaktadır. Örneklem ise Diyabet Polikliniğine başvuran DSÖ kriterlerine göre ortalama $8,49 \pm 7,01$ yıl Tip 1 veya Tip 2 diyabet tanısı almış ayaktan tedavi gören, 120 diyabetliden ortalama $56,44 \pm 12,12$ yaşlarındaki hastalar oluşturmuştur. Diyabetini kendisi yöneten hastaların kontrolleri için geldiği diyabet polikliniğinde örneklem grubunu en az ortaokul mezunu, işitme sorunu olmayan, tanı süresi ≥ 1 yıl, ciddi komplikasyonu olmayan ve görüşmeye istekli hastalar alınmıştır. Çalışmaya katılan hastalara araştırma hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce ilgili kurumun etik kurulundan gerekli izin alınmıştır (No: B.30.2.İST.0.82.00.00/480).

Veri Toplama Araçları ve Verilerin Toplanması

Veri toplarken Hasta Tanıtıcı Bilgi Formu ve "Diyabet Tutum Ölçeği" (DTÖ) kullanılmıştır.

Hasta Tanıtıcı Bilgi Formu

Hasta tanıtıcı bilgi formunun birinci bölümü hastanın sosyo-demografik özelliklerini belirlemek için dokuz sorudan, ikinci bölümü ise hastalık ile ilişkili değişkenleri belirlemeye yönelik 17 sorudan oluşmaktadır. Sosyodemografik özellikleri belirlemek için cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, ekonomik durum, hastalık özelliklerini belirlemek için ise ailede diyabet varlığı, medikal tedavi ve insülin uygulama tekniği, diyet, egzersiz ve diyabet kontrol sıklığı sorgulanmıştır.

Diyabet Tutum Ölçeği (DTÖ)

Ülkemizde DTÖ'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özcan (1999) yapmış, Amerika'da Ulusal Diyabet Komisyonu'nun geliştirilmiş olduğu bir ölçektir. Test tekrar test korelasyon değeri 0,71; genel ölçek cronbach's alpha değeri ise 0,70 olarak bulunmuştur. Ölçeğin alt gruplarının toplam puanı ile korelasyonları 0,39–0,94 arasında bulunmuştur. Ölçek, birden beşe kadar değişen likert tipi bir ölçek olmakla beraber toplam yedi alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçek puanının >3 olması pozitif tutumu, puan \leq 3 olması ise negatif tutumu göstermektedir¹⁹.

Çalışmanın verileri yüz yüze görüşülerek toplanmış, görüşme süresi ortalama 20 dakika sürmüştür.

Verilerin Analizi

Sosyodemografik özelliklerin analizi için sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Sosyodemografik veriler ve hastalık ile ilgili özelliklerin Diyabet Tutum Ölçeği Puanları ile karşılaştırması t testi, tek yönlü varyans analizi, Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmada diyabetlilerin yaş ortalaması $41,2 \pm 42,5$, %50'sinin erkek, %50'sinin kadın, %65'inin evli, %37,5'inin üniversite mezunu olduğu ve %72,5'inin ekonomik durumunun orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. Grubun %64,2'sinin sigara, %89,2'sinin ($n=107$) alkol kullanmadığı bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Sosyodemografik Özelliklerin Dağılımı (n=120)

ÖZELLİKLER	Sayı	%
<u>Cinsiyet</u>		
Erkek	60	50,0
Kadın	60	50,0
<u>Medeni Durum</u>		
Evli	78	65,0
Bekâr	34	28,3
Dul	8	6,7
<u>Eğitim Durumu</u>		
Ortaokul mezunu	33	27,5
Lise mezunu	42	35,0
Üniversite mezunu	45	37,5
<u>Ekonomik Durumu</u>		
İyi	33	27,5
Orta	87	72,5
Kötü	-	-
<u>Sigara</u>		
Kullanıyor	43	35,8
Kullanmıyor	77	64,2
<u>Alkol</u>		
Kullanıyor	13	10,8
Kullanmıyor	107	89,2

Hastaların %37,5'inin birinci derece akrabalarında diyabet olduğu, medikal tedaviye uyumlarının iyi olduğunu söyleyenlerin oranı %44,2 olduğu, %60,8'inin insülin uygulama tekniği ile ilgili eğitim aldığı ve hastaların %54,2'sinin üç ayda bir kez diyabet kontrolü yaptırdığı belirlenmiştir. Hastaların %56,7'sinin diyetle uyumlarının orta düzeyde olduğu, %51,7'sinin düzensiz egzersiz yaptığı, %37,5'inin oral antidiyabetik (OAD) ilaçlarını düzenli kullandığı saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Hastalıkla İlgili Özelliklerin Dağılımı

ÖZELLİKLER	Sayı	%
<u>Ailedeki Diyabetlilerin Yakınlığı (n=73)</u>		
1.derece akrabalık	45	37,5
2.derece akrabalık	23	19,2
3.derece akrabalık	5	4,2
<u>Medikal Tedaviye Uyum (n=117)</u>		
İyi	53	44,2
Orta	50	41,7
Kötü	14	11,7
Bilinmiyor	3	2,5
<u>İnsülin Uygulama Tekniği ile İlgili Eğitim (n=83)</u>		
Evet	73	60,8
Hayır	10	8,3
<u>Diyabet Kontrol Sıklığı (n=118)</u>		
2 ayda 1 kez	22	18,3
3 ayda 1 kez	65	54,2
6 ayda 1 kez	26	21,7
Yılda bir	5	4,2
Bilinmiyor	2	1,7
<u>Diyete Uyum (n=120)</u>		
İyi	36	30,0
Orta	68	56,7
Kötü	16	13,3
<u>Egzersiz Sıklığı (n=120)</u>		
Yapmıyorum	38	31,7
Her gün	20	16,7
Düzensiz	62	51,7
<u>OAD Kullanımına Uyum (n=57)</u>		
Düzenli kullanırım	45	37,5
Bazen unuturum	7	5,8
Düzensiz kullanırım	5	4,2

Diyabet Tutum Ölçeği puanları değerlendirildiğinde, toplam ölçek puanının $3,8\pm 0,3$ olduğu, bu sonuç hastaların diyabet ile ilgili düşük düzeyde pozitif tutum sergilediklerini göstermiştir. Diyabet Tutum Ölçeği alt boyut puanlarına bakıldığında ise en iyi pozitif tutumun “Özel Eğitim gereksinimi” alt boyutunda ($4,4\pm 0,5$) en zayıf pozitif tutumun ise “Tip 2 Diyabetin Ciddiyeti” alt boyutunda ($2,7\pm 0,9$) olduğu bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Diyabet Tutum Ölçeği Puanları

Diyabet Tutum Ölçeği Alt Boyutları	Ort.±SS
Özel Eğitim Gereksinim- ÖEG puanı	4,4±0,5
Hasta Uyumuna Karşı Tutum- HUK puanı	3,9±0,5
Tip 2 Diyabetin Ciddiyeti-DC puanı	2,7±0,9
Kan Glukoz kontrolü ve Komplikasyonlar - KGK puanı	4,1±0,6
Hastanın Yaşamına Diyabetin Etkisi-HYDE puanı	3,7±0,6
Hasta Otonomisine Karşı Tutum- HOKT puanı	4,1±0,5
Ekip Bakımına karşı Tutum-EBKT puanı	4,1±0,6
DTÖ Toplam puanı	3,8±0,3

Hastaların sosyodemografik özellikleri ile Diyabet Tutum Ölçeği Puanları karşılaştırıldığında; erkeklerin kadınlara göre daha pozitif tutumlu oldukları ($p=0,005$), medeni durum, eğitim durumu, ekonomik durum, sigara ve alkol kullanımının diyabet tutumunu etkilemediği saptandır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Sosyodemografik Özellikler ile DTÖ Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	Diyabet Tutum Ölçeği (Total)		
	n (120)	Ortalama	SS
<u>Cinsiyet</u>			
Kadın	60	3,8	0,3
Erkek	60	3,9	0,3
		t =-0,28	p=0,005
<u>Medeni Durum</u>			
Evli	78	3,8	0,3
Bekâr	34	3,9	0,3
Dul	8	-	-
		t =-0,99	p=0,69
<u>Eğitim Durumu</u>			
Ortaokul mezunu	33	3,8	0,3
Lise mezunu	42	3,9	0,3
Üniversite mezunu	45	3,9	0,3
		F= 0,81	p=0,69
<u>Ekonomik Durumu</u>			
İyi	33	3,8	0,3
Orta	87	3,9	0,3
Kötü	-	-	-
		t =0,43	p=0,69

Hastalık özellikleri ve Diyabet Tutum Ölçeği Puanları karşılaştırıldığında; ailesinde diyabet hastası olan ($p<0,05$), medikal tedaviye uyumu iyi olan ($p<0,05$), diyetle uyumu orta derecede olan ($p<0,05$) egzersiz yapan ($p<0,05$) hastaların pozitif tutum puanlarının yükseldiği bulunmuştur. Tip 1 diyabeti olan hastaların Tip 2 diyabeti olan hastalara göre daha pozitif tutum sergilediği saptanmıştır ($p<0,005$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalık Özellikleri ile DTÖ Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	Diyabet Tutum Ölçeği (Total)		
	n	Ortalama	SS
<u>Akrabalarda Diyabet Varlığı (n=120)</u>			
Yok	52	3,8	0,3
Var	68	3,9	0,3
		t =-0,43	p=0,04
<u>Medikal Tedaviye Uyum (n=117)</u>			
İyi	53	4,1	0,3
Orta	50	3,8	0,3
Kötü	14	3,9	0,3
Bilinmiyor	3	-	-
		F= 5,45	p=0,008
<u>İnsülin Kullanma Durumu (n=120)</u>			
Evet	83	3,8	0,3
Hayır	37	3,8	0,3
		t =-0,01	p=0,04
<u>Diyete Uyum (n=120)</u>			
İyi	36	3,8	0,3
Orta	68	3,9	0,3
Kötü	16	3,8	0,3
		F= 0,34	p=0,04
<u>Egzersiz Sıklığı (n=120)</u>			
Yapmıyorum	38	3,7	0,3
Her gün ve düzensiz	82	3,9	0,3
		t =4,80	p=0,04
<u>Diyabet Tipi (n=120)</u>			
Tip 1	60	3,9	0,3
Tip 2	60	3,8	0,3
		t =2,2	p=0,002

Tartışma

Bu çalışmada Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarının bakım ve tedavi ile ilgili tutumları değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %50'si kadın ve %50'si erkektir (Tablo

1). Özcan'ın (1999) 134 diyabetli hastanın hastalığa uyumunu araştırdığı çalışmasında hastaların %40,3'ü erkek, %59,7'si kadındır¹⁹. Diyabet hastalığının gelişmekte olan toplumlarda kadınlarda daha fazla görüldüğü⁶ ancak gelişmiş toplumlarda cinsiyetler arasında herhangi bir fark olmadığı belirtilmektedir. Ülkemizde TURDEP II çalışmasının sonuçlarına göre diyabet sıklığı erkeklerde kadınlara göre artmış ancak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır¹⁰. Çalışma sonuçları literatür ile paralellik göstermektedir.

Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 41,2±42,5'dir. Çelik'in (2002) 123 diyabetli hasta ile yaptığı çalışmada hastaların yaşlarının ortalaması 54,3±7,3 bulunmuştur¹⁹. Diyabetin gelişmiş olan ülkelerde 64 yaş ve üzeri bireylerde, gelişen ülkelerde ise 45-65 yaş arası bireylerde daha fazla görüldüğü belirtilmektedir⁹. TURDEP II çalışmasının sonuçlarına göre de 40-44 yaşından itibaren nüfusun %10'unda diyabet olduğu saptanmıştır¹⁰. Çalışma grubunun yaş ortalaması literatür ile benzerlik göstermektedir.

Diyabet tedavisine uyum için hastanın eğitimi ve kültürel düzeyi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmaya alınan hastaların %45'i üniversite, %42'si lise, %33'ü ortaokul mezunudur (Tablo 1). Çelik'in yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %74,8'i üniversite mezunu olarak belirlenmiştir. Diyabet Tutum Ölçeği en az ortaokul düzeyinde hastalara uygulanmak üzere geliştirilmiştir.

Diyabet tedavisine uyumun en önemli kriterlerinden biri sigarayı bırakmaktır. Çalışmamızda sigara içenlerin oranı %35,8 bulunmuştur (Tablo 1). Akalın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içenlerin oranı %25 olarak bulunmuştur²². TURDEP II çalışma sonuçlarına göre %29,8'den %17,3'e düşmüştür. Çalışmamızda sigara içmeyen grubun çoğunluk göstermesi ülkemizdeki literatür sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Hastaların %37,5'inin birinci derecede akrabalarında diyabet hastalığı olduğu bulunmuştur (Tablo 2). Anne ve babasında diyabet hastalığı olan kişilerin diyabet olma riskinin %75'e kadar yükseldiği bilinmektedir²³. Çalışma grubundaki hastaların çoğunluğunun yakınında diyabet hastalığının olmasını özellikle Tip 2 diyabette genetik geçiş görülmesine bağlanabilir.

Diyabet hastalarında tedaviye uyumu etkileyen en önemli faktörlerden biri diyetle uyum ve insülin enjeksiyon uygulamasıdır. Diyabetli bireylerin alışkanlıklarında değişiklik

yapması ve tedavi için gerekli becerileri kazanması için eğitilmeleri gerekmektedir²⁴. Çalışma grubunda tedaviye uyum iyi düzeyde (%42) bulunmuştur. Bunun nedeni hastaların diyetlerine orta derecede uyum sağlaması (%56,7) ve çoğunluğunun insülin enjeksiyonu eğitimi almasıdır (%60,8). Çalışmanın yapıldığı kurumda diyabet eğitim hemşiresinin bulunması, insülin enjeksiyonu için bireysel eğitim vermesi ve daha sonra kontrolünün sağlanması da tedaviye uyumu etkilemektedir. Skovlund ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada sadece beş diyabetliden birinin kendilerine önerilen rejimi aynen yerine getirdiklerini rapor etmişlerdir²⁵. Nagelkerk ve arkadaşlarının (2006) kendi kendine diyabet yönetiminde algıladığı engelleri değerlendirmek için yaptığı çalışmada ise spesifik beslenme programına uyum konusunda yeterli eğitim verilmemesinin kendi kendine diyabet yönetiminin en zor kısım olduğunu belirlemişlerdir²⁶.

Diyabet Tutum Ölçeği puanı değerlendirildiğinde, toplam ölçek puanının $3,8 \pm 0,3$ olduğu, ölçeğin alt boyut puanlarına bakıldığında ise özellikle en iyi pozitif tutumun "Özel Eğitim gereksinimi" alt boyutunda, en zayıf pozitif tutumun ise "Tip 2 Diyabetin Ciddiyeti" alt boyutunda bulunmuştur (Tablo 3). Özcan'ın (1999) çalışmasında Diyabet Tutum Ölçeği toplam puanı $4,0 \pm 0,3$ olarak bulunmuş, en iyi pozitif tutumun "Özel Eğitim gereksinimi" alt boyutunda, en zayıf pozitif tutumun ise "İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetin Ciddiyeti" alt boyutunda olduğu saptanmıştır. Karakurt ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmada da Diyabet Tutum Ölçeği toplam puanının $3,6 \pm 0,3$ olduğu, en iyi pozitif tutumun "Özel Eğitim gereksinimi" alt boyutunda, en zayıf pozitif tutumun "İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetin Ciddiyeti" alt boyutunda bulunmuştur^{27,28}. Akalın ve arkadaşlarının (2016) da yaptığı çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur²². Nazik ve Sönmez'in (2019) yaptığı çalışmada en yüksek puanın "Hasta Uyumuna Karşı Tutum", en düşük puanın ise "Diyabetin Ciddiyeti" alt boyutlarında olduğu belirlenmiştir²⁹. Şahin ve Rızalar'ın (2018) yaptığı çalışmada Diyabet Tutum Ölçeğinin toplam puanı 4,2 bulunmuştur³⁰. Çalışma sonucu literatür ile paralellik göstermektedir. Ölçeğin "Özel Eğitim Gereksinimi" alt boyutunda diyabet tedavisinde rol alan ekip üyelerinin diyabet yönetimi konusunda spesifik eğitim almaları gerekliliği ile ilgili hastaların tutumunu sorgulamaktadır. Hastalar genellikle diyabet yönetimi ile ilgilenen sağlık ekibinin bu konuda eğitim alması gerektiğini düşünmektedir¹⁸. Çalışmada da "Özel Eğitim Gereksinimi" alt boyutunda puanların daha yüksek olması

hastaların bu gerekliliği savunduklarını doğrulamaktadır. “İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetin Ciddiyeti” alt boyutunda puanlarının daha az olması ise hastaların bu diyabet tipini daha az önemseydiğini göstermekte ve bu da Tip 2 diyabetin kontrolünü zorlaştırmaktadır.

Çalışmada erkeklerin kadınlara göre daha pozitif tutum sergilediği belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 4). Özcan (1999)’ın çalışmasında diyabetin yaşam üzerine etkisi alt grubunda erkeklerin kadınlara göre pozitif tutuma sahip oldukları belirlenmiştir.

Hastalık özelliklerine göre DTÖ puanları karşılaştırıldığında ailesinde diyabet hastası olan, medikal tedaviye uyumu iyi olan, diyetle uyumu orta derecede olan, egzersiz yapan hastaların pozitif tutum puanlarının yükseldiği bulunmuştur (Tablo 5). Özcan’ın çalışmasında yakınlarında diyabet olan hastaların diyabet tutumunda herhangi bir bağlantı bulunmamıştır. Kartal ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada da birinci derece akrabalarında diyabet bulunma oranı %69,1 bulunmuş ancak diyabet tutumunu etkilemediği bulunmuştur³¹.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaların düşük düzeyde pozitif tutum sergilediği, diyabete karşı tutumun bakım ve tedaviye uyumu etkilediği bu nedenle hastaların negatif tutumlarının düzeltilmesi için düzenli ve planlı eğitim programlarının oluşturulması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:32-37.
2. Watanabe M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of Japanese male workers. *Diabetes Care*. 2003;26:3209-3214.

3. Gillibranda R, Stevenson J. The extended health belief model applied to the experience of diabetes in young people. *British Journal of Health Psychology*. 2006;11:155-169.
4. Bayrak G, Çolak R. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29:7-11.
5. Günelay S, Taşkiran E, Demir B, Erdem S, Mergen H, Akar H. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında tedavi yöntemleri, glisemik kontrol ve diyabet komplikasyonları ile depresyon ve anksiyete riski arasındaki ilişki. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*. 2016;2:6-19.
6. Baykal A, Kapucu S. Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların tedavilerine uyumlarının değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2015;2:44-58.
7. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-1431.
8. Leontos C, Wong F, Gallivan J, Lisng M. National diabetes education program. *Journal of The American Dietetic Association*. 1998;98(1):73-75.
9. Arslan P. Diyabetin kronik komplikasyonlarında ve önlenmesinde tıbbi beslenme tedavisi. *Türk Diyabet Yıllığı 2002-2003*. İstanbul.
10. Wild S, Roglic G, Gren A, Scree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-1053.
11. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population–based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Epidemiology/health services/psychosocial research*. *Diabetes Care*. 2002;25:1551-1556.
12. Bahar A, Sertbaş G. Diyabetes mellituslu hastalarda yaşam kalitesi ve yetiyitimi. *Sağlık ve Toplum*. 2006;16(4):29-39.
13. Gergely M. Effective diabetes education. *IDF Bulletin*. 1992;37:9-10.
14. Basco MR. Perfectionizm and diabetes care. *Diabetes Spectrum*. 1998;11:43-48.

15. Hannah JB, Alberts J. Motivators and barriers to attending a diabetes education class and its impact on beliefs, behaviors, and control over diabetes. *Geriatric Nursing*. 2005;26(1):50-58.
16. Daniel M, Messer LC. Perception of disease severity and barriers to self care predict glysemic control in aboriginal persons with type 2 diabetes mellitus. *Chronic Diseases in Canada*. 2002;23(4):130-128.
17. Hjelm K, Bard K, Nyberg P, Apelqvist J. Religious and cultural distance in beliefs about health and illness in women with diabetes mellitus of different origin living in Sweden. *International Journal of Nursing Studies*. 2003;40(6):627-643.
18. Redding CA, Rossi JS, Rossi SR, Velicer WF, Prochaska JO. Health behavior models. *The International Electronic Journal of Health Education*. 2000;3:180-193.
19. Özcan Ş. Diyabetli Hastalarda Hastalığa Uyumu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi [Doktora Tezi]. İstanbul, Türkiye: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1999.
20. Çelik SG. Tip 2 Diyabetli Hastaların Bakıma ve Tedaviye Yönelik Tutumlarının ve İyi Hallerinin Belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul, Türkiye: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2002.
21. Kitiş Y. Diyabetlilerin Evde İzlenmesinin Diyabet Kontrolüne Etkisi [Doktora Tezi] Ankara, Türkiye: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2004.
22. Skinner TC, Hampson SE. Personal models of diabetes in relation to self care, well being, and glycemic control. *Diabetes Care*. 2001;24:828-833.
23. Akalin S, Arslan M, Başkal N. Diabetes Mellitus'ta Tanı Kriterleri ve Sınıflaması, In: Yılmaz C. (eds), *Diabetes Mellitus 2000*, Gri Tasarım, İstanbul, 2000.
24. Sermez Y, Cankurtaran C, Özgen G ve ark. Tip 2 diyabetes mellitus ile obesite ve heredite arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi. *Türk Diabet Yılığ*. İstanbul. 1995;11:13-16.
25. Owayolu N, Parlar S, Karakaş S. Diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda erken tedavi ve hemşirelik eğitiminin önemi. *Hemşirelik Forumu*. 2003;6(4):19-23.

26. Skovlund SE, Peyrot M. On behalf of the DAWN International Advisory Panel: The Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) program: a new approach to improving outcomes of diabetes care. *Diabetes Spectrum*. 2005;18:136–142.
27. Nagelkerk J, Reick K, Meengs L. Perceived barriers and effective strategies to diabetes self-management. *J Adv Nurs*. 2006;54:151–8.
28. Karakurt P, Aşilar RH, Yıldırım A, Sevinç H. Diyabetli hastaların hastalıkları hakkındaki bilgi düzeyleri ve tutumları. *Eur J Ther*. 2017;23:165-72.
29. Nazik F, Sönmez Omaç M. Tip 2 Diyabetli Hastaların Hastalıklarına İlişkin Tutumları ve İlişkili Faktörler. In: *3.International 21.National Public Health Congress*. 2019.
30. Sahin G, Rizalar S. Relationship between nutritional status, treatment and care attitude in diabetic individuals. *International Journal of Caring Sciences*. 2018,11(3):1557-1565.
31. Kartal A, Çağırğan GM, Tığlı H ve ark. Tip 2 diyabetli hastaların bakım ve tedaviye yönelik tutumları ve tutumu etkileyen faktörler. *TAF Prev Med Bull*. 2008;7:223-30.

Investigation of Home Health Services and Expectations of Patients and Patient Relatives: A Study Case in Bakirkoy District

Gülay TAMER*

Abstract

Aim: The aim of this study is to examine the expectations and demands of patients and their relatives' in-home health care. In the scope of the study, narrow area as the study was being carried out in the Bakirkoy district of Istanbul province.

Method: In the scope of the study, questionnaires were distributed to 83 people in Istanbul who were satisfied with home health care services, but 70 people were returned. The analysis was conducted on 70 people. The research is a descriptive survey model. A questionnaire was used as a data collection tool. The questionnaire forms consist of questions about demographic and home health service evaluation scale.

Results: When the opinions of the patients and their relatives were evaluated in terms of home care services, the mean values of all expressions in the home health service evaluation questionnaire were over 4.

Conclusion: This indicates that patients who are receiving home care services and their relatives have positive perceptions about home care services. The satisfaction of the patients and their relatives are very high for home care services.

Keywords: Medical home, nursing at home, health services, health employes, illness.

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 17-12.2019 & **Kabul / Accepted:** 13.01.2020

* Assist. Prof. Dr., Istanbul Gelisim University, School of Health Sciences, Istanbul, Turkey,

E-mail: gtamer@gelisim.edu.tr **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0002-7897-1603>

Evde Sağlık Hizmetlerinin Araştırılması ve Hasta ve Hasta Yakınlarının Beklentileri: Bakırköy'de Bir Araştırma Örneği

Öz

Amaç: Araştırma, İstanbul ilinin Bakırköy İlçesindeki evde sağlık hizmeti alan hastaların ve hasta yakınlarının evde sağlık hizmetlerinden beklentilerini ve taleplerini incelemektir. Çalışma kapsamında, İstanbul ili Bakırköy ilçesinde çalışma alanı kısıtlı olarak yürütülmüştür.

Yöntem: Çalışma kapsamında, İstanbul'da evde sağlık hizmetlerinden memnun olan 83 kişiye anket uygulanmıştır, ancak 70 kişiden geri dönüş alınarak analiz 70 kişi üzerinde yapılmıştır. Araştırmanın modeli, tanımlayıcı bir anket modelidir. Verilerin toplanmasında, Bilgi Formu ve İletişim Becerileri Ölçeği kullanılmıştır. Veriler SPSS programı ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırma, anket formları demografik özellikler ve evde sağlık hizmeti değerlendirme ölçeği ile ilgili sorulardan oluşmaktadır. Anket formları demografik özelliklere yönelik sorulardan ve evde sağlık hizmeti değerlendirme ölçeğinden oluşmaktadır. Katılımcıların evde bakım hizmetlerini değerlendirme durumları hastanın bakım ihtiyacı talep etme süresine göre karşılaştırıldığında, hastanın bakım ihtiyacı talep etme süresine bağlı olarak katılımcıların evde bakım hizmetlerini değerlendirme algıları farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Sonuç: Hastaların ve hasta yakınlarının görüşleri evde bakım hizmetleri açısından değerlendirildiğinde, evde sağlık hizmeti değerlendirme anketindeki tüm ifadelerin ortalama değerleri 4'ün üzerindedir. Bu, evde bakım hizmeti alan hastaların ve yakınlarının evde bakım hizmetleri ile ilgili olumlu algılarının olduğunu göstermektedir. Evde bakım hizmetlerinde hastaların ve yakınlarının memnuniyeti çok yüksektir. Hastane ve sağlık merkezlerinin imkanlarının nüfusa göre yetersiz kalması vb. durumlarda hastaların evinin konforunda gereken sağlık hizmetlerini sağlaması yaşam kalitesi ve daha fazla bireye sağlık hizmeti sunuluyor olabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Evde bakım, evde hemşirelik, sağlık hizmetleri, sağlık çalışanları, hastalık.

Introduction

Home care is considered to be vital for providing the required treatment or rehabilitation services to patients. Within the scope of home care health services, comfortable care of the patient in the home environment can be provided. One of the main issues regarding health care services is meeting home care needs of terminal

patients and elderly people. Unfortunately, home care services in Turkey does not cover present demand. Therefore, dedicated studies to address home care services and developing new strategies is essential to improve this sub-branch of health care services. In this context; in order to carry out necessary studies in this direction, it is important to determine the expectations and demands of patients and their relatives¹.

Individuals apply to health services to protect their health and treat their deteriorating health. In order to protect the health of individuals and improve their deteriorating health, professional health care organizations play a significant role. While the services provided by health services aim to improve the protection of individual health, they also aim to improve social health.

The studies carried out within the scope of protection and improvement of individual health are also aimed at increasing social health. Health services play a major role in the promotion of social health. Therefore, health services play a major role in the protection and improvement of social health. Within the framework of health services, many health services are provided such as prevention of diseases, rehabilitation of diseases and rehabilitation services. Effective maintenance of health service organizations is one of the important issues in terms of improving the quality of life and increasing social welfare. It is important that their activities effectively to meet the health needs of individuals and increase public health².

Home health care is actively practiced in many countries of the world. It includes the health services provided by health professionals or family members in the home environment in order to preserve or if it is possible, improve the patient's condition. Within the scope of home health services, the treatment and health care needs of the individual are met in the home environment. It is aimed to increase the quality of life of the individual within the scope of home health services Medical Management of the Home Care Patient. American Association American Academy of Home Care Physicians, America³.

The interaction between health professionals, family members and patients must be high in order to maintain effective health services. In order to improve the quality of life of all patients, all stakeholders within the scope of home health services have to play an active role. It is important to have high coordination and interaction between health professionals and family members in meeting the needs of patients⁴.

The main purpose of preventive healthcare in the home is environment is to stabilize the state of health of the patient after the recovery period. Preventive healthcare services in the home are expressed as a fundamental extension of institutive care. Hospice care began in the United States and in the 1990s it was foreseen to transfer terminal patients to the home environment. Home care is provided to ensure that patients can spend their remaining time with their families and relax in their home environment. In the context of hospice care, the emergency response requirements of the individual cannot be fulfilled. Instead, health services are provided in order to improve the quality of life and meet daily life needs in the best way. Practices for health care and, in particular, to reduce the symptoms of the disease are carried out by specialist health professionals⁵.

Relief care services are provided to reduce the burden of family members who take care of terminal period patients. However, providing terminal period care is both physically and emotionally draining experience. Therefore, people need to be relieved periodically in order to increase their physical and emotional welfare. For this reason, the importance of comforting services that health professionals can provide is highly essential. Necessary studies and strategies for hospice care are being carried out effectively in many countries of the world. However, adequate number of studies which focus on hospice care is not currently available in Turkey. In order to develop sustainable strategies to expand any kind of healthcare service, it is important to consider the cultural and social values which may play an important role to execute efficient studies aimed at hospice care⁶. In Turkey, in the matter of home health care services, there are many organisations which administratively and structurally diverse in their own right. As of 01.02.2010 in Turkey, the directive on the procedures and principles of the implementation of home care services has entered into force. According to the instructions, the necessary explanations and regulatory practices for home care services are included.

In Turkey, home care services are covered by the health services provided by the State or local administrations. Home care services carried out by government agencies are funded with tax funds and are not intended for profit. However, governmental organizations providing home care services can continue their activities by signing agreements with other organizations. Since home care services provided by government

agencies are covered by the government, they may be more inclusive⁷. Home care services can also be provided by private health institutions. Considering these organizations operate for profit, services usually financed by payments made by patients or insurance companies. In 2005 with a licence granted from Ministry of Health, Eczacıbasi Health Services became Turkey's first private health institution which provides home care services⁸. Basic legal regulations related to the opening of Home Care Services in Turkey for the purpose of ensuring that the health care provider takes care of individuals at home under the Regulation and supervision of work on the presentation is located.

Within the scope of Health Services, planning for health services should be done effectively in order for the individual and family to benefit from health services in the optimized way. Depending on the reason for preferring home care services, professional health team members should be able to provide health care for patients and their families in the home environment when needed. Within the scope of home health services, the patient is not only provided with medical care needs but also with social services. Home health services can be maintained for short or long term. Planning the right schedule contributes to better planning of medical and social services⁹.

Within the scope of route planning, a general framework for planned visits of care professionals is established. This significantly reduces the cost of care and travel, as well as improving the quality of service to the patient. Various criteria are taken into consideration for route planning. These criteria are listed as follows¹⁰.

- Whether the service to be provided to the patient is medical or social
- Whether the service to be provided to the patient is long or short-term
- Receiving the support of experts or semi-experts in different occupational fields in the service to be provided to the patient.

Within the concept of all these elements, route planning is made and a basic planning is developed to meet the care needs of the patient and his family. In the scope of route planning, travel costs of health professionals may also decrease significantly¹¹. In order to meet the treatment needs of bedridden patients or individuals with severe illness in the home environment, the planning of the health services provided in a qualified

manner is necessary. In order to obtain the best results, resources as well as optimal methods should be used effectively to solve problems. Patient and family satisfaction can be maximized when route planning is performed correctly. Routes for patient visits are determined manually within the framework of home health services. At the same time, the problem of routing of health care professionals and healthcare vehicles within the scope of home care services is considered as an important element. Vehicle routing is of great importance in reducing costs and increasing efficiency in-home health services¹².

The problem of vehicle routing within the scope of home health services enables both health professionals to use their shifts efficiently and minimizes costs¹³.

The aim of this study is to investigate the expectations and demands of patients and their relatives in home health care. The research covers patients and their relatives in home health care.

Methods

Within the scope of the research, a narrow field study was carried out as Arnavutkoy district in Istanbul. Within the scope of the research, a questionnaire was distributed to 83 people about satisfaction with home health service in Istanbul, but 70 people gave feedback. The analyzes were conducted on 70 people. Research is a descriptive scanning model. The survey questionnaire was used to collect the data. The questionnaire consists of questions related to demographics and home health services evaluation scale.

Home Health Care Rating Scale: Scale Oksuz (2018) is taken from the Master's thesis. Likert Scale of 5 which form consists of 20 questions.

Table 1. Questionnaire

	Number of questions	After Reliability Analysis Question Number	Cronbach alpha (a)	**a's Value	**Explanation
Scale	25	25	0815	0.80 <a <1	High reliability

In the research, data analysis was performed by SPSS 22 package program. Descriptive statistics such as frequency, percentage, average, t test and ANOVA test were used to analyze the data.

In the selection of t test and ANOVA test, the assumption of normality of data was considered. As the scale's skewness and kurtosis values vary between +1 and -1, it was decided to perform parametric tests, t test and ANOVA test.

Limitations of the study are as follows:

- Research is limited to the questionnaire.
- Research is limited by the sample.

In the study, interviews were conducted with the patients and their relatives who received home care services. During the collection of questionnaires, patients and their relatives were given detailed information about the purpose of the study.

Results

In this part of the study, findings related to the introductory information are given. 42,9% of the participants were patients and 57,1% were relatives. While 89,9% of the patients who participated in the study had social security, 10,1% had no social security. 42,9% of patients participating in the study were male and 57,1% female. While 50% of the patients participated in the study were primary, 27,1% were high school and 18,6% were university graduates, 4,3% of the participants did not go to school and were literate. 37,1% of the patients were older than 65 years, 28,6% were between 36-65 years, 18,6% were between 7-16 years, 11,4% were between 26-35 years and 4,3 of them are between 17-25 years old. 30% of the patients participating in the study were 6-12 months, 27,1% were 1-5 years, 17,1% were 5-10 years, 12,9% were 1-6 months and the remaining 12,9% has requested home health care for less than 30 days.

Table 2: Distribution of patients sociodemographic characteristics

	Frequency	%
Patient	30	42,9
The relatives of the patient	40	57,1
Social security		
No	8	10,1
Available	62	89,9
Gender		
Woman	30	42,9
Male	40	57,1
Educational Background		
Illiterate	3	4,3
Primary education	35	50,0
High school	19	27,1
University	13	18,6
Age range		
Age 7-16	13	18,6
Age 17-25	3	4,3
Age 26-35	8	11,4
Age 36-65	20	28,6
over 65 years	26	37,1
Requested amount of Time		
Under 30 Days	9	12,9
Between 1-6 Months	9	12,9
Between 6-12 Months	21	30,0
1-5 Years	19	27,1
Between 5-10 years	12	17,1

Table 3: Descriptive Statistics Regarding Home Care Services

	n	Min.	Max.	Av.	Std. Dev
After the initial application, I was pleased about feedback process regarding my appointment	70	4	5	4,7	,468
I did not encounter any obstacles in the official application procedures for receiving services	70	4	5	4,6	,500
During the first visit, I was informed enough about the service to be provided to me.	70	4	5	4,5	,503
My appointments were mostly on time.	70	4	5	4,7	,473
My wishes and complaints about my problems were sufficiently taken into consideration.	70	4	5	4,5	,502
Before the treatment, I was asked in detail whether or not I was allergic to any particular allergen.	70	4	5	4,5	,502
Sufficient information was given to me and my family about the drugs and equipment used during the service.	70	4	5	4,6	,483
The Home Health Care team was courteous, respectful and sensitive enough in their behavior during my treatment.	70	4	5	4,6	,498
The staff was attentive and skilled in their services.	70	4	5	4,5	,503
Sufficient information about my care was given to my family or one of my relatives during the service.	70	4	5	4,7	,468
The quality of health care which was applied during the follow-up and treatment process of my illness was fairly high.	70	4	5	4,6	,493
Your medical staff examined you in a very detailed way.	70	4	5	4,6	,490
Whenever I wanted to get information, I got enough information from the staff.	70	4	5	4,6	,498
Health staff spared me enough time during the examination.	70	4	5	4,7	,478
I can easily access this health facility whenever I need it.	70	4	5	4,5	,503
When I need it, I can easily reach experts about my illness.	70	4	5	4,6	,496
Received sufficient support regarding procuring prescriptions for supply of medical devices and materials.	70	4	5	4,6	,490
Regarding procurement of materials such as; medicines, medical devices and supplies to be used during treatment we have received assistance and support from staff.	70	4	5	4,6	,493
I would recommend the Home Health Service unit to one of my family or friends when needed.	70	4	5	4,5	,503
Overall I was very pleased with the Home Health Service.	70	3	5	4,6	,554
Total	70	87,0	98,0	91,7	2,39

Table 4: Comparison of Home Care Services According to Multiple Variables

		Average	Std. Def.	F	p
Home Care Services	Patient	91,06	2,24	1,958	,054
	Relatives of the patient	92,17	2,41		
Social Security Status	No	91,06	2,37	,563	,576
	Available	92,17	2,60		
Patient's Gender	Woman	92,00	2,25	,908	,367
	Male	91,47	2,49		
Education Level	Illiterate	90,33	1,52	,472	,703
	Primary Education	91,94	2,19		
	High School	91,57	2,91		
	University	91,53	2,33		
Age of the Patient	Age 7-16	92,78	2,77	1,752	,149
	Age 17-25	90,50	0,70		
	Age 26-35	91,14	2,67		
	Age 36-65	92,14	1,87		
	Over 65 years	91,00	2,38		
Requested Amount of Time	30 Day Six	91,27	1,79	,857	,495
	Between 1-6 Months	90,87	3,31		
	Between 6-12 Months	92,14	2,22		
	1-5 Years	91,40	2,23		
	Between 5-10 years	92,50	2,83		

Discussion

In this study, the satisfaction comments of patients and their relatives within the framework of home care services were examined. Education level was relatively low in the majority of the patients who have received home care services. In addition, a significant proportion of patients are young adolescents and elderly individuals. Profile of patients receiving home health care and evaluation of the services provided. In the light of survey, it was found that the majority of individuals receiving home care services were over 40 years of age. In addition, it was found that home care service was provided in individuals with chronic disease but it was less in elderly people. The

provision of home care is also an important factor in over-aging. These findings are presented in the framework of home care services when evaluating elderly care services in Turkey. When the opinions of the patients and their relatives who participated in the study about home care services are evaluated, it is seen that the average values of all the statements in the home health service evaluation questionnaire are over 4. This shows that the perceptions of the patients and their relatives who are taking home care services towards home care services are positive. The satisfaction of patients and their relatives towards home care services is quite high. The satisfaction survey conducted by Ozer and Santas expressed that increased public expenditures have improved the perception of home care services in Turkey.

In order to improve quality of home care and health services and accordingly to increase the satisfaction of patients, it requires government support thus, increased expenditures are to be expected. Within the scope of the research, it was found that satisfaction perception did not differ according to demographic characteristics. In addition, the satisfaction status of the participants regarding home care services does not differ according to the status of patients or their relatives. In their research, it is stated that the quality of life of individuals is adversely affected due to chronic disease or old age and important improvements have been made in order to improve the quality of life within the framework of home care services. Within the scope of home care services, the quality of life of the patients increases and this situation increases the patients' perception of satisfaction with home care services.

Conclusion and Recommendations

When the results obtained within the scope of the study were evaluated, it was found that the satisfaction levels of the patients and their relatives towards home care services were high. The result of the research are summarized as follows: When the opinions of the patients and their relatives who participated in the study regarding home care services are evaluated, it is seen that the average values of all statements in the home health service evaluation questionnaire are over 4. This shows that the perceptions of the patients and their relatives who are taking home care services towards home care services are positive. The satisfaction of the patients and their relatives with respect to home care services is quite high.

When the status of evaluating the home care services of the participants was compared according to the social security status of the patient, the perceptions of the participants about the assessment of home care services did not differ depending on the status of the social security of the patient. When the status of home care services of the participants was compared according to the gender of the patient, the perception of the participants about home care services did not differ depending on the gender of the patient. When the status of home care services of the participants were compared according to the education level of the patient, the perceptions of the participants about home care services did not differ depending on the education level of the patient. When the status of home care services of the participants were compared according to the age of the patient, the perceptions of the participants about home care services did not differ depending on the age of the patient. When the participants' evaluation of home care services according to the duration of the patient's need for care, the perception of the participants about home care services did not differ depending on the duration of the patient's need for care.

Recommendations within the scope of the research are as follows:

- Located towards the development of home care services in the health sector in Turkey can be taken into the system, especially in European countries.
- In order to improve the quality of home care services, studies to determine the expectations of patients and their relatives can be increased.
- Pre-service trainings can be focused on in order to increase the expertise skills of health professionals in home care services.
- In order to meet the necessary care needs in home care services, the necessary share in public expenditures can be allocated.
- In future studies, qualitative data analysis can be supported by conducting interviews with patients and their relatives.
- Examining home care services in the European Union countries are also studies which will be held in the coming period comparisons can be made with Turkey.

- In the upcoming period, the frequency of patient visits can be increased and further support can be provided to the patient treatment support processes with the help of qualified patient services.

REFERENCES

1. Annual Report, Medical Management of the Home Care Patient. *American Association American Academy of Home Care Physicians*. 2004. United States.
2. Can Ö, Ünal N. Evde bakım ve tedavi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2008;6(4):6-13.
3. U.S. Department of Health and Human Services Medicare Hospice Benefits, January 2010.
4. T.C Resmi Gazete. Evde Bakım Hizmetleri Sunumu Hakkında Yönetmelik. (10.03.2005 Tarihli ve 25751 Sayılı Resmi Gazete). <http://www.evde-bakim-hizmetleri-sunumu-hakkinda-yonetmelik>. Erişim tarihi 22.Eylül 2019
5. Taş C, Bedir N, Eren T ve ark. Evde sağlık hizmetlerinde araç rotalama ile güzergahların belirlenmesi: devlet hastanesinde bir uygulama. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*. 2018;4(3):264-283.
6. Işık O, Kandemir A, Erişen MA. Evde sağlık hizmeti alan hastaların profili ve sunulan hizmetin değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2016;19(2):171-186.
7. Kavuncubaşı Ş. *Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi*. 2010. Ankara.
8. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. Patterns of home mechanical use in Europe: Results from the Euro vent survey. *Eur Respir J*. 2005; 25(6):1025-31.
9. Simonds AK. Risk management of the home ventilator dependent patient. *Thorax*. 2006;61(5):369-71.
10. Yılmaz M, Sametoğlu F, Akmeşe G ve ark. Sağlık hizmetinin alternatif bir sunum şekli olarak evde hasta bakımı. *Istanbul Med J*. 2010;11(3):125-32.

11. Bahar A, Parlar S. Yaşlılık ve evde bakım. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2007;2(4):32-39.
12. Taşdelen P, Ateş. M. Evde bakım gerektiren hastaların bakım gereksinimleri ile bakım verenlerin yükünün değerlendirilmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2012;9(3):22-29.
13. Özer Ö, Şantaş F. Kamunun sunduğu evde bakım hizmetleri ve finansmanı. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012;3(2):96-103.

İç Hastalıkları Kliniğine Yatışı Yapılan Diyabetes Mellitüs Tanılı Hastaların Birimlerine Göre Maliyet Analizi*

Ömer ŞEKER**, Mehmet KÖROĞLU***, Yıldız OKUTURLAR****

Öz

Amaç: Gelişmiş ülkelerde Diyabetes Mellitüs (DM) tanılı hastaların yıllık giderleri değerlendirildiğinde giderlerin hastane yatışı ve tedaviler, komplikasyonların tedavisi, antidiyabetik ilaçlar ve ajanlar, doktor ziyaret ücretleri, hemşirelik ve bakım hizmetleri ve acil servis başvuruları için harcandığı görülmüştür. Bu çalışmada İç Hastalıkları kliniğine yatırılan hastaların maliyet analizleri planlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada 01.01.2011-30.09.2014 tarihleri arasında İç Hastalıkları kliniğine yatırılan Tip 1 ve Tip 2 DM tanısı alan hastalar bilgisayar verilerinden taranmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, yatış süreleri, yıllara göre yatış dağılımı, kaç kez yattıkları, sosyal güvenceleri, toplam yatış maliyetleri ve birimlere göre yatış maliyetleri gruplandırılarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Diyabet tanılı hastaların yıllık giderlerini araştıran birçok çalışma ile birlikte bu çalışma değerlendirdiğimizde giderler içerisinde ilaç harcamalarının ve laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra komplikasyonların tanısı ve tedavisinin de önemli yer tuttuğunu tespit edilmiştir. Çalışmada medikal tedavilerin, laboratuvar analizlerinin, yatak ücretlerinin yanında hemodiyaliz giderlerinin ön planda olması beklenildiği gibi hasta grubunda renal komplikasyonların sık görülmesiyle açıklanabilir. Bu çalışma, yurtdışındaki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında hekim ziyaretlerinin maliyete katkısının oldukça düşük olduğunu saptanmıştır.

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş/Received: 22.01.2020 & **Kabul/Accepted:** 03.02.2020

* Bu makale, Dr. Yıldız OKUTURLAR danışmanlığında hazırlanan ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2015 yılında kabul edilen "2011-2014 Yılları Arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne Yatışı Yapılan Hastaların Birimlere Göre Maliyet Analizi" başlıklı uzmanlık tez çalışmasından üretilmiştir.

** Uzm. Dr., Mardin Devlet Hastanesi, Mardin, Türkiye, E-posta: bensheker@hotmail.com,

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-0801-877X>

*** Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye, E-posta: smkoroglu@hotmail.com, **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0002-1192-4159>

**** Doç. Dr., Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye,

E-posta: y.okuturlar@gmail.com **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0002-1994-0014>

Sonuç: Tüm elde edilen veriler göz önüne alındığında; giderek daha önemli bir sağlık problemi olan Diyabetes Mellitus tedavisinde daha başarılı olmak ve maliyeti düşürebilmek amacıyla hastaların hastalık ve komplikasyonları hakkında detaylı bilgilendirilmesinin ve düzenli aralıklarla doktor tarafından takip edilmesinin önemli olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, maliyet analizi.

Cost Analysis of Hospitalized Diabetic Patients in Internal Medicine Service

Abstract

Aim: In this study, we investigated unit cost analysis of hospitalized diabetic patients, the distribution of hospitalizations according to years and the total hospitalization costs.

Method: In this study the hospitalized patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes between the date 01.01.2011 and 30.09.2014 were retrospectively reviewed. Age, sex, length of hospitalization, distribution of hospitalizations by years, number of hospitalizations, social security, total hospitalization costs and hospitalization costs by units were grouped.

Findings: Considering many studies investigating the annual costs of patients diagnosed with diabetes and our study, we determined that in addition to the medical expenses and laboratory examinations, the diagnosis and treatment of complications have an important place in the expenses. The prominence of the hemodialysis costs comparing with the laboratory costs and medical treatment costs can be explained by the renal complications that were seen mostly in our patients. Again, when we compared our study with similar studies from other countries, we found that the contribution of physician visits to the cost was quite low.

Conclusion: Considering all the data we have obtained; we can see that, patient information, preventive medicine and patient care services are not enough in our country. We think that both the regular doctor visits and informing the patients about complications are very important to lower the costs and to become successful in the treatment of diabetes mellitus which is an increasingly important health problem.

Keywords: Type 1 diabetes, type 2 diabetes, cost analysis.

Giriş

Maliyet çalışmaları sağlık hizmetlerinin daha verimli ve etkin olarak topluma sunulması için gereklidir. Hastalığın topluma getireceği ekonomik yükü gösteren çalışmalar, hastalık maliyeti (cost of illness) olarak isimlendirilir¹.

Ülkemizde genel olarak maliyet analizlerini içeren çalışmalar az sayıdadır^{2,3}. Hastalık maliyetleri; hastalığın tanı işlemlerine ait harcamalar, ilaç harcamaları, hastalığın takibiyle ilgili giderler, poliklinik ve hastane yatışlarını ve tedavi giderlerini içeren doğrudan sağlık harcamaları ve hastalığa bağlı iş gücü kaybının yol açtığı dolaylı sağlık harcamaları olarak iki ayrı sınıfta değerlendirilir. Doğrudan sağlık harcamaları içerisinde; hastalığın tanı işlemlerine ait harcamalar, ilaç harcamaları, hastalığın poliklinik takibiyle ilgili giderler ve hastane yatış maliyetleri yer alır. Dolaylı maliyet ölçümleri ise aktivite kısıtlanması, maluliyet ve erken ölüme bağlı işgücü ve üretim kayıplarını kapsamaktadır⁴.

2013 yılında yayınlanan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütüne göre tüm dünyada 347 milyon Diyabetes Mellitus tanılı hasta mevcuttur. Diyabet yol açtığı komplikasyonlar açısından zengin bir hastalıktır. Diyabetin inme (stroke), koroner arter hastalığı, böbrek yetersizliği, körlük, nöropati, periferik arter hastalığı gibi önemli kronik komplikasyonları mevcuttur⁵.

Bu çalışmada, 2011-2014 yılları arasında diyabet tanısı olan ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş, hastalık maliyet analizi yapmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 01.01.2011-30.09.2014 tarihleri arasında Tip 1 ve Tip 2 diyabet tanısı alan hastaların dosyaları bilgisayar verileri kullanılarak kaydedilmiştir. Hastaların yatış nedenleri arasında enfektif hastalıklar, akut, kronik ve son dönem böbrek yetersizliği, kalp yetersizliği, akut pankreatit, malignite şüphesi nedeniyle ileri tetkik, akciğer hastalıklarına bağlı solunum yetersizliği, anemi etyolojisinin araştırılması, diyabete bağlı gelişen komplikasyonların tedavisi gibi birçok neden mevcuttu. Hastaların yaş, cinsiyet, yatış süreleri, yıllara göre yatış dağılımı, kaç kez yattıkları, sosyal güvenceleri ve yatış maliyetleri gruplandırılarak (anestezi, anjiyografik tetkikler, bilgisayarlı tomografi, biyokimyasal tetkikler, dahiliye servis ambarı (bu başlık altında IV kanül, enjektör, maske, foley sonda, oksijen maskesi, nazal kanül, idrar torbası, damla ayarlayıcısı, aspirasyon sondası ve torbası gibi ilaç içermeyen hizmetler girilmiştir),

eczane, endoskopi ünitesi, ekokardiyografi, genel ve girişimsel radyoloji işlemleri, göz ve adneksleri, hematoloji- onkoloji- kemoterapi, hemodiyaliz, kan bankası, kültür laboratuvarı, mammografi, manyetik rezonans görüntülemeleri, mikrobiyoloji laboratuvarı, muayene ücretleri, patolojik incelemeler, radyoloji direkt grafileri, rapor ücretlendirmeleri, refakat ücretleri, renkli doppler ve diğer ultrasonografik incelemeleri, yatak ücretleri) kaydedilmiştir. Hastaların maliyetleri, T.C. Merkez Bankası verileri baz alınarak 2011-2014 yılları arası ortalama Amerikan Dolar Kuru (\$1=1,8073 TL) üzerinden de belirtilmiştir.

İstatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System 2007 (NCSS 2007) (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Bu çalışma, 2011-2014 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde %52,2'si (n=421) kadın, %47,8'i (n=386) erkek olmak üzere toplam 807 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılanların yaşları 15,7 ile 101,7 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $65,5 \pm 15,7$ yıldır; %44,0'ü (n=355) 65 yaşın altında, %56,0'sı (n=452) 65 yaş ve üzerindedir. Hastaların demografik özellikleri ve tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		Min-Mak (Medyan)	Ort±SS
Yaş (yıl)		15,7-101,7 (67,2)	65,5±15,7
Yatış sayısı		1-19 (1)	1,8±1,9
		n	%
Yaş (yıl)	< 65 yaş	355	44,0
	≥ 65 yaş	452	56,0
Cinsiyet	Kadın	421	52,2
	Erkek	386	47,8
Yatış sayısı	1 yatış	544	67,4
	2 yatış	138	17,1
	≥ 3 yatış	125	15,5

Maliyet analizine göre 27 birime ayrılan hastalarda ortalama maliyette en fazla yer alan birimler içerisinde sırasıyla; eczane (hastaların %95,9) 248,8±487,6 TL, biyokimya laboratuvarı (hastaların %99,5) 247,3±174,0 TL, yatak ücreti (hastaların % 95,4) 211,7±179,8 TL, hemodiyaliz (hastaların % 24,7) 123,2±280,6 TL, genel müdahaleler (hastaların % 96) 98,8±123,7 TL olarak tespit edilmiştir. Toplam maliyet ve alt birimlere ilişkin dağılımlar Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 2: Toplam Maliyet ve Alt Birimlere İlişkin Dağılımlar

n=807	Maliyet (TL)		
	Min-Mak	Ort±SS	Medyan
Toplam maliyet	31,5-18.606,3	1.269,8±1.332,0	889,4
Anestezi	0-270,1	11,4±35,8	0
Anjiyografik tetkikler	0-251,8	0,9±13,2	0
Biyokimya laboratuvarı	0-1.758,2	247,3±174,0	215,3
Bilgisayarlı tomografi	0-242,0	16,2±40,9	0
Dahiliye servis ambarı	0-449,5	32,2±53,3	12,6
Endoskopi	0-2.380,4	4,7±86,8	0
Ekokardiyografi	0-120,3	4,6±12,5	0
Eczane	0-10.595,9	248,8±487,6	133,5
Göz ve adneksleri	0-127,6	0,5±6,9	0
Girişimsel radyoloji ambarı	0-5.113,4	12,8±188,9	0
Genel müdahaleler	0-1.941,6	98,8±123,7	62,6
Hematoloji-onkoloji-kemoterapi	0-4.998,8	66,8±284,8	0
Kültür laboratuvarı	0-225,2	8,0±20,4	0
Kardiyovasküler sistem	0-176,0	1,1±9,9	0
Kardiyoloji lab. ambarı	0-193,3	0,3±7,3	0
Patoloji	0-933,7	24,2±100,9	0
Rapor ücretleri	0-2,2	0,3±0,5	0
Radyoloji direkt grafiler	0-120,2	6,2±11,5	0
Refakat ücretleri	0-250,0	31,5±37,7	20,0
Renkli doppler ultrasonografi	0-186,6	3,0±15,8	0
Muayene ücretleri	0-120,0	5,8±10,8	0
Mikrobiyoloji laboratuvarı	0-1.130,8	74,1±97,2	54,0
Solunum sistemi	0-81,3	0,2±3,6	0
Sindirim sistemi	0-636,9	9,6±46,4	0
Ultrasonografi	0-190,4	7,9±13,9	0
Hemodiyaliz	0-1.975,8	123,2±280,6	0
Yatak ücretleri	0-1.680	201,97±181,12	150

Tablo 3: Alt Birimlere Göre Maliyet Dağılımları

	n (%)	Kişi Başına Düşen Maliyet (TL)		Toplam Maliyet (TL)	
		Min- Mak (medyan)	Ort±SS	Ort±SS	Medyan
Anestezi	115 (14,3)	0,9-270,1 (59,4)	79,8±59,5	1.952,3±1.425,3	1.552,6
Anjiyografik tetkikler	5 (0,6)	55,9-251,8 (177,2)	149,2±85,4	4.231,4±2.355,4	3.412,5
Biyokimya laboratuvarı	803 (99,5)	3,3-1.758,2 (215,6)	248,5±173,5	1.275,6±1.332,7	891,5
Bilgisayarlı tomografi	133 (16,5)	60,5-242,0 (82,0)	98,6±45,8	2.382,0±2.198,0	1.797,8
Dahiliye servis ambarı	610 (75,6)	0,23-449,5 (20,9)	42,6±57,5	1.507,5±1.423,1	1.093,4
Endoskopi	46 (5,7)	0,02-2.380,3 (1,9)	82,2±358,3	2.710,4±1.575,6	2.371,5
Ekokardiyografi	116 (14,4)	26,2-120,3 (28,8)	32,3±14,1	1.938,9±1.292,6	1.576,8
Eczane	774 (95,9)	0,71-10.595,8 (141,7)	259,5±495,1	1.307,1±1.346,4	934,1
Göz ve adneksleri	4 (0,5)	59,6-127,6 (93,5)	93,6±34,7	2.142,4±1.566,6	1.771,2
Girişimsel radyoloji ambarı	33 (4,1)	1,92-5.113,4 (103,2)	312,4±895,7	2.026,4±1.860,8	1.227,3
Genel müdahaleler	777 (96,3)	1,8-1.941,6 (66,3)	102,6±124,5	1.303,7±1.344,7	929,9
Hematoloji-onkoloji-kemoterapi	180 (22,3)	5,1-4.998,8 (186,4)	299,3±543,3	2.333,6±2.065,1	1.667,1
Kültür laboratuvarı	306 (37,9)	1,1-225,2 (9,35)	21,1±28,7	1.940,9±1.734,5	1.499,3
Kardiyovasküler sistem	19 (2,4)	29,7-1.76,0 (29,7)	46,7±46,1	1.343,6±762,9	1.207,8
Kardiyoloji lab. ambarı	2 (0,2)	77,13-193,3 (135,2)	135,2±82,2	1.853,7±907,5	1.853,7
Rapor ücretleri	76 (21,8)	1,1-2,2 (1,1)	1,2±0,3	1.492,9±1.271,1	1.064,1
Radyoloji direkt grafler	366 (45,4)	7,48-120,3 (7,48)	13,8±13,7	1.791,9±1.659,8	1.352,5
Refakat ücretleri	483 (59,9)	10-250,0 (40)	52,7±35,6	1.608,3±1.503,3	1.184
Renkli doppler usg	45 (5,6)	23,32-186,6 (46,6)	52,8±43,4	2.597,3±2.981,9	2.025,9
Muayene ücretleri	349 (43,2)	6-120,0 (6)	13,3±13,1	1.858,2±1.702,6	1.376,2
Mikrobiyoloji laboratuvarı	741 (91,8)	2,75-1.130,8 (56,2)	80,8±98,8	1.356,3±1.355,1	995,3
Solunum sistemi	4 (0,5)	25-81,32 (37,5)	45,3±26,7	1.543,3±723,4	1.427,2
Sindirim sistemi	52 (6,4)	62,6-636,9 (74,7)	149,0±113,5	2.589,5±1.541,9	2.280,2
Ultrasonografi	257 (31,8)	11,2-190,4 (26,18)	24,7±13,9	1.771,7±1.416,0	1.362,6
Hemodiyaliz	199 (24,7)	3,6-1.975,8 (410,26)	499,5±362,7	2.032,7±1.234,3	1.612,7
Yatak ücretleri	770 (95,4)	6,0-1.680,0 (180)	211,7±179,8	1.306,0±1.349,3	926,7

Yaş gruplarına göre olguların toplam maliyetleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$, $p<0.01$); 65 yaş ve üzerindeki olguların toplam maliyet düzeyi, 65 yaşın altındaki olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 4).

Tablo 4: Yaşa Göre Toplam Maliyetin Değerlendirilmesi

	Yaş (yıl)		p
	< 65 yaş (n=355)	≥ 65 yaş (n=452)	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Toplam Maliyet (TL)	1.148,4±1.173,6 (764,4) [\$ 637,8]	1.365,2±1.438,3 (1006,8) [\$ 758,4]	0,001**
<i>Mann Whitney U Test</i>		**p<0,01	

Cinsiyete göre olguların toplam maliyetleri arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Cinsiyete Göre Toplam Maliyetin Değerlendirilmesi

	Cinsiyet		p
	Kadın (n=421)	Erkek (n=386)	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Toplam Maliyet (TL)	1.235,5±1.226,7 (838) [\$ 686,3]	1.307,2±1.438,7 (926,6) [\$ 726,1]	0,419
<i>Mann Whitney U Test</i>			

Cinsiyet ve yaşa göre toplam maliyetlerin değerlendirilmesi yapıldığında; kadın olgulardan 65 yaş ve üzerinde olanların toplam maliyet düzeylerinin, 65 yaşın altındaki olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$; $p<0,01$). Ayrıca; erkek olgulardan 65 yaş ve üzerinde olanların toplam maliyet düzeylerinin, 65 yaşın altındaki olgulardan yüksek olması da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$; $p<0,01$) (Tablo 6).

Tablo 6: Cinsiyet ve Yaş Göre Toplam Maliyetin Değerlendirilmesi

	<i>Kadın</i>		<i>Erkek</i>		<i>p</i>
	< 65 yaş (n=166)	≥ 65 yaş (n=255)	< 65 yaş (n=189)	≥ 65 yaş (n=197)	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	<i>p</i>
Toplam	1.099,6±1.148,0	1.324,0±1.269,6	1.191,3±1.197,0	1.418,5±1.632,9	
Maliyet	(749,7)	(1006,9)	(766,6)	(1006,6)	0,007**
(TL)	[\$ 610,5]		[\$661,8]	[\$788,0]	
<i>Mann Whitney U Test</i>		**p<0.01			

Yaşa göre birimlere ilişkin maliyetin değerlendirilmesi yapıldığında; olgulardan 65 yaş ve üzerindeki olguların biyokimya laboratuvarı (p=0,004), eczane (p=0,001), genel müdahaleler (p=0,001), hematoloji- onkoloji- kemoterapi (p=0,015), refakat ücretleri (p=0,009) ve yatak ücretleri (p=0,033) maliyetlerinin, 65 yaş altındaki olgulardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Olguların yaşlarına göre hemodiyaliz maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7: Yaşa Göre Birimlere İlişkin Maliyetin Değerlendirilmesi

	<i>Yaş (yıl)</i>		<i>p</i>
	< 65 yaş (n=355)	≥ 65 yaş (n=452)	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Biyokimya laboratuvarı	235,8±184,2 (198,8)	256,3±165,1 (225,2)	0,004**
Eczane	192,2±270,5 (92,7)	293,3±602,4 (158)	0,001**
Genel müdahaleler	80,9±89,5 (51,7)	113,0±143,5 (71,8)	0,001**
Hematoloji- onkoloji- kemoterapi	47,8±167,1 (0)	81,7±350,0 (0)	0,015*
Refakat ücretleri	28,2±37,5 (10)	34,1±37,8 (30)	0,009**
Hemodiyaliz	117,9±279,0 (0)	127,3±282,0 (0)	0,224
Yatak ücretleri	194,9±192,7 (150)	207,6±171,4 (180)	0,033*
<i>Mann Whitney U Test</i>		**p<0,01	*p<0,05

Cinsiyete göre birimlere ilişkin maliyetin değerlendirilmesi yapıldığında; olguların cinsiyetlerine göre biyokimya laboratuvarı, eczane, hematoloji-onkoloji-kemoterapi, refakat ücretleri ve yatak ücretleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 8).

Erkek olgularda genel müdahaleler ve hemodiyaliz ($p=0,026$) maliyetlerinin, kadınlardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Cinsiyete Göre Birimlere İlişkin Maliyetin Değerlendirilmesi

	Cinsiyet		p
	Kadın (n=421)	Erkek (n=386)	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Biyokimya laboratuvarı	249,6±187,2 (215,5)	244,8±158,5 (213,6)	0,838
Eczane	223,6±312,9 (133)	276,4±624,0 (136)	0,582
Genel müdahaleler	94,9±113,5 (57,1)	103,1±133,9 (69)	0,041*
Hematoloji-onkoloji-kemoterapi	74,2±318,8 (0)	58,7±242,5 (0)	0,736
Refakat ücretleri	31,0±37,5 (20)	32,1±38,0 (30)	0,631
Hemodiyaliz	101,2±251,7 (0)	147,1±307,5 (0)	0,026*
Yatak ücretleri	206,7±190,0(180)	196,8±171,0 (150)	0,547
<i>Mann Whitney U Test</i>	<i>*p<0,05</i>		

Tartışma

Prevalansı hızla artan bir hastalık olan Diyabetes Mellitus varlığında; kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve mikrovasküler komplikasyonların eşlik etmesi hastalarda morbidite ve mortalite artışı dışında, tedavi masraflarının, yapılan analizlerin (görüntüleme teknikleri ve laboratuvar testleri gibi) ve hospitalizasyon sıklığının artmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda; diyabetli hastalarda gelişebilen periferik vasküler hastalık ve periferik nöropati sonucu nontravmatik alt ekstremitte amputasyonunun, hospitalizasyonun %25'inden sorumlu olduğu görülmüştür^{6,7}.

Tedavi maliyeti yüksek olan son dönem böbrek hastalığının etiolojisinde de %40 oranla diyabetin en sık neden olduğu tespit edilmiştir^{8,9}.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 2012 yılında yapılan geniş çaplı araştırmada; diyabetik hastalar için yapılan hemşire bakımı, doktor kontrolleri, acil servise hastaların başvuruları ve insülin dâhil diğer medikal tedavi harcamalarının, tüm harcamaların yarısını oluşturduğu ve özellikle 65 yaş ve üzeri diyabetli hastalarda giderlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır¹⁰. Bu çalışmada 65 yaş ve üzeri hastalarda tanı ve tedavi için yapılan harcamaların 65 yaş ve altındaki hastalara kıyasla daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Hasta yaşı ile Diyabetes Mellitüs giderleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bu pozitif korelasyon; hastalığın süresine bağlı olarak komplikasyon sıklığının artışı ile açıklanabilir. ABD’de yapılan aynı çalışmada 2007-2012 arası veriler değerlendirildiğinde; Diyabetes Mellitüslü hastalar arasında komplikasyonlara bağlı (kardiyovasküler hastalık, renal komplikasyonlar vb.) hospitalizasyon oranı %40 bulunmuştur. Bu çalışmada ise; 65 yaş altı hastalarda hospitalizasyon oranı %44 olarak saptanmışken; 65 yaş üstü hastalarda bu oran %56’ya ulaşmıştır.

ABD’ de yapılan çalışmada; Diyabetes Mellitüs hastaları için yapılan toplam giderlerin %57’sinin medikal harcamalar, %23’ünün hasta bakımı ve %17’sinin analizler için harcandığı görülmüştür. Bu çalışmada ise İç Hastalıkları Kliniği’ne yatışı yapılan diyabetik hastalar için harcamaların en önemli kısmını medikal tedavi, biyokimyasal tetkikler, hospitalizasyon giderleri, hemodiyaliz oluştururken hasta muayene ücretlerinin daha geri planda kaldığı görülmüştür¹¹.

807 hastanın yer aldığı bu çalışmada diyabetli bir hastanın ortalama yatış maliyetinin 1.269,81± 1.331,96 TL olduğu görülmüştür. Maliyet analizine göre 27 birime ayrılan değerlendirmede ortalama maliyette en fazla yer alan birimler içerisinde sırasıyla;

Eczane (hastaların %95,9) 248,8±487,6 TL [\$270,5];

Biyokimya laboratuvarı (hastaların %99,5) 247,3±174,0 TL [\$137,4];

Yatak ücreti (hastaların % 95,4) 211,7±179,8 TL [\$117,6];

Hemodiyaliz (hastaların % 24,7) 123,2±280,6 TL [\$155,5];

Genel müdahaleler (hastaların % 96) $98,8 \pm 123,7$ TL [$\$68,3$] olarak tespit edilmiştir.

Toplam hasta sayısının hemodiyaliz hizmeti alan hasta sayısına (n=199) oranının % 24,7 olmasına rağmen maliyete olan etkisinin belirgin bir şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hemodiyaliz hizmeti alan hastaların ortalama hemodiyaliz maliyeti $499,5 \pm 362,7$ TL [$\$277,8$] olması ile alt birimlerin içerisinde en maliyetli birim olduğu görülmüştür.

Muayene ücreti genel ortalama $5,8 \pm 10,8$ TL iken, muayene ücreti hizmeti faturalandırılan 349 hastada (hastaların % 43,2'si) ise $13,3 \pm 13,0$ TL olup toplam maliyete etkisinin önemsenmeyecek düzeyde olduğu görülmüştür. Ortalama muayene ücretinin (hekim vizitlerinin) düşük olması muayene ücretlerinin yeterince faturalandırılmadığını düşündürse de bu hizmeti alan (veya faturalandırılması yapılan) hastalarda da ortalama muayene ücretinin düşük saptanması muayene ücretlerinin düşük olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada; harcamaların en büyük bölümünü medikal tedaviler, laboratuvar testleri, yatak ücreti ve hemodiyaliz oluşturduğunu tespit edilmiştir. Her iki çalışmada maliyetlere en çok katkıda bulunan komplikasyonlar farklı olsa da ortak nokta olarak diyabetin komplikasyonlarının toplam maliyetteki payının azımsanmayacak düzeyde olmasıdır.

Bu çalışmada hastaneye yatırılmış diyabetli hastalardaki maliyetlerin alt grup analizi yapıldığında en çok maliyetin sırasıyla; medikal harcamalar, laboratuvar testleri, yatak ücreti, hemodiyaliz ve genel müdahaleler olduğu görülmüştür.

Sonuç

Diyabetes mellitus tanısı olan hastaların maliyet analizlerini araştıran çalışmalarda farklı veriler elde edilmesine rağmen bu çalışmalarda diyabetin komplikasyonlarının giderler dağılımında önemli yer tuttuğu görülmüştür. Maliyet ile ilgili yapılan çalışmalarda giderler değerlendirildiğinde; doktor tarafından düzenli takip ve tedavinin komplikasyon ve maliyet üzerindeki önemi kanıtlanmıştır. Düzenli takip ve tedavi edilen hastalarda; laboratuvar testleri, görüntüleme teknikleri ve gelişen komplikasyonları tedavi etmek için harcanan giderlerin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda hekim vizitinin maliyetinin düşük; ilaç

harcamaları, laboratuvar tetkikleri, yatak ücretleri ve hemodiyaliz hizmetinin maliyetli olmasından dolayı, hastaların hastalık ve komplikasyonları hakkında daha fazla bilgilendirilmesinin önemi görülmektedir. Ülkemizde, hastalara sunulan koruyucu hekimlik ve bakım hizmetlerinin artırılması ile Diyabetes Mellitüs tanılı hastalarda morbidite-mortalite oranının azalması ile giderlerin azaltılması sağlanabilir. Bu durumun halk sağlığına ekonomik açıdan önemli katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Beyhun N, Ercümen Ç. Hastalık maliyeti ve astım. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2004;52(4):386-392.
2. Kolsuz M. Hastaneye yatarak veya yoğun bakımda tedavi görmesi gereken toplum kökenli pnömonilerde hastanede yatış süresini etkileyen faktörler ve maliyet. *Solunum Hastalıkları Derg*. 2001;12:1-7.
3. Aktaş İ. Yatarak fizyoterapi alan hastaların yaşam kaliteleri ve maliyet analizi. *Marmara Medical Journal*. 2013;26:1-4.
4. Balçık P, Şahin B. Sağlık hizmetlerinde maliyet etkililik analizi ve karar analizi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2013;16(2):121-134.
5. Satman I. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*. 2013;28(2):169-180.
6. Cea-Calvol L, Conthe P, Gomez-Fernandez, et al. Target organ damage and cardiovascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes in Spain: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;23(5):15-16.
7. Al-Maskari F, El-Sadig M, Norman J. The prevalence of macrovascular complications among diabetic patients in the United Arab Emirates. *Cardiovascular Diabetology*. 2007;6:24-26.
8. US Renal Data System: USRDS Annual Data Report: Volume One: Chronic Kidney Disease in the United States 2014.chapter 9:cost of ESRD;1-3.

9. Soll O, Jenssen T, Kristiansen I. Diabetes: cost of illness in Norway. *BMC Endocrine Disorders*. 2010;10(1):15.
10. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-1046.
11. Charmaine S, Huyu N, Matthias Paul Han, et al. Direct Medical Cost of Type 2 Diabetes in Singapore. *PLOS ONE*. 2015;10(3):14-18.

Pandemic SARS Coronavirus-2 Infections in Humans- COVID-19

Nasir MUSTAFA*, Hina ZAHOOR**, Fuzail M. MAJOO***

Abstract

The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) first broke out in Wuhan (China) and subsequently spread worldwide. Coronaviruses (CoVs) primarily cause zoonotic infections in birds and mammals however, in the last few decades have shown to be capable of infecting humans as well. The outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2003 and more recently, Middle-East respiratory syndrome, (MERS) has demonstrated the lethality of CoVs when they cross the species barrier and infect humans. Coronavirus (CoV) is a large family of viruses that cause afflictions ranging from the common cold to more severe pathologies such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV). A novel coronavirus (nCoV) is a new strain that has now been identified in humans. The recognition of a new coronavirus identified in December 2019, named CoVID-19 are common for coronavirus researchers. Detailed investigations found that SARS Coronavirus-2 was initially transmitted from civets to humans and MERS-CoV from dromedary camels to humans. Advances in biology have resulted in a greater understanding of coronavirus, including them to adapt to new environments, trans-species infection and the emergence of new subtypes. New tools of cell and molecular biology have led to an increased understanding of intracellular replication and viral cell biology. Along with the advent of reverse genetic approaches in the past five years; it is now possible to begin to define the

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 10.03.2020 & **Kabul / Accepted:** 28.03.2020

* Assist. Prof. Dr., Istanbul Gelisim University, School of Health Sciences, Department of Nursing (English), Istanbul, Turkey, E-mail: nasirmustafaspan@gmail.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5821-9297>

** Lecturer, Istanbul Gelisim University, School of Health Sciences, Department of Social Work (English), Istanbul, Turkey, E-mail: hinazahoor79@gmail.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2322-5678>

*** Lecturer, Istanbul Gelisim University, School of Health Sciences, Department of Nursing (English), Istanbul, Turkey, E-mail: fmajoo@gelisim.edu.tr **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0002-4413-8795>

determinants of viral replication, trans-species adaptation, and human disease. The most progress has been made on SARS-CoV 2, highlighting specific structural requirements for its functions in the CoV life cycle as well as mechanisms behind its pathogenesis. In this review, we will provide a through insight to the life cycle of CoV, its genetics, replication process and reverse genetic applications to SCoV along with advances in its research. This review aims to establish the current knowledge on CoV-2 by highlighting the recent progress that has been made and comparing it to previous knowledge. We also conclude with a brief discussion on practices to decrease risk factors for transmission and treatment options.

Keywords: Human coronavirus, SARS coronavirus-2, infections in humans-COVID-19.

İnsan-COVID-19'da Pandemik SARS Coronavirus-2 Enfeksiyonları

Öz

İlk olarak Wuhan'da (Çin) patlak veren Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), sonrasında dünyaya yayılmıştır. Koronavirüsler (CoVs) başlarda kuşlarda ve memelilerde zoonotik enfeksiyonlara neden olurken, son birkaç yılda insanları da enfekte edebildiği gösterilmiştir. 2003 yılında Şiddetli Akut Solunum Sendromu'nun (SARS) ve son zamanlarda Orta Doğu Solunum Sendromunun (MERS) patlak vermesi, CoV'lerin tür bariyerini geçip insanları enfekte ettiklerinde ölümcül olduklarını göstermiştir. Koronavirüs (CoV), soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) gibi daha şiddetli patolojilere kadar çeşitli rahatsızlıklara neden olan büyük bir virüs ailesidir. Yeni koronavirüs (nCoV), insanlarda daha önce tanımlanmamış yeni bir suş türüdür. Aralık 2019'da tanımlanan yeni koronavirüs, araştırmacılar tarafından genel olarak CoVID-19 olarak adlandırılmıştır. Yapılan ayrıntılı araştırmalarda, SARS Coronavirus-2'nin başlangıçta misk kedilerinden, MERS-CoV'un ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı bulunmuştur. Biyoloji alanındaki gelişmeler koronavirüsün, yeni ortamlara adaptasyonu, trans-tür enfeksiyonu ve yeni alt tiplerinin ortaya çıkması da dahil olmak üzere daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Hücre ve moleküler biyolojide kullanılan yeni araçlar, hücre içi replikasyon ve viral hücre biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Son beş yılda ters genetik yaklaşımların ortaya çıkmasıyla birlikte; artık viral replikasyonun, trans-tür adaptasyonunun ve insan hastalığının belirleyicilerini tanımlamaya başlamak mümkündür. Bu derlemede, CoV'nin yaşam döngüsü, genetiği, replikasyon süreci ve SCoV'ye ters genetik uygulamalarının araştırılması ile ilgili ilerlemelerle ilgili bilgi verilecektir. Bu derleme, yakın zamanda kaydedilen ilerlemeyi vurgulayarak ve önceki bilgilerle karşılaştırarak CoV-2 hakkındaki mevcut bilgileri oluşturmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, bulaşma ve tedavi seçenekleri için risk faktörlerini azaltmaya yönelik uygulamalar hakkında kısa bir tartışma ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnsan koronavirüsü, SARS koronavirüs-2, insan-COVID-19 enfeksiyonları.

Introduction

Life Cycle of Coronavirus

Advances in biology have resulted in a greater understanding of coronavirus, including structure genome and nucleic acid sequence. The Coronavirus genome is a linear RNA particle consisting of a spike, an enveloped layer and a nucleic acid sequence with a single strand of mRNA¹. The genome is composed of the nucleocapsid protein N and contain an RNA nucleocapsid helical structure. The S protein is the evidence of pathogenesis as observed in mice. It contains species specificity, range, cell tropism and a disease marker². On the host cell area, virus replication initiates when the S protein conforms to particular receptors. Morphologically the genome of coronaviruses is single-stranded, linear mRNA molecules with polarity and diversity of lengths ranging from 28 to 32 kb³. Aminopeptidase N is the receptor in human coronavirus HCoV-229E. The precise mechanisms of entry and uncoating have not been defined, but likely occur by either fusion from viral and host cell membrane or through endocytic vesicles. The next discrete stage in the life cycle is translation and proteolytic processing of viral replicase proteins from the input genome RNA, followed by formation of cytoplasmic replication complexes in association with cellular membranes⁴. Mechanisms by which replication products are delivered to sites of assembly remain to be determined. It has been shown that subpopulations of replicase proteins and the structural nucleocapsid (N), translocate from replication complexes to sites of assembly and may mediate the process in association with cellular membrane protein pathways⁵. The endoplasmic reticulum Golgi intermediate compartment (ERGIC) viral congregation occurs both rapidly and physically distinct from viral replication structures. The replication mechanisms involved in the sites of influence, remain to be determined. It has been observed that replication protein and nucleocapsid N, alter from replication organization place together and arbitrate this system in combination with cell protein film pathways⁶. The genome RNA N, layer protein E and protein M adhere into the lumen of the ER/Golgi virosomes, which results in the budding and formation of particles⁷.

Viral Replication

The 5' replicase superiority of the RNA genome divides into co-amino terminal replicase polyproteins. For a continuous reproductive life cycle; coronavirus infection replication needs constant replicase quality of translation⁸. Replicase proteins arbitrate through positive and negative strand, genomic and subgenomic RNA production, as a result of capping, polyadenylation, RNA recoiling, arrangement change during viral RNA processing, and alternating transcription and transcription attenuation⁹. With the advent of SARS, more extensive bioinformatics analyses have resulted in predictions of several additional functions involved in RNA processing, including methyltransferase and exonuclease activities¹⁰.

Replicase Protein Expression

Coronaviruses activity incorporate both picornavirus 3C-like proteinase and papain-like proteinase (PLP) which are needed for encoding inside the replicase polyproteins, which equally mediate both trans and cis cleavage trial¹¹. There are sites for replicase polyproteins by amino acid sequences and the region of the replicase which experience the majority variation, suggestive for encoding and adornment functions or specific host jobs which are responsible to demands for quick additional alteration¹².

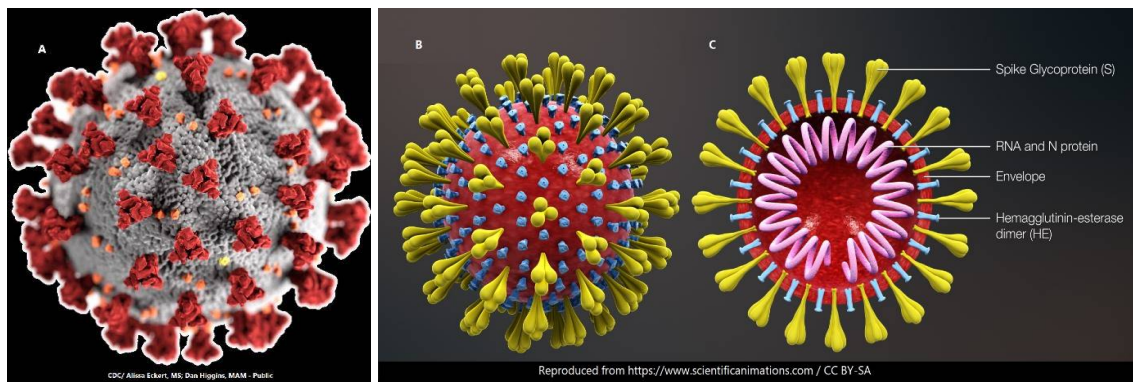


Figure 1: (A) Ultrastructural morphology exhibited by coronaviruses.

Figure 1: (B) 3D medical Images, depicting the shape of coronavirus.

Figure 1: (C) Cross-sectional view shows the major elements.

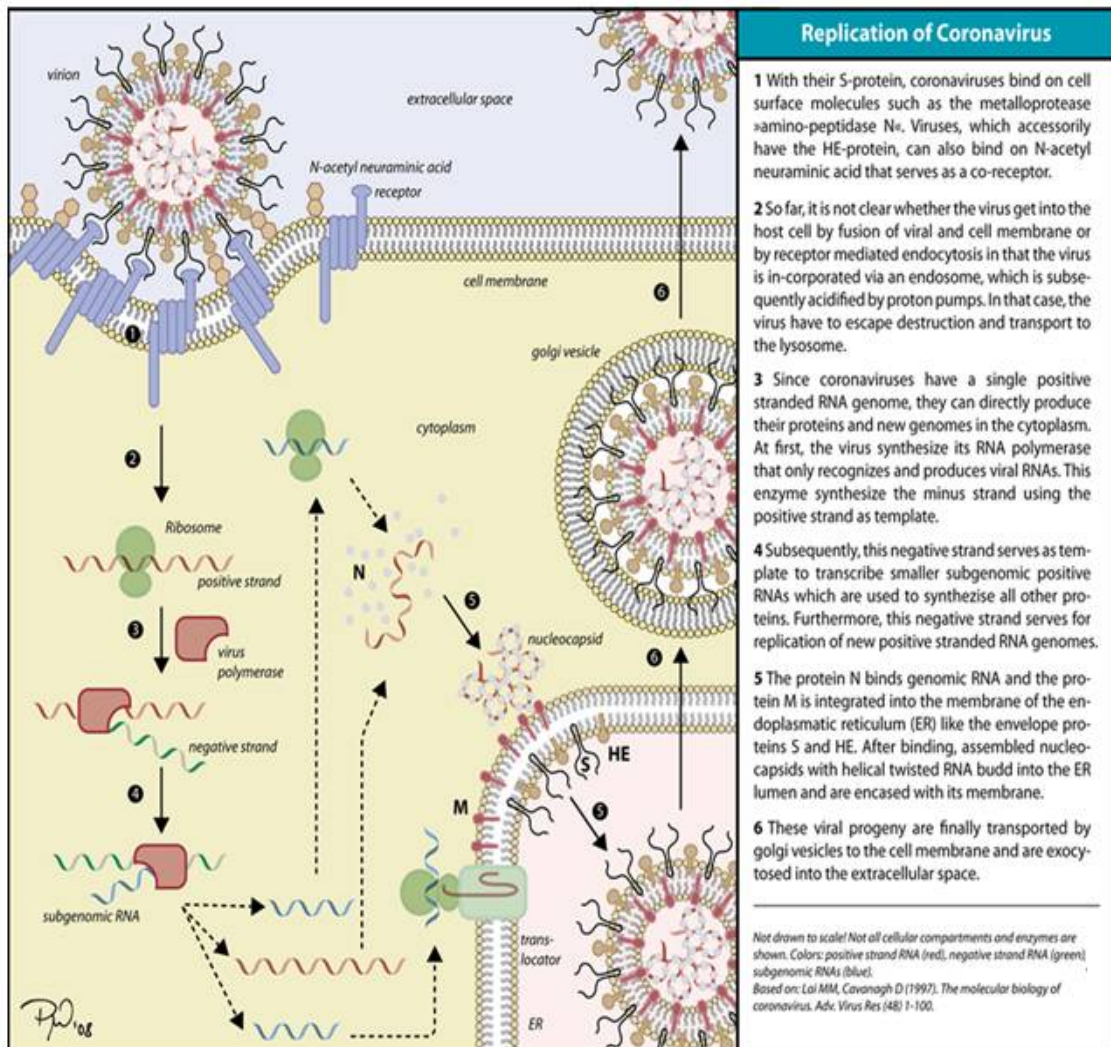


Figure 2: The infection cycle of a coronavirus¹³

Expression of Structure

Only the 5' most replicase gene is translated from the input positive-strand genome RNA. The genome contains multiple genes for the known structural proteins S, E, M, and N, as well as other genes for expression of proteins that have been labeled as "nonstructural" or "accessory" because they have been presumed not be required for replication. Moreover, they are thought not to be incorporated into virions. MHV encodes six of these genes, while SCoV encodes possibly up to 11 structural and accessory genes, which are expressed from subgenomic mRNAs¹⁴. Furthermore, the

deletion of a single extra character in individual isolates of SCoV, suggested that this character is concerned in the alteration for replication and transmission in humans¹⁵.

Genetics of Coronavirus

With the help of technological advances in the field of genetics, researchers have been able to learn about the pathogenesis and replication of CoV. The genetics of coronavirus replication and pathogenesis have largely been studied using natural variants, host range mutants, passaged virus, and mutagenized viruses selected for temperature sensitivity and specific phenotypes. Classical complementation of functions made it possible to define at least eight genetic groups for MHV, with most of the complementation groups localized to the replicase gene¹⁶. Research reveals that the major marker of tropism and pathogenesis is the S protein. Furthermore, the genetic segment in replicase may be responsible for the distinctive activities of coronavirus. Specific modification and groundbreaking range have been limited to studies of the 3' 10 kb of the MHV genome and restrict the selection of viable recombinants. The establishment of infectious clone reverse genetic strategies for the corona viruses transmissible gastroenteritis virus (TGEV); a better understanding of its genome has been made possible by utilizing "infectious clone" reverse genetic strategies¹⁷.

Gastroenteritis Coronavirus Transmissible

HCoV-229E, IBV, and MHV has made it theoretically possible to study the genetics of the entire genome and all of the structural, accessory, and replicase genes. Approaches to "infectious cloning" have included full-length cDNA clones of TGEV genome in bacterial artificial chromosomes. The in vitro assembly approach was developed to overcome the challenge of full-length cDNA cloning of the TGEV and MHV genomes, which contained "toxic" regions in the replicase gene, resulting in unstable or toxic clones in *E. coli*¹⁸. In combination with biochemical and cell imaging approaches, it is also possible to study highly defective or lethal mutations in electroporated cells in order to define critical determinants of replication. The in vitro assembly approach has been used to introduce marker mutations that are silent for replication in culture. Thus, direct reverse genetic studies of the critical replicase gene functions can be performed using in vitro assembly of infectious clones¹⁹.

Advances Research About SCoV

The initial research of coronaviruses that had been conducted by the National Institutes of Health, lead to the quick advancement in the recognition and study of SCoV as the etiologic instrument of SARS, in addition to the ability of the virus to viably grow in cultures²⁰. Corresponding knowledge of CoV was viable thanks to the swift detection of ACE II as the receptor for SARS; which verified the great importance of research of coronavirus subtypes. Likewise, replicase feature expression, handling and anticipated function have made it possible for therapeutic approaches and identification of genome structure studies²¹.

Reverse Genetics Studies Application

Robust tissue culture systems and emerging animal models, create the potential to rapidly answer questions concerning: (1) determinants of virus growth in culture; (2) potential mechanisms of transspecies adaptation; (3) sensitivity to and escape from biochemical and immune interference with replication; (4) determinants of virulence and pathogenesis; (5) mechanisms of genome recombination and mutation; (6) functions of and requirements for replicase, structural, and accessory proteins; and (7) development of stably attenuated viruses for use as seed stocks for inactivated vaccine or testing as live-attenuated vaccines²². While the Coronavirus genome and its protein makeup demonstrate great tolerance of modification, all sequences of quality-based insertion, deletion or mutagenesis, have so far answered to have viruses damage in replication, pathogenesis, or both. Large numbers of changes in MHV and other species of coronaviruses are observed in SCoV. This technique could be an attempt for likely attenuation in SCoV culture and animal models. Finally, it is essential to generate strains of SCoV that are weakened and stabilized against reversion and recombination; to discover factors for replication and pathogenesis determinants and construction of virus. Such weakened modifications would offer supplementary precautions in determining SCoV development, biology, disease, treatment, and prevention²³.

Coronaviruses in Human

Vaccines are components that are not therapeutic but protective. Seven strains of human coronaviruses have been identified (i) Human coronavirus HCoV-229E (ii) Human coronavirus HCoV-OC43 (iii) Severe acute respiratory syndrome

coronavirus SARS-CoV (iv) Human coronavirus HCoV-NL63, New Haven coronavirus (v) Human coronavirus HKU1 (vi) Middle East respiratory syndrome coronavirus MERS-CoV, previously known as novel coronavirus 2012 and HCoV-EMC. (vii) Severe acute respiratory disorder coronavirus SARS-CoV-2, previously known as nCoV-2019 or "novel coronavirus 2019". The coronaviruses HCoV-229E, - NL63, - OC43, and - HKU1 frequently move in the human population and cause respiratory infections in adults and children widely²⁴.

Table 1: Characteristics of patients who have been infected with SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV²⁵

	SARS-CoV-2	MERS-CoV	SARS-CoV
Demographic			
Detection date	December 2019	June 2012	November 2002
Detection place	Wuhan, China	Jeddah, Saudi Arabia	Guangdong, China
Age average	49	56	39.9
Age range	21–76	14–94	1–91
Male:female ratio	2.7:1	3.3:1	1:1.25
Confirmed cases	80,423	2494	8096
Case fatality rate	2,708 (3.4%)	858 (37%)	744 (10%)
Health-care workers	16	9.8%	23.1%
Symptoms			
Fever	40 (98%)	98%	99–100%
Dry cough	31 (76%)	47%	29–75%
Dyspnoea	22 (55%)	72%	40–42%
Diarrhoea	1 (3%)	26%	20–25%
Sore throat	0	21%	13–25%
Ventilatory support	9.8%	80%	14–20%
Notes Data as of 21 January 2020.			

Conclusion

Coronavirus is highly pathogenic in nature. HCoVs causes serious intense respiratory disorder. For SARS-CoV and MERS-CoV, animal reservoirs were the source for the worldwide outbreak with shocking morbidity and mortality²⁶. The recognition of a new coronavirus identified in December 2019, named CoVID-19 are common for coronavirus researchers. CoVID-19 was documented in Wuhan, China, and has caused

severe infection and death globally. Some healthcare professionals have theorized that 2019-nCoV could progress to a low pathogenic yet highly infectious coronavirus, which may reoccur annually every winter such as the annual influenza virus. The critical expansion and outlook of this epidemic at the time of this writing is unknown as the virus is rapidly differentiating²⁷. Coronaviruses can be classified into four genus: alpha, beta, gamma, and delta, in which alpha and beta CoVs transmit the disease to humans. Four HCoV (HCoV 229E, OC43, NL63 and HKU1) are globally prevalent, all wide-ranging as evidenced by 30% of upper respiratory tract infections in adults²⁸. Coronaviruses are ecologically dissimilar with the most excellent diversity seen in bats, signifying that they are the main source in the production of large quantities of the virus. Warm-blooded animals are considered as an intermediate host; assisting in recombination and mutation extension of genetic variety. Normal symptoms of SARS, incorporate with pyrexia, coughing, dyspnea, and diarrhea. Thirty-two percent of infected patients require mechanical ventilation while 10% result in death²⁹. Increased fatality rates are observed in patients with medical comorbidities. Human to human transmission was evident chiefly in medical settings. The Nosocomial extension might be explained by basic virology. The major human receptor for the SARS S glycoprotein, the angiotensin-converting catalyst II (ACEII), is found chiefly in the lower respiratory tract, as opposed in the upper reparatory passage. MERS, SARS and the Wuhan coronavirus appear to cause more severe disease in older people, though uncertainty remains around the latest outbreak. Of the cases of Wuhan coronavirus reported so far, none are yet confirmed to be among children and old age group. Receptor sharing may represent upper respiratory tract signs and symptoms that top viral flaking occurring late into the tenth day of infection when the patient is hospitalized³⁰. SARS care often requires vaporized treatment protocols such as intubation, which may promote and increase nosocomial activity. The surface spike glycoprotein is dangerous for the adhering of host cell receptors and considered as a key determinant of host run restriction. HCoV has remained relatively low key due to their weak phenotypes in humans³¹. This changed in 2002, when cases of severe atypical pneumonia were described in Guangdong Province, China, causing worldwide concern as the disease spread via international travel to more than 202 countries. The disease got known as Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), and a beta HCoV, named SARS-CoV, was recognized as the causative factor. Since the new cases shared account of human-

animal contact at live game markets, zoonotic transmission of the virus was definitively supported. Palm civets and raccoon hounds were originally considered to be the animal reservoir. A few vital events occurred in select populations such as the well described mini flare-up in the Hotel Metropole in Hong Kong, where infected subjects traveled and spread SARS globally³². Another incident occurred at the Amoy Gardens housing complex where more than 310 people were infected, giving proof that air transmission of SARS-CoV may take place from time to time. About two decades later, the mechanism linked with the transmission of SARS-CoV, ranging from self-limited animal to human transmission to human–human transmission instance, remain unsuccessfully understood. Currently, while there is no treatment, researchers are at work. As is the case for most viral infections, symptoms usually subside independently. Health care providers suggest seeking professional care early. In the event that signs, and symptoms feel more severe than a standard cold, patients are recommended to seek immediate medical care. Physician can reduce side effects by prescribing pain or fever medication³³.

Table 2: A comparison of diagnostic criteria based on symptoms and travel³⁴

Symptoms	Coronavirus* (COVID-19) Symptoms range from mild to severe	Cold Gradual onset of symptoms	Flu Abrupt onset of symptoms	Seasonal Allergies Abrupt onset of symptoms
 Length of symptoms	7-25 days	Less than 14 days	7-14 days	Several weeks
 Cough	Common (usually dry)	Common (mild)	Common (usually dry)	Rare (usually dry unless it triggers asthma)
 Shortness of breath	Sometimes	No**	No**	No**
 Sneezing	No	Common	No	Common
 Runny or stuffy nose	Rare	Common	Sometimes	Common
 Sore throat	Sometimes	Common	Sometimes	Sometimes (usually mild)
 Fever	Common	Short fever period	Common	No
 Feeling tired	Sometimes	Sometimes	Common	Sometimes
 Headaches	Sometimes	Rare	Common	Sometimes (related to sinus pain)
 Body aches and pains	Sometimes	Common	Common	No
 Diarrhea	Rare	No	Sometimes for children	No

*Information is still evolving. **Allergies, colds and flus can all trigger asthma, which can lead to shortness of breath. COVID-19 is the only one associated with shortness of breath on its own. Sources: Asthma and Allergy Foundation of America, World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention

A room humidifier or a hot shower can help with a sore throat. Increased fluids consumption, rest and increasing the time of rest, all show to improve recovery³⁵. The Wuhan coronavirus mortality rate is greater than SARS and MERS, yet still similar to the 1918 Spanish influenza pandemic. Researchers believe the mortality rate is likely to be less because of an "iceberg" of milder cases are yet to be found. This highlights that novel viruses multiply far more rapidly through a population. Presently, a vaccine to safeguard against this family of viruses does not exist. Trials for a MERS vaccine are in progress. The US National Institutes of Health is working on a vaccine against the new species of virus. It will be a long time before clinical trials get in progress and greater than a year until they are made available. People may be able to reduce the risk of infection by avoiding people who are sick. Individuals must avoid touching the eyes, nose and mouth. Most people who become infected experience mild illness and recover, but it can be more severe for others. Washing the hands often with soap and water and for at least 20 seconds or cleansing with hand sanitizers may neutralize viruses that may be on the hands. Maintaining a social distance of at least 1 meter (3 feet) between yourself and anyone who is coughing or sneezing; as the mist of small liquid droplets from the nose or mouth may contain the virus. Because hands touch many surfaces and can pick up viruses; contaminated hands can transfer the virus through the mucous membrane of the eyes, nose or mouth and lead to pathogenesis in the host. The practice of positive respiratory hygiene includes covering your mouth and nose with a bent elbow or tissue when coughing and sneezing, and the immediate disposal of the used tissue. This practice should be encouraged and enforced in social communities. Following positive respiratory hygiene, hand washing/cleansing and avoidance of touching the eyes, nose and mouth, protect populations from viruses such as the cold, flu and COVID-19. Individuals with a fever, cough and dyspnea must seek early medical care. Individuals who feel ill should stay home. Individuals should follow advice given by healthcare providers and staying informed with the latest developments about COVID-19. Protective measures should be taken for individuals who are in or have recently visited (past 14 days) areas where COVID-19 is spreading³⁶. For diagnosis, most testing for COVID-19 is currently done on viral genetic material from nose and throat swabs using a workhorse tool of molecular biology known as reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Labs worldwide have customized their PCR tests for SARS-CoV-2, using different primers targeting different sections of

the virus's genetic sequence. Protective measures currently being applied by countries to combat the disease include the screening of travelers. The emergence of 2019-nCoV, has triggered health screenings at airports in multiple countries. The screenings will likely not be the deciding factor in whether the virus continues to spread globally. Quarantine means the separation of a person or group of people reasonably believed to have been exposed to a communicable disease but not yet symptomatic, from others who have not been exposed, in an effort to prevent the possible spread of the communicable disease. Currently, a fourteen-day quarantine is observed prior to days prior to an assessment in individuals suspected to have exposure. If traveling to China, learn the sign and symptom, maintain social distance of 3 meters and avoid settings such as live animal marketplace, which is where the latest breakout is thought to have originated in Wuhan. On December 31, 2019, Chinese authorities detailed groups of pneumonia cases in Wuhan, China where a large portion of the effected population was reported to have frequented live game markets. According to the current epidemiological situation in the world, the Coronavirus disease (COVID-19) outbreak has caused 509,164 human infections and 23,335 deaths spanning in 202 countries (WHO update: 27 March 2020). It is different from SARS-CoV in biological, epidemiological, and clinical highlights. Researchers at the Infectious Diseases Vaccine Research Center and the National Institute of Allergy, have made advances in the use of a nucleic acid vaccine as a possible treatment³⁷. During SARS, experts progressed in acquiring the genome of SARS-CoV to a stage I clinical trial of a DNA vaccine in 20 months and have since packed down that period to 3.5 months for other viral diseases. For 2019 nCoV, they desire to shift considerably faster, using representative RNA (mRNA) vaccine innovation³⁸. The international health authorities are now brainstorming on the search for therapies able to counter the most severe effects of the disease. In this regard 600mg of hydroxychloroquine have been found to be efficient on SARS-CoV-2 patients³⁹. In addition, it is also reported that Hydroxychloroquine is more effective with azithromycin and it causes significant reduction of the viral activity so it is concluded that combine therapy of Azithromycin with hydroxychloroquine significantly more efficient for virus elimination⁴⁰.

REFERENCES

1. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. doi:10.3390/v11010059
2. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;3(1):54. doi:10.5222/terh.2003.09293
3. Zelikow, P. The global infectious disease threat and its implications for the United States by the U.S. national intelligence. *Council Foreign Affairs*. 2000; 79(4):154. doi:10.2307/20049847
4. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2001;356(1411):983-989. doi:10.1098/rstb.2001.0888
5. Treanor J. Influenza vaccine — outmaneuvering antigenic shift and drift. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(3):218-220. doi:10.1056/nejmp038238
6. Dowell SF, Simmerman JM, Erdman DD, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus on hospital surfaces. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(5):652-657. doi:10.1086/422652
7. Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH. Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *Journal of Infectious Diseases*. 1982;146(1):47-51. doi:10.1093/infdis/146.1.47
8. Alshammari M, Reynolds K, Verhougstraete M, O'Rourke M. Comparison of perceived and observed hand hygiene compliance in healthcare workers in MERS-COV endemic regions. *Healthcare*. 2018;6(4):122. doi:10.3390/healthcare6040122
9. Wong T, Tam WW. Handwashing practice and the use of personal protective equipment among medical students after the SARS epidemic in Hong Kong. *American Journal of Infection Control*. 2005;33(10):580-586. doi:10.1016/j.ajic.2005.05.025

10. Van Doremalen N, Bushmaker T, Munster V. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Eurosurveillance*. 2013;18(38):20590. doi:10.2807/15607917.es2013.18.38.20590
11. Ki HK, Han SK, Son JS, Park SO. Risk of transmission via medical employees and importance of routine infection-prevention policy in a nosocomial outbreak of Middle East respiratory syndrome (MERS): a descriptive analysis from a tertiary care hospital in South Korea. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19:190-201. doi:10.1186/s12890-019-0940-5
12. Wiboonchutikul S, Manosuthi W, Likansakul S, et al. Lack of transmission among healthcare workers in contact with a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in Thailand. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2016;5:21-25. doi:10.1186/s13756-016-0120-9
13. Lai MM, Cavanagh D. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Advances in Virus Research*. 1997;48:1-100. doi.org/10.1016/s0065-3527(08)60286-9
14. Sizun J, Yu M, Talbot P. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension and after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections. *Journal of Hospital Infection*. 2000;46(1):55-60. doi:10.1053/jhin.2000.0795
15. Warnes SL, Little ZR, Keevil CW. Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials. *mBio*. 2015;6(6):e01697-15. doi:10.1128/mbio.01697-15
16. Casanova LM, Jeon S, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD. Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*. 2010;76(9):2712-2717. doi:10.1128/aem.02291-09
17. Takasuka N. A subcutaneously injected UV-inactivated SARS coronavirus vaccine elicits systemic humoral immunity in mice. *International Immunology*. 2004;16(10):1423-1430. doi:10.1093/intimm/dxh143

18. Lai MY, Cheng PK, Lim WW. Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(7):e67-e71. doi:10.1086/433186
19. Saknimit M, Inatsuki I, Sugiyama Y, Yagami K. Virucidal efficacy of physicochemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals. *Experimental Animals*. 1988;37(3):341-345. doi:10.1538/expanim1978.37.3_341
20. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Medical Microbiology and Immunology*. 2005;194:1-6. doi:10.1007/s00430-004-0219-0
21. Chan KH, Peiris JS, Lam SY, Poon LL, Yuen KY, Seto WH. The effects of temperature and relative humidity on the viability of the SARS Coronavirus. *Advances in Virology*. 2011;1-7. doi:10.1155/2011/734690
22. Wood A, Payne D. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. *Journal of Hospital Infection*. 1998;38(4):283-295. doi:10.1016/s0195-6701(98)90077-9
23. Pratelli A. Canine coronavirus inactivation with physical and chemical agents. *The Veterinary Journal*. 2008;177(1):71-79. doi:10.1016/j.tvjl.2007.03.019
24. Dellanno C, Vega Q, Boesenberg D. The antiviral action of common household disinfectants and antiseptics against murine hepatitis virus, a potential surrogate for SARS coronavirus. *American Journal of Infection Control*. 2009;37(8):649-652. doi:10.1016/j.ajic.2009.03.012
25. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020;395(10223):470-473. doi:10.1016/s0140-6736(20)30185-9
26. Pratelli A. Action of disinfectants on canine coronavirus replication in vitro. *Zoonoses and Public Health*. 2007;54:383-386. doi:10.1111/j.1863-2378.2007.01079.x

27. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. *Dermatology*. 2006;212(1):119-123. doi:10.1159/000089211
28. Eggers M, Eickmann M, Zorn J. Rapid and effective virucidal activity of povidone-iodine products against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-cov) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA). *Infectious Diseases and Therapy*. 2015;4(4):491-501. doi:10.1007/s40121-015-0091-9
29. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infectious Diseases and Therapy*. 2018;7(2):249-259. doi:10.1007/s40121-018-0200-7
30. Goyal S, Chander Y, Yezli S, Otter J. Evaluating the virucidal efficacy of hydrogen peroxide vapour. *Journal of Hospital Infection*. 2014;86(4):255-259. doi:10.1016/j.jhin.2014.02.003
31. Sattar SA, Springthorpe VS, Karim Y, Loro P. Chemical disinfection of nonporous inanimate surfaces experimentally contaminated with four human pathogenic viruses. *Epidemiology and Infection*. 1989;102(3):493-505. doi:10.1017/s0950268800030211
32. De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, Van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. In: Tripp R., Tompkins S. (eds) *Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection*. Current Topics in Microbiology and Immunology, vol 419. Springer, Cham; 2017.
33. Chiodini J. Maps, masks and media – Traveller and practitioner resources for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) acute respiratory virus. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;33:101574. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101574
34. Centre for Disease Control and Prevention (CDC). The Sage Dictionary of Health and Society. <https://doi.org/10.41359781446215159.n134>
35. Yu IT, Li Y, Wong TW, et al. Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(17):1731-1739. doi:10.1056/nejmoa032867

36. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*. 2020;11(1):222-235.
doi:/10.1038/s41467-019-13940-6
37. Graham BS, Mascola JR, Fauci AS. Novel Vaccine Technologies. *JAMA*. 2018;319(14):1431-1432. doi:10.1001/jama.2018.0345
38. Technical guidance for laboratory testing of 2019-nCoV infection (third edition). *Biosafety and Health*. 2020;1-3. doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.02.001
39. Devaux CA, Rolain J, Colson P, Raoult, D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;1-32.
doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
40. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020.
doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Görsel Medyanın ve Subliminal Mesajların Çocuk Sağlığı Üzerine Etkileri

Bahar Nur KANBUR*

Öz

Görsel medya, çocukların yaşamlarında büyük etkiye sahiptir. Çocukların davranışlarını, tutumlarını ve dünya görüşlerini şekillendirmesi sebebiyle sosyalleştirici etkisi en fazla olan araçlardan birisidir. Çocukların yaşamlarını zenginleştirmesi, sağlıklı davranışları değiştirmesi, eğitimi ve bilgiyi yaygınlaştırması, milli ve manevi değerlerin çocuğa kazandırılması, hoşgörüyü teşvik etmesi, toplumsal farkları azaltmasını sağlayabilmesi gibi işlevleri bulunmaktadır. Ancak diğer bir açıdan bakıldığında görsel medya çocuğun hayal gücünü sınırlandırır, öğrenme güçlüğüne ve okul başarısında düşmeye neden olur. Şiddet içeren davranışlara teşvik etme, ahlaki değerlerin bozulmasına öncülük etme, sosyal duygusal duyarlılıkları azaltma, anksiyete, depresyon ve intihar davranışları üzerinde kolaylaştırıcı etki yapma, yerel kültürleri baskılama ve yabancılaşıma katkı sağlama gibi olumsuz etkileri vardır. Televizyon, sinema, internet gibi görsel medya araçlarının içerdiği subliminal mesajlar çocuk üzerinde direkt bir etkiye sahip değildir, ancak dolaylı yoldan bilinçaltını etkileyerek çocukların davranışları üzerinde değişiklik yaratır. Çocukların görsel medya ile geçirdikleri sürenin uzunluğu göz önüne alındığında, çocuklar üzerinde olumsuz kalıcı etkileri olmaktadır. Çocuklar bu konu karşısında savunmasız durumda oldukları için çocuk ve görsel medya ilişkisi üzerinde dikkatle durulması gereken önemli bir konudur. Bu derlemenin amacı, görsel medya araçlarının içerdiği subliminal mesajların çocuk sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini literatür bilgileri ışığında sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, görsel medya, çocuk sağlığı, subliminal mesajlar.

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 02.10.2019 & **Kabul / Accepted:** 22.10.2019

* Öğr. Gör., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: bnkanbur@gelisim.edu.tr **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0002-9150-476X>

The Effects of Visual Media and Subliminal Messages on Child Health

Abstract

Visual media shapes children's behaviors, attitudes and their perception of the world, and it is one of the most socializing tools. Thus, visual media has a significant effect on children's lives. It has positive aspects such as enriching the lives of children, changing unhealthy behaviors, disseminating education and knowledge, bringing national and spiritual values to children, encouraging tolerance, and reducing social differences. With a different point of view, visual media limits the child's imagination, school success and causes learning difficulties. Furthermore, it has also negative aspects including encouraging violent behavior, leading to the deterioration of moral values, reducing social-emotional sensitivities, facilitating effects on anxiety, depression and suicidal behaviors, suppressing local cultures and contributing to alienation. Although visual media including television, cinema, and the internet does not have a direct effect on children, they could affect children's subconscious indirectly with subliminal messages. As a result, it may cause changes in their behaviors. Given the amount of time children spend with visual media, it has long-lasting negative effects on children. Since children are vulnerable to this issue, the relationship between children and visual media is an important issue that needs to be considered carefully. The aim of this review is to present the negative effects of subliminal messages in visual media on child health according to the current literature.

Keywords: Child, visual media, child health, subliminal messages.

Giriş

Bebekler iletişime hazır bir şekilde dünyaya gelir ve çevreleriyle sürekli iletişim ve etkileşim içine girerler. Gördükleri her şeyi taklit ederek öğrenmeye başlarlar¹. Küçük yaşlarda öğrendikleriyle oluşturduğu bu zihinsel yapı çocuğun ileride kişiliğini oluşturacaktır². Çocuk için eğitim önce ailede başlar ve anne babalarından öğrendikleri ile hayata ilk adımlarını atarlar. Daha sonra bir program dâhilinde eğitim ve öğretimin yapıldığı okul hayatı başlarken, çocuğun okul dışı hayatı, arkadaş çevresi ve en önemlisi de kitle iletişim araçları çocuğu eğitmekte ve yönlendirmektedir³.

Çocuğun ilk beş-altı yılı geleceği şekillendirmede en önemli yıllardır⁴. Çocuk kiminle, neyle uzun süre vakit geçirirse onun alışkanlıklarını kazanır. Televizyon, çizgi film, telefon gibi kitle iletişim araçları renkli ve hareketli uyaranları ile kimi zaman anne ve

babalardan daha fazla belirleyici etkiye sahip olabilmektedir¹. Subliminal mesajlar, bilinçaltına seslendiği için etkisi diğer mesajlardan daha hızlı ve geniştir. Bilinçaltı ikna yöntemleri ile çizgi filmlerde şiddet, ölüm, cinsellik, gerçek üstü olaylar ve millî duyguları yıpratıcı olumsuz mesajlar gizlenmektedir⁴.

Bilinçaltı (Subliminal) Mesajlar

Bilinç, kökeni Latince con (birlikte) ve scire (bilmek) kelimelerinden gelmektedir⁵. Bilinç, kişinin doğrudan tanıdığı ve farkında olduğu bir zihnin parçasıdır. Yaşamın ilk döneminde, belki de anne karnında oluşmaya başlar⁶. Bilinçaltı ise çevremizdeki görüntü, ses, mesaj gibi uyarıların farkında olmadan veya bilinçli olmadan insan zihnine yerleşmesidir⁷. Subliminal mesaj ise, bir objenin içine gömülü olan mesajdır. İnsan algısı limitlerinin altında kaldığı için fark edilemez ve doğrudan bilinçaltını etkileyen mesajlardır⁸. Organlarımızla algıladığımız uyarıların %95'i bilinçaltı düzeyinde işlem gördüğü için aldığımız kararların %95'ini hiç farkına varmadan almaktayız. Bu durum en mantıklı ve akılcı görülen kararlarımızın bile köklerinin derinlerdeki duygu birikimimizin belirleyiciliğinden geçtiğini göstermektedir⁹.

Bilinçaltı iknanın en bilindik çalışması James Vicary tarafından 1950 yılında yapılmıştır. New Jersey Fort Lee Sinema Salonunda bir filmin gösteriminde her beş saniyede bir ekrana mesajları gizlice yansıtan bir araçla *Patlamış Mısır Ye ve Kola İç* mesajı gönderilmiştir. Patlamış mısır (%58) ve kola (%18) satışlarında artış sağlanmıştır¹⁰. Diğer bir örnek ise; Camel markalı sigaranın simgesi olan tek hörgüçlü devedir. Dikkatle bakıldığında bu devenin ön bacağındaki erkek figürün çıplak bir erkek olduğu görülmektedir. Bu reklam ile cinsellik tüketicilere gizli bir mesajla hissettirilmeye çalışılmakta ve Camel marka sigaranın erkek sigarası olduğu açıkça vurgulanmaktadır¹¹.

Görsel Medya

Medya, kitle iletişiminde kaynak ile alıcı arasındaki kanallara ile yazılı, görsel, görsel-ışitsel ve dokunsal bazı kitle iletişim araçlarına verilen ortak isimdir.^{12,13} Ulusal ya da uluslararası düzeyde kişilerin ve toplumun hayatını etkileyen role sahiptir¹⁴. İnsanların beklentileri doğrultusunda haberin, eğlencenin kitleler arası dağıtımını sağlar.

Görsel medya araçları televizyon, internet ve sinema olmak üzere üç şekilde karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde televizyon kitle iletişim araçları içerisinde en önemli yeri tutmaktadır. Modern toplumlarda hızlı ve güvenilir habere ulaşmada en etkin medya aracıdır¹⁵. Televizyon %83 görme, %11 işitme organına hitap ederken,¹⁶ sinema tek yönlü bir dışa vurum ve iletişim aracıdır. Bilgisayarın ise kitlelere arası iletişim aracı olarak kullanılması internetin kullanılmasıyla birlikte başlamıştır¹⁷.

Televizyon ve Çocuk

Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının yaptığı araştırmaya göre Türkiye’de televizyon izlenme oranı %91,9’dur. Araştırmalar çocukların televizyon izleme sürelerinin yetişkinlerden çok farklı olmadığını ortaya koymaktadır¹⁸. Çocuklar ve yetişkinlerin televizyon izleme nedenleri birbirinden farklılık göstermektedir. Çocuklar çok uzun saatler televizyona bağlı kalmaktadır. Bir çocuk ortalama günde en az 1-2 saat televizyon izlemektedir¹⁹. Çok sayıda hız değişimi, ses ve görüntünün uyumu, renklerin çekiciliği, ses efektleri ve müziğin dikkat çekici kullanımı çocuk için televizyonu cazip hale getirmektedir^{20,21}.

Gerçekle hayal dünyasını ayırt edemeyecek ve gelişimsel özelliğini tamamlamamış olan okul öncesi dönemdeki çocuklar için televizyon olumsuz etkiye sahiptir. Özellikle 0-3 yaş arasında uzun süre televizyon karşısında vakit geçiren çocuklarda konuşmaya başlamada ve jest-mimiklerin gelişmesinde yetersizlik ve gecikmeler görülmektedir²². Çocuklar uzun süre televizyon izlediklerinde, yüz yüze iletişim kurmakta zorlanan, etrafına ilgisiz, seslendiğinde tepki vermeyen, göz teması kuramayan, cümle kuramayan ve düzgün konuşamayan, sosyalleşme sorunları yaşayan çocuklar olmaktadır²¹. Şiddet gösterme ve agresif davranışlarda bulunma, öğrenme güçlüğü, okul başarısında azalma, depresyon, anksiyete uyku problemleri, gece korkuları, yeme bozuklukları, obezite ve cinsel davranış bozuklukları en önemli sorunların başında gelmektedir²³. Vakıit ve motivasyon eksikliğinden dolayı oyunlar ve aktiviteler ile kazanacakları motor beceriler yetersiz kalmakta ve ince motor becerilerin gelişimi ve anne babanın eğitimi için gerekli zaman azalmaktadır²⁴. Altıncılıç ve Özkan’ın 2014 yılında 1-6 yaş grubu çocuklarda yaptıkları çalışmada sağlık sorunu yaşama oranının günde bir saat televizyon izleyen çocuklarda %36,2 saatten fazla televizyon izleyen çocuklarda %69,3 olduğu bildirilmiştir. Bu çocukların göz ve uyku sağlığı ile ilgili daha fazla sorun yaşadıkları görülmektedir²⁵. Çocuk televizyon karşısında uzun süre

hareketsiz kaldığı için fiziksel hareketlilik ile enerji atımı yetersiz kalmaktadır²⁴. Bu da çocuklarda obezite oranını artırmaktadır.

Televizyon, şiddet örnekleri sunan ve şiddeti bir model olarak gösteren programları sıklıkla göstermektedir²⁶. Televizyonda suç işleme, işkence yapma gibi sahneleri sürekli izleyen çocuklarda şiddet karşısında duyarsızlaşma ve şiddeti normalleştirmesine neden olmaktadır²⁷. Bir araştırmaya göre; “Kurtlar Vadisi” dizisinin tüm bölümlerini babasından dayak yiyen çocukların %56’sı izlerken, babasından hiç dayak yemeyen çocukların sadece %25’inin izlediği bildirilmiştir. Televizyon maruziyetine bağlı olarak çocuklarda ve gençlerde şiddet eğiliminde ve suça yönelmede önemli bir artış söz konusudur²⁸. Ayrıca görsel medya, intihar düşüncesi olan çocuklarda intihar davranışını gerçekleştirme eğilimini arttırmaktadır²⁹. Ergenler ise romantizm ile ilgili davranış senaryolarını, cinsel davranış normlarını televizyondan ve sosyal medyadan öğrenmektedirler. Daha küçük yaş grubundaki cinsellik konusunda bilgi ve deneyimi olmayan çocuklar da, çıplaklık içeren cinsel sahnelerden rahatsızlık duymaktadırlar. Cinsellik içeren sahneleri yanlış yorumlamakta ve şiddet olarak kavramsallaştırmaktadır³⁰. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından anne ve babalara iki yaşından küçük çocuklara televizyon izlettirilmemesi tavsiye edilmiştir. Televizyonun iki yaşından küçük çocuklar üzerinde olumlu hiçbir etki yaratmadığı hatta potansiyel olumsuz etki yarattığı vurgulanmaktadır³¹.

Televizyonun tüm bu olumsuz etkilerinin yanı sıra az da olsa olumlu etkileri de bulunmaktadır. Okul öncesi çocuklarda televizyonla eğitimin, erken okuma-yazmayı desteklediği ve belirli bir müfredatın öğretilmesini teşvik ettiği kanıtlanmıştır³². Bazı araştırmacılar televizyonun—çocukların akademik başarılarını olumlu etkilediğini bildirmişlerdir. Çocukların kendi yaşlarına uygun programları takip etmeleri zihinsel becerilerinin gelişmesine katkı sağlamakta ve zihinsel gelişimlerini olumlu etkilemektedir. Milli ve manevi değerlerin çocuğa kazandırılmasında önemli rolü bulunmaktadır³³. Çocuklar birçok kelimeyi, sık kullanmadıkları eşyaların çalışması ile ilgili uygulamaları, ev hayvanlarının nasıl beslenmesi gerektiği gibi bilgileri televizyondan öğrenebilmektedirler³⁴. Zihinsel sıralama ve düzenlemeleri daha kolay yapabilmekte, hayal kurup zihinsel imajlarını geliştirebilmektedir. Çünkü televizyon, yoğun bir uyarı vererek zihinsel bir değişim sağlayarak zekâyı şekillendirebilmektedir³⁵. Okul öncesi dönemde diğer bir olumlu etkisi de dil gelişimine sağladığı faydadır. 1998

yılında Singer tarafından yapılan çalışmada eğitici programların okul öncesi çocukluk döneminde bilişsel, sosyal yönden katkı sağladığı ve dil gelişimine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir³¹. Çocuklar görsel medya araçlarında gördüğü, duyduğu şeyleri kendi alanına geçirmekte ve bunların bir kısmı doğrudan yaşam biçimlerini etkilemektedir²⁴. Saygı, sevgi, arkadaşlık, paylaşma gibi konularda önemli ölçüde katkı sağlamaktadır³¹.

Çizgi Film ve Çocuk

Halk arasında yaygın olarak kullanılan kavramı “çizgi film” olarak bilinirken Türk Dil Kurumu’nun kabul ettiği terim canlandırmadır. Türkçede ise hayat vermek anlamına gelmektedir³⁶. Çocuklar televizyonda en çok çizgi film izlemektedirler³⁷. Çizgi filmlerdeki renkli ve eğlenceli görüntüler, fantastik öğeler çocukların ilgisini çeker ve çok beğenirler³⁸. Örneğin süper güçleri olan karakterler, konuşabilen hayvan karakterleri çocuklar için çok cazip olabilir. Bandura’nın Sosyal Öğrenme Teorisi’ne göre çocuklar etrafında gördüklerini taklit ederek öğrenirler. Medyaya karşı savunmasız alıcı konumunda olan çocuklar, çizgi filmlerde gördükleri karakterleri rol model olarak benzer davranışlar gösterebilirler³⁹. Pek çok çocuk kendisini “Örümcek Adam”, “Pokemon” ile özleştirebilir ve onlar gibi uçacağını zannederek yüksek yerlerden atlamaya çalışabilir²⁰. Aksaçoğlu ve Yılmaz (2007)’in yaptıkları çalışmada kızların %80’inin erkeklerin ise %91’inin çizgi film kahramanlarını örnek aldıkları bulunmuştur⁴⁰. Özakar ve Koçak 2012 yılında yaptıkları çalışmada 3-6 yaş arasındaki çocuklara oyun oynarken çizgi film izletmişlerdir. Çocukların %55,6’sının oyunu bırakıp çizgi film seyrettiği sadece %16,7’sinin oyuna devam ettiği ve %26,9’unun hem oyun oynayıp hem çizgi film seyrettiği bulunmuştur⁴¹.

Şiddet sahneleri çizgi filmler yoluyla çocuklara kontrolsüz bir şekilde aktarılmaktadır. Temel ve ark.’nın 2014 yılında çocuk kanallarındaki yayınlanan çizgi filmlerdeki şiddeti belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada çizgi filmlerin %47,8’inde fiziksel, %42,2’sinde ruhsal, %35,6’sında sözel şiddet unsurları tespit edilirken, %68,9’unda fiziksel, sözel, ruhsal şiddet unsurlarından en az biri bulunmuştur⁴². Çalışmalar çocukların şiddet içerikli çizgi film sahnelerini izlemekten hoşlandıkları ve erkek çocukların şiddet içeren çizgi filmleri daha çok tercih ettiğini göstermektedir^{41,43}. Çocuklar karakterlerin birbirini dövmesinden, karakterlerin bıçaklanması, kanaması, patlaması gibi durumları izletmekten hoşlanmaktadırlar⁴². Çizgi film karakterlerinin şiddet eylemi sonrası ödüllendirilmesi, çocuğun bu karakteri daha fazla örnek almasına

ve şiddetin daha kolay kabul edilebilir olmasına neden olmaktadır⁴⁴. Çizgi filmlerde birçok subliminal mesaj bulunmaktadır. Örneğin kişi kendine benzeyen küçük bir grupla neşeli bir ömür sürebilir. Bunun için toplumdan soyutlanmalı ve toplum kurallarının geçerli olmadığı yeni bir dünya kurulmalıdır³⁶.

Reklam ve Çocuk

Yeni bir tutum geliştirmek, var olan tutumu değiştirmek veya var olan tutumun şiddetini arttırma amacıyla oluşturulan reklamlar da çocuklar üzerinde etkili olmaktadır⁴⁵. Çocukları etkilemek ve yönlendirmek daha kolay olduğundan reklam açısından çocuklar hedef grup olarak seçilmişlerdir⁴⁶. Asena (2009)'ya göre 4-12 yaş arasındaki çocuklar sevdikleri şeylerle kolay bağ kurduklarından dolayı çocuklar için önem arz eden tüketici müşterilerdir. Çocuklar her yaşta reklamdan etkilenmelerine rağmen sekiz yaşına gelinceye kadar reklamın satış amaçlı yönünü anlamakta zorluk çekmektedirler⁴⁷. Ateşoğlu ve Türkkahraman (2009)'a göre reklamlar çocukların ürünler, markalar hakkında bilgi alarak sosyalleşmelerine katkıda bulunurken, beslenme ve sağlık açısından gereksiz tüketime teşvik etmekte ve ahlaki davranışlar konusunda olumsuz etkilere neden olmaktadır⁴⁸.

Televizyonda çoğunlukla çocukların harçlıkları ile alabileceği ürünlerin (şekerleme, sakız, bisküvi, dondurma, içecek ve fastfood'lar) reklamları yapılmaktadır⁴⁶. Verilere göre, çocuklar yılda ortalama 20.000 ile 40.000 arasında reklam izlemektedir⁴⁹. Kurt ve Altun (2004)'un ilköğretim 2. sınıf öğrencilerinde yaptıkları çalışmada öğrencilerin tümünün reklamlarda gördükleri yiyecekleri almayı tercih ettikleri ve reklamların öğrencilerin yiyecek tercihlerinde %100 etkili olduğu bulunmuştur⁵⁰. Bu nedenle gün geçtikçe çocuklardaki aşırı kilo artışı ve obezite sorunu artmaktadır. Bunun yanı sıra televizyon karşısında hareketsiz şekilde kalan çocukların yetişkinlik dönemlerinde pek çok sorunla karşılaşma olasılığı fazladır. Bunların başında, bazı kanser türleri, şeker ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklar gelmektedir⁵¹.

Bilgisayar-İnternet ve Çocuk

Çocuklar erken çocukluk döneminin sonlarına doğru bilgisayar gibi medya araçlarına yönelmektedirler⁵². Televizyonda şiddet içeren sahnelerin izlenmesi bile tehlikeli iken, internet oyunlarında çocuklar olayın içindedirler. Çocuk ve ergenlerin şiddet içerikli oyun oynama sıklığı tahminlerin üstündedir. Ülkemizde 3975 ergen ile yapılan bir

çalışmada, %35,5'inin düzenli olarak şiddet içeren oyun oynadığı belirlenmiştir. Olson ve ark. (2007) yaptıkları bir çalışmada 12-14 yaş arası çocukların %1,4'ünün daha önce hiç bilgisayar oyunu oynamadığı, %48'inin en az bir şiddet içeren oyun oynadığı belirtilmiştir. Şiddet içeren oyun oynayan gençlerin oynamayanlar göre 2,5 kat daha cezalandırıcı davrandığı bildirilmiştir⁵³.

Zamanın büyük bir bölümünü bilgisayarda oyun oynayarak geçiren çocuklar geleneksel oyun pratiğinden mahrum kalmakta ve toplumla temas etmekten yoksun kalmaktadır. Üzüntü ve sevincini karşısındakiyle paylaşamama, direkt konuşamama gibi iletişim sorunları yaşarken⁵⁴, çocukların düşünme kapasitelerini sınırlandırmakta ve düşünce yetisi sığlaşan çocuklar gerek sözlü gerek yazılı olarak kendilerini yeterince ifade edememektedirler⁵⁵.

Sonuç ve Öneriler

Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle televizyon, internet gibi görsel medya araçlarının kullanımının çocuklarda önemli derecede arttığını göstermektedir. Bu araçların içerisine gömülü olan subliminal mesajlar görülmektedir ki çocuklar için birçok olumsuz etkiye neden olmaktadır. Çocuklarda televizyon izlemeyi yasaklamak çözüm değildir. Öncelikle ebeveynler televizyon izlemeyi sınırlandırmayı kendilerine prensip edinmelidirler. Özellikle anneler çocuklarıyla daha çok zaman geçirmektedir ve bu yüzden televizyon izleme konusunda çocuğa çok iyi bir model olmalıdırlar. Çocukların aileleri ile geleneksel oyun oynamaları, çocuklarıyla daha fazla vakit geçirmeleri, televizyon programlarında yer alan bilgileri ve mesajları nasıl değerlendirmesi gerektiğini çocuklarına öğretmelidirler. Çocuklar vakitlerinin büyük bir bölümünü ebeveynlerinden sonra gelen ilk idolü öğretmenler ile okulda geçirmektedirler. Öğretmenlerin kitle iletişim araçlarını çocuklara akılcı ve etkili bir biçimde kullanmaları için yardımcı olmaları gerekir. Öğretim programlarına konulan medya okur-yazarlığı derslerine daha fazla önem verilmeli ve öğrenciler bilgilendirilmelidir. Televizyonda yayınlanan reklamlar çocuğu tamamen tüketime teşvik etmemeli, reklamların yazılmasında ve canlandırılmasında pedagoglar ve sağlık uzmanlarına daha fazla yer verilmelidir. Bir çizgi filmde ya da reklamda subliminal mesaj varlığını tespit etmek amacıyla özel analiz cihazları gerekmektedir. Çocukların hızlı bir büyüme gelişme süreci içinde olması, bilişsel düzeyleri, benlik kavramı baş etme yöntemleri ve sosyal davranışları yetişkinlere göre daha az gelişmiş olması

sebebiyle pediatri hemşiresinin bu konuda daha özenli ve dikkatli olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pembecioğlu N, Gelecek Kurguları ve Medya Algıları. In: Yavuzer H, Şirin MR, eds. *I. Türkiye Çocuk ve Medya Kongresi Bildiriler Kitabı*.1. baskı. İstanbul: Çocuk Vakfı Yayınları; 2013.
2. Akyüz E, Çocuğun Bilgi Edinme ve Zararlı Yayınlarla Karşı Korunma Hakkı. In: Yavuzer H, Şirin MR. *I. Türkiye Çocuk ve Medya Kongresi Bildiriler Kitabı*.1.baskı İstanbul: Çocuk Vakfı Yayınları; 2013.
3. Temizyürek F, Acar Ü. Çizgi filmlerdeki subliminal mesajların çocuklar üzerindeki etkisi. *Cumhuriyet International Journal of Education*. 2014;3(3):25-29.
4. Yağlı A, Erdoğan F. Wakfu çizgi filmindeki subliminal mesajların okul öncesi çocukların tutum ve davranışlarına olumsuz etkileri. *Social Sciences Studies Journal*. 2018;4(23):4647-4658.
5. Gennaro RJ. Consciousness and concepts. *Journal of Consciousness Studies*. 2007;10:1-19.
6. Güler H. Alguların Ötesi: Bilinçaltı Reklamcılık, Bilinçaltı Reklamcılığın Tüketici Davranışları Üzerindeki Etkileri. [Yayımlanmamış yüksek lisans tezi]. Kocaeli, Türkiye: Kocaeli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2008.
7. Küçükbezirci Y. Bilinçaltı mesaj gönderme teknikleri ve bilinçaltı mesajların topluma etkileri. *International Periodical for the Languages, Literature and History of Turkish or Turkic*. 2013;8(9):1879-1894.
8. Vokey JR. Subliminal messages. *Psychological Sketches*. 11th ed. Lethbridge, Alberta: Psyence Ink; 201: Chapter 21.
9. Baysal S, Akalın N. Pazarlamanın bilinçaltı. *MediaCat Aylık Pazarlama Dergisi*. 2011;202:60-68.
10. Darıcı S. *Subliminal İşgal*. İstanbul: Destek Yayınevi; 2012.

11. Kırdar Y. Mysticism in subliminal advertising. *Journal Academic Marketing Mysticism Online (JAMMO)*. 2012;4(15):222-239.
12. Dökmen Ü. *İletişim Çatışmaları ve Empati*. İstanbul: Sistem Yayınları; 2001.
13. Gani V. Medya ve eğitim. *Yeni Türkiye Dergisi*. 1996;12:1363-1367.
14. Sherman E, Chomsky N. *Medya Halka Nasıl Evet Dedirtir?* İstanbul: Minerva Yayınları; 1999.
15. Oğuz GY. Televizyon: kaçınılmaz öğreticimiz... Televizyonun toplumsal iletişimdeki yeri. *Kurgu Dergisi*. 2000;17:27-34.
16. Rıza ET. *Eğitim Teknolojisi Uygulamaları*. İzmir: Anadolu Matbaa; 1997.
17. Baykul MC, Üret T. *VM, UNIX ve Windows Uygulamalarıyla İnternet*. İstanbul: Beta Yayıncılık; 1996.
18. İnanlı M. Televizyondaki Çocuk Programlarının Beş-Altı Yaş Çocukları İçin Sözel Şiddet Ve Antisosyal Sözcükler İçerme Durumunun İncelenmesi. [Yüksek Lisans tezi]. Ankara, Türkiye: Gazi Üniversitesi; 2009.
19. Ayrancı Ü, Köşgeroğlu N, Günay Y. Televizyonda çocukların en çok seyrettikleri saatlerde gösterilen filmlerdeki şiddet düzeyleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2004;5:133-140.
20. Brown A. Media use by children under than 2 years. *Pediatrics*. 2011;13(1):129-149.
21. Günaydın B. Çocuklara Yönelik Programlarda Toplumsal Cinsiyet Rollerinin Sunumu: TRT Çocuk ve Yumurcak Tv. [Uzmanlık tezi]. Ankara, Türkiye: Radyo ve Televizyon Üst Kurulu; 2011.
22. Ertürk YD, Akkor A. *Çocuğunuzu Televizyona Teslim Etmeyin*. Ankara: Nobel yayınları; 2006.
23. Villani S. Impact of media on children and adolescents: a 10-year review of the research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(4):392-401.

24. Ülken F. Televizyon izlemede anne-baba aracılığı ile çocukların saldırgan davranışları arasındaki ilişki. *Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2011;11(1):195-216.
25. Altıncılıç Z, Özkan H. Televizyon izlemenin 1-6 yaş çocuk sağlığı üzerindeki etkilerine yönelik annelerin tutum ve davranışlarının belirlenmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*. 2014;4(3):186-194. doi:10.5222/buchd.2014.186
26. Kara T. Görsel Medyanın Aile Bireyleri Üzerindeki Etkileri Üzerine Bir Araştırma. [TÜİK Uzmanlık Tezi]. Manisa, Türkiye: Türkiye İstatistik Kurumu; 2011.
27. Sungur S. *Televizyon Yayınlarının Çocuklar Üzerindeki Olumsuz Etkileri*. Konya: Eğitim Kitapevi; 2008.
28. Gümüş A. Şiddetin Nedenleri. Toplumsal Bir Sorun Olarak Şiddet Sempozyumu. Ankara: Eğitim Sen Yayınları; 2006.
29. Çelik M, Kalenderoğlu A, Almış H, Turgut M. Tv programı sonrası gelişen ölüm kasti olmayan taklit intiharlar: 5 yaşında iki olgu. *Arch Neuropsychiatr*. 2016;53:83-84.
30. Öktem F, Sayıl M, Çelenk Özen S. Çocukların ve Gençlerin Televizyonun Zararlı İçeriklerinden Korunması. "Akıllı İşaretler Sınıflandırma Sistemi". <https://kms.kaysis.gov.tr/Home/Goster/74989?AspxAutoDetectCookieSupport=1>. 2006. Erişim Tarihi: 19.12.2019.
31. İrkin A. Çocukların Gelişim Süreci Ve Televizyonun Etkileri. [Uzmanlık Tezi]. Ankara, Türkiye: Radyo ve Televizyon Üst Kurulu; 2012.
32. Kolucki B, Lemish D. Çocuklarla iletişim. Unicef. 2011. www.unicef.org/cwc. Erişim Tarihi: 25.12.2019.
33. Erdoğan S. Erken çocukluk döneminde televizyonun sosyal gelişime ve değerler eğitimine etkisi. In: *International Conference on New trends in Education and Their Implications*; 11-13 Kasım 2010; Antalya, Türkiye.
34. Aktaş C. İlköğretim okullarında medya okuryazarlığı eğitimi. In: *4. Uluslararası Çocuk ve İletişim Kongresi*; 22-24 Ekim 2007; İstanbul.

35. Arslan Ş. Televizyon Reklamlarının Okul Öncesi Dönem Çocuklarının Tüketici Davranışlarına Etkisi. [Yüksek lisans tezi]. Ankara, Türkiye: Gazi Üniversitesi; 2010.
36. Temizyürek F, Acar Ü. Çizgi filmlerdeki subliminal mesajların çocuklar üzerindeki etkisi. *Cumhuriyet International Journal of Education*. 2014;3(3):25-29.
37. Doğan A, Göker G. Tematik televizyon ve çocuk: ilköğretim öğrencilerinin televizyon izleme alışkanlıkları. *Millî Eğitim Dergisi*. 2012;194:5-30.
38. Cesur S, Paker O. Televizyon ve çocuk: Çocukların TV programlarına ilişkin tercihleri. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 2007;6(19):106-125.
39. İnan T. Çizgi filmlerin okulöncesi çocuklarının problem davranışlarına etkisi. *Journal of International Social Research*. 2016;9(43):1432-1445.
40. Aksaçlıoğlu AG, Yılmaz B. Öğrencilerin televizyon izlemeleri ve bilgisayar kullanmalarının okuma alışkanlıkları üzerine etkisi. *Türk Kütüphaneciliği*. 2007;21(1):3-28.
41. Özakar S, Koçak C. Kitle iletişim araçlarından televizyonunun 3-6 yaş grubundaki çocukların davranışları üzerine etkisi. *Yeni Sempozyum Dergisi*. 2012;50(1):31-39.
42. Temel M, Akgün Kostak M, Çelikkalp Ü. Çocuk kanallarında yayınlanan çizgi filmlerdeki şiddetin belirlenmesi. *Deuhyo Ed*. 2014;7(3):199-205.
43. Aral N, Ceylan R, Bıçakçı Yıldız M. Çocukların televizyon seyretme alışkanlıklarının yaş ve cinsiyete göre incelenmesi. *Kastamonu Eğitim Dergisi*. 2011;19(2):489-498.
44. Blumberg FC, Bierwirth KP, Schwartz AJ. Does cartoon violence beget aggressive behavior in real life? An opposing view. *Early Childhood Education Journal*. 2008;36:101-104.
45. Karaçor S. *Reklam İletişimi-İnternet ve Gazete Reklamlarının Etkilerine Yönelik Bir Araştırma*. Konya: Çizgi Kitabevi; 2007.

46. Karaca Y, Pekyaman A, Güney H. Ebeveynlerin televizyon reklam içeriklerinin çocuklar üzerindeki etkilerini etik açıdan algılamalarına yönelik bir araştırma. *Sosyal Bilimler Dergisi*. 2007;2:234-242.
47. Asena MB. Gıda Reklamlarının Okul Öncesi Çocuklar Üzerindeki Etkilerinin Anneler Tarafından Değerlendirilmesi. [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul, Türkiye: Bahçeşehir Üniversitesi; 2009.
48. Ateşoğlu İ, Türkkahraman M. Çocukların tüketici olarak sosyalleşmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2009;14(3):215-228.
49. Folta SC, Goldberg JP, Economos C, Bell R, Meltzer R. Food advertising targeted at school-age children: A content analysis. *Journal Of Nutrition Education and Behavior*. 2006;38:244-248.
50. Kurt E, Altun T. Televizyon reklamlarının ilkökul öğrencilerinin beslenme alışkanlıklarına etkisi üzerine bir inceleme. *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2014;2(7):393-408.
51. Dixon HG, Scully ML, Wakefield MA, White VM, Crawford DA. The effects of television advertisements for junk food versus nutritious food on children's food attitudes and preferences. *Social Science and Medicine*. 2007;65:1311-1323.
52. Ertürk D. *Çocukluk Çağı Gelişim Dönemlerine Göre Medya Kullanımı, Çocuk Hakları ve Medya*. İstanbul: Çocuk Vakfı Yayınları; 2011.
53. Tahiroğlu AY, Çelik GG, Uzel M, Özcan N, Avcı A. Internet use among Turkish adolescents. *Cyberpsychol Behav*, 2008;11(5):537-543. doi: 10.1089/cpb.2007.0165.
54. Uğurlu Ö. Elektronik dünyanın çocuk dünyasına yansımaları: Temassız oyun kavramı bağlamında eleştirel bir inceleme. *İletişim ve Diplomasi*, 2014;2:51-6.
55. Şimşek İF, İşliyen M. Çocukların medya algısının resimler üzerinden analizi. *Global Media Journal TR Edition*. 2015;5(10):271-287.

İnsan Hastalıklarında Epigenetiğin Rolüne Klinik Bakış

Emre ÖZGÜR*, Hülya TIĞLI**, Hatice TIĞLI***

Öz

Son yıllarda sayısı giderek artan çalışmalar, epigenetik değişikliklerin hastalık süreci üzerinde önemli etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu süreçte teknolojik gelişmelerin de büyük katkıları ile epigenetik bilgi genetiğin ötesine taşınmıştır. Epigenetik konusunda elde edilen yeni bulgular sadece hastalıklarla ilişkili faktörleri daha iyi anlamamızı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda terapötik girişim için yeni kapılar da açmaktadır. Bu derlemede, epigenetik kavramı ve insan hastalıklarında epigenetiğin önemi irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik, genetik, kanser, insan hastalıkları.

Clinical Overview of the Role of Epigenetics in Human Diseases

Abstract

In recent years, a growing number of studies have shown that epigenetic changes have significant effects on the disease process. In this process, epigenetic knowledge has gone beyond genetics with the great contributions of technological developments. New findings in epigenetics not only enable us to better understand the disease-related factors but also open new doors for therapeutic intervention. In this review, the concept of epigenetics and the importance of epigenetics in human diseases are examined.

Keywords: Epigenetics, genetics, cancer, human diseases.

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 06.01.2020 & **Kabul / Accepted:** 30.01.2020

* Arş. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye, E-posta: emre.ozgur.86@istanbul.edu.tr, **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0002-4995-4759>

** Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye, E-posta: hulyatigli@yahoo.com, **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0001-5997-0122>

*** Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye, E-posta: haticetigli@yahoo.com, **ORCID ID** <https://orcid.org/0000-0001-9713-4926>

Giriş

Genetik ve epigenetik değişiklikler, uzun zamandır önemli bilgilerin depolanması ve genetik bilginin düzenlenmesi için ön koşul olan iki ayrı mekanizma olarak düşünülmüştür. Sonuçta her ikisi de anormal gen ekspresyonu ile sonuçlanmakta ve farklı hastalık fenotiplerine yol açmaktadırlar. Epigenetik mekanizmalarda gerçekleşen değişiklikler genetik mutasyonlara; epigenetik düzenleyicilerdeki genetik mutasyonlar da değişmiş bir epigenomun ortaya çıkmasına yol açabildiğinden, genetik ve epigenetik mekanizmalar iç içe geçmiş halkalar olarak görülebilir.

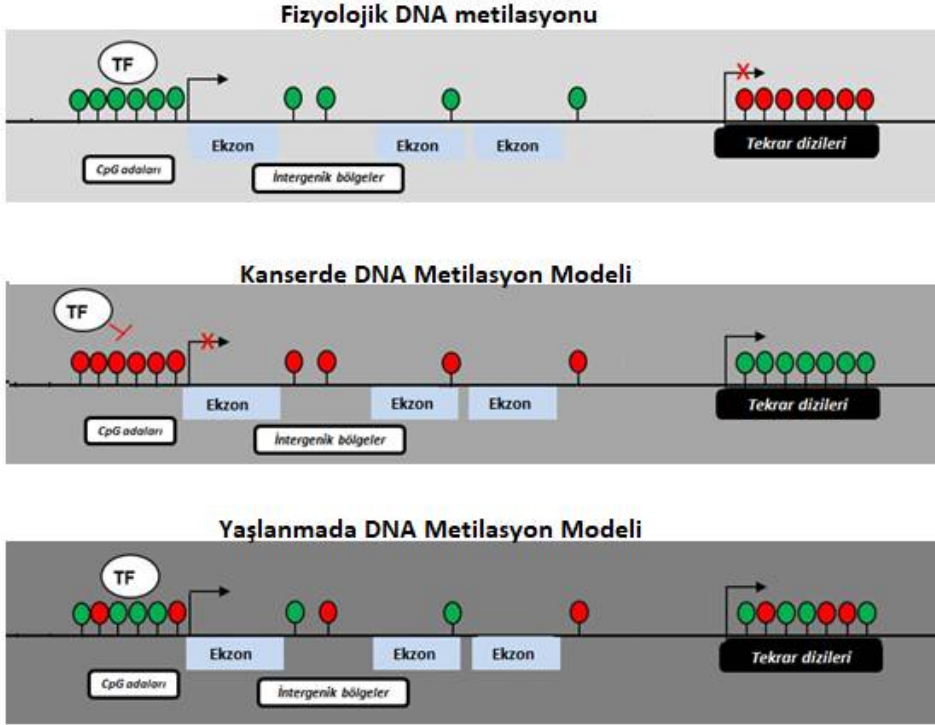
“Epigenetik” kavramının 1940'larda Waddington tarafından ilk olarak dile getirilmesinden bu yana, epigenetik düzenlemede yer alan mekanizmaların aydınlatılması konusunda bir hayli yol alınmıştır¹. DNA ve histon proteinlerinin kovalent modifikasyonları, kromatinin organizasyonu ve işlevinin düzenlenmesinde rol oynayan iki anahtar epigenetik modifikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. İlginç bir şekilde, bu iki modifikasyon farklı enzim grupları ve farklı kimyasal reaksiyonlarla gerçekleştirilir. Diğer taraftan, gen baskılamasının düzenlenmesinde bu iki sistem arasında biyolojik bir etkileşim olduğu görülmektedir.

Bu derlemede, epigenetik yolları düzenleyen bileşenlerde meydana gelen değişikliklerin neden olduğu insan hastalıkları ve bunların klinik sonuçları kısaca anlatılmaktadır. Ayrıca gelecekte tanıda kullanılacak kan temelli epigenetik biyobelirteçlerin potansiyeli kısaca ele alınmaktadır.

DNA Metilasyonu ve Hastalıkla İlişkisi

İnsan genomunda DNA metilasyonu, sadece genom boyunca rastgele dağılmış olan ve sıklıkla genlerin CpG adacıkları olarak promotör bölgelerinde kümelenen CpG dinükleotitlerinde meydana gelir (Şekil 1).

Şekil 1. Fizyolojik durum ile kanser ve yaşlanma süreçlerinde DNA metilasyon modelleri



Üstteki görsel, CpG'lerin transkripsiyona uğradığı (yeşil) transkripsiyonel aktiviteye izin veren sağlıklı durumu gösterirken, tekrarlayan bölgeler yoğun metillenmiş (kırmızı) halde tutulur. Bu tablo, kanserde tersine döner; metillenmemiş (yeşil) tekrarlayan bölgelerde metilasyon kaybı ile birlikte promotörlerdeki CpG adacıkları yoğun şekilde metillenir (kırmızı). Tekrarlayan dizilerdeki bu metilasyon kaybı, bu bölgelerin aktifleşmesine ve genom kararsızlığına yol açar. Yaşlanma sürecinde ise epigenetik bilgi, dış ve endojen faktörlere cevap olarak sporadik olarak değişir. Bu durum kanser, nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz ve iltihaplanma gibi yaşa bağlı hastalıkların özellikleri olan anormal DNA metilasyon ve gen ekspresyonunun değişimine yol açar (TF, transkripsiyon faktörü).

CpG dinükleotidinin sitozin bazı, metil grubu ile kovalent modifikasyona yatkınlık gösterir. DNA metilasyonu, fizyolojik olarak gen susturma, transpozonlar veya endojen retrovirüslerin sessizleştirilmesi, genomik imprinting, yaşlanma ve X-inaktivasyonu

gibi çeşitli biyolojik işlevlere katılır. Kalıtlılabilen ve stabil bir baskılayıcı epigenetik işaret olarak DNA metilasyonu, DNA metiltransferaz (DNMT) enzimi ailesi tarafından katalizlenir. DNA metiltransferaz 1'deki mutasyonlar demans ve iştme kaybı içeren kalıtsal duyuşal otonomik nöropati ve narkolepsi gibi nörodejeneratif hastalıklar ilişkili bulunmuştur². Benzer şekilde, DNA metiltransferaz 3B genindeki genetik mutasyonların, Yüz Anomalileri Sendromu (ICF) vakalarının çoğunluğundan sorumlu oldukları bildirilmiştir³. Son yıllardaki kanser genom dizileme çalışmaları, akut miyeloid lösemili hastaların %25'inde DNA metiltransferaz 3A'da tekrarlayan mutasyonlar tanımlamıştır^{4,5}. DNMT'larda, hastalık fenotipi ile ilişkili olduğu gösterilen çok sayıda DNA polimorfizmi tanımlanmıştır. Sistematik bir araştırmada, El-Maarri ve ark. beş DNMT geninin tüm kodlayan bölgelerinde bu polimorfizmlerin bulunduğunu gösterirken, nadir bir DNA metiltransferaz 3L varyantı (R271Q, rs113593938) ile subtelomerik bölge hipometilasyon arasında önemli bir bağlantı olduğunu gösterdiler⁶. Bununla birlikte, DNA metilasyonu sadece DNMT'ların işlevine tabii değildir. DNA demetilaz enzimleri, DNA metilasyon reaksiyonunu tersine çevirerek metil grubunu DNA'dan uzaklaştırırlar. DNA demetilazlardaki genetik anomaliler de hastalığa yol açabilmektedir. Örneğin, Ten-Eleven translokasyon (TET) proteini, DNA demetilaz olarak işlev görür. TET2 genindeki mutasyonlar, miyelodisplastik sendrom, miyeloproliferatif neoplazm, AML ve kronik miyelomonositik lösemide bildirilmiştir⁷⁻⁹. DNA metilasyonun oluşmasında görev alan proteinlerden, metil-bağlayan proteini (MBD) kodlayan dizilerdeki mutasyonların, karmaşık insan hastalığı fenotiplerine yol açtığı ortaya çıkmaktadır. Örneğin, metil-CpG bağlayan protein 2'deki (MECP2) mutasyonların, çoğunlukla kadınları etkileyen nörodejeneratif bir hastalık olan Rett sendromuna neden olduğu bilinmektedir¹⁰.

DNA metilasyonu ile ilişkili genlerdeki mutasyonların yanı sıra, bu genlerin anormal düzenlemesi de insan sağlığı üzerinde önemli etkilere sahiptir. Genomik imprinting çalışmaları, damgalanmış genomik lokuslardaki metilasyon kaybının, imprinting kaybına (LOI) yani önceden susturulmuş genin anormal derecede yüksek ifadesine neden olabileceğini göstermiştir. Bu durum ciddi genetik hastalık formlarına yol açabilmektedir. Bu tür anormal aktivasyonun tipik bir örneği, Wilms tümöründe insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) lokusundaki LOI'dir^{11,12}. Daha sonraki yıllarda bu değişikliğin farklı insan malignitelerinde de gerçekleştiği gösterilmiştir. Bugüne

kadar, X kromozomu üzerinde herhangi bir imprinting bölgesi saptanmazken, DNA metilasyonu, X kromozomunun sessizleştirilmesi sürecinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, Turner sendromu (45, XO) üzerine yapılan bir çalışma, iki X kromozomundan birinin tamamıyla eksik olmasının, otozomal kromozomlar üzerindeki DNA metilasyon seviyelerini etkilediğini göstermiştir¹³.

Kanserlerde, DNA hipometilasyonu onkogenleri aktive ederek kromozom kararsızlığını başlatırken, DNA hipermetilasyonu tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına yol açar. DNA hipermetilasyonunun gözlemlendiği CpG adacıklarının yoğun şekilde içeren kanser dokuları, ‘CpG adası metilatör fenotip,’ (CIMP) olarak adlandırılmıştır ve son on yılda mesane, meme, endometriyal, gastrik, glioblastom, hepatosellüler, akciğer, yumurtalık, pankreas, prostat, renal hücre kanserleri, lösemi, melanom, duodenal adenokarinom, adrenokortikal karsinom ve nöroblastom gibi çeşitli tümör tiplerinde tanımlanmıştır¹⁴⁻¹⁷. Gen spesifik metilasyon değişiklikleri dışında, genomun tekrarlayan elementlerinde (ör. LINE-1) metilasyon düzeyleri kanserogenez sürecinde azalır (hipometilasyon). LINE-1 elementindeki metilasyon değişiklikleri çeşitli kanser tipleri (kolon, testis, kolon, mesane, mide, baş-boyun ve nöroendokrin tümörler) ile sistemik lupus eritematozus ve nöral tüp defektlerinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Tekrar elementlerindeki metilasyon durumu, genellikle global DNA metilasyon seviyelerini tahmin etmek için belirteç olarak kullanılır¹⁸.

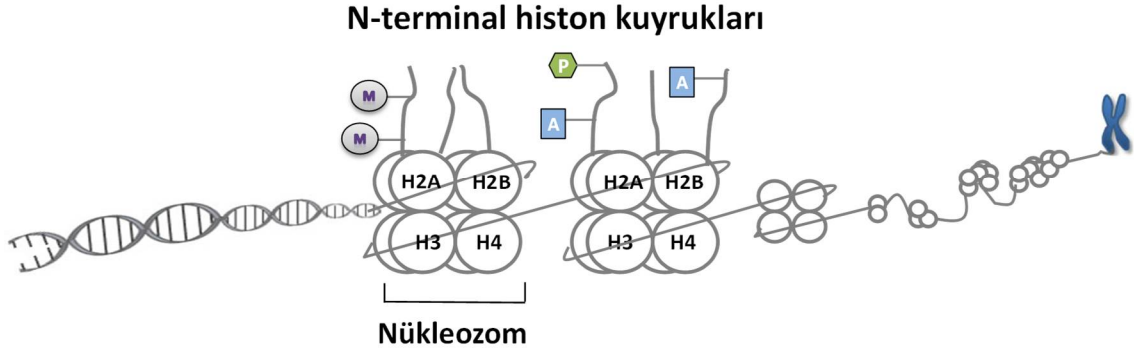
DNA metilasyon kalıp ya da düzeyleri artan yaş ile birlikte değişmektedir. Yaşa bağlı olarak, belli genomik bölgelerdeki metilasyonun arttığı ya da azalabildiği gösterilmiştir. Alzheimer, Parkinson gibi yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde, DNA metilasyonunun önemli bir rolü olduğu belirlenmiştir^{19,20}. Benzer şekilde, majör depresif bozukluk gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda, beynin farklı anatomik bölgelerinde (prefrontal korteks ve hipokampus gibi) hipermetilasyona uğrayan genler tanımlanmıştır²¹. Tüm bunlara ilaveten, genom düzeyinde metilasyon verilerinin artması, araştırmacılara, güvenilir bir şekilde yaş tahmini az sayıdaki bazı CpG bölgelerinin yeterli olabileceği yönünde bulgular sağlamıştır^{22,23}.

Histon Modifikasyonları ve Hastalıkla İlişkisi

Gen düzenlenmesinde sadece DNA metilasyonu yer almaz. Genom organizasyonu ve dinamikleri için başka biyolojik süreçler de gereklidir. Bu süreçlerde histon proteinleri

çok önemli görevler üstlenirler. Histonların N-terminal kuyruklarında gerçekleşen modifikasyonlar, gen transkripsiyonu, kromatin organizasyonu, DNA onarımı ve DNA replikasyonu gibi önemli biyolojik süreçlere katılan ikinci anahtar epigenetik mekanizma olarak karşımıza çıkarlar (Şekil 2).

Şekil 2. Nükleozom ve histon modifikasyonları



Şekilde, genomun erişilebilirliğini ve fonksiyonunu düzenlemek için çok önemli olan nükleozomları oluşturmak için histon proteinlerinin etrafına sarılmış DNA gösterilmektedir. Çok kararlı bir protein-DNA kompleksi olan nükleozom, transkripsiyon faktörü bağlanmasını inhibe etmek veya kolaylaştırmak için yapısal düzenlemelere (gevşetme veya sıkılaştırma) uğrar. Histon kuyruklarında, gen transkripsiyonunun aktivasyonuna veya baskılanmasına yol açan modifikasyonlar gösterilmiştir. (M=Metilasyon, A=Asetilasyon, P=Fosforilasyon)

Bugüne kadar, histon modifikasyonlarının dokuz farklı tipi tanımlanmıştır: asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubikütinasyon, sumolasyon, ADP-ribozilasyon, deiminasyon, prolin izomerizmi, propiyonilasyon. Bunlardan en yaygın olarak çalışılan modifikasyonlar asetilasyon (ac) ve metilasyondur (me).

Histon lizin asetilasyonu, gen ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterir ve histon lizin asetiltransferaz enzimlerinin (HAT'lar) tarafından katalizlenir. Histon lizin deasetilazların (HDAC) (KDAC) ise histonlardan asetil grubunu uzaklaştıran enzimlerdir. Öte yandan, histon metilasyonu temel olarak histon kuyruklarındaki lizin (K) veya arginin (R) rezidülerinde meydana gelir ve transkripsiyonel aktivasyon veya baskılanma ile ilişkilidir: H3K4, H3K36 ve H3K79'un metilasyonu gen aktivasyonuna yol açarken, H3K9 ve H3K27 veya H4K20'nin metilasyonu gen susturulması ile

ilişkilidir. Arginin metilasyonu, protein arginin metiltransferazlar (PRMT'lar) ailesi tarafından katalize edilirken, lizin metilasyonu ise sırasıyla histon lizin metiltransferazlar (HMT'lar) ile oluşturulur ve histon demetilazlar (HDM'lar) tarafından uzaklaştırılır. Akut miyeloid lösemi, tükürük karsinomu ve mesane kanserinde yüksek H3K9me3 düzeyleri rapor edilmiştir²⁴⁻²⁶. Benzer şekilde, H4K20me3'ün küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tümör ilerlemesi ve prognozu ile korele olduğu gösterilmiştir²⁷. Özellikle H3K27 rezidülerini hedef alan en iyi çalışılmış HMT enzimlerinden biri olan 'Enhancer of zeste homolog 2' (EZH2), birçok kanserde yüksek oranda ifade edilir^{28,29}. Ayrıca, EZH2 genindeki mutasyonlar Weaver sendromu ve Ataksi telenjiktazi ile bağlantılıdır^{30,31}. Çalışmalar ayrıca, pediatrik glioblastomaların üçte birinde replikasyondan bağımsız histon H3 varyantı H3.3 (H3F3A) ve kanonik histon H3.1'i (HIST1H3B) kodlayan genlerde tekrarlayan somatik mutasyonları göstermiştir^{32,33}. SNF5, BRG1 ve MTA1 gibi kromatin yeniden düzenleme ailesinden bazı üyelerin, malignitelere mutasyona uğradığı bilinmektedir³⁴⁻³⁶. Benzer şekilde, bir histon demetilaz olan UTX, histolojik olarak 12 ayrı kanserde mutasyona uğramaktadır³⁷.

Kanser epigenomu konusunda artan bilgi, "epi-miRNA'lar" adı verilen miRNA'ların, DNMT'lar, HDAC'lar veya polipcomb baskılayıcı kompleksler gibi epigenetik düzenleyicileri hedefleyen bir miRNA alt sınıfının varlığını göstermektedir³⁸. Epi-miRNA'ların varlığını destekleyen ilk kanıt, akciğer kanserinde miR-29b'nin doğrudan DNMT3A ve DNMT3B'yi hedeflediğinin gösterilmesi olmuştur³⁹.

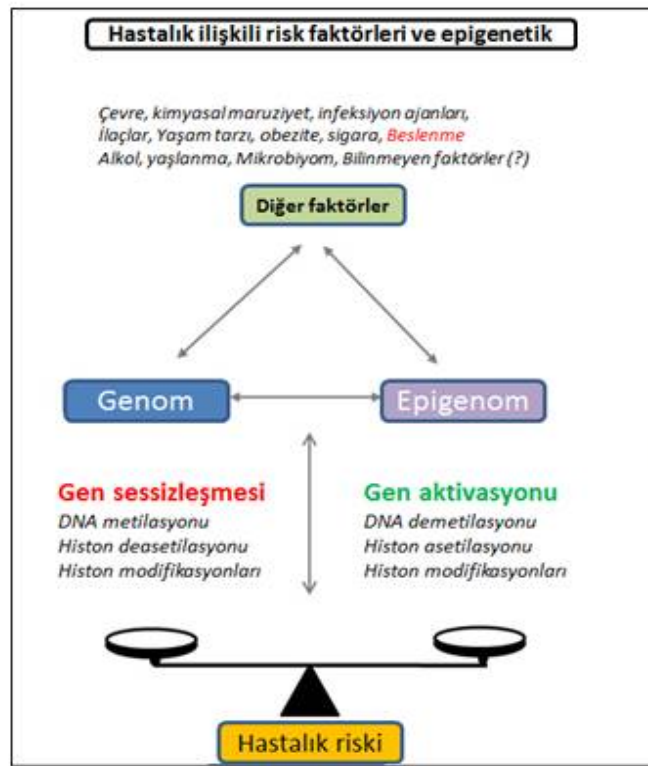
Terapötik Hedef Olarak Epigenetik

DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının geri döndürülebilir olması nedeniyle, hastalıklarda gen ekspresyonunun yeniden düzenlenmesi amacıyla tasarlanmış molekül veya ilaçlar, ilgi çekici terapötik hedefler karşımıza çıkmaktadır. DNMT'ları bloke etmek için tasarlanan ilaçların kanser tedavisinde, özellikle de hematolojik malignitelere karşı yararlı olduğu kanıtlanmıştır⁴⁰. Bugüne kadar, azasitidin (5-azasitidin) ve desitabin (5-aza-2'-deoksisitidin) gibi iki DNMT inhibitörü miyelodisplastik sendromun tedavisi için onaylanmıştır^{41,42}. Buna ek olarak, birçok başka DNMT inhibe edici ilaç (örneğin, Zebularin, Prokain, Hidralazin ve Genistein) çalışmalarda denenmektedir⁴³. Ancak, DNMT inhibitörleri sıklıkla, ortak etki mekanizmaları nedeniyle hedeflenen genler dışındaki bölgeleri de etkilemektedir.

Bununla birlikte, HDAC inhibitörü (trichostatin A, Valproik Asid, SAHA) ve HMT inhibitörleri (Bix-01294) ilaç keşfinde yeni bir düzeyi temsil etmekte ve bu alandaki potansiyeli göstermektedir⁴⁴.

Çevre ve Beslenmenin Epigenetik Üzerine Etkisi

Yaşam tarzı, enfeksiyonlar, çevresel maruz kalma, mikrobiyom vb. gibi bazı dış faktörler sadece genetik/epigenetik düzenlemeye müdahale etmekle kalmaz, aynı zamanda gen ekspresyon profilini etkileyerek hastalık riskini etkiler (Şekil 3).



Şekil 3. Hastalık risk faktörleri ve epigenetik etkileşimi

Genetik ve epigenetik ile çevresel faktörler arasındaki olası etkileşimler birlikte hastalık riskinin oluşmasına yol açar. Gen susturma veya aktifleşmesi arasında bulunan dengenin bozulması hastalığın ortaya çıkması ile sonuçlanabilir. Beslenme, hastalık riskini etkileyen en önemli faktörlerden biridir.

Diyetle alınan folik asit miktarı, DNA, RNA, protein metilasyonu, DNA sentezi ve onarımı için gereken birçok kritik hücre yolağını (örneğin metil grubunun

üretimi/salımı) etkiler. Son zamanlarda yapılan çok sayıda klinik çalışma, önemli bir metil grubu vericisi olan S-adenozil metiyoninin (SAM) Alzheimer hastalığı, depresyon ve osteoartrit tedavisinde önemli olduğunu göstermiştir^{45,46}. Diğer çalışmalar ayrıca hamilelik sırasında folat takviyesinin IGF2 geninin DNA metilasyon seviyelerini değiştirebileceğini ortaya koymaktadır⁴⁷. Ayrıca, folat gerektiren homosistein gibi diğer ara ürünler de kardiyovasküler hastalıklar, bazı doğum kusurları ve Parkinson hastalığında erken risk belirteci olarak önerilmiştir^{48,49}. Bunun dışında, kanser hücrelerinde metiyonin döngüsünü bloke etme stratejileri, olası antikanser tedavileri olarak araştırılmaktadır⁵⁰. Çalışmalar, diyet dışında tütün dumanına maruz kalma, hava kirliliği ve kadmiyum, kurşun, civa gibi kimyasal ajanların DNA metilasyonu üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermiştir⁵¹. Spesifik olarak, arsenik maruziyetinin global DNA değişiklikleri, histon asetilasyonu, histon fosforilasyonu, miRNA ifade seviyeleri değişikliği ve karsinogenez ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir⁵². Çeşitli genom bağlantı çalışmaları (GWAS), tek nükleotid polimorfizmi (SNP) veya çevre/ yaşam tarzı faktörlerinin güçlü etkisine sahip hastalıklar için risk allelleri tanımlamak için kullanılır. Bu bağlamda, epigenom çapında ilişkilendirme çalışmaları (EWAS), yaygın hastalıkların altında yatan varyantları ortaya çıkarmak için sistematik bir yaklaşım sağlamak için de kullanılırlar⁵³.

Epigenetik Biyobelirteçlerin Diagnostik Önemi

İnsan vücudunun en ulaşılabilir dokularından biri olan kan, hastalık riski ile ilgili genetik-epigenetik modellerin araştırılmasında sıklıkla kullanılır. DNA'nın RNA veya protein gibi diğer biyolojik materyallerden daha stabil olduğunu düşünen araştırmacılar, idrar, bronş lavaj sıvısı, anne sütü, balgam, plazma, serum ve periferik kan gibi vücut sıvılarında DNA metilasyonu ile ilgili değişiklikleri saptamak için çaba göstermektedirler. Apoptoz, nekroz, otofaji, nekroptoz ve diğer fizyolojik süreçler yoluyla sağlıklı ve tümör hücrelerinden kan dolaşımına salınan serbest DNA [Dolaşan serbest DNA (cfDNA), dolaşan tümör DNA'sı (ctDNA), mitokondriyal DNA (mtDNA)], özellikle dikkat çekmektedir. Son zamanlardaki araştırmalar, dolaşımdaki bu tür materyalin (genellikle "sıvı biyopsi" olarak adlandırılır) kantitatif analizinin, tümör ilerlemesini değerlendirmek ve çeşitli kanser türlerinde tedaviye yanıtı tahmin etmek için kullanılabileceğini bildirmektedir⁵⁴. Dahası, yapılan bir çalışmada kanserli bireylerde ctDNA'nın bir kısmının, mutasyonlara ek olarak tümör hücreleri ile aynı

metilasyon profilini içerdği bildirilmiştir⁵⁵. Nükleer DNA'ya benzer şekilde plazma ve serumdan elde edilen alınan mitokondriyal DNA (mtDNA) içeriği de Ewing sarkoma, travma ve mikrobiyal enfeksiyonlar gibi hastalıklarla anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir⁵⁶⁻⁵⁸. Son zamanlarda, kanserli hastalarda plazma ve serumda tümöre özgü mitokondriyal DNA mutasyonlarının varlığı araştırılmıştır⁵⁹. Meme kanserinde yapılan bir çalışmada, plazma ve serumda cfDNA seviyelerinin yükseldiği, buna karşın mtDNA seviyelerinin de azaldığı gösterilmiştir⁶⁰. cfmtDNA seviyelerinin de Parkinson hastalığının beyin omurilik sıvısında (BOS) değiştiği gösterilmiştir.

Hücre içermeyen nükleer materyalin yanı sıra, vücut sıvılardan kolayca izole edilebilen eksozomlar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, bulaşıcı ve diğer hastalıklarla ilişkilendirilmiştir⁶¹. Bir başka serbest dolaşım materyali olan dolaşımdaki 'nükleozom' seviyeleri kanserlerde (akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserleri dahil olmak üzere), akut bakteriyel enfeksiyon, sepsis, sistemik lupus eritematozus, serebral felç ve travmada artış gösterir. İlerlemiş kanserli hastalarda serum nükleozom düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir⁶². Tümörlerde kemoterapi yanıtını göstermede nükleozom miktarının ümit verici bir belirteç olabileceği gösterilmiştir⁶³.

Sonuç ve Öneriler

Epigenetik konusundaki bilginin artması, kliniğe yansması ile sonuçlanmıştır. Epigenetik, sadece hastalık sürecinde gerçekleşen gen düzenlenmesindeki değişimlere yeni bakış açıları sunmakla kalmamakta, aynı zamanda epigenomik bazlı hedef tedavilere de temel oluşturmaktadır. Bununla birlikte, epigenetik terapötik ajanların seçici olmadıkları ve yan etkilerinin açıkça bilinmediği unutulmamalıdır. Bu nedenle, hastalığı erken dönemde saptamak için yeni likit biyopsi-bazlı biyobelirteçlere gereksinim vardır. Klinik olarak yararlılığı saptanmış epigenetik belirteçler, hastalar arasındaki bireysel farklılıkları ortaya koymakta klinik fayda sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Waddington CH. The epigenotype.1942. *Int J Epidemiol.* 2012;41(1):10-3.

2. Kernohan KD, Cigana Schenkel L, Huang L, et al. Identification of a methylation profile for DNMT1-associated autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness, and narcolepsy. *Clin Epigenetics*. 2016;5(8):91.
3. Hansen RS, Wijmenga C, Luo P, et al. The DNMT3B DNA methyltransferase gene is mutated in the ICF immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(25):14412-7.
4. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2010;363:2424–2433.
5. Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, et al. Array-based genomic resequencing of human leukemia. *Oncogene*. 2010;29:3723–3731.
6. El-Maarri O, Kareta MS, Mikeska T, et al. A systematic search for DNA methyltransferase polymorphisms reveals a rare DNMT3L variant associated with subtelomeric hypomethylation. *Hum Mol Genet*. 2009;18(10):1755-68.
7. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Cheok M, et al. TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs). *Blood*. 2009;114:3285–291.
8. Grossmann V, Kohlmann A, Eder C, et al. Molecular profiling of chronic myelomonocytic leukemia reveals diverse mutations in >80% of patients with TET2 and EZH2 being of high prognostic relevance. *Leukemia*. 2011;25:877–9.
9. Weissmann S, Alpermann T, Grossmann V, et al. Landscape of TET2 mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26:934–42.
10. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*. 1999;23(2):185-8.
11. Rainier S, Johnson LA, Dobry CJ, et al. Relaxation of imprinted genes in human cancer. *Nature*. 1993;362:747–749.
12. Ogawa O, Eccles MR, Szeto J, et al. Relaxation of insulin-like growth factor II gene imprinting implicated in Wilms' tumour. *Nature*. 1993;362:749–751.

13. Sharp AJ, Stathaki E, Migliavacca E, et al. DNA methylation profiles of human active and inactive X chromosomes. *Genome Research*. 2011;21:1592–1600.
14. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016;8(9):a019505.
15. Costello JF, Frühwald MC, Smiraglia DJ, et al. Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type-specific patterns. *Nat. Genet.* 2000;24:132–138.
16. Malta TM, de Souza CF, Sabedot TS, et al. Glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP): Biological and clinical implications. *Neuro Oncol.* 2017;20:608–620.
17. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat. Genet.* 2006;38:787–793.
18. Nüsgen N, Goering W, Dauksa A, et al. Inter-locus as well as intra-locus heterogeneity in LINE-1 promoter methylation in common human cancers suggests selective demethylation pressure at specific CpGs. *Clin Epigenetics*. 2015;1:7-17.
19. Mastroeni D, Grover A, Delvaux E, et al. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: decrements in DNA methylation. *Neurobiol Aging*. 2010;31(12):2025-37.
20. Kaut O, Schmitt I, Wüllner U. Genome-scale methylation analysis of Parkinson's disease patients' brains reveals DNA hypomethylation and increased mRNA expression of cytochrome P450 2E1. *Neurogenetics*. 2012;13(1):87-91.
21. Kaut O, Sharma A, Schmitt I, Hurlmann R, Wüllner U. DNA methylation of DLG4 and GJA-1 of human hippocampus and prefrontal cortex in major depression is unchanged in comparison to healthy individuals. *J Clin Neurosci*. 2017;43:261-263.
22. Johnson AA, Akman K, Calimport SR, et al. The role of DNA methylation in aging, rejuvenation, and age-related disease. *Rejuvenation Res*. 2012;15:483–494.

23. Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat. Rev. Genet.* 2018;19:371–384.
24. Muller-Tidow C, Klein HU, Hascher A, et al. Profiling of histone H3 lysine 9 trimethylation levels predicts transcription factor activity and survival in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010;116:3564–3571.
25. Xia R, Zhou R, Tian Z, et al. High expression of H3K9me3 is a strong predictor of poor survival in patients with salivary adenoid cystic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:1761–1769.
26. Ellinger J, Bachmann A, Goke F, et al. Alterations of global histone H3K9 and H3K27 methylation levels in bladder cancer. *Urol Int.* 2014;93:113–118.
27. Van Den Broeck A, Brambilla E, Moro-Sibilot D, et al. Loss of histone H4K20 trimethylation occurs in preneoplasia and influences prognosis of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:7237–7245.
28. Pasini D, Emerging DCL. Roles for Polycomb proteins in cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2016;36:50–58.
29. Yamagishi M, Uchimaru K. Targeting EZH2 in cancer therapy. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(5):375–381.
30. Gibson WT, Hood RL, Zhan SH, et al. Mutations in EZH2 cause Weaver syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;90(1):110-8.
31. Li J, Hart RP, Mallimo EM, et al. EZH2-mediated H3K27 trimethylation mediates neurodegeneration in ataxia-telangiectasia. *Nat Neurosci.* 2013;16(12):1745-53.
32. Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature.* 2012;482(7384):226–231.
33. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, et al. St. Jude Children's Research Hospital Washington University Pediatric Cancer Genome Project. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet.* 2012;44(3):251–253.

34. Versteeg I, Se´venet N, Lange J, et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature*. 1998;39:203–206.
35. Wilson BG, Roberts CW. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2011;11:481–492.
36. Li DQ, Pakala SB, Nair SS, et al. Metastasis-associated protein 1/nucleosome remodeling and histone deacetylase complex in cancer. *Cancer Res*. 2012;72:387–394.
37. Van Haaften G, Dalgliesh GL, Davies H, et al. Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer. *Nat Genet*. 2009;41:521–523.
38. Malumbres M. miRNAs and cancer: an epigenetics view. *Molecular aspects of medicine*. 2013;34:863–874.
39. Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:15805–15810.
40. Costa FF. Epigenomics in cancer management. *Cancer Manag Res*. 2010;2:255-65.
41. Voso MT, Scardocci A, Guidi F, et al. Aberrant methylation of DAP-kinase in therapy-related acute myeloid leukemia and myelo-dysplastic syndromes. *Blood*. 2004;103:698–700.
42. Lübbert M, Suciú S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (mds) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:1987–96.
43. Bai ZT, Bai B, Zhu J, et al. Epigenetic actions of environmental factors and promising drugs for cancer therapy. *Oncol Lett*. 2018;15(2):2049-2056.

44. Tough DF, Lewis HD, Rioja I, et al. Epigenetic pathway targets for the treatment of disease: accelerating progress in the development of pharmacological tools: IUPHAR Review. *Br J Pharmacol*. 2014;171(22):4981-5010.
45. Papakostas GI. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:18–22.
46. Coppede F. One-carbon metabolism and Alzheimer’s disease: focus on epigenetics. *Curr Genomics*. 2010;11:246–260.
47. Hoyo C, Murtha A, Schildkraut J, et al. Methylation variation at IGF2 differentially methylated regions and maternal folic acid use before and during pregnancy. *Epigenetics*. 2011;6(7):928–936.
48. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1997;337:230–237.
49. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*. 2003;26:137–146.
50. Sanderson SM, Gao X, Dai Z, Locasale JW. Methionine metabolism in health and cancer: a nexus of diet and precision medicine. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:625–637.
51. Ruiz-Hernandez A, Kuo CC, Rentero-Garrido P, et al. Environmental chemicals and DNA methylation in adults: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Clin Epigenetics*. 2015;7:55.
52. Ren X, McHale CM, Skibola CF, et al. An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 2011;119(1):11-9.
53. Paul DS, Beck S. Advances in epigenome-wide association studies for common diseases. *Trends Mol Med*. 2014;20(10):541-3.
54. Schwar Marrugo-Ramírez J, Mir M, Samitier J. Blood-based cancer biomarkers in liquid biopsy: a promising non-invasive alternative to tissue biopsy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2877.

55. Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):426-37.
56. Yu M, Wan YF, Zou QH. Cell-free circulating mitochondrial DNA in the serum: a potential non-invasive biomarker for Ewing's sarcoma. *Arch Med Res*. 2012;43:389–394.
57. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464:104–107.
58. Sursal T, Stearns-Kurosawa DJ, Itagaki K, et al. Plasma bacterial and mitochondrial DNA distinguish bacterial sepsis from sterile systemic inflammatory response syndrome and quantify inflammatory tissue injury in nonhuman primates. *Shock*. 2013;39:55–62.
59. Weerts MJA, Timmermans EC, van de Stolpe A, et al. Tumor-specific mitochondrial DNA variants are rarely detected in cell-free DNA. *Neoplasia*. 2018;20(7):687-696.
60. Mambo E, Chatterjee A, Xing M, et al. Tumor-specific changes in mtDNA content in human cancer. *Int J Cancer*. 2005;116(6):920–4.
61. Lin J, Li J, Huang B, et al. Exosomes: novel biomarkers for clinical diagnosis. *Scientific World Journal*. 2015;2015:657086.
62. Holdenrieder S, Nagel D, Schalhorn A, et al. Clinical relevance of circulating nucleosomes in cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1137:180.
63. McAnena P, Brown JA, Kerin MJ, et al. Nucleosome modifications as biomarkers in cancer. *Cancers (Basel)*. 2017;9(1):5.

Metoklopramid Kullanımı Sonrası Gelişen Malign Nöroleptik Sendrom: Olgu Sunumu

Sevil ALKAN ÇEVİKER*, Emel YILDIZ**, Mustafa YILMAZ***

Öz

Malign nöroleptik sendrom (MNS), antipsikotik ilaçların nadir görülen bir yan etkisidir. Sendrom, rijidite, titreme, taşikardi, ateş yüksekliği, bilinç değişikliği, otonomik disfonksiyon, yüksek serum kreatinin fosfokinaz (CPK) ve lökositoz ile karakterize olan bir tablodur. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda MNS insidansı %0,02-3 arasında değişir. Etiyolojide antiemetiklerin kullanımı, elektrolit düzensizlikleri (özellikle hipopotasemi), organik beyin sendromu, malnütrisyon da rol oynayabilir. MNS, yaşamı tehdit eden bir durum olup, tanı ve tedavisinde zorluk olabilir. Bu olgu sunumunda, bilinen kronik hastalığı olmayan hastada gelişen tedavisi ve tanısında oldukça zorlandığımız bir malign nöroleptik sendrom olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Malign nöroleptik sendrom, metoklorpromid, yoğun bakım.

Malignant Neuroleptic Syndrome After Metoclopramide Use: Case Report

Abstract

Malignant neuroleptic syndrome (MNS) is a rare side effect of antipsychotic drugs. The syndrome is characterized by rigidity, tremor, tachycardia, fever, altered consciousness, autonomic dysfunction, high serum creatinine phosphokinase (CPK) and leukocytosis. The incidence of MNS in patients whom use antipsychotic drugs varies between 0.02-3%. In the

Olgu Sunumu (Case Report)

Geliş / Received: 11.07.2019 & **Kabul / Accepted:** 22.11.2019

* Uzm. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kütahya, Türkiye,

E-posta: s-ewil@hotmail.com, [ORCID ID https://orcid.org/0000-0003-1944-2477](https://orcid.org/0000-0003-1944-2477)

** Uzm. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Kütahya, Türkiye, E-posta: dremelyldz@gmail.com,

[ORCID ID https://orcid.org/0000-0003-4493-2099](https://orcid.org/0000-0003-4493-2099)

*** Uzm. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kütahya, Türkiye,

E-posta: drmustafayilmaz29@hotmail.com, [ORCID ID https://orcid.org/0000-0001-6874-0169](https://orcid.org/0000-0001-6874-0169)

etiology of MNS, use of antiemetics, electrolyte disorders (especially hypopotasemia), organic brain syndrome and malnutrition, may also play a role. MNS is a life-threatening condition and may have difficulty in diagnosis and treatment. In this case report, we aimed to present a case of malignant neuroleptic syndrome which we had difficulty in the treatment and diagnosis of a patient without known any chronic disease.

Keywords: Malignant neuroleptic syndrome, metoclopramide, intensive care.

Giriş

Malign nöroleptik sendrom (MNS), antipsikotik ilaçların nadir görülen bir yan etkisidir. Tipik ve atipik/antipsikotik ilaçlara ve tetrabenazin, lityum ve metoklopramid gibi antiemetikler gibi diğer dopamin reseptör bloke edici ilaçlara karşı potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir reaksiyondur^{1,2}. Tanısında Delphi Konsensus tanı kriterlerinden yararlanır. Bu kriterler;

- 1-Son 72 saat içinde dopamin antagonisti veya dopamin agonist çekilmesine maruz kalma,
- 2-Hipertermi (38°C üzerinde ateş),
- 3-Rijidite,
- 4-Bilinç bozukluğu,
- 5-Yükselmiş kreatinin fosfokinaz (CPK),
- 6-Otonomik instabilitedir (taşikardi, hipermetabolizma ve taşipne)¹⁻⁴.

Sendrom, rijidite, titreme, taşikardi, ateş yüksekliği, bilinç değişikliği, otonomik disfonksiyon, yüksek serum CPK ve lökositoz ile karakterize olan bir tablodur. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda MNS insidansı %0,02-3 arasında değişir. Etiyolojide antiemetiklerin kullanımı, elektrolit düzensizlikleri (özellikle hipopotasemi), organik beyin sendromu, malnütrisyon rol oynayabilir. MNS, yaşamı tehdit eden bir durum olup, tanı ve tedavisinde zorluk olabilir¹⁻⁵. Bu olgu sunumunda bilinen kronik hastalığı olmayan hastada gelişen tedavisi ve tanısında oldukça zorlanılan bir malign nöroleptik sendrom olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

Otuz sekiz yaşında erkek hasta acil servise yakınları tarafından ateş yüksekliği, bilinç değişikliği ile getirilmiştir. Öncesinde ilaç kullanımı olmayan hastaya 2 gün önce ishal, ateş ve kusma şikâyetleriyle gittiği bir acil polikliniğinde intravenöz (IV) yoldan metoklopramid yapıldığı ve metoklopramid tablet reçete edildiği öğrenilmiştir. Hastanın ilaca başladıktan sonra bilinç değişikliği gelişmesi üzerine acil servise getirildiği öğrenilmiştir. Fizik muayenesinde (FM); genel durumu orta, bilinci konfü, ajite, Glaskow Koma Skoru:9, ateş 39,1°C, kan basıncı 140/80 mmHg, kalp atım hızı 96 atım/dk, dakika solunum sayısı 18 idi. Her iki pupil çapı izokorik, ışık refleksi (+/+), ense sertliği şüpheli pozitif ve motor muayenede lateralizasyon bulgusu yoktu. Beyin tomografisinde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Hastadan istenen nöroloji konsültasyonu sonucunda kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemesi istenmiştir. Patoloji saptanmamıştır. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit 16,400/mm³, AST: 45 U/L, ALT: 192 U/L, üre: 16 mg/dL, kreatin: 0,6 mg/dL, C Reaktif protein (CRP) 108 mg/L, kreatin kinaz (CK): 1689 U/L olarak tespit edilmiştir. Elektrolit değerleri normaldi. Akciğer radyografisinde infiltratif görünüm yoktu. Fizik muayenede (FM) şüpheli ense sertliği dışında patolojik bulgusu yoktu. Hastaya bunun üzerine merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ön tanısıyla lomber ponksiyon yapılmıştır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; BOS hücre sayımında hücreye rastlanmadı, BOS glikoz ve protein değerleri normaldi. Hasta yakın takip amaçlı yoğun bakım ünitesine alınmıştır. Hastaya ampirik olarak kan, idrar, BOS kültürleri ve ayrıca herpes ensefaliti ön tanısıyla BOS'tan Herpes PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) tetkiki gönderildikten sonra seftriakson 2x2 gr IV+asiklovir 3x750 mg IV tedavileri başlandı. Hasta monitorize edilerek hidrasyon başlanmıştır. Ajitasyonları olan hastaya gerektiğinde 1-2 mg midazolam IV tedavisi verilmiştir. Yatışının 1. gününde arteriyel kan gaz analizi sonucu pH:7.21, pO₂:51.2 mmHg, pCO₂:46 mmHg olan ve solunum sıkıntısı artan hasta entübe edilmiştir. Hastanın kültürlerinde üreme olmamıştır ve Herpes PCR negatif olarak saptanmıştır. FM bulguları ve öyküsü ile hastanın MNS olabileceği düşünülerek hastaya nazogastrik kateterden 3x2,5 mg bromokriptin tedavisi ve 1 gün sonra dantrolen 1mg/kg/6 saatte bir başlanmıştır ve bromokriptin kesilmiştir. Tedavi ile ateş ve CPK değerleri düşmüştür. Takibinin 7. gününde arteriyel kan gaz patolojileri düzelmiş, sedasyon kesilmiş ve mekanik ventilasyondan ayrılmıştır. Klinik ve

laboratuvar bulguları tamamen düzelen hasta şifa ile taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Malign nöroleptik sendrom, santral nörotransmitterlerin oranındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan ve genellikle genç erişkinlerde görülen bir sendromdur¹. Dört ana semptomla karakterize nadir görülen ancak potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. Sunulan MNS mortalite oranı % 5,6'dır². Başlıca komplikasyonlar rabdomiyoliz, akut böbrek hasarı, sistemik enfeksiyonlar ve venöz tromboembolizmdir³. Bunlar bilinç değişiklikleri, kas sertliği, hipertermi ve otonomik disfonksiyondur. Patofizyolojisinde dopamin reseptör antagonizması olduğu düşünülmektedir. Antipsikotiklerin kullanımına bağlı olarak görülebileceği gibi, Parkinson tedavisinde kullanılan dopamin agonistleri ve metoklopramid, proklorperazin ve prometazin gibi dopamin agonistleri kullanımına bağlı da görülebilir². Bu olguda metoklopramid kullanım öyküsü vardı. Diğer bir görüşe göre santral düzensiz sempato-adrenal hiperaktivite de MNS etiyojisinde olası bir açıklama olarak öne sürülmüştür⁴. Her ne kadar bir dopamin antagonisti olan metoklopramidin ilk tercih edilecek ilaç olmasına, özellikle acil servislerde sık sık emezisin semptomatik tedavisinde kullanılmasına rağmen, metoklopramid ile tedavi, tardif diskinezi, distoni ve parkinsonizm gibi ciddi olumsuz etkilere neden olabilir⁵. Ayrıca, nadir durumlarda nadiren yaşlılarda metoklopramid MNS'e neden olduğu birkaç olgu ile bildirilmiştir⁶. Tek metoklopramid dozu ile gelişebileceği gibi tekrarlayan dozlarla da gelişebilmektedir. Hastanın erken tanı ve tedaviden sonra herhangi bir komplikasyon olmadan tamamen düzeldiği gösterilmiştir. Her ne kadar metoklopramide bağlı MNS nadir görülürse de, bu ilacın klinik uygulamada yaygın olarak kullanıldığı ve MNS'a neden olmak için sadece tek bir dozun yeterli olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, metoklopramid ile tedaviye başlandıktan sonra açıklanamayan bilinç değişiklikleri, kas sertliği ve ateş yükselmesi durumunda MNS'dan şüphelenilmelidir.

Malign nöroleptik sendrom, genel olarak antipsikotik kullanımı sonrası rijidite ve hiperterminin yanı sıra, bol terleme, titreme, inkontinans, bilinç değişiklikleri, kalp atış hızı ve kan basıncındaki değişiklikleri içerir. Laboratuvar değerlerinde ise, lökositoz ve CPK yüksekliliği ile karakterizedir⁵. Bu hastada da benzer semptomlar ve laboratuvar tetkik sonuçları vardı.

Ayrırcı tanıda ensefalit, sıcak çarpması ve Serotonin Sendromu, malign hipertermi ve lityum intoksikasyonu gibi patolojiler dikkate alınmalıdır. MNS için risk faktörleri; polifarmasi, dehidratasyon, yetersiz beslenme, hızlı veya parenteral antipsikotik ilaç kullanılmasıdır. Serotonin sendromu akut başlangıçlıdır. MNS rijidite varken, serotonin sendromunda miyoklonus, klonuslu hiperrefleksi ve midriyazis görülür⁷. Etanol zehirlenmesi, özellikle yoksunluk, antikolinerjik ilaçların tamamlayıcı kullanımı ve lityum, organik beyin sendromu ve duygu durum bozukluğu gibi belirli koşullar, ajitasyon ve halsizlik gibi bazı durumların MNS'a neden olduğu bildirilmektedir⁸. Sunulan olgunun da ayrırcı tanı yapılması amaçlı lomber ponksiyon yapılmış, BOS inceleme bulguları ile merkezi sinir sistemi enfeksiyonu dışlanmıştır. Kullandığı ilaçların değerlendirilmesi sonucunda da diğer tanılar ekarte edilmiştir.

Yüksek CPK'ın yanı sıra, laboratuvar bulguları olarak genellikle lökositoz, anormal elektrolitler, böbrek yetmezliği, anormal karaciğer fonksiyon testleri ve değişen koagülasyon test sonuçları saptanmaktadır⁹. Sunulan olguda da benzer tetkik sonuçları mevcuttu.

Spesifik tedavi daima ampiriktir, semptomların süresi ve ciddiyetine göredir. Tedaviye hidrasyon, elektrolit ve asit baz dengesizliğinin düzeltilmesi, aktif soğutma önlemleriyle vücut ısısının azaltılması ve kalp, solunum ve dolaşımın yakın izlenmesi ile başlanmalıdır. Benzodiyazepinler katatoni ve ekstrapiramidal semptomlar için kullanılabilir. Ağır vakalarda ve vücut ısısı 38.3°C ile 40.0°C arasında değişen hastalarda dopamin agonisti ile tedavi düşünülmelidir. Tedavide 8 saatte bir 2.5 mg bromokriptin verilebilir. Vücut sıcaklığı 40°C'den yüksekse, IV dantrolen 2mg-3 mg/kg dozda verilmelidir. Dantrolen, hidantoine türevi bir kas gevşetici olup, merkezi spesifik bloke ederek iskelet kaslarından kalsiyumu serbestleşmesini sağlar. Bu spastisiteyi azaltan kasların uyarma-kasılma mekanizmasını azaltır¹⁰. MNS tedavisinde en etkin ilaç dantrolendir ve mortaliteyi önemli oranda azaltır¹¹. Bromokriptin ve dantrolen, kalp ve solunum yetmezliği, miyoglobinürik böbrek yetmezliği, aritmiler, nöbet vb. gibi ciddi hipertermisi olan MNS hastalarında mortalite oranını önemli ölçüde azaltır. Hasta, klinik olarak ağır seyreden bir hastaydı. Bromokriptin ve dantrolen tedavisi verilmiştir. Mortaliteyi azaltabilmek için en doğru yaklaşım anormal otonomik disfonksiyonu, rijiditeye bağlı gelişen solunum sıkıntısı ve

hemodinamikin stabilitenin yakın takip ve tedavisi için yoğun bakım tedavisinin etkin uygulanmasıdır¹².

Sonuç

Sonuç olarak, nörologların, acil tıp hekimlerinin ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının özellikle ateş ve bilinç bulanıklığı tablosuyla gelen hastalarda MNS tanısını akılda tutmaları ve anamnezde nöroleptik ve antipsikotik ilaçlar ile nadir de olsa yaygın klinik uygulaması olan metoklopramid kullanımını ısrarla sorgulamaları hastalığın mortal gidişini önlemede çok önemlidir.

Hasta Onamı: Yazarlar "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur/Onam Formu"nun imzalatıldığını beyan etmişlerdir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

KAYNAKLAR

- 1- Duma SR, Fung VS. Drug-induced movement disorders. *Aust Prescr.* 2019; 42(2):56–61. doi:10.18773/austprescr.2019.014.
- 2- Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):973-981.
- 3- Isık AT, Soysal P. Neuroleptic malignant syndrome in an elderly patient with normal pressure hydrocephalus overlapping corticobasal degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015;30(4):417–420. doi:10.1177/1533317514552668.
- 4- Gurrera RJ. Sympatho adrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am Psychiatry.* 1999;156(2):169-180.
- 5- Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:161-175. doi: 10.2147/NDT.S118438.

- 6- Kocyigit SE, Soysal P, Isık AT. Neuroleptic malignant syndrome associated with only one dose of metoclopramide in an older adult. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(8):1232–1233. doi: 10.1111/ggi.13044.
- 7- Gurrera RJ, Mortillaro G, Velamoor V, Caroff SN. A validation study of the international consensus diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37:67-71. doi: 10.1097/JCP.0000000000000640.
- 8- Seitz DP, Gill SS. Neuroleptic malignant syndrome complicating antipsychotic treatment of delirium or agitation in medical and surgical patients: case reports and a review of the literature. *Psychosomatics.* 2009;50(1):8-15.
- 9- Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Psychiatr.* 2011;72(9):1222-1228.
- 10- Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weissborn R, Wappler F. Dantrolene—a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia.* 2004;59(4):364-373.
- 11- Guzé BH, Baxter LR. Current concepts. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med.* 1985;313(3):163-166. doi:10.1056/NEJM198507183130306.
- 12- Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):129-135. doi:10.1093/bja/85.1.129.

IGUSABDER YAZIM KURALLARI (Rev. 7)

- 1) Yılda üç sayı olarak yayımlanan İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nde (Kısaltılmış adı: IGUSABDER) sağlık bilimleri ile ilgili (**Beslenme ve Diyetetik, Çocuk Gelişimi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Ergoterapi, Gerontoloji, Hemşirelik, Odyoloji, Dil ve Konuşma Terapisi, Ortez Protez, Perfüzyon, Sağlık Yönetimi, Sosyal Hizmet, Klinik, Paraklinik, Biyolojik ve Temel Bilimler, vb.**) özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme türünde yazılar yayımlanır. Dergide yayımlanmak üzere gönderilen makaleler Türkçe veya İngilizce dilinde yazılmış olmalıdır.
- 2) Dergide yayımlanması istenen yazılar,
 - Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm. olacak şekilde
 - İki tarafa yastı A4 kâğıdı boyutunda,
 - Times New Roman yazı tipinde, 12 punto ve 1,5 satır aralıklı hazırlanmalıdır.
 - Şekil ve tablo gibi görsel öğeler, gerekli açıklamaları ile birlikte ve makalenin yazıldığı dilde metin içindeki uygun yere yerleştirilmelidir.
 - Tablo, şekil ve grafiklerin başlıkları üst kısımda bulunmalı, sola dayalı yazılmalıdır.
 - Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde açık olarak yazılmalı, parantez içerisinde kısaltmaları belirtilmeli ve özel kısaltmalar yapılmamalıdır.
 - Ana başlığın sadece ilk harfleri büyük, koyu ve ortalanmış şekilde; Alt başlıklar ise ilk harfleri büyük, koyu ve sola dayalı şekilde yazılmalıdır.
 - Paragraf başı girintisi kullanılmamalıdır.
- 3) Makale ve eklerinin dergiye gönderilme işlemi, <http://igusabder.gelisim.edu.tr> veya <https://dergipark.org.tr/tr/pub/igusabder> adreslerindeki DergiPark çevrimiçi makale gönderme sistemi kullanılarak yapılmalıdır. Öncelikle, tüm yazarlarca imzalanmış “**Etik Sorumluluk-Çıkar Çatışması Bildirimi ve Telif Hakları Devir Formu**”; etik kurul onayı gereken çalışmalarda ayrıca “**Etik Kurul Onay Belgesi**”nin de sisteme yüklenmesi gerekmektedir. Makalenin kabul edilmemesi durumunda ilgili formlar geçersiz olacaktır.
- 4) TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark kuralları gereğince her yazarın bir ORCID ID bilgisi olmalı ve bunu dergi profiline eklemelidir. Makalenizi yüklerken ORCID ID kimlik bilginizi sisteme girmeniz gerekmektedir. <https://orcid.org/signin> web sitesi aracılığıyla ücretsiz olarak ORCID ID kimlik numarası edinmek mümkündür.
- 5) Yazar/Yazarlar yayımlamak istedikleri makale ile ilgili olarak gerekli olan **Etik Kurul Onayı** aldıkları kurumu, tarih ve onay numarasını Gereç ve Yöntem bölümü ile tartışma bölümünün sonunda belirtmelidirler. Çıkar çatışması, teşekkür, destekleyen kuruluşlar gibi açıklamalar ve olgu sunumlarında katılımcılara “**Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur/Onay Formu**”nun imzalatıldığı beyanı tartışma bölümünün sonunda yer almalıdır. Bu bilgiler metin dilinde yazılmalıdır.

6) Tüm makaleler için Türkçe ve İngilizce Özler;

- 400 kelimeyi geçmeyecek şekilde ve en az 3 anahtar sözcük ile yazılmalıdır.
- Anahtar sözcüklerin yazımı; sadece ilk anahtar sözcüğün ilk harfi büyük diğer anahtar sözcükler küçük harfli aralarına virgül konularak yazılmalıdır.
- İngilizce ve Türkçe anahtar sözcükler, Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak seçilmelidir. (<http://www.bilimterimleri.com/>) adresinden ulaşılabilir.
- Türkiye Bilim Terimleri veritabanına erişimi olmayan yazarlar için gerekli değişiklikler Editörlük tarafından yazarlara önerilmektedir.

7) MAKALE TÜRLERİ

7.1. Özgün Araştırma Makalesi: Yeterli bilimsel inceleme, gözlem ve deneylere dayanarak bir sonuca ulaşan özgün çalışmalardır.

- Makaleler,
- Türkçe başlık, Türkçe Öz ve Anahtar sözcükler, İngilizce başlık, İngilizce Öz (Abstract) ve Anahtar sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç ile Kaynaklar bölümlerinden oluşmalı ve toplam (metin, tablo, şekil vb. dâhil) istisnai durumlar dışında 12 sayfayı geçmemelidir.
- Kaynak için sayı kısıtlaması yoktur.

Öz; Amaç, Yöntem, Bulgular, Sonuç başlıklarını kapsayacak şekilde ve aşağıda belirtilen örnek doğrultusunda yazılmalıdır.

Örnek:

Öz

Amaç: Araştırma, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu öğrencilerinin iletişim becerileri düzeylerini ve ilişkili değişkenleri belirlemek amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

Yöntem: Araştırmanın evrenini, İstanbul'da bulunan bir özel üniversitenin Sağlık Bilimleri Yüksekokulu'nda öğrenim gören 1116 öğrenci oluşturmuştur. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeksizin çalışmaya katılmayı kabul eden 615 öğrenci çalışma kapsamına alınmıştır. Verilerin toplanmasında, Bilgi Formu ve İletişim Becerileri Ölçeği kullanılmıştır. Veriler SPSS programı ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırma bulgularına göre; iletişim becerileri ölçeği puan ortalaması 156.1 ± 13.5 bulunmuştur. Öğrencilerin sosyodemografik özellikleri ile iletişim becerileri ölçeği ve alt boyutlarının puan ortalamaları ilişkisi değerlendirildiğinde; kadınlarda, odyoloji bölümünde okuyanlarda ve iletişim ile ilgili teorik eğitim alanlarda davranışsal alt boyutu puan ortalaması daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Baba eğitim düzeyi okuyazar olan öğrencilerin iletişim becerileri ölçeği puan ortalaması daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Araştırma sonucunda iletişim becerileri puan ortalaması orta düzeyde olduğu saptanmış olup, iletişim becerilerinin daha da geliştirilebilmesi için Sağlık

Bilimleri Yüksekokulunun tüm bölümlerinde iletişim becerileri ile ilgili derslere daha fazla yer verilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

7.2. Olgu Sunumu: Uygulama, klinik veya laboratuvar alanlarında ender olarak rastlanan olguların sunulduğu makalelerdir. Bu yazılar Giriş, Olgunun Tanımı, Tartışma ve Sonuç ile Kaynaklar bölümlerinden oluşmalı ve 6 sayfayı geçmemelidir. Tartışma bölümünün sonunda “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur/Onay Formu”nun imzalatıldığı beyan edilmelidir.

7.3. Derleme: Güncel ve önemli bir konuyu, yazarın kendi görüş ve araştırmalarından elde ettiği bulgularla değerlendirdiği özgün yazılardır. Bu yazılar Giriş, Sonuç ve Öneriler ile Kaynaklar bölümlerinden oluşmalı ve 12 sayfayı geçmemelidir.

8) Yazarın/Yazarların e-posta adresleri, kurum bilgileri, ORCID ID bilgisi, ana metin dosyası ilk sayfasında dipnot olarak bulunmalı ve çevrimiçi başvuru sırasında sistemdeki ilgili yerlere eklenmelidir. Bilgilerin dili, makalenin diliyle aynı olmalıdır. Bu bilgilerin yazım stili için örnek aşağıdadır:

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: & Kabul / Accepted:

* Öğr. Gör., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu,
Patoloji Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye,

E-posta: **ORCID ID** <https://orcid.org/.....>

** Prof. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kırıkkale,
Türkiye, E-posta:..... **ORCID ID** <https://orcid.org/.....>

9) Makale ile ilgili gerek görülen açıklayıcı bilgiler (tez, proje, vs.) makale başlığında dipnot olarak belirtilmelidir.

10) Metin içinde atıf yapıldığı yerde üst simge olarak numaralandırılmalıdır. (Örneğin:..... bulunmuştur¹ .)

Kaynaklar **Journal of American Medical Association** (JAMA Citation Style)

kullanılarak yazılmalıdır. Aşağıdaki linklerden bu bilgiye ulaşılabilir.

http://guides.med.ucf.edu/ld.php?content_id=5191991

<https://med.fsu.edu/userFiles/file/AmericanMedicalAssociationStyleJAMA.pdf>

KAYNAK YAZIMI

11.1. KİTAPLAR

11.1.1. Tek yazarlı	<p>Yazar(lar)ın soyadı Yazar(lar)ın adının baş harfleri. Kitap adı. Baskı sayısı. Yayımlandığı yer: Yayınevi; yıl.</p> <p>Duyan V. <i>Sosyal Hizmet: Temelleri, Yaklaşımları, Müdahale Yöntemleri</i>. Ankara: Nar Yayınevi; 2010.</p> <p>Bickley LS. <i>Bate's Guide to Physical Examination and History Taking</i>. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.</p>
11.1.2. Birden çok yazarlı (Altı veya daha az yazar varsa yazarların tümü, altıdan fazla yazar var ise 3 yazar yazılarak diğerleri "et al" ve "ve ark." olarak yazılmalıdır)	<p>Yazar(lar)ın soyadı Yazar(lar)ın adının baş harfleri. Kitap adı. Baskı sayısı. Yayımlandığı yer: Yayınevi; yıl.</p> <p>Tayfur M, Barış O, Nazan Baştaş N. <i>Diyetisyenlik Eğitimi ve Meslek Etiği</i>. 2. baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2014.</p> <p>Shils M, Shike M, Olson J, Ross AC. <i>Modern Nutrition in Health and Disease</i>. 9th ed. Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins, 1998.</p>
11.1.3. Editörlü kitap	<p>Yazar(lar)ın soyadı Yazar(lar)ın adının baş harfleri, ed(s). Kitap adı. Baskı sayısı. Yayımlandığı yer: Yayınevi; yıl.</p> <p>Norman IJ, ed. <i>Mental Health Care for Elderly People</i>. New York: Churchill Livingston; 1996.</p>
11.1.4. Kitap bölümü / Kitaptan bir makale	<p>Makalenin yazar(lar)ının soyadı yazar(lar)ın adının baş harfleri, Makalenin başlığı. In: Editör/Editörlerin adı, ed(s). Kitap adı. Baskı sayısı. Yayımlandığı yer: Yayınevi; yıl: Bölüm ya da sayfa numarası.</p> <p>Cohen M. Chronic and Acute. In: Sapphire P, ed. <i>The Disenfranchised</i>. Amityville, New York: Baywood Publishing; 2013: Chapter 12.</p> <p>Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. <i>Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management</i>. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:465-78.</p>

11.2. DERGİLER

Yazar(lar)ın soyadı Yazar(lar)ın adının baş harfleri. Makalenin başlığı. Dergi Adı. Yıl;cilt(sayı):sayfa numaraları.

Sevinç S, Yavaş Çelik M. Akriba evliliklerinin çocuk sağlığına etkisi ve hemşirelik yaklaşımı. Sağlık ve Toplum. 2016;2:23-28.

Nabavi SM, Habtemariam S, Daglia M, Braidy N, Loizzo MR, Tundis R, et al. Neuroprotective effects of ginkgolide B against ischemic stroke: a review of current literature. Curr Top Med Chem. 2015;15(21):2222-2232.

11.3. ELEKTRONİK KAYNAKLAR

11.3.1.DOI numaralı Online Dergi Makaleleri	<p>Yazar(lar)ın soyadı Yazar(lar)ın adının baş harfleri. Makalenin başlığı. Dergi adı. Yıl;cilt(sayı):sayfa numarası. doi:11.1111.</p> <p>Üstün G, Aluş Tokat M. Gestasyonel diyabet emzirme sonuçları için ne kadar önemli? <i>Perinatoloji Dergisi</i>. 2011;19(3):123-129. doi: 10.2399/prn.11.0193005.</p> <p>Rosenbaum M, Leibel RL. Models of energy homeostasis in response to maintenance of reduced body weight. <i>Obesity</i>. 2016;24(8):1620-1629. doi: 10.1002/oby.21559.</p>
11.3.2. DOI numarası olmayan Online Dergi Makaleleri	<p>Yazar(lar)ın soyadı Yazar(lar)ın adının baş harfleri. Makalenin başlığı. Dergi adı. Yıl;cilt(sayı):sayfa numarası. URL. Yayınlanma tarihi. Güncellenme tarihi. Erişim tarihi.</p> <p>Thomas JL. Helpful or harmful? Potential effects of exercise on select inflammatory conditions. <i>Phys Sportsmed</i>. 2013;41(4):93-100. https://physsportsmed.org/psm.2013.11.2040. Erişim tarihi 22 Kasım 2013.</p>

<p>11.3.3. (eBOOK) Kitap bölümü / eBOOK içinden bir makale</p>	<p>Bölümün ya da makalenin yazar(lar)ının soyadı yazar(lar)ın adının baş harfleri. Makalenin başlığı. In: Editörün adı, ed(s). Kitap adı. Baskı sayısı. Yayımlandığı yer: Yayınevi; yıl. URL. Erişim Tarihi: Bölüm ya da sayfa numarası.</p> <p>Fields HL, Martin JB. Pain: pathophysiology and management. In: Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Kasper DL, Loscalzo J, Jameson JL, eds. <i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i>. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. http://www.accessmedicine.com.ezproxy.med.ucf.edu/resourceTOC.aspx?resourceID=4. Erişim tarihi 22 Kasım 2013: 71-73.</p>
<p>10.3.4. İnternet sayfası</p>	<p>Yazar(lar) veya sorumlu birim. Alıntı yapılan madde başlığı. Web sitesinin adı. URL. Yayınlanma tarihi. Güncellenme tarihi. Erişim tarihi.</p> <p>World Health Organization. Philippines: Assistance and response after Typhoon Haiyan. World Health Organization. http://www.who.int/features/2013/philippinestypphoonhaiyan/en/index.html. Yayınlanma tarihi Kasım 2013. Erişim tarihi 22 Kasım 2013.</p>

11.4. DİĞER KAYNAKLAR

<p>11.4.1. Tez</p>	<p>Yazar(lar)ın soyadı Yazar(lar)ın adının baş harfleri. Tez adı. [tezin türü]. Tezin yapıldığı yerin adı, Tezin yapıldığı ülkenin adı: Tezin yapıldığı bölümün adı, Tezin yapıldığı Enstitünün adı; yıl.</p> <p>Undeman C. Fully Automatic Segmentation of MRI Brain Images [master's thesis]. Stockholm, Sweden: NADA, Royal Institute of Technology;2001.</p>
<p>11.4.2. Konferans bildirileri</p>	<p>Yazar(lar)ın soyadı Yazar(lar)ın adının baş harfleri. Bildirinin adı. In: Konferansın adı; Gün ay, yıl; Konferansın yapıldığı yerin adı, Ülkenin adı.</p> <p>Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; Sep 6-10, 1992; Geneva, Switzerland. Abstract 209.</p>

11.4.3. Gazete yayını	Yazar(lar)ın soyadı Yazar(lar)ın adının baş harfleri. Yayının adı. Gazetenin adı. Gün ay, yıl. Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. <i>The Washington Post</i> . Jun 21, 2006:A3.
------------------------------	---

- 12)** Bakteri, virüs, parazit ve mantar tür isimleri ve anatomik terimler gibi Latince ifadeler orijinal şekliyle ve italik karakterle yazılmalıdır.
- 13)** Editörlük, dergiye gönderilen yazılar üzerinde gerekli görülen kısaltma ve düzeltmeleri yapabileceği gibi önerilerini yazar/yazarlara iletebilir. Yazar / Yazarlar, düzeltilmek üzere yollanan yazıları çevrimiçi sistemde belirtilen sürede gerekli düzeltmeleri yaparak editörlüğe iade etmelidirler. Editörlük tarafından ön incelemesi yapılan ve değerlendirmeye alınması uygun görülen makaleler, ilgili bilim dalından en az iki hakeme gönderilir. Gelen raporlar ve danışma kurulundaki ilgili uzmanların değerlendirmesi sonucunda makalenin yayımlanıp yayımlanmamasına karar verilir.
- 14)** Yayımlanan makalelerden dolayı doğabilecek her türlü sorumluluk yazara/yazarlara aittir.
- 15)** Makalenin sisteme yüklenmesinden sonra makale ile ilgili intihal tarama programı (iThenticate, TURNITIN, URKUND) raporunun, dergimizin web sayfasında yer alan "Makale Gönder" modülündeki ilgili kısma yüklenmesi zorunludur. Benzerlik raporlarında kaynakça ve öz dışında hariç tutma (exclusion) işlemi yapılmamalıdır.
- 16)** Yazara/yazarlara telif ücreti ödenmez.
- 17)** Yazara/yazarlara basılı dergi ücretsiz olarak gönderilir.
- 18)** Dergiye yazı gönderimi yapan tüm kişiler bu kuralları kabul etmiş sayılır.

IGUSABDER WRITING RULES (Rev.7)

- 1) **Istanbul Gelisim University Journal of Health Sciences** (*abbreviated title: IGUSABDER*) published three times a year, includes articles on specific research, case report and review related to Health Sciences (**Nutrition and Dietetics, Child Development, Physical Therapy and Rehabilitation, Ergotherapy, Gerontology, Nursing, Audiology, Speech and Language Therapy, Orthotics-Prosthetics, Perfusion, Healthcare Management, Social Service, Clinical, Paraclinical, Biological and Basic Sciences.**) The articles submitted to be published should be written in Turkish or English.
- 2) The articles submitted for publication should be prepared in the format of
 - Times New Roman style, font size 12, A4 paper size, 1.5 line spacing and 2.5 cm margins of all edges.
 - Visual items like figures and tables should be written in the language the article is written and they should be placed appropriately in the text with the necessary explanations.
 - The titles of the tables, figures and graphics should be on the top and left aligned.
 - The abbreviations used in the article should be stated clearly where it is used for the first time and their abbreviations should be indicated between parantheses and specific abbreviations should not be used.
 - The first letters of the main titles should be capital, bold and center aligned.
 - The first letters of the sub titles should be capital, bold and left aligned.
 - Paragraph indentation should not be used.
- 3) The submission process of the article and its appendices should be carried out through DergiPark online article submission system at the address of <http://igusabder.gelisim.edu.tr> or <https://dergipark.org.tr/en/pub/igusabder>. During the submission, the authors should upload the figures of the manuscript to the online manuscript submission system. First of all, if the manuscript is accepted for publication, the copyright transfer agreement form signed by all the authors should be sent to the editorial office. **“Ethical Statement and Copyright Transfer Form”** should be signed by all authors and should be loaded to the system. Studies that requiring ethics committee approval, the **“Ethics Committee Approval Document”** should also be uploaded to the system. If the article is not accepted, the related forms will be invalid. In case the article is not accepted, related form will be invalid.
- 4) According to TUBITAK ULAKBIM DergiPark rules are required, each author should have an ORCID ID information and should add it to the journal profile. Authors need to enter their ORCID ID identity into the system while uploading their article. It is possible to obtain the ORCID ID number free of charge through the <https://orcid.org/signin> website.
- 5) Authors should indicate the institution, date and approval number they have received in the **Ethics Committee Approval** required for the article they wish to publish, at the end of the Discussion section of the Materials and Methods

section. Statement of “**Informed Volunteer Consent/Approval Form**” to participants should be included at the end of the discussion section in statements such as conflicts of interest, thanks, supporting organizations and case reports. This information should be written in text language.

6) For all articles, Turkish and English abstracts

- Should be no more than 400 words and they should be written with at least 3 keywords.
- Only the first letter of the first key word should be capital, the other key words should be written with small letters with comas between them.
- Key words in English and Turkish should be selected in accordance with the Turkish Scientific Terms. Accessed from (<http://www.bilinterimleri.com/>).
- The necessary changes recommended for authors who do not have access to the Turkish Scientific Database are made by the Editorial Office.

7) **ARTICLE TYPES**

7.1. Original Research Articles: Original (full-length) Articles are original and proper scientific papers based on sufficient scientific research, observations and experiments. Articles should consist of title, abstract and keywords in Turkish and title, abstract and keywords in English as well as Introduction, Material & Methods, Results, Discussion, Conclusion and References parts. Also it should not exceed 12 pages except in exceptional circumstances (including text, tables and illustrations). There is no limit for the number of references.

The abstract should include the aim, method, results and the conclusion and it should be written accordingly with the example given below.

Example:

Abstract

Aim: The research has been made descriptively in order to determine the levels of the communication skills and the related variables.

Method: The universe of the research consists of 1116 students at the School of Health Sciences of a private university. In the research the universe has not been selected and the universe consists of 615 students that has accepted to join the research. The information form and communication skills scale has been used to collect the data. The data has been evaluated with the SPSS programme.

Results: According to the research findings, the communication skills scale score average is 156.1 ± 13.5 . When the relationship between the sociodemographic characteristics and the communication skills scale and the sub dimensions score average is analyzed, in women behavioral sub dimension score average is higher at students that have taken a theoretical education about communication ($p < 0.05$). The communication skills scale of the students' whose father's education levels are literate is higher ($p < 0.05$)

Conclusion: As a result of the research it has been determined that the communication skills score average is at medium level and it can be suggested

that more lessons about communication skills should be given at all departments of the School of Health Sciences.

7.2. Case Report: These are the articles that describe rare significant findings encountered in the application, clinic and laboratory of related fields. The reports should include the sections of Introduction, Case History, Conclusion and References and they should not exceed 6 pages. It should be declared that the “Informed Volunteer Consent / Approval Form” was signed at the end of the discussion section.

7.3. Review: These are original articles that the author reviews a current and significant subject through the results that the author obtains from his/her own point of view and research. The reviews should include the sections of Introduction, Conclusion and Suggestions and References and they should not exceed 12 pages.

- 8) Author/Authors' e-mail addresses, institutional information, ORCID ID information, main text file must be included as footnotes on the first page and added to relevant places in the system during online application. The language of the information must be the same as the language of the article. Here is an example of how the format of this information is:

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: & Kabul / Accepted:

* Lecturer, Istanbul Gelisim University, Vocational School of Health Sciences, Pathology Laboratory Techniques Program, Istanbul, Turkey, E-mail:
ORCID ID <https://orcid.org/.....>

** Prof. Dr., Kırıkkale University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Kırıkkale, Turkey, E-mail: **ORCID ID** <https://orcid.org/.....>

- 9) The necessary descriptive information about article (thesis, project, financial supports etc.) should be explained as footnote in article title.
- 10) If cited in the text, it should be numbered as superscript. Also, References should be listed with numerical order as they appear in the text and the reference number should be indicated inside the parentheses at the cited text place. (For instance..... has been found¹.)

References should be written by using **Journal of American Medical Association** (JAMA Citation Style). This information can be accessed from the links below. (http://guides.med.ucf.edu/ld.php?content_id=5191991)
(<https://med.fsu.edu/userFiles/file/AmericanMedicalAssociationStyleJAMA.pdf>)

REFERENCES

11.1. BOOKS

11.1.1. One Author	<p>Author last name Author's first initials. Title of Book. Edition number. Place of publication: Publisher; year.</p> <p>Duyan V. <i>Sosyal Hizmet: Temelleri, Yaklaşımları, Müdahale Yöntemleri</i>. Ankara: Nar Yayınevi; 2010.</p> <p>Bickley LS. <i>Bate's Guide to Physical Examination and History Taking</i>. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.</p>
11.1.2. More than one author (List all authors if six or less, otherwise list three followed by "et al" or "ve ark")	<p>Author(s) last name Author(s)' first initials separated by commas. Title of Book. Place of publication: Publisher; year.</p> <p>Tayfur M, Barış O, Nazan Baştaş N. <i>Diyetisyenlik Eğitimi ve Meslek Etiği</i>. 2. baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2014.</p> <p>Shils M, Shike M, Olson J, Ross AC. <i>Modern Nutrition in Health and Disease</i>. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.</p>
11.1.3. Edited book	<p>Author(s) last name Author(s)' first initials, ed(s). Title of Book. Edition number. Place of publication: Publisher; year.</p> <p>Norman IJ, ed. <i>Mental Health Care for Elderly People</i>. New York: Churchill Livingstone; 1996.</p>
11.1.4. Chapter or article from a book	<p>Author(s) last name Author(s)' first initials of article. Title of article. In: Editor's name, ed(s). Title of Book. Edition number. Place of publication: Publisher; Year.</p> <p>Cohen M. Chronic and Acute. In: Sapphire P, ed. <i>The Disenfranchised</i>. Amityville, New York: Baywood Publishing; 2013.</p> <p>Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. <i>Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management</i>. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.</p>

11.2. JOURNALS

<p>Author(s) last name Author(s)'s first initials. Article title. Journal Title. Year;volume(issue):Inclusive page numbers.</p> <p>Sevinç S, Yavaş Çelik M. Akriba evliliklerinin çocuk sağlığına etkisi ve hemşirelik yaklaşımı. <i>Sağlık ve Toplum</i>. 2016;2:23-28.</p> <p>Hamilton GS, Naughton MT. Impact of obstructive sleep apnoea on diabetes and cardiovascular disease. <i>Med J Aust</i>. 2013;199:27-30.</p>
--

11.3. ELECTRONIC SOURCES

<p>11.3.1. Electronic articles from online journals with DOI available</p>	<p>Author(s) last name Author(s)'s first initials. Title of article. Name of Journal. Year;volume(issue):pages. doi:11.1111.</p> <p>Üstün G, Aluş Tokat M. Gestasyonel diyabet emzirme sonuçları için ne kadar önemli? <i>Perinatoloji Dergisi</i>. 2011;19(3):123-129. doi: 10.2399/prn.11.0193005.</p> <p>Rosenbaum M, Leibel RL. Models of energy homeostasis in response to maintenance of reduced body weight. <i>Obesity</i>. 2016;24(8):1620-1629. doi: 10.1002/oby.21559.</p>
<p>11.3.2. Electronic articles from online journals without DOI available</p>	<p>Author(s). Title of article. Name of Journal. Year;vol(issue):pages. URL. Published date. Updated date. Accessed date.</p> <p>Thomas JL. Helpful or harmful? Potential effects of exercise on select inflammatory conditions. <i>Phys Sportsmed</i>. 2013;41(4):93-100. https://physsportsmed.org/psm.2013.11.2040. Accessed November 22, 2013.</p>
<p>11.3.3. (eBOOK) Book chapter/ article from eBOOK</p>	<p>Author(s) last name Author(s)'s first initials of chapter/article. Title of article. In: Editor's name, ed(s). Title of Book. Edition number. Place of publication: Publisher; year. URL. Accessed date: Chapter or page number or section number.</p> <p>Fields HL, Martin JB. Pain: pathophysiology and management. In: Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Kasper DL, Loscalzo J, Jameson JL, eds. <i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i>. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.</p>

	http://www.accessmedicine.com.ezproxy.med.ucf.edu/resourceTOC.aspx?resourceID=4 . Accessed November 22, 2013:71-73.
11.3.4. Web pages	<p>Author(s) or responsible body. Title of item cited. Name of website. URL. Published date. Updated date. Accessed date.</p> <p>World Health Organization. Philippines: Assistance and response after Typhoon Haiyan. World Health Organization. http://www.who.int/features/2013/philippinestyphoonhaiyan/en/index.html. Published November 2013. Accessed November 22, 2013.</p>

11.4. OTHER SOURCES

11.4.1. Thesis	<p>Author last name Author's first initials. Title of Thesis. [type of thesis]. Name of the place where the thesis was made, Name of the country: Name of the department, Name of the Institute; year.</p> <p>Undeman C. Fully Automatic Segmentation of MRI Brain Images [master's thesis]. Stockholm, Sweden: NADA, Royal Institute of Technology;2001.</p>
11.4.2. Conference paper	<p>Author(s) last name Author(s)' first initials. Title of conference paper. In: Title of conference; Day month, year; Name of the place where the conference was made, Name of the country.</p> <p>Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; Sep 6-10, 1992; Geneva, Switzerland. Abstract 209.</p>
11.4.3. Newspaper article	<p>Author(s) last name Author(s)' first initials. Title of newspaper article. Name of the newspaper. Day month, year.</p> <p>Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. <i>The Washington Post</i>. Jun 21, 2006:A3.</p>

- 12)** The Latin expression such as species names of bacterium, virus, parasite and fungus and anatomical terms must be written in italic character keeping their original forms.
- 13)** The editorial board has the right to perform necessary revision and reduction in the article submitted for publication and to express recommendations to the authors. The articles sent to authors for correction should be sent back to the editorial office within the time specified. Articles which are pre-estimated and deemed suitable for evaluation are sent to at least two referees specialized in the related field and the article can be published after the reports and evaluations come from experts on consultative committee are evaluated and approved.
- 14)** All responsibilities from published articles merely belong to the authors.
- 15)** Once the article has been uploaded to the system, it is mandatory that the plagiarism checker (iThenticate, TURNITIN, URKUND) for the article be uploaded to the relevant section of the "Submit Article" module on the web page of our journal. Except for bibliography and abstract, "exclusion" should not be applied in the similarity report.
- 16)** There is no copyright fee for the authors.
- 17)** Published journal is sent to the authors for free.
- 18)** All persons submitting articles to the journal are deemed to have accepted these rules.