

e-ISSN: 2717-7505

# JOMPAC



Journal of Medicine and Palliative Care

VOLUM: 1

ISSUE: 3

YEAR: 2020

## EDITOR-IN-CHIEF / BAŞ EDİTÖR

**Alpaslan TANOĐLU**

Department of Gastroenterology, Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital,  
University of Health Sciences, İstanbul, TURKEY

## ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF/ YARDIMCI BAŞ EDİTÖR

**Aydın ÇİFCİ**

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

## ASSOCIATE EDITOR / YARDIMCI EDİTÖR

**Yasemin ASLAN**

Department of Health Management, Faculty of Health Sciences, İstanbul Aydın University, İstanbul, TURKEY

## ENGLISH LANGUAGE EDITOR / İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

**Aybüke YÜREKLİ**

School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

## STATISTICS EDITOR / İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

**Mehmet Emin DEMİR**

Department of Nephrology, GaziosmanpaŐa Hospital, Yeni Yuzyıl University, İstanbul, TURKEY

## EDITORIAL BOARD / EDİTÖR KURULU

**Harun AKAR**

Department of Internal Medicine, Tepecik Training and Research  
Hospital, İzmir, TURKEY

**Michele CASSANO**

Department of Ear Nose Throat, Foggia,  
ITALY

**Can CEDIDI**

Department of Aesthetic, Plastic and Reconstructive Surgery,  
Bremen, GERMANY

**Bahadır CELEP**

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery,  
Viyana, AUSTRIA

**Roger CHEN**

Department of Endocrinology and Metabolism, Sydney,  
AUSTRALIA

**Ela CÖMERT**

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale  
University, Kırıkkale, TURKEY

**Abdullah ÇAĐLAR**

Department of Food Engineering, School of Engineering, Afyon  
Kocatepe University, Afyon, TURKEY

**Mustafa ÇAPRAZ**

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Amasya  
University, Amasya, TURKEY

**TuĐba DAL**

Department of Clinical Microbiology, School of Medicine, Yıldırım  
Beyazıt University, Ankara, TURKEY

**Demetrios DEMETRIADES**

Department of General Surgery and Trauma and Critical Care  
Surgery, Los Angeles, USA

**Mehmet Emin DEMİR**

Department of Nephrology, GaziosmanpaŐa Hospital, Yeni Yuzyıl  
University, İstanbul, TURKEY

**Burcu DUYUR ÇAKIT**

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara  
Training and Research Hoospital, Ankara, TURKEY

**OĐuz EROĐLU**

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kırıkkale  
University, Kırıkkale, TURKEY

**Süleyman GÖKMEN**

Department of Food Engineering, School of Engineering,  
KaramanoĐlu Memehmetbey University, Karaman, TURKEY

**Nihal HATİPOĐLU**

Department of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Erciyes  
University, Kayseri, TURKEY

**Zaim JATIC**

Department of Family Medicine, Sarajevo,  
BOSNIA-HERZEGOVINA

**Mehmet KABALCI**

Department of Cardiovascular Surgery, School of Medicine,  
Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Mahmut KALEM**

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine,  
Ankara University, Ankara, TURKEY

**Ebru OLGUN**

Department of Periodontology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Faruk PEHLİVANLI**

Department of General Surgery, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Ünsal SAVCI**

Department of Clinical Microbiology, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum, TURKEY

**Mehmet ŞAHİN**

Department of Rheumatology, School of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, TURKEY

**Ziya ŞENCAN**

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Alpaslan TUZCU**

Department of Endocrinology, School of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TURKEY

**Kadri YILDIZ**

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Kafkas University, Kars, TURKEY

**PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU**

**Behlül Bülent ALTUNKESER**

Department of Cardiology, School of Medicine, Selçuk University, Konya, TURKEY

**Fevzi ALTUNTAŞ**

Department of Hematology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Training and Research Hospital, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, TURKEY

**Nuray BAYAR MULUK**

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Salih CESUR**

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY

**Kenan ÇADIRCI**

Department of Internal Medicine, Erzurum Region Training and Research Hospital, Erzurum, TURKEY

**Aylin ÇAPRAZ**

Department of Chest Diseases, School of Medicine, Amasya University, Amasya, TURKEY

**Ayşe ÇARLIOĞLU**

Department of Endocrinology, Lokman Hekim University Akay Hospital, Ankara, TURKEY

**Murat DOĞAN**

Department of Internal Medicine, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum, TURKEY

**Harun DÜĞEROĞLU**

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ordu University, Ordu, TURKEY

**Yeşim GÜZEY ARAS**

Department of Neurology, School of Medicine, Sakarya University, Sakarya, TURKEY

**Meltem HENDEK**

Department of Periodontology, School of Dentistry, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Mustafa KAPLAN**

Department of Gastroenterology, Memorial Kayseri Hospital, Kayseri, TURKEY

**İrfan KARAHAN**

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Hakan KAYA**

Department of Medical Oncology, Hematology, Spokane, USA

**Ömer KURTİPEK**

Department of Anesthesiology and Reanimation, School of Medicine, Gazi University, Ankara, TURKEY

**Ranko MLADINA**

Department of Ear Nose Throat, Zagreb, CROATIA

**Kevser TÖRE ONBAŞI**

Department of Endocrinology, School of Medicine, Kütahta Dumlupınar University, Kütahta, TURKEY

**Neven SKITARELIC**

Department of Ear Nose Throat, Zadar, CROATIA

**Gülnur TARHAN**

Department of Microbiology, School of Medicine, Adıyaman University, Adıyaman, TURKEY

**Vedat TOPSAKAL**

Department of Ear Nose Throat, Antwerp, BELGIUM

**Engin TUTKUN**

Department of Public Health, School of Medicine, Bozok University, Yozgat, TURKEY

**Özge VERGİLİ**

Department of Physiotherapy, School of Health Sciences, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**Emre VURAL**

Department of Ear Nose Throat, Arkansas, USA

**İlkin YERAL**

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Akdeniz University, Antalya, TURKEY

**Mehmet ZENGİN**

Department of Pathology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

**FRANCHISE OWNER / İMTİYAZ SAHİBİ**

**MediHealth Academy Publishing**  
([www.medihealthacademy.com](http://www.medihealthacademy.com))

**DESIGN / TASARIM**

**Fatih Şamil ULUDAĞ**  
([fsuludag@gmail.com](mailto:fsuludag@gmail.com))

**CORRESPONDENCE ADDRESS / YAZIŞMA ADRESİ**

**MediHealth Academy Publishing**  
Emniyet Mah., Yukarı Sk., 6/1, Yenimahalle, Ankara, Türkiye  
E-mail / E-posta: [info@medihealth.com.tr](mailto:info@medihealth.com.tr)  
Phone / Tel: +90 312 349 77 77

**ARTICLE SUBMISSION ADDRESS / MAKALE GÖNDERME ADRESİ**

<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new>

## EDITORIAL

Our dear readers,

We are happy and excited to have published the 3rd issue of our journal “Journal of Medicine and Palliative Care”, which started its publication life as of March 2020, during this period when continue to fight the Covid-19 outbreak. Our journal aims to convey to you comprehensive and up to date studies on every field of health sciences. We are making a great effort as a team to increase the scientific quality of our journal day by day. In this issue of our journal, there are four research articles and two review articles, each unique in their own field, which we think will attract your attention. One of the research article is about *Teucrium polium L.* plant which grown in Turkey describing the impact of HepG2 cell line, in another study about that predicting the severity of the disease in ulcerative colitis remains non-invasive markers on the evaluation of hematologic parameters. The other two articles are related to genetic research, whose importance is increasing day by day in our country. One of the review article deals with the relationship between psychotropic drugs and hyponatremia, while the other review deals with the role of nursing in palliative care. On this occasion, we would like to express our gratitude to all our readers and colleagues who have contributed to the development process of our journal and wish them well-being.

Sincerely yours,

**Assist. Prof. Yasemin ASLAN**  
**Associate Editor**

## EDİTÖRDEN

Değerli okuyucularımız,

Mart 2020 itibariyle yayın hayatına başlamış olan dergimiz “Journal of Medicine and Palliative Care”in, Covid-19 salgınına karşı mücadelemizin devam ettiği bu dönemde üçüncü sayısını çıkarmış olmanın mutluluğunu ve heyecanını yaşıyoruz. Dergimiz sağlık bilimlerinin her alanıyla ilgili geniş kapsamlı ve güncel çalışmaları sizlere ulaştırmayı hedeflemektedir. Dergimizin bilimsel kalitesini her geçen gün daha da yükseltmek amacıyla ekip olarak büyük bir çaba içerisindeyiz. Dergimizin bu sayısında ilginizi çekeceğini düşündüğümüz her biri kendi alanında özgün dört araştırma makalesi ve iki derleme çalışma bulunmaktadır. Araştırma makalelerinden biri Türkiye’de yetişen *Teucrium polium L.* bitkisinin HepG2 hücre hattı üzerindeki etkisini anlatırken, diğer bir çalışmada ülseratif kolitte hastalığın şiddetini öngörmeye non-invaziv belirteçler olarak hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi üzerinde durmaktadır. Diğer iki çalışma ülkemizde önemi her geçen gün artan genetik araştırmalarla ilgilidir. Derleme çalışmalardan biri psikotropik ilaçlar ve hiponatremi ilişkisini ele alırken, diğer çalışma palyatif bakımda hemşireliğin rolüyle ilgilidir. Bu vesileyle dergimizin gelişim sürecine emek veren bütün okuyucularımıza ve meslektaşlarımıza teşekkürlerimizi sunar, esenlikler dileriz.

Saygılarımla,

**Dr.Öğr. Üyesi Yasemin ASLAN**  
**Yardımcı Editör**

**Original Article / Özgün Makale**

**Türkiye’de yetişen *Teucrium polium* L. bitkisinin HepG2 hücre hattı üzerindeki etkisi..... 49**  
*Effect of *Teucrium polium* L. plant on HepG2 cell line grown in Turkey*

**Ülseratif kolitte hastalığın şiddetini öngörmeye non-invaziv belirteçler olarak hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi..... 53**  
*Evaluation of hematological parameters as non-invasive markers in predicting the severity of the disease in ulcerative colitis*

**Otoimmün tiroid hastalıklarında CTLA-4 geninin *in silico* analizinin değerlendirilmesi ..... 58**  
*Evaluation of the *in silico* analysis of CTLA-4 gene in autoimmune thyroid diseases*

**Determination of malnutrition status in palliative care patients ..... 64**  
*Palyatif bakım hastalarında yetersiz beslenme durumunun belirlenmesi*

---

**Review / Derleme**

**Psikotropik ilaçlar ve hiponatremi ilişkisi: bir derleme..... 71**  
*The relationship between psychotropic drugs and hyponatremia: a review*

**Palyatif bakıma bakış ve hemşireliğin rolü ..... 76**  
*View to palliative care and the role of nursing*

# Türkiye’de yetişen *Teucrium polium L.* bitkisinin HepG2 hücre hattı üzerindeki etkisi

## Effect of *Teucrium polium L.* plant on HepG2 cell line grown in Turkey

 Duygu Kırkık<sup>1</sup>,  Nur Pınar Sancak<sup>2</sup>,  Jalal MM Alragabi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Yenikent Aile Sağlık Merkezi, Aile Hekimliği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Kırkık D, Sancak NP, Alragabi JMM. Türkiye’de yetişen *Teucrium polium L.* bitkisinin HepG2 hücre hattı üzerindeki etkisi. J Med Palliat Care 2020; 1(3): 49-52.

### ÖZ

**Giriş:** Bazı bitkiler yüzyıllardır tıbbi amaç için kullanılmaktadır. Gastrointestinal bozukluklar, inflamasyon ve diyabet gibi bazı patolojik durumlar için İranlılar ve Türkiye’nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi tarafından kullanılan en popüler bitkilerden biri *Teucrium polium L.*’dir. Literatürde *Teucrium polium L.* bitkisinin toksisite seviyesini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amaç; Türkiye’de yetişen *Teucrium polium L.* bitkisinin HepG2 hücre hattı üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda; *Teucrium polium L.* bitkisinin toksisite seviyesini ölçmek için hücre kültürü metodu kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre; *Teucrium polium L.* bitkisi HepG2 hücre hattı üzerinde yüksek oranda toksisite göstermiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızdan elde ettiğimiz bilgilere göre; insanların bilinçsizce tükettiği ürünler doğal da olsa, insan vücudunda tahribatlara, hücre ölümlerine, DNA kırıklarına neden olabilir. *Teucrium polium L.* bitkisi insanlar tarafından kullanıma uygun değildir.

**Anahtar Kelimeler:** HepG2, *Teucrium polium L.*, toksisite, sitotoksisite, hücre hattı

### ABSTRACT

**Introduction:** Some plants have been used for medicinal purpose for centuries. One of the most popular plant is *Teucrium polium L.* that is used by Persian and Southeastern Anatolia Region of Turkey for many pathological situations such as gastrointestinal disturbance, inflammation and diabetes. There are no study showing the level of toxicity of the *Teucrium polium L.* in the literature. The aim of this study is to investigate the effect of *Teucrium polium L.* Plant on HepG2 Cell Line Plant Grown in Turkey.

**Material and Method:** To measure of the toxicity levels *Teucrium polium L.* plant, cell culture method was used.

**Results:** According to the results, *Teucrium polium L.* plant has shown high level of toxicity on the HepG2 cell line.

**Conclusion:** According to our findings, unconsciously consumed products, even if they are natural, could be destroying in human body, or causing deaths and DNA breaking. *Teucrium polium L.* plant is not suitable for human use.

**Keywords:** HepG2, *Teucrium polium L.*, toxicity, cytotoxicity, cell line

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Duygu Kırkık, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Selimiye, Tıbbiye Cd. No: 38, 34668, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

**E-mail / E-posta:** dygkirkik@gmail.com

**Received / Geliş:** 14.05.2020 **Accepted / Kabul:** 04.07.2020



## GİRİŞ

Günümüzde birçok bitki; potansiyel terapötik etkisi olan, kimyasal maddeleri içeren önemli kaynaklar olarak kabul edilmektedir. Halk dilinde peryavşan olarak bilinen *Teucrium polium* L. insanlar tarafından tıbbi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Lamiaceae familyasının *Teucrium* cinsinin 300 türünden biridir (1). *Teucrium polium* L.; 20-50 cm yüksekliğinde, sapsız, dikdörtgen ya da doğrusal yaprakları olan bir çalıdır ve hemen hemen tüm Akdeniz ülkelerinin, Güney Batı Asya, Avrupa ve Kuzey tepelerinin ve çöllerinin taşlık yerlerinde yetişmektedir ve en çok İrand'a bulunmaktadır (2,3). Fitokimyasal araştırmalar, *Teucrium polium* L.'nin içeriğinde terpenoidler, flavonoidler, iridoidler gibi çeşitli bileşikler içerdiğini vurgulamaktadır (4). *Teucrium polium* L. geleneksel İran tıbbında karın ağrısı, hazımsızlık, soğuk algınlığı ve ürogenital gibi bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (5). Özellikle *Teucrium polium* L.'nin kurutulmuş formu Güney İrand'a diyabetik hastalar tarafından, anti-diyabetik çay olarak tüketilmekte olup (6) ve Akdeniz ülkelerinde gastrointestinal bozukluklar, enflamasyon, diyabet gibi çeşitli patolojik durumlar için kullanılmaktadır (5,7). Ayrıca bir çalışmada antibakteriyel, antiülser, hipotansif, antispazmodik, anoreksik ve antipiretik ajan olduğu da gösterilmiştir (8-10). Son zamanlarda, *Teucrium polium* L.'nin etanol ve sulu ekstraktlarının sitotoksik, antikanser ve antimutagenik etkileri, çeşitli hücre dizileri üzerinde araştırılmaktadır (11-13). *Teucrium polium* L. ile yapılan çalışmalar arasında Suudi Arabistan'daki biyoçeşitliliği gösteren (14), anti-viral (15) ve antibakteriyel özelliğini anlatan (16) ve ayrıca bu bitkinin akciğer ve böbreğe etkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (17). Bir çok hastalığa şifa olduğu düşünülen *Teucrium polium* L.'nin; karaciğere etkisini gösteren herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmada amaç; Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin Gaziantep yöresinden toplanan *Teucrium polium* L.'nin HepG2 hücre hattında toksisitesinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tüm prosedürler etik kurallara ve Helsinki İlkeler Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada immortal hücre hattı kullanılmıştır ve herhangi bir etik kurul raporu gerektirmemektedir.

### Kuru Bitki Ekstraksiyonu için Kullanılan Kimyasallar

Kuru bitki kullanılan kloroform Sigma Aldrich/USA firmasından temin edilmiştir. İzopropanol, Merck/Germany firmalarından sağlanmıştır. *Teucrium polium* L. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin Gaziantep yöresinden temin edilmiştir.

### Kuru Bitkinin Ekstraksiyonu

Ekstraksiyon solüsyonu 65°C'ye kadar ısıtıldı. Kurutulmuş otlar, ısıtılan ekstraksiyon solüsyonu içerisine yerleştirildi. Daha sonra 50 ml'lik falkon tüpe aktarıldı. Falkon

tüp sıvı nitrojenle donduruldu ve içerisine havanla dövülen *Teucrium polium* L. alındı ve 15 dakika 65°C'de bekletildi. 24:1 v/v oranında kloroform eklendi ve yavaşça karıştırıldı ve ardından 15 dakika 200 x g oda sıcaklığında santrifüj edildi ve santrifüj sonrası supernatant başka bir falkona transfer edildi. Ardından üzerine tekrar 24:1 v/v oranında kloroform eklendi ve yavaşça karıştırıldı. Daha sonra 15 dakika 200 x g oda sıcaklığında santrifüj edildi. Supernatant kısmı alındı ve üzerine 6 ml izopropanol eklendi, ardından -20°C'de 5 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası örnek; 8500 x g'de 10 dakika santrifüj edildi ve supernatantı başka bir falkona aktarıldı. Örnek 3 gün inkübe edildi ve 2 kez %70'lik etanolle yıkandı (18).

### Hücre Kültürü Çalışmaları için Kullanılan Kimyasallar

Hücre kültüründe kullanılan hücre mediumu (DMEM with 4.5 g/L Glucose with L-Glutamine), FBS (Fetal Bovine Serum), Penisilin Streptomisin Wisent, USA/Canada ve HepG2 hücresi Fatih Üniversitesi'nden temin edildi. Tripa Blue solüsyonunun temini Sigma Aldrich firmasından sağlandı.

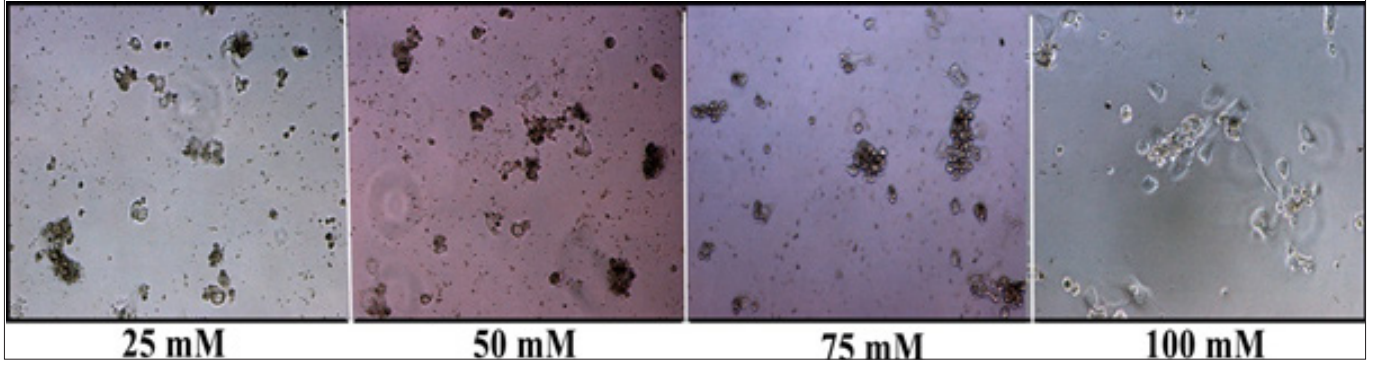
### HepG2 Hücrelerinin Pasajlanması, Hücre Ekimi ve WST-1 Testi

Mikroskop altında incelenen, yapıştığı ve çoğaldığı görüntülenen hücrelerin mediumu atıldı ve yıkamak için üzerine 5mL 1X'lik PBS eklendi. Yapışık hücre tabakasını kaldırmak için 1,2 mL tripsin eklendi ve 37°C'de 2-3 dakika inkübe edildi. %10 FBS olacak şekilde 5 mL DMEM eklendi ve hücreler falkon tüpe transfer edildi. 2000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj edilen hücrelerin supernatant kısmı atıldı ve pellet 5 mL DMEM yardımıyla çözüldü. Çözülen hücrenin 20 µL'si mikroskop altında sayım yapmak için ayrıldı ve hücrelerin geri kalanı 75 cm<sup>2</sup> flask içerisine ekim yapıldı. Hücreler 37°C, %5 CO<sub>2</sub> inkübatöre konuldu ve 2 günde bir aynı işlem tekrarlandı. WST-1 testi için 96 kuyucuklu plate kullanıldı ve 2 kontrol olmak üzere toplam 10 kuyucuk kullanıldı ve pasaj işleminden hemen sonra sayılan hücreler, her kuyuya 10.000 hücre olacak şekilde, paylaştırıldı. Kuyucuk başına 100 µL hücre ekimi yapıldı. Ekilen hücreler, tutunması için 24 saat inkübe edildi ve inkübe sonrası medium atıldı ve hücrelerin üzerine 100 µL 25 mM, 50 mM, 75 mM ve 100mM konsantrasyonları belirlenen örnekten eklendi ve hücreler 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası hücrelerin üzerine 10 µL WST-1 eklendi ve birer saat aralıklarla spektrofotometre cihazı ile ölçüm alındı (19).

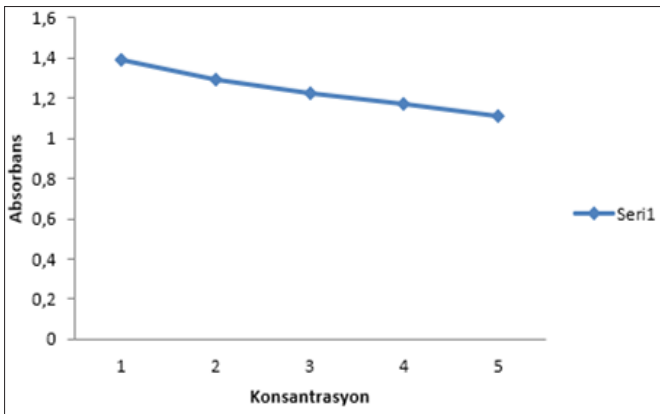
## BULGULAR

Çalışmamızda canlı hücreler üzerindeki toksisite etki miktarı WST-1 testi yapılarak gösterilmiştir. 25 mM, 50 mM, 75 mM ve 100 mM konsantrasyonlarda kullanılan *Teucrium polium* L. ekstraktının HepG2 hücrelerinde sitotoksikite ölçümü yapılmış ve faz kontrat mikroskobu yardımıyla görüntüsü alınmıştır (**Şekil**). Hücrelerin sağ kalım oranı **Grafik**'te gösterilmiştir.





**Şekil.** Farklı konsantrasyonlarda kullanılan *Teucrium polium L.* ekstraktına maruz kalan HepG2 hücrelerinin faz kontrast mikroskopuyla alınmış görüntüleri



**Grafik.** Farklı konsantrasyonlarda *Teucrium polium L.* ekstraktı ile muamele edilen HepG2 hücrelerinin sağ kalım sonuçlarını gösteren WST-1 sonuçları

## TARTIŞMA

Çeşitli ağır metaller ve metaloid elementlerin insanlar üzerinde, sağlık açısından olumsuz etkilerini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ağır metaller ve metaloid elementler; endokrin bozulması (20), sitotoksisite (21), mitokondriyal disfonksiyon (22) ve oksidatif stres (23,24) gibi birçok soruna neden olabilir, metabolik homeostazı bozabilir ve hastalıklara neden olabilir. Literatürde; ağır metallere ve metaloidlere maruziyet sonucu karsinogenez (25), insülin direnci (26), nörodejenerasyon (27) ve bağışıklıklığın bozulması (28,29) gibi bir çok hastalığın geliştiği gösterilmiştir. Ağır metaller, metaloidler gibi toksik özellik gösteren maddeler, insan vücuduna farklı şekillerde girebilir. Örneğin; günümüzde *Teucrium polium L.* içerisinde bulunan yağ ve metanolik ekstresi özelliği sayesinde; insanlar tarafından gastrointestinal bozuklukların, enflamasyonun (5,7) ve diyabetin (6) giderilmesi için çay olarak tüketilmektedir. Türkiye'nin Gaziantep yöresinden temin edilen *Teucrium polium L.* bitkisinin literatürde antibakteriyel ya da antiviral özellik gösterdiği bilinmektedir (16). Ancak; çalışmamızda HepG2 besiyeri ortamına *Teucrium polium L.* bitkisinin özütü eklendikten sonra, hücre hattında kontaminasyon ve sitotoksisite meydana geldiği görülmüştür. Bununla birlikte; 25 mM, 50 mM, 75 mM ve 100 mM

konsantrasyonlarında kullanılan *Teucrium polium L.* bitki özütünün, HepG2 hücre hattında toksik etkiye sebep olarak, hücrelerin formunu bozduğu gözlemlenmiştir. Bu sebeple; çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler neticesinde; *Teucrium polium L.* bitki özütünün uzun süreli kullanımda insan vücudunda birçok tahribata yol açabileceğini düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Günümüzde birçok kişi; “doğal” ürünlerin onlar için her zaman güvenli ve iyi olduğuna inanmaktadır. Bu kesinlikle doğru değildir. Tıbbi amaçlı kullanılan bitkilerin, insan vücudu üzerinde bir etkisi vardır ancak doğru miktarda kullanılmadığında potansiyel olarak vücutta toksik etki yapma potansiyeli de oldukça yüksektir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bilgilere göre; insanların bilinçsizce kullandığı ürünler doğal da olsa, insan vücudunda tahribatlara, hücre ölümlerine, DNA kırıklarına neden olabilir. Bu sebeple tüketilen ürünün kullanılmadan iyice araştırılması gerekmektedir.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı yapmak için laboratuvarını açan Doç. Dr. Mustafa Fatih Abasıyanık'a teşekkür ederiz.

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışmada immortal hücre hattı kullanılmıştır ve herhangi bir etik kurul raporu gerektirmemektedir.

**Aydınlatılmış Onam:** Bu çalışmada immortal hücre hattı kullanıldığı ve insan çalışması olmadığı için yazılı onam gerektirmemektedir.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift-kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. El Oualidi J, Verneau O, Puech S, Dubuisson JY. Utility of rDNA ITS sequences in the systematics of *Teucrium* section *polium* (Lamiaceae). *Plant Syst Evol* 1999; 215: 49-70.
2. Feinbrun-Dothan N. Flora Palaestina, Part three. *Israel Acad Sci Hum* 1970; 3: 101-6.
3. Tapeh NG, Bernousi I, Moghadam AF, Mandoulakani BA. Genetic diversity and structure of Iranian *Teucrium* (*Teucrium polium* L.) populations assessed by ISSR markers. *J Agr Sci Tech* 2018; 20: 333-45.
4. Piozzi F, Bruno M, Rosselli S, Maggio A. Advances on the chemistry of furano-diterpenoids from *Teucrium* genus. *Heterocycles* 2005; 65: 1221-34.
5. Abdollahi M, Karimpour H, Monsef-Esfehani HR. Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L. total extract and essential oil in mouse writhing test. *Pharm Re* 2003; 48: 31-5.
6. Esmaeili MA, Yazdanparast R. Hypoglycaemic effect of *Teucrium polium*: studies with rat pancreatic islets. *J Ethnopharmacol* 2004; 95: 27-30.
7. Tariq M, Ageel AM, al-Yahya MA, Mossa JS, al-Said MS. Anti-inflammatory activity of *Teucrium polium*. *Int J Tissue React* 1989; 11: 185-8.
8. Autore G, Capasso F, De Fusco R, et al. Antipyretic and antibacterial actions of *Teucrium polium*. *Pharmacol Res Commun* 1984; 16: 21-9.
9. Gharaibeh MN, Elayan HH, Salhab AS. Anorexic effect of *Teucrium polium* in rats. *Int J Crude Drug Res.* 1989; 27: 201-7
10. Suleiman MS, Abdul-Ghani AS, Al-Khalil S, Amin R. Effect of *Teucrium polium* boiled leaf extract on intestinal motility and blood pressure. *J Ethnopharmacol* 1988; 22: 111-6.
11. Khader M, Bresgen N, Eckl PM. Antimutagenic effects of ethanolic extracts from selected Palestinian medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 319-24.
12. Khader M, Eckl PM, Bresgen N. Effects of aqueous extracts of medicinal plants on MNNG-treated rat hepatocytes in primary cultures. *J Ethnopharmacol* 2007; 112: 199-202.
13. Nematollahi-Mahani SN, Rezazadeh-Kermani M, Mehrabani M, Nakhaee N. Cytotoxic effects of *Teucrium polium* on some established cell lines. *Pharm Biol* 2007; 45: 295-8
14. Bukhari NA, Al-Otaibi RA, Ibbrahim MM. Biodiversity characteristics of *Teucrium polium* species in Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci* 2015; 22: 2: 181-5.
15. Ansari M, Sharififar F, Arabzadeh AM, et al. In vitro evaluation of anti-herpes simplex-1 activity of three standardized medicinal plants from Lamiaceae. *Anc Sci Life* 2014; 34:1- 33-8.
16. Purnavab S, Ketabchi S, Rowshan V. Chemical composition and antibacterial activity of methanolic extract and essential oil of Iranian *Teucrium polium* against some of phyto-bacteria. *Nat Prod Res*, 2015; 29:14: 1376-9.
17. Rafieian KM, Nasri H, Baradaran A, *Teucrium polium*: Liver and kidney effects. *J Res Med Sci* 2014; 19: 478-9.
18. Atki YE, Aouama I, Kamaria FE, Badia AT, Oumokhtar LB, Abdellaoui A. Phytochemistry, antioxidant and antibacterial activities of two Moroccan *Teucrium polium* L. subspecies: preventive approach against nosocomial infections. *Arab J Chem* 2020; 13: 2: 3866-74.
19. Machana S, Weerapreeyakul N, Barusrux S, Nonpunya A, Sripanidkulchai B, Thitimetharoch T. Cytotoxic and apoptotic effects of six herbal plants against the human hepatocarcinoma (HepG2) cell line. *Chin Med* 2011; 31: 6: 39.
20. World Health Organization, "Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors," Geneva, Switzerland, pp. 1-180, 2002.
21. Chen YW, Huang CF, Yang CY, Yen CC, Tsai KS, Liu HS. Inorganic mercury causes pancreatic  $\beta$ -cell death via the oxidative stress-induced apoptotic and necrotic pathways. *Toxicol Applied Pharmacol* 2010; 243: 323-31.
22. Belyaeva EA, Sokolova TV, Emelyanova LV, Zakharova IO. Mitochondrial electron transport chain in heavy metal-induced neurotoxicity: effects of cadmium, mercury, and copper. *The Scientific World J* 2012; 14: 2012.
23. Hu L, Greer JB, Gabriele HS, Fieber LA, Cai Y. Arsenic toxicity in the human nerve cell line SK-N-SH in the presence of chromium and copper. *Chemosphere* 2013; 91: 8: 1082-7.
24. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry* 2005; 12:10: 1161-208
25. Nair AR, Degheselle O, Smeets K, Van EK, Cuyper A. Cadmium-induced pathologies: where is the oxidative balance lost (or not)? *Int J Molecular Sci* 2013; 14: 6116-43.
26. Kolachi NF1, Kazi TG, Afridi HI, et al. Status of toxic metals in biological samples of diabetic mothers and their neonates. *Biological Trace Element Research* 2011; 143: 196-212.
27. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Molecular Cellular Biochem* 2010; 345: 91-104.
28. Genus SJ. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *The Science of the Total Environment* 2010; 408: 6047-61.
29. Moszczynski P, Rutowski J, Słowi S, Bem S. Immunological effects of occupational exposure to metallic mercury in the population of T-cells and NK-cells. *Analyst* 1998; 123: 99-103.

# Ülseratif kolitte hastalığın şiddetini öngörmede non-invaziv belirteçler olarak hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi

## Evaluation of hematological parameters as non-invasive markers in predicting the severity of the disease in ulcerative colitis

✉ Murat Yeniçeri<sup>1</sup>, ✉ Başak Çakır Güney<sup>1</sup>, ✉ İrfan Küçük<sup>2</sup>, ✉ Muammer Kara<sup>3</sup>, ✉ Yusuf Yazgan<sup>1</sup>, ✉ Mustafa Kaplan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Medical Park Bursa Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Yeniçeri M, Çakır Güney B, Küçük İ, Kara M, Yazgan Y, Kaplan M. Ülseratif kolitte hastalığın şiddetini öngörmede non-invaziv belirteçler olarak hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi. J Med Palliat Care 2020; 1(3): 53-57.

### ÖZ

**Amaç:** Ülseratif kolitte (ÜK) hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve tedavinin şekillendirilmesi için birçok klinik aktivite indeksi ve non invaziv belirteç araştırılmış fakat hiçbiri inflamatuvar aktivitenin saptanmasında histopatolojik ve endoskopik incelemeler kadar kesin bulgu vermemiştir. Basit ve kolayca elde edilebilen nötrofillerin lenfosit ve plateletlere (N/LP) oranının ÜK'deki klinik hastalık aktivitesi ve hastalığın endoskopik şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Baron skoru ve Klinik Kolit Aktivite İndeksi (CCAI) bulgularına göre 32 si aktif, 37 si remisyonunda toplam 69 ÜK hastası ve 36 sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edildi. Mutlak nötrofil sayısı, NLR, N/LP, MPV, C-reaktif protein ve Eritrosit sedimantasyon hızı ölçüldü ve kaydedildi.

**Sonuçlar:** Aktif ÜK grubunda ve aktif olmayan ÜK grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli derecede nötrofil/lenfosit oranında (NLR) yükselme gözlemlendi (sırasıyla 2,98±1,69, 2,56±1,2, 1,59±0,43; p<0,0001). Fakat aktif ÜK grubu ile remisyon grubu arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p<0,284). Aktif ÜK grubunda ve aktif olmayan ÜK grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli derecede N/LP yükselmesi gözlemlendi (sırasıyla 0,96±0,4, 0,9±0,4, 0,7±0,2; p<0,0001). Fakat aktif ÜK grubu ile remisyon grubu arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,588). Sedim ve CRP'nin hastalık aktivitesini ayırt etmek için anlamlı bağımsız belirteçler olduğu bulundu (sırasıyla p<0,05, p<0,05).

**Tartışma:** NLR'ler ve N/LP'ler, kontrol grubuna kıyasla ülseratif kolit hastalarında anlamlı farklılık göstermiştir. Fakat bu parametreler ülseratif kolit hastalarının aktivasyon-remisyon farkını saptamada bir biyobelirteçleri olarak kullanılmayacağı değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Ülseratif kolit, hastalık aktivitesi, nötrofillerin lenfosit ve plateletlere oranı, nötrofil-lenfosit oranı

### ABSTRACT

**Background:** Many clinical activity indexes and non-invasive markers have been investigated for the evaluation of disease activity and regulation of treatment in ulcerative colitis (UC), but none have been as accurate as histopathological and endoscopic examinations in detecting inflammatory activity. We aimed to examine the relationship between the simple and easily achievable neutrophil/lymphocytes-platelet (N/LP) ratio in clinical disease activity in UC and the endoscopic severity of the disease.

**Material and Method:** According to the results of the Baron score and Clinical Colitis Activity Index (CCAI), 32 patients with active, 37 patients with remission total of 69 UK patients and 36 healthy participants were included in the study. Absolute neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), N/LP, mean platelet volume (MPV), C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were measured and recorded.

**Results:** A significant increase in NLR was observed in the active UC group and the inactive UC group compared to the controls (2.98±1.69, 2.56±1.2, 1.59±0.43 respectively, p<0.0001). However, although there was a difference between the active UC group and the remission group, it was not statistically significant (p =0.284). A significant increase in N/LP was observed in the active UC group and the inactive UC group compared to the controls (0.96±0.4, 0.9±0.4, 0.7±0.2; p<0.0001, respectively). However, although there was a difference between the active UC group and the remission group, it was not statistically significant (p=0.588). Sedim and CRP were found to be significant independent markers to differentiate disease activity (p<0.05 and p<0.05, respectively).

**Discussion:** NLRs and N/LPs showed a significant difference in ulcerative colitis patients compared to the control group. However, these parameters were assessed that ulcerative colitis patients cannot be used as a biomarker to detect the activation-remission difference.

**Keywords:** Ulcerative colitis, disease activity; neutrophil to lymphocyte and platelet ratio, neutrophil-lymphocyte ratio

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Murat Yeniçeri, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**E-mail / E-posta:** 4256.gatf@gmail.com

**Received / Geliş:** 07.07.2020 **Accepted / Kabul:** 08.08.2020



## GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK), birbirini izleyen atak ve remisyon periyodlarıyla seyreden, yüzeysel kolonik mukozanın özellikle nötrofil aracılığı ile inflamasyonu karakterize kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır (1). Bu patolojik durumun saptanması ve hastalık şiddetinin ortaya konulması, gerek takip gerekse tedavi için önem arz etmektedir. ÜK'da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve tedavinin şekillendirilmesi için birçok klinik aktivite indeksi ve non invaziv belirteç araştırılmış fakat hiçbiri inflamatuvar aktivitenin saptanmasında histopatolojik ve endoskopik incelemeler kadar kesin bulgu vermemiştir (2). Bu indeksler içerisinde ÜK için yaygın kullanım bulan klinik indeksler; Truelove-Witts ve Rachmilewitz Klinik Kolit Aktivite İndeksi (CCAI)'dir (3).

Ülseratif kolitte hem mukozal hem de klinik değerlendirme bağımsız olarak gereklidir. Endoskopi, klinik belirtilerin yokluğunda aktif mukozal inflamasyonu gösterebilir. Klinik remisyon sırasında yapılacak olan endoskopik işlemlerin uzun vadede ÜK'yu aktivite etme riskini taşıdığına dair endişelere yol açmaktadır (4). Kolonoskopi hastalar için invaziv, maliyetli ve her zaman iyi tolere edilmeyen bir inceleme şeklidir, bundan dolayı son yıllarda hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için noninvaziv kolay ve hızlı yapılabilen laboratuvar belirteçleri arayışına girilmiştir. ÜK aktivitesi, duyarlılık ve özgüllükleri %50-60 arasında değişen eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) olarak laboratuvar belirteçleri kullanılarak yapılan farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir (5). Dışkı kalprotektin ve laktoferin gibi diğer belirteçler daha spesifik ve duyarlı olmasına rağmen, her ikisi de maliyetlidir ve klinik uygulamada yaygın olarak kullanılamamaktadır.(6)

Kapsamlı araştırmalarla nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve lenfosit-monosit (LMR) oranını, sistemik inflamasyonu gösteren yararlı biyobelirteçler oldukları gösterilmiştir (7) ve aktif hastalığı olan ÜK hastalarında N/L oranında bazı değişiklikler olduğu saptanmıştır (8). Nötrofillerin, lenfositlere ve trombositlere oranı (N/LP) da dolaylı bir inflamasyon belirteçidir. Literatürde kardiyovasküler cerrahi sonrası akut böbrek hastalığı ve mortalite belirteci olarak ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen septik akut böbrek hastalarında mortalite belirteci olarak başvuru anında N/LP'nin prognostik bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir (9,10).

Bu çalışmanın amacı N/LP oranının ÜK'deki klinik hastalık aktivitesi için basit ve kolayca elde edilebilen bir belirleyici olarak kullanımını araştırmak ve hastalığın endoskopik şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Ayrıca, inflamatuvar barsak hastalıkları ülseratif kolitli hastalarda aktivitenin belirlenmesi açısından N/LP oranının prognostik yeteneğini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak 2015 ile Nisan 2017 tarihleri arasında, Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tetkik ve tedavi edilen, klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak kesinleşmiş ülseratif kolit tanısı bulunan, 18-70 yaş aralığında toplam 69 hasta (32 aktif hasta-37 remisyonunda hasta) ile bu hastalarla yaş ve cins açısından eşleştirilmiş 36 sağlıklı kontrol alınmıştır. Çalışmamız GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (19.09.2013 tarih ve 1491-97-13/1539 sayı/karar no) ve çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki İlkeler Deklarasyonu'nun Etik Standartlarını karşılamaktadır.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık tipi ve süresi, hastalığın bağırsaktaki tutulum alanı ve yaygınlığı, ÜK tedavisi için kullandığı ilaçlar ve cerrahi bir operasyon geçirip geçirmediği kaydedilmiştir. Hastaların rutin kan testleri (lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri) ile inflamatuvar belirteçler olan C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri hastane veri tabanındaki kayıtlardan elde edilmiştir. N/LP oranı şu şekilde hesaplandı: (nötrofil sayısı×100)/(lenfosit sayısı×trombosit sayısı). ÜK tanılı hastalarda klinik aktivite Truelove-Witts ve Klinik Kolit Aktivite İndeksi (CCAI) kriterleri kullanılarak hesaplanırken (11), endoskopik aktivite ise endoskopik Baron Skoru kullanılarak sınıflandırılmıştır (12). CCAI indeksine göre skoru ≤4 olan ÜK'li hastalar inaktif hastalık olarak seçilirken, endoskopik Baron Skoru 0 ve 1 olan hastalar remisyonunda kabul edilmiştir.

Çalışma; dışlama kriterleri olarak N/LP oranını etkileyeceği için hematolojik bozukluklar, maligniteler, kortikosteroid, antibiyotik ve azatiopürin kullanımı, aktif enfeksiyon, kronik renal hastalık, kronik karaciğer hastalığı, akut böbrek hastalığı, sepsis, kardiyovasküler, abdominal cerrahi sonrası 1 aylık dönemde olanlar ile kronik hepatit B/C, diyabet, akut koroner sendrom, kalp kapak hastalıkları, tiroid fonksiyon anormallikleri, esansiyel hipertansiyon, otoimmün hastalıklar gibi sistemik inflamasyona neden olabilecek hastalıklar kabul edilmiştir.

### Çalışma Dizaynı

Tüm katılımcıların; karın ağrısı, belirgin kilo kaybı, rektal kanama, ishal, kabızlık, bulantı, tenesmus, karın şişliği, mukus geçişi, kusma, düşük dereceli ateş ve pozitif aile öyküsü ile ayrıntılı öykü ve klinik muayeneleri retrospektif olarak kaydedildi. Rutin laboratuvar araştırmaları olarak diferansiyel lökosit oranları (NLR ve LMR), CRP, ESR, total serum proteini, serum albümin ve dışkı analizi ile tam kan sayımı sonuçları tarandı. Hastaların total kolonoskopi sonuçları ve biyopsi sonuçları değerlendirildi. Hastalık, Montreal sınıflandırmasına göre aşağıdaki gibi kolonik tutulumun

alanına ve derecesine göre bölünmüştür: ülseratif proktit, proktosigmoidit, sol kolit, geniş kolit ve ülseratif pankolit. Ülseratif kolitin endoskopik değerlendirmesi, endoskopik resimlere göre şu şekilde kategorize edildi: inaktif hastalık (normal mukoza), hafif (eritem, vasküler paternin azalması, hafif kırılgenlik), orta (belirgin eritem, erozyonlar, belirgin kırılgenlik) ve şiddetli (spontan) kanama, ülserasyonlar, yalancı polipler). ÜK'nin hastalık aktivitesi Baron ÜK skoru kullanılarak değerlendirildi ve skor >2 ise hastalık aktif, skor=0-1 ise remisyonda olduğu kabul edildi.

### İstatistiksel Değerlendirme

Veri yönetimi ve analizi ABD IBM İstatistiksel Sosyal Bilimler Paketi (SPSS) sürüm 16 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm değişkenler için tanımlayıcı veriler oluşturuldu. Kalitatif veriler (sayılar ve yüzdeler) olarak ifade edildi ve Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Nicel veriler parametrik için ortalama±standart sapma ve parametrik olmayanlar için çeyrekler arası aralık (IQR) ile ortalama sapma olarak ifade edildi. Parametrik dağılımın kantitatif verileri ile ikiden fazla grup arasında karşılaştırma One Way ANOVA testi ve LSD testi kullanılarak post hoc analiz kullanılarak yapıldı. Parametrik olmayan dağılımın kantitatif verileri ile ikiden fazla grup arasında karşılaştırma Kruskal – Wallis testi, ardından Mann-Whitney testi kullanılarak post hoc analiz ile yapıldı. Parametrik dağılımın kantitatif verileri olan iki grup arasında karşılaştırma Bağımsız t-testi ile yapıldı. Kantitatif parametreler arasındaki korelasyonu analiz etmek için Spearman korelasyonu kullanıldı. Güven aralığı %95'e, kabul edilen hata payı %5'e ayarlandı. Bu nedenle p <0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (13).

### BULGULAR

ÜK hastalarının ve kontrollerinin demografik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyet çalışmaları arasında benzerdi ve anlamlı bir bulguya rastlanmadı (p>0,05). Hastalığın kolon ve endoskopik patern içindeki dağılımı **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Çalışma başlangıcındaki endoskopik muayeneye göre remisyondaki 37 hastanın tamamında sol taraflı tutulum ve aktif UC 32 hastanın 25 i sol taraflı, 7'si pankolit olarak sınıflandırıldı.

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=36)	Remisyon Grubu (n=37)	Aktif Grup (n=32)	P
Yaş (yıl) Ort±SD	5,94±10,46	2,91±14,25	3,15±16,39	0,591
Cinsiyet				
Kadın	13 (%36,1)	8 (%21,6)	2 (%6,3)	0,142
Erkek	23 (%63,9)	29 (%78,4)	30 (%93,8)	

**Tablo 2.** Ülseratif kolitli olguların klinik özellikleri

	Remisyon Grubu (n=37)	Aktif Grup (n=32)	P
Hastalık süresi (ay)			
Ort±SD	68,97±78,84	60,76±80,64	0,155
Rachmlw			
Ort±SD	1,40±1,30	6,78±1,73	0,0001
Klinik aktivite skoru	2,29±1,94	6±2,51	0,0001
Ort±SD	(0-7)	(1-11)	
Hastalık tutulum bölgesi			
Sol kolon	37 (%100)	25 (%78,1)	0,003
Pankolit	0 (%0)	7 (%721,9)	
Baron			
0	9 (%24,3)	0 (0)	0,0001
1	28 (%75,7)	0 (0)	
2	0 (%0)	28 (%87,5)	
3	0 (0)	4 (%12,5)	
Soygeçmiş			
Özellik var	5 (%13,5)	2 (%6,3)	0,437
Özellik yok	32 (%86,5)	0 (%93,8)	
Sigara kullanım durumu			
İçiyor	23 (%62,2)	23 (%71,9)	0,148
İçmiyor	2 (%5,4)	5 (%15,6)	
Bırakmış	12 (%32,4)	4 (%12,5)	
Tedavi			
A Mesalazin tablet	29 (%78,4)	26 (%81,3)	0,871
Sulfasalazin tablet	3 (%8,1)	1 (%3,1)	
Mesalazin lavman	1 (%2,7)	0 (0)	
Yok	4 (%10,8)	5 (%15,6)	
Histolojik aktivite indeksi			
0	5 (%13,5)	0 (0)	0,0001
1	17 (%45,9)	2 (%6,3)	
2	11 (%29,7)	7 (%21,9)	
3	4 (%10,8)	23 (%71,9)	

Her iki grupta sigara kullanımını açısından (aktif ÜK 23 kişi %71,9 remisyonda 23 kişi %62,2 p=0,148) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. **Tablo 3**'te gösterildiği gibi sonuçlar ÜK grubunda mutlak nötrofilik sayım, MPV, platelet, NLR'ler, N/LP'ler, CRP ve ESR'nin hem inaktif ÜK kontrollerine göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve sadece ESR ve CRP'nin aktif ÜK ile remisyon grubu arasında anlamlı derece fark olduğunu gösterdi. Çalışma gruplarındaki ortalama NLR'ler (aktif ÜK: 2,98±1,69'a karşı inaktif ÜK 2,56±1,2 ve aktif ÜK'e karşı kontrol: 1,59±0,43; p=0,284 ve p<0,0001) idi. Üç çalışma grubundaki ortalama N/LP'ler (aktif ÜK: 0,96±0,4'e karşı inaktif ÜK: 0,9±0,4 ve aktif ÜK'ya karşı kontrol: 0,7±0,2; p=0,588 ve p<0,0001) idi. Çalışmamızda ortalama MPV'ler aktif ÜK'de 7,08±1,19 ve inaktif ÜK'de 7,11±0,88 ve kontrol 9,25±1,42; (sırasıyla, p=0,880 ve p<0,0001) idi.

Aktif ÜK ve remisyon grupları arası hemoglobin değerleri açısından (aktif ÜK 13,14±1,94'e karşı inaktif 14,33±1,65, p<0,01) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. İki çalışma grubu arasındaki ESR değerinde de (aktif ÜK 25,84±20,91'e karşı inaktif 14,54±12,44 p<0,05) anlamlı fark vardı. İnaktif hastalığı olan hastalar ile aktif ÜK olanlarda ile mutlak nötrofil, MPV, platelet, NLR veya N/LP oranı arasında korelasyon bulunmadı (**Tablo 3**).

**Tablo 3.** Çalışma gruplarının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması (kontrol, remisyonda ve aktif ülseratif kolit gruplarının)

Ort±SD	Kontrol Grubu (n=36)	Remisyon Grubu (n=37)	Aktif Grup (n=32)	P	Post hoc Analizi		
					p1	p2	p3
Hb (g/dL)	13,97±1,35	14,33±1,65	13,14±1,94	0,020	0,198	0,103	0,006
Hct (%)	41,47±4,28	42,61±4,39	39,93±4,74	0,072	0,214	0,291	0,022
Platelet	237,69±51,38	283,94±66,16	317,81±111,1	0,001	0,005	0,001	0,290
Sedim (mm/h)	11±8,45	14,54±12,44	25,84±20,91	0,001	0,183	0,0001	0,011
CRP (mg/dL)	1,78±0,75	5,31±5,69	21,75±17,75	0,0001	0,0001	0,0001	0,012
Nötrofil	3,35±0,70	5,34±2,20	5,71±3,19	0,0001	0,0001	0,0001	0,814
Lenfosit	2,19±0,58	2,20±0,60	2,01±0,65	0,298	0,947	0,182	0,166
MCV	85,73±6,11	83,25±5,80	79,31±9,46	0,012	0,088	0,004	0,154
MPV	9,25±1,42	7,11±0,88	7,08±1,19	0,0001	0,0001	0,0001	0,880
RDW	13,15±2,35	12,4±1,24	13,60±2,83	0,160	0,056	0,844	0,193
PCT	0,21±0,04	0,19±0,04	0,21±0,07	0,195	0,063	0,600	0,305
PDV	16,46±0,90	16,069±0,52	15,9±0,84	0,040	0,072	0,017	0,419
Nötr/lenf*PLT oranı (N/LP)	0,7±0,2	0,9±0,4	0,96±0,4	0,012	0,020	0,006	0,588
Nötr/lenf oranı (NLR)	1,59±0,43	2,56±1,2	2,98±1,69	0,0001	0,0001	0,0001	0,284

p1: kontrol grubu ile remisyon grubunun karşılaştırması; p2: kontrol grubu ile aktif grubun karşılaştırması p3: remisyon ile aktif grubun karşılaştırması

## TARTIŞMA

Ülseratif kolitin genel olarak değerlendirilmesi radyolojik incelemeler, endoskopik ve histopatolojik inceleme ile birlikte klinik bulgulara bağlıdır. Günümüzde ÜK tanısı için endoskopi hala gereklidir (14). Ne yazık ki, aktif ülseratif kolitte olası komplikasyonlar veya mevcut olmaması nedeniyle her zaman uygulanamayabilir. İlk amaç, bu hastaları değerlendirmek ve endoskopik ve klinik remisyon olan tedavinin temel amacına ulaşmak için başka alternatifler araştırmaktır (15).

Çeşitli çalışmalar, dolaşımdaki kan lökosit alt tiplerinin IBH dahil inflamatuvar bozuklukların biyobelirteçleri olarak etkinliğini değerlendirmiştir (8,16). Hem mutlak nötrofil hem de lenfosit sayımlarının ve oranlarının ÜK'daki aktivite ile önemli derecede korele olduğunu belirlediler. Ek olarak, ÜK hastalarının klinik ziyaretlerinde rutin olarak tam kan sayımı neredeyse mevcuttur. Bu nedenle mevcut çalışmanın arkasındaki mantık, ÜK'lı hastalarda hastalık aktivitesinin basit ve mevcut bir prognostik belirteç olarak diferansiyel lökosit oranının (NLR ve N/LP) rolünü açıklamaktır.

Bağırsak epitelinin fizyolojik arızası, bakteri ve bileşenlerinin infiltrasyonuna ve inflamatuvar bağırsak hastalığına aracılık eden nötrofil alımına yol açar. Apikal epitel yüzeyindeki bağırsak kriplerinde nötrofil birikimi ve apse oluşumu, ÜK'nın patolojik bir özelliğidir (17,18). Bu çalışmada aktif ÜK hastalarında artan N/L oranı, inflamasyon sürecinde nötrofillerin anahtar rolünü doğrulamaktadır.

Önceki birçok çalışmayı doğrulayan ve genişleten bulgular saptadık. Rutin takip sırasında, aktif hastalığı değerlendirmek için en sık kullanılan serum belirteçleri ESR ve CRP'dir. Hastalık aktivitesini farklılaştırma açısından, sonuçlarımız, aktif ÜK'lı hastalarda CRP ve

ESR serum düzeylerinin, aktif olmayan ÜK ve kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu vurgulamıştır ( $p < 0,0001$ ).

Mevcut çalışma, aktif ÜK hastalarında kontrol grubuna kıyasla mutlak nötrofil sayımının, MPV'nin, NLR'nin hem de N/LP oranının anlamlı yükselişini gösterirken, remisyon grubuna kıyasla yükseklik saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Mevcut sonuçlara göre, daha önceki çalışmalar aktif ÜK'lı hastalarda anlamlı derecede yüksek NLR olduğunu göstermiştir (8). Daha önce, aktif ÜK için 2,16-3,1'in optimal NLR kesme değeri olduğu gözlemlenmiştir (8,19). Torun ve ark. (8) 196 ÜK hastası (119 aktif ve 77 inaktif) ile 59 sağlıklı bireyle karşılaştırıldığı bir çalışma yürüttü. Aktif ÜK'da aktif olmayan ÜK hastaları ve kontrollerine kıyasla yüksek NLR değerleri saptadılar. Buna karşılık Demir ve ark. (20) ÜK'lı 71 hasta ve 140 sağlıklı bireyi karşılaştırdıkları bir çalışma yapmışlardı. Bu çalışmada aktif ÜK grubunun NLR değerleri remisyonunda ÜK'lı hastalar ve kontrol ( $p=0,005$ ) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Yine bu çalışmada ROC analizi, aktif ÜK için %48,6 duyarlılık ve %77,5 özgüllük ile optimum NLR kesme değeri olarak 2.39 olduğunu ortaya koymuştur. Böylece, aktif ÜK'nın belirlenmesinde düşük duyarlılık ve özgüllük oranları nedeniyle CRP'ninkine kıyasla sadece CRP'nin aktif olmayan aktif ÜK'dan önemli ölçüde ayırt edebildiği sonucuna varmışlardır (sırasıyla %63 ve %57).

Nötrofillerin lenfositlere ve trombosit oranına (N/LP oranı) prognostik yeteneği daha önce septik-akut böbrek hasarı ve postoperatif kardiyovasküler cerrahi akut böbrek hastalığında inflamatuvar belirteç olarak değerlendirilmişti (9). Fakat bizim çalışmamızda N/LP düzeyinin, aktivasyon-remisyonunda olan ülseratif kolit hastalarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark göstermediğini saptadık ( $p>0,05$ ). Bunun nedenlerinden biri olarak çalışmaya katılan aktif ÜK-remisyonda ÜK hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Diğer bir neden ise, aktif ÜK hastalarında mukozal kanamaya bağlı gelişen demir eksikliği anemisine sekonder reaktif trombositozun bu oranı bozması olabilir.

## SONUÇ

Hemoglobin, nötrofil, trombosit, MPV, NLR, N/LP, ESR ve CRP düzeyleri kontrol grubuna kıyasla ülseratif kolit hastalarında anlamlı farklılık göstermiştir; fakat bu parametrelerin ülseratif kolit hastalarının aktivasyon-remisyon farkını saptamada bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağı değerlendirilmiştir. Bu bulguları doğrulamak için daha büyük popülasyonları içeren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.09.2013 tarih ve 1491-97-13/1539 sayılı karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

**Aydınlatılmış Onam:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.





**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Younis N, Zarif R, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep* 2020; 47: 3053-63.
2. Beyazit Y, Sayilir A, Tanoglu A, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels correlate with the disease activity of ulcerative colitis. *Intern Med* 2016; 55: 1831-6.
3. Walsh A, Kormilitzin A, Hinds C, et al. Defining faecal calprotectin thresholds as a surrogate for endoscopic and histological disease activity in ulcerative colitis-a prospective analysis. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 424-30.
4. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Evaluation of serological disease markers in a population-based cohort with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 192-201.
5. Lewis JD. The use of biomarkers in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1817-26.
6. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the light index, c-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 332-41.
7. Xue TC, Zhang L, Xie XY, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e96072.
8. Torun S, Tunc BD, Suvak B, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 491-7.
9. Koo CH, Eun Jung D, Park YS, et al. Neutrophil, lymphocyte, and platelet counts and acute kidney injury after cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 212-22.
10. Gameiro J, Fonseca JA, Jorge S, Gouveia J, Lopes JA. Neutrophil, lymphocyte and platelet ratio as a predictor of mortality in septic-acute kidney injury patients. *Nefrologia* 2020; 40: 461-8. Online ahead of print.
11. Ryzko J, Woynarowski M. evaluation of nonspecific inflammatory bowel disease in children using disease activity scoring systems. *Pediatr Pol* 1995; 70: 569-73.
12. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD011450.
13. Henderson AR. Assessing test accuracy and clinical results: a primer for receiver study characteristic curve analysis. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 521-39.
14. Makkar R, Bo S. Colonoscopic perforation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 9: 573-83.
15. Karagoz E, Tanoglu A. Clinical importance of serum procalcitonin in ulcerative colitis patients *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15941-2.
16. Akpınar M, Ozin Y, Kaplan M, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict mucosal disease severity in ulcerative colitis. *J Med Biochem* 2018; 37: 155-62.
17. Gewirtz AT, Liu Y, Sitaraman SV, Madara JL. Intestinal epithelial pathobiology: past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 851-67.
18. Qin X. Etiology of inflammatory bowel disease: A combined hypothesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1708-22.
19. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-31.
20. Demir AK, Demirtaş A, Kaya SU, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31: 585-90.

# Otoimmün tiroid hastalıklarında CTLA-4 geninin *in silico* analizinin değerlendirilmesi

## Evaluation of the *in silico* analysis of CTLA-4 gene in autoimmune thyroid diseases

 Duygu Kırkık<sup>1</sup>,  Sevgi Kalkanlı Taş<sup>2</sup>,  Eylem Çağiltay<sup>3</sup>,  Nevin Kalkanlı<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Özel DiyarLife Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atıf için: Kırkık D, Kalkanlı Taş S, Çağiltay E, Kalkanlı N. Otoimmün tiroid hastalıklarında CTLA-4 geninin *in silico* analizinin değerlendirilmesi. J Med Palliat Care 2020; 1(3): 58-63.

### ÖZ

**Giriş:** CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4) geni, immünooglobulin gen süper ailesinin bir üyesidir ve T hücrelerine inhibe edici bir sinyal ileten proteini kodlamaktadır. Son günlerde immün kontrol noktası olan CTLA-4 geni araştırılan genler arasındadır. Bu çalışmada amaç; CTLA-4 geninde oluşan çeşitli polimorfizmlerin, CTLA-4 geni ile benzer genlerin Otoimmün Tiroid Hastalığı (OTH) patogeneziye katkıda bulunabileceğini *in silico* olarak değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda CTLA-4 geni ile benzer genleri bulmak için GeneMania ve STRING veri tabanları, tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP'leri) bulmak için Polyphen2, Exome Variant Server ve SIFT veritabanları, mikro RNA'ları tespit etmek için; miRDB ve miRWalk veritabanları kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre; FYN geninin OTH'nın patogeneziye katkıda bulunabileceğini, CTLA-4 geniyle ilişkili (rs201778935, rs138279736, rs369567630 ve rs376038796) şüpheli SNP'lerin olduğunu tespit ettik.

**Sonuç:** Çalışmamızda 31 miRNA'nın mesajcı RNA'ların protein üretmesini düzenleyici rol üstlendiğinden, terapötik açıdan önemli olduğunu düşünmekteyiz. Biyoinformatik yöntemlerle değerlendirdiğimiz bu çalışma, ileride laboratuvar ortamında uygulanarak, birçok hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** CTLA-4, *in silico*, mikro RNA, tek nükleotid polimorfizmi, biyoinformatik

### ABSTRACT

**Introduction:** CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4) gene is a member of the immunoglobulin gene superfamily, encoding the protein that transmits an inhibiting signal to T cells. The CTLA-4 gene is an immune checkpoint among the genes being investigated nowadays. The aim of this study was to find various polymorphisms in the CTLA-4 gene may contribute to the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD) by investigating the genes that are similar to the CTLA-4 gene.

**Material and Method:** In our study, we used GeneMania and STRING databases to find similar genes with CTLA-4 gene, then we used Polyphen2, Exome Variant Server and SIFT databases to find single nucleotide polymorphisms (SNPs), miRDB and miRWalk databases were used to detect micro RNAs in the CTLA-4 gene. According to our results, we found that the FYN gene may contribute to the pathogenesis of AITD.

**Results:** We discovered SNPs (rs201778935, rs138279736, rs369567630 and rs376038796) that are associated with the CTLA-4 gene. In our study, we have thought that 31 miRNAs are therapeutically important, they play a regulatory role in the production of proteins by messenger RNAs.

**Conclusion:** We believe that this study, which we evaluated with bioinformatics methods, can contribute to the explanation of the pathogenesis of many disease by performing lab based experiments in the future.

**Keywords:** CTLA-4; *in silico*; miRNA; single nucleotide polymorphism; bioinformatics

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Duygu Kırkık, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Selimiye, Tıbbiye Cd No:38, 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye

**E-mail / E-posta:** dygkirkik@gmail.com

**Received / Geliş:** 18.05.2020 **Accepted / Kabul:** 08.07.2020





## GİRİŞ

Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4), immünooglobulin gen süper ailesinin bir üyesidir ve T hücrelerine inhibe edici sinyal ileten, proteini kodlamaktadır (1). Bu protein bir V domaini, bir transmembran domain ve bir sitoplazmik kuyruk içermektedir. Farklı izoformları kodlayan alternatif transkripsiyonel ek varyantları karakterize edilmiştir. Membrana bağlı izoform, bir disülfür bağı ile birbirine bağlanmış bir homodimer olarak işlev görürken, çözümlü izoformu monomer olarak işlev görmektedir (2-5). CTLA-4; (CD152 olarak da bilinir) immünolojik bir kontrol noktasıdır ve periferik toleransın korunmasında merkezi ve önemli bir role sahiptir (6,7). CTLA-4, CD28'e homolog olmasına rağmen; CTLA-4 hücre içi kompartmanda bulunur ve sadece istirahat eden T hücrelerinin yüzeyinde minimal olarak eksprese olmaktadır (8). Her iki reseptör de antijen sunan hücrelerin (APC'lerin) yüzeyinde ifade edilen bir CD80 ve CD86 olmak üzere çift ligand paylaşmaktadır. CD28, daha yüksek afiniteli CD80 dimeri ve daha düşük afiniteli olan CD86 monomeri ile etkileşime girerek T hücresi reseptörü (TCR) sinyalleri ile birlikte T hücre aracılı co-stimulasyona aracılık eder (9).

Otoimmün hastalıkların çoğunda kalıtım paterni çok karmaşıktır. Major histokompatibilite kompleksi (MHC), otoimmün hastalıklara yatkınlıkta temel genetik bileşen olarak gösterilmiştir, ancak diğer genlerin de dahil olması muhtemeldir. Fonksiyonel ve deneysel verilere dayanarak, CTLA-4'ü kodlayan genin, otoimmüniteye duyarlılık kazandırmak için aday bir gen olduğu öne sürülmüştür (10). Bu gendeki mutasyonlar tip 1 diabetes mellitus (11), çölyak hastalığı (12), sistemik lupus eritematozus (13), tiroid ile ilişkili orbitopati ve diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde, popülasyonun yaklaşık %5'i otoimmün tiroid hastalıkları (OTH) ile yaşamını sürdürmektedir. Yapılan çalışmalar hastalığın oluşmasında etkili olan genetik faktörlerin ya da genetik yatkınlığın altını çizmiştir. Son günlerde immünolojik bir kontrol merkezi olan CTLA-4 geni araştırılan genler arasındadır. Biz de bu çalışmada CTLA-4 geniyle ilişkili benzer genleri, bu gende bulunan polimorfizmleri ve miRNA'ları OTH'ların oluşum mekanizmasına katkıda bulunması amacıyla değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tüm prosedürler etik kurallara ve Helsinki İlkeleri Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada *in silico* metotlar kullanılmıştır ve herhangi bir etik kurul onayı gerektirmemektedir.

### CTLA-4 Geni Hakkındaki Verilerin Toplanması

CTLA-4 geni hakkındaki veriler Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (14) ve National Center for

Biological Information (NCBI) sitelerinden toplanmıştır (15). CTLA-4 geninin SNP bilgileri (protein erişim numarası ve SNP ID) NCBI dbSNP ve SWISS Prot veritabanlarından alınmıştır (16).

### CTLA-4 ile Fonksiyonel Olarak Benzer Genlerin Analiz Edilmesi

Çalışmamızda CTLA-4 geni ile fonksiyonel olarak benzer genlerin analizi GeneMania ve STRING veritabanları yardımıyla gerçekleştirildi (17,18). Bu veritabanları aracılığı ile fiziksel etkileşimler, ortak ifadeler, ortak lokalizasyon, ortak genetik etkileşimler gösterildi. [Bu verilere <https://genemania.org> ve <http://www.bork.embl-heidelberg.de/STRING/> adresinden ulaşılabilir.]

### CTLA-4 Genindeki Şüpheli SNP'lerin Tespiti

Exome Variant Server, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) tarafından desteklenen bir veritabanıdır (19). Bu veri tabanının amacı kalp, akciğer ve kan bozukluklarına yeni genler ve mekanizmalar bulmaktır [Bu veritabanına <http://evs.gs.washington.edu/EVS/> adresinden ulaşılabilir]. Exome Variant Server Avrupalı Amerikan popülasyonu allel sayıları ve Afrikalı Amerikan popülasyonu allel sayılarının gözlemlenmesine izin vermektedir. Çalışmamızda CTLA-4 genindeki şüpheli SNP'ler analiz edildi. Sonuçlarımız SIFT ve Polyphen2 veritabanları ile karşılaştırılarak değerlendirildi (20,21).

### CTLA-4 Genindeki miRNA'ların Bulunması

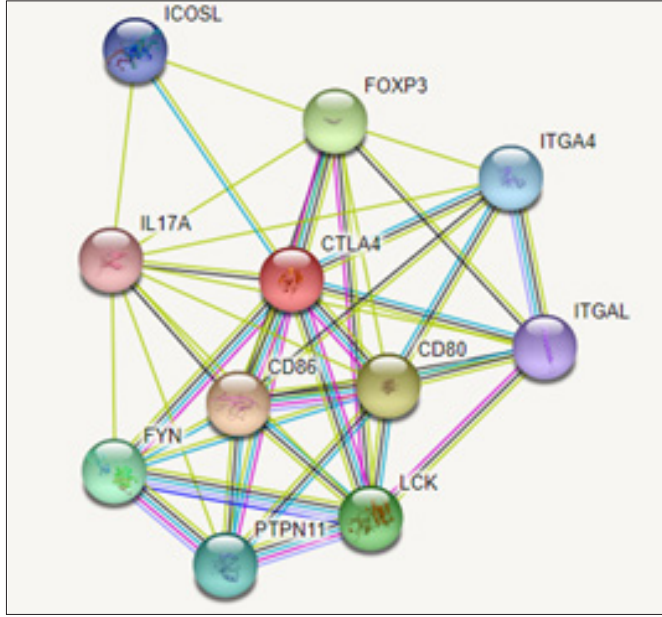
miRDB; hedef miRNA tahmini yapmak için kullanılan bir veritabanıdır. miRDB insan, fare, sıçan, köpek ve tavuk gibi beş farklı türde hedef miRNA tahmini yaparak, fonksiyonel olarak aktif miRNA'ları tanımlamaktadır. Çalışmamızda insanda CTLA-4 genine özgü miRNA tahmini yapıldı ve miRDB veritabanıyla bulunan hedef miRNA'lar, miRWalk veritabanı yardımıyla karşılaştırılıp, değerlendirildi (22,23). [Bu verilere <http://mirdb.org/> ve <http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/> adresinden ulaşılabilir].

## BULGULAR

CTLA-4 ile fonksiyonel olarak benzer, on farklı gen STRING ve GeneMania veritabanıyla analiz edildi. Bunlar; FOXP3, ITGA4, IL17A, ICOSL, ITGAL, CD86, CD80, FYN, PTPN11 ve LCK'dır (**Şekil 1**). Daha sonrasında CTLA-4 geninde bulunan Avrupalı Amerikan ve Afrikalı Amerikan ırklarına ait şüpheli SNP'ler Exome Variant Server, Polyphen2 ve SIFT veritabanlarıyla tespit edildi. Avrupalı Amerikan ve Afrikalı Amerikan popülasyonlarına ait 34 mutasyon tespit ettik (**Tablo 1**). Son olarak; CTLA-4 genindeki miRNA'lar miRDB veritabanıyla bulunarak, miRWalk veritabanıyla valide edildi. CTLA-4 geninde bulunan, önemli olduğunu düşündüğümüz 31 miRNA tespit ettik (**Tablo 2**).

**Tablo 1.** Missense (kırmızı), coding synonymous (yeşil), UTR (turuncu), intron (beyaz) NHLBI Exome Sequencing Project'i tanımlayan CTLA-4 geninin SNP'leri

rs ID	Alleles	All Alleles	All Genotype #	Avg. Sample Read Depth	GVS Function	cDNA Change	PolyPhen2 (Class:Score)
rs201778935	C>T	T=1/C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	118	missense	c.22C>T	probably-damaging:1.0
rs138279736	G>A	A=3/G=13003	AA=0/AG=3/GG=6500	123	missense	c.23G>A	probably-damaging:0.996
rs146541851	A>G	G=1/A=13005	GG=0/GA=1/AA=6502	127	missense	c.28A>G	benign:0.0
rs376591332	C>T	T=1/C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	135	coding-synonymous	c.42C>T	unknown
rs231775	A>G	G=4805/A=8201	GG=881/GA=3043/AA=2579	140	missense	c.49A>G	benign:0.015
rs16840275	G>C	C=122/G=12884	CC=0/CG=122/GG=6381	141	coding-synonymous	c.75G>C	unknown
rs145950656	C>T	T=2/C=13004	TT=0/TC=2/CC=6501	136	coding-synonymous	c.87C>T	unknown
rs369567630	C>T	T=1/C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	133	missense	c.94C>T	probably-damaging:0.999
rs372230996	G>T	T=1/G=13005	TT=0/TG=1/GG=6502	79	intron	c.109+32G>T	unknown
rs376571886	C>T	T=1/C=13003	TT=0/TC=1/CC=6501	27	intron	c.110-39C>T	unknown
rs376860736	G>A	A=2/G=13004	AA=0/AG=2/GG=6501	29	intron	c.110-34G>A	unknown
rs369073139	T>C	C=2/T=13004	CC=0/CT=2/TT=6501	32	intron	c.110-28T>C	unknown
rs369257616	C>A	A=1/C=13005	AA=0/AC=1/CC=6502	36	intron	c.110-22C>A	unknown
rs146200342	C>T	T=1/C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	68	coding-synonymous	c.139C>T	unknown
rs373393185	G>A	A=1/G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	98	coding-synonymous	c.171G>A	unknown
rs139154557	T>C	C=1/T=13005	CC=0/CT=1/TT=6502	129	coding-synonymous	c.246T>C	unknown
rs376038796	C>T	T=1/C=13005	TT=0/TC=1/CC=6502	136	missense	c.257C>T	probably-damaging:1.0
rs370443546	A>G	G=1/A=13005	GG=0/GA=1/AA=6502	141	missense	c.268A>G	benign:0.002
rs144988077	G>A	A=2/G=13004	AA=0/AG=2/GG=6501	131	missense	c.326G>A	benign:0.366
rs372929906	G>A	A=2/G=13004	AA=0/AG=2/GG=6501	115	coding-synonymous	c.372G>A	unknown
rs147679342	G>A	A=1/G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	100	coding-synonymous	c.390G>A	unknown
rs376126248	A>T	T=1/A=13005	TT=0/TA=1/AA=6502	77	coding-synonymous	c.414A>T	unknown
rs368427057	C>T	T=2/C=13004	TT=0/TC=2/CC=6501	46	intron	c.457+12C>T	unknown
rs41265959	T>C	C=2/T=13004	CC=0/CT=2/TT=6501	40	intron	c.457+24T>C	unknown
rs200271600	G>T	T=1/G=13005	TT=0/TG=1/GG=6502	111	intron	c.458-24G>T	unknown
rs200657280	G>A	A=2/G=13004	AA=0/AG=2/GG=6501	165	coding-synonymous	c.468G>A	unknown
rs200657280	G>A	A=2/G=13004	AA=0/AG=2/GG=6501	165	intron	c.457+455G>A	unknown
rs375949600	G>A	A=2/G=13004	AA=0/AG=2/GG=6501	192	coding-synonymous	c.516G>A	unknown
rs375949600	G>A	A=2/G=13004	AA=0/AG=2/GG=6501	192	intron	c.457+503G>A	unknown
rs146571801	A>T	T=1/A=13005	TT=0/TA=1/AA=6502	160	coding-synonymous	c.546A>T	unknown
rs146571801	A>T	T=1/A=13005	TT=0/TA=1/AA=6502	160	intron	c.457+533A>T	unknown
rs369757839	G>A	A=1/G=13005	AA=0/AG=1/GG=6502	58	utr-3	c.*12G>A	unknown
rs373219319	A>G	G=2/A=13004	GG=0/GA=2/AA=6501	50	utr-3	c.*26A>G	unknown
rs34162447	A>G	G=10/A=12996	GG=0/GA=10/AA=6493	45	utr-3	c.*34A>G	unknown



Şekil 1. CTLA-4 ve CTLA-4 ile ilişkili genlerin aralarındaki bağlantının değerlendirilmesi (fiziksel etkileşimler pembe, co-expression lila rengi ile gösterilmiştir.)

Tablo 2. CTLA-4 genindeki miRNA'lar

Target Rank	Target Score	miRNA Name	Gene Symbol
1	100	hsa-miR-5011-5p	CTLA-4
2	100	hsa-miR-190a-3p	CTLA-4
3	95	hsa-miR-7-1-3p	CTLA-4
4	95	hsa-miR-7-2-3p	CTLA-4
5	95	hsa-miR-1250-3p	CTLA-4
6	94	hsa-miR-4255	CTLA-4
7	92	hsa-miR-3177-5p	CTLA-4
8	92	hsa-miR-4778-3p	CTLA-4
9	91	hsa-miR-3658	CTLA-4
10	90	hsa-miR-6715b-3p	CTLA-4
11	89	hsa-miR-7162-5p	CTLA-4
12	89	hsa-miR-516b-3p	CTLA-4
13	89	hsa-miR-516a-3p	CTLA-4
14	88	hsa-miR-548p	CTLA-4
15	87	hsa-miR-496	CTLA-4
16	86	hsa-miR-542-3p	CTLA-4
17	85	hsa-miR-502-5p	CTLA-4
18	83	hsa-miR-3148	CTLA-4
19	81	hsa-miR-4424	CTLA-4
20	81	hsa-miR-6868-3p	CTLA-4
21	80	hsa-miR-6124	CTLA-4
22	80	hsa-miR-6715a-3p	CTLA-4
23	80	hsa-miR-4311	CTLA-4
24	80	hsa-miR-7843-3p	CTLA-4
25	79	hsa-miR-324-5p	CTLA-4
26	78	hsa-miR-6716-5p	CTLA-4
27	78	hsa-miR-656-3p	CTLA-4
28	78	hsa-miR-3121-5p	CTLA-4
29	77	hsa-miR-6499-3p	CTLA-4
30	76	hsa-miR-3910	CTLA-4
31	75	hsa-miR-6083	CTLA-4

## TARTIŞMA

CTLA-4; APC'ler üzerindeki CD80 ve CD86 gibi aynı ligandları kullanarak pozitif ve negatif kostimülasyona aracılık eden, T hücreleri üzerindeki birincil eş reseptörlerdir. CD28'in tetiklenmesiyle, IL-2 üretimi ve T hücresi proliferasyonu güçlü bir şekilde düzenlenmektedir (24). CTLA-4; CD28 aracılı etkilere engel olmakla kalmaz, aynı zamanda apoptoza karşı direnci arttırarak sinerjiye de neden olabilmektedir (25). CTLA-4 düzenleyici T hücreleri (Tregs) efektor T hücrelerinin fonksiyonlarını kontrol eder ve böylece periferik toleransı korumada kilit oyuncudur (26,27). Deneyimizin ilk aşamasından elde ettiğimiz verilere göre; CTLA-4 geninin FOXP3, ITGA4, IL17A, ICOSL, ITGAL, CD86, CD80, FYN, PTPN11 ve LCK genleri ile hem fiziksel etkileşim hem de ortak ekspresyonun olduğunu tespit ettik. Tespit ettiğimiz her benzer genin literatürde immün sistemde çok önemli fonksiyonunun olduğu tanımlanmıştır. Örneğin; IL-17A, çeşitli mikrobiyal patojenlere ve doku iltihabına karşı konak savunmasında kritik bir rol oynamaktadır (28). FOXP3'ün fonksiyonu, NFAT ve NF-κB'in işlevini bastırmaktır. IL-2 ve efektor T-hücresi sitokinleri de dahil olmak üzere birçok genin ekspresyonunun bastırılmasına yardımcı olmaktadır (29). Daha önceki çalışmalar; ICOSL, FOXP3, IL17A, CD86, CD80, PTPN11 otoimmün tiroid hastalıklarıyla (OTH) ilişkili olduğu gösterilmiştir (30-33). Şekil 1'de gösterilen CTLA-4 geninin ortak ekspresyon yaptığı genlerden biri de FYN genidir ve henüz bu gen hakkında OTH hastalıklarıyla ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bu gen protein tirozin kinaz onkogen ailesinin bir üyesidir ve hücre büyümesinin kontrolünde yer alan, zarla ilişkili bir tirozin kinazı kodlamaktadır (34). Gelecekte FYN'nin OTH'yla ilişkisini ortaya çıkaracak deneysel çalışmalar yapılabileceğini düşünmekteyiz.

miRNA'lar gelişimsel açıdan mesajcı RNA'ların protein üretmesini düzenleyici rol üstlendiğinden, terapötik açıdan önemli olduğu düşünülmektedir (35). Çalışmamızın üçüncü ve son bölümü olarak, CTLA-4 genindeki miRNA'ları tespit ettik ve CTLA-4 genine ait önemli olduğunu düşündüğümüz 31 adet miRNA tanımladık.

Günümüzde polimorfizm çalışmaları biyobelirteç olarak kullanıldığı için oldukça revaçtadır. Polimorfizm çalışmaları; hastalığa yakalanma riski, kişinin hastalığa karşı verdiği immün cevap ve ilaçlara karşı gözlenen yan etkiler hakkında bilgi vermektedir. Çalışmamızda ikinci olarak *in silico* araçları kullanarak, CTLA-4 genindeki polimorfizmleri tespit ettik, Tablo 1'de Exome Variant Server, SIFT, Polyphen2 veritabanlarıyla klinik bağlantısı henüz araştırılmamış 34 SNP bulduk. Bunlardan 8 tanesi missense mutasyondur. Şüpheli olarak tanımlanan missense mutasyonlardan [rs201778935](#),

rs138279736, rs369567630 ve rs376038796'nın muhtemelen hasar verici tek nükleotid polimorfizmi olduğu düşünülmektedir.

## SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda 31 miRNA'nın mesajcı RNA'ların protein üretimini düzenleyici rol üstlendiği ortaya konulmuş olup bu bulgunun terapötik açıdan önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bulduğumuz tek nükleotid polimorfizmleri hakkında literatürde henüz bir çalışma bulunmamaktadır. İlerde bu polimorfizmlerin OTH ile ilişkisi deneysel olarak kanıtlanmaya muhtaçtır. Biyoinformatik yöntemlere dayandırılarak yapılan bu araştırmamızın ilerde laboratuvar ortamında uygulanacak birçok moleküler çalışmaya öncü olacağını öngörmekteyiz.

## ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışmada *in silico* metotlar kullanılmıştır ve herhangi bir etik kurul onayı gerektirmemektedir.

**Aydınlatılmış Onam:** *in silico* analiz olduğu için aydınlatılmış onamı gerektirmemektedir.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift-kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily CTLA-4. *Nature* 1987; 328: 267-70.
- He F, Zhou Y, Wang X, et al. Functional Polymorphisms of CTLA-4 associated with aggressive periodontitis in the Chinese Han population. *Cell Physiol Biochem* 2018; 50: 1178-85.
- Li L, Liu J, Qin S, Li R. Correlation between CTLA-4 genetic polymorphisms, its serum protein level and the susceptibility to recurrent spontaneous abortion: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12754.
- Yao L, Liu B, Jiang L, Zhou L, Liu X. Association of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene with immune thrombocytopenia in Chinese Han children. *Hematology* 2019; 24: 123-8.
- Pistillo MP, Fontana V, Morabito A, et al. Soluble CTLA-4 as a favorable predictive biomarker in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab: an Italian melanoma inter group study. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68: 97-07.
- Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev* 2008; 224: 166-82.
- Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 95-06.
- Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, Peach R, Bennett KL, Mittler RS. Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. *Immunity* 1996; 4: 535-43.
- Esensten HJ, Helou AY, Chopra G, Weiss A, Bluestone AJ. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity* 2016; 17: 973-88.
- Kristiansen OP, Larsen ZM. CTLA-4 in autoimmune diseases--a general susceptibility gene to autoimmunity. *Genes Immun* 2000; 1: 170-84.
- Douroudis K, Prans E, Uibo R. CTLA-4 promoter polymorphisms are associated with latent autoimmune diabetes in adults. *Hum Immunol* 2009; 70: 921-4.
- Hunt KA. A common CTLA-4 haplotype associated with coeliac disease. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 440-4.
- Shoja M. Association between 318C/T polymorphism of the CTLA-4 gene and systemic lupus erythematosus in Iranian patients. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 2040-4.
- Online Mendelian Inheritance in Man. <https://omim.org/>. (Erişim Tarihi: 09.04.2020).
- National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. (Erişim Tarihi: 09.04.2020)
- NCBI-SNP. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>. (Erişim Tarihi: 09.04.2020)
- Franz M, Rodriguez H, Lopes C, et al. GeneMANIA update 2018. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: 60-4.
- Mering VC, Huynen M, Jaeggi D, Schmidt S, Bork P, Snel B. STRING: a database of predicted functional associations between proteins. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 258-61.
- Mutarelli M, Marwah V, Rispoli R, et al. A community-based resource for automatic exome variant-calling and annotation in Mendelian disorders. *BMC Genomics* 2014; 15: S5.
- Sim LN, Kumar P, Hu J, Henikoff S, Schneider G, Pauline C. SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 452-7.
- Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet* 2013; 76: 7-20.
- Wong N, Wang X. miRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations. *Nucleic Acids Res* 2015; 28: 146-52.
- Dweep H, Sticht C, Pandey P, Gretz N. miRWalk database: prediction of possible miRNA binding sites by "walking" the genes of three genomes. *J Biomed Inform* 2011; 44: 839-47.
- Brunner MC, Chambers CA, Chan FK, Hanke J, Winoto A, Allison JP. CTLA-4-Mediated inhibition of early events of T cell proliferation. *J Immunol* 1999; 162: 5813-20.
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 98-106.
- Piccirillo CA, Shevach EM. Naturally-occurring CD4 + CD25 + immunoregulatory T cells: central players in the arena of peripheral tolerance. *Semin Immunol* 2004; 16: 81-8.
- Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+) CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2000; 192: 303-9.
- Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A. *Gene* 2017; 30: 8-4.
- Kim CH. FOXP3 and its role in the immune system. *Adv Exp Med Biol* 2009; 665: 17-9.

30. Ganesh BB, Bhattacharya A, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res* 2011; 31: 721-31.
31. Hu Y, Zhang L, Chen H, et al. Analysis of regulatory T cell subsets and their expression of helios and PD-1 in patients with hashimoto thyroiditis. *Int J Endocrinol* 2019; 2019: 5368473.
32. Watanabe A, Inoue N, Watanabe M, et al. Increases of CD80 and CD86 Expression on peripheral blood cells and their gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease. *Immunol Invest* 2020; 49: 191-203.
33. Caio RDC, Quaió Jozélio F, Carvalho Clovis A, Bueno CS Amanda S. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RA Sopathies. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 1077-82.
34. Li J, Zhou H. Fyn gene polymorphisms contribute to both trait and state anxieties in healthy Chinese-Han individuals. *Psychiatr Genet* 2012; 22: 312-3.
35. Christopher AF, Kaur RP, Kaur G, Kaur A, Gupta V, Bansal P. MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspect Clin Res* 2016; 7: 68-74.

# Determination of malnutrition status in palliative care patients

## Palyatif bakım hastalarında yetersiz beslenme durumunun belirlenmesi

 Derya Bıçak Ayık<sup>1</sup>,  Zeliha Büyükbayram<sup>1</sup>,  Gülbeyaz Can<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nursing, Siirt University Faculty of Health Sciences, Siirt, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul University-Cerrahpaşa, Department of Medical Nursing, Florence Nightingale Faculty of Nursing, Istanbul, Turkey

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Bıçak Ayık D, Büyükbayram Z, Can G. Determination of malnutrition status in palliative care patients. J Med Palliat Care 2020; 1(3): 64-70.

### ABSTRACT

**Aim:** The study was carried out in the descriptive form in order to determine the malnutrition status in palliative care patients.

**Material and Method:** The research was conducted in the palliative care unit of a hospital in the east of Turkey between May 2019 and December 2019. Since the entire population was aimed to be included in the research, 123 palliative care patients were reached without calculating the sample size and using any sampling method. In order to evaluate the nutritional status of the patients, patient introductory information form and Mini Nutritional Assessment Test (MNA) were used. In the evaluation of the data, descriptive statistics, Kruskal-Wallis Test, Chi-Square and Mann-Whitney U test were used. All the findings were evaluated at  $p<0.05$  significance level.

**Results:** The mean age of the patients was  $71.88\pm 14.16$ , and 51.2% of them were male, 95.9% were married, 39.8% had cancer and 45.5% were nourished orally. There was a risk of malnutrition in 89.4% of the patients and malnutrition development risk in 7.3%. The presence of malnutrition was found to be higher in cancer patients compared with Alzheimer's patients, and in those nourished via percutaneous endoscopic gastronomy, nasogastric catheter and total parenteral nutrition compared to the ones nourished orally ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The results obtained from this study showed that it is very important, in palliative care patients with a high risk of malnutrition development, to follow the nutritional status closely and to arrange nutritional supportive treatment early so that the patients can go through a good process in the last days of their lives.

**Keywords:** Nutrition, patient, malnutrition, palliative care

### ÖZ

**Amaç:** Palyatif bakım hastalarında malnütrisyon durumunu saptamak amacıyla tanımlayıcı olarak gerçekleştirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma Türkiye'nin doğusunda yer alan bir hastanenin palyatif bakım ünitesinde Mayıs 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Evrenin tümünün araştırmaya alınması hedeflendiği için örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılmayıp herhangi bir örnekleme yöntemi kullanılmadan 123 palyatif bakım hastasına ulaşıldı. Hastaların beslenme durumunu değerlendirilmek için, hasta tanıtıcı bilgi formu, Mini Nütrisyonel Değerlendirme Testi (MNA) kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler, ANOVA, Kruskal Wallis Testi, Ki-Kare ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm bulgular  $p<0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaş ortalaması  $71,88\pm 14,16$  olan hastaların %51,2'si erkek, %95,9'u evli, %39,8'si kanser, %45,5'i oral yolla beslenmekteydi. Hastaların %89,4'ünde malnütrisyon, %7,3'ünde malnütrisyon gelişme riski olduğu saptandı. Alzheimer hastaları ile kıyaslandığında kanser hastalarında ve beslenme şekli oral olanlar ile kıyaslandığında perkütan endoskopik gastronomi, nazogastrik sonda ve total parenteral beslenme ile beslenenlerde malnütrisyon varlığının daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, malnütrisyon gelişme riski yüksek olan palyatif bakım hastalarında, beslenme durumunun yakından takip edilmesinin ve nütrisyon destek tedavisinin erken dönemde düzenlenmesinin hastanın yaşamının son günlerinde iyi bir süreç geçirmesi açısından oldukça önemli olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Beslenme, hasta, malnütrisyon, palyatif bakım

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Derya Bıçak Ayık, Siirt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Siirt, Türkiye

**E-mail / E-posta:** deryaabck@gmail.com

**Received / Geliş:** 05.08.2020 **Accepted / Kabul:** 09.09.2020



## INTRODUCTION

Palliative care is an approach which aims to increase the quality of life of patients by detecting and treating the symptoms of the patients, who were diagnosed with any life-threatening disease, associated with the disease process in the early period (1). The purpose of palliative care units is to enable terminal period patients to spend their remaining lives more comfortably (2,3). In these patients, adequate and balanced nutrition is one of the basic needs to maintain vital functions. Adequate and balanced nutrition, which is quite effective in protecting health, preventing and treating diseases, can increase the quality of life and sense of well-being, and help alleviate the disturbing symptoms that occur at the end of life (4–6).

Adequate nutrition is important not only to fulfill physiological needs, but also due to its psychological, spiritual, social and cultural benefits for patients and caregivers. Addressing these beneficial aspects of nutrition is of great importance in the palliative environment (5). However, as patients who require palliative care have different diseases, various conditions and prognoses, it is difficult for patients to have a balanced diet due to the negative effects of the disease and treatments (7,8). Some symptoms such as pain, nausea, wounds on the oral mucosa, diarrhea and vomiting while eating may cause impaired nutrition of patients receiving palliative care, and consequently, malnutrition may develop in these patients (8). Malnutrition, which is a significant problem particularly for palliative care units, negatively affects the course of the disease by causing loss of body mass, further decrease of the immune system and insufficiency of organ-system functions, may extend the length of hospital stay, decrease the quality of life and increase the risk of death (8–10). The risk of developing malnutrition differs depending on the diagnosis, treatment method, age and gender of the patient (8). Specifically with the progression of the disease, patients are generally malnourished, and it is asserted that 20% of the patients die from the effects of malnutrition rather than the disease itself (4). Therefore, the risk of malnutrition should be identified early in the patient group in the palliative care unit, and early nutritional support should be initiated by providing patients and families with adequate nutritional training and counseling especially in the early period for ideal patient management (3).

The findings of a study reveal that the malnutrition experienced by palliative care patients cannot be limited to only the physical aspect. Malnutrition affects not only the bodies of the patients but also their psychological and social well-being (11). However, there is a lack of literature with respect to this aspect of malnutrition in this patient population (1,7,12). Furthermore, nutritional status, which is very important for palliative care patients, is perceived as a burden of care by healthcare professionals and is usually ignored (5,7,13,14).

Therefore, the main purpose of the study is to specify malnutrition status in palliative care patients, to review the current data related to nutrition and to contribute to the limited current literature.

## MATERIAL AND METHOD

### Ethical Aspect of the Study

This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Before the research, ethical approval (Permission Granted: 12.03.2019, Decision No: E.4480) and institutional permission from the hospital where the research was conducted were obtained. Verbal and written consent was obtained from the patients included in the study by giving the patients included in the research necessary explanations.

### Desing and Sample

The research was carried out in the descriptive form in the Palliative Care Unit of a hospital in the east of Turkey between May 2019 and December 2019. Since the whole population was aimed to be included in the research, the sample size was not calculated, and no sampling method was used. In the unit, 320 patients received palliative care service between the dates the study was carried out. Because it was not possible to evaluate patients who could not communicate verbally and were unconscious (n=116) and those who got 12 points or higher from the first 6 questions of the MNA scale (n=81) were not included in the study. The study was completed with the participation of 123 palliative care patients. The data were collected by the researcher between the aforementioned dates in the palliative care unit in the patient rooms by using the face-to-face interview method and data collection tools. The interviews took about 15-20 minutes.

### Data Collection Tools

**Patient Introductory Survey Form:** This diagnostic form, which was prepared by the researcher in line with the literature in order to determine the socio-demographic characteristics, disease characteristics (diagnosis, duration, etc.) and diets of the patients, consists of a total of 10 questions (1,5,8,14,15).

**Mini Nutritional Assessment Test (MNA):** Developed by Vellas et al in 1997, MNA is a short diagnostic tool used to diagnose the nutritional status of patients staying in care units, care houses and nursing homes for a long time (16,17). This diagnostic tool, whose validity and reliability study has been conducted in different countries and several studies, has been shown to be a valid and reliable screening tool for the identification of nutritional status of the elderly (18–20). MNA consists of 18 questions, three of which are based on anthropometric measurement.

Using this diagnostic tool, the evaluation of the patient's nutritional adequacy is carried out in two stages: In the first stage, the first 6 questions of MNA are asked to the patient and the patient's score is calculated in line with the patient's responses. In the second stage, if the patient's score is 11 points or below, the total score is calculated by asking the remaining 12 questions; if it is not, the evaluation is terminated because the patient has no risk of malnutrition. Scoring of the screening tool is done over 30 points. The patient's score of 24 and above is considered to be "no risk of malnutrition", 17-23.5 is considered as "risk of malnutrition" or below 17 is considered as "malnutrition" (6,19,21-23).

**Statistical Evaluation**

The data were evaluated in the IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (New York, IBM Corp., USA Armonk) statistical packaged software. Descriptive statistics were stated as percentage (%), number of units (n), mean±standard deviation ( $\bar{X}\pm ss$ ), median (M), 25<sup>th</sup> Percentage (Q1), 75<sup>th</sup> Percentage (Q3). The normal distribution of the data expressing numerical variables were evaluated with Q-Q graphics and Shapiro-Wilk normality test. The homogeneity of the variances was evaluated via Levene's test. In the variables with no normal distribution, two-group comparisons were made with the Mann-Whitney U test. For the normally distributed age variable, intergroup comparison was determined by one-way analysis of variance. For the variables that did not have a normal distribution, intergroup comparisons were performed with Kruskal-Wallis analysis in more than two groups. If there was a difference according to the Kruskal-Wallis analysis result, the multiple comparison test, Dunn-Bonferroni test, was used. The relationship between age and MNA total score was evaluated by Spearman's correlation analysis. In the intergroup comparison of the categorical variables, the exact method of the Fisher Chi-Square test was used in the rxc tables. If there a relationship was found in the chi-square test, the intergroup difference in the categories was determined via Bonferroni corrected two-proportions z test.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Limitation of the Study**

This study only reflects the patients in the hospital where it was carried out; it cannot be generalized for all the patients.

**RESULTS**

When the descriptive characteristics of the patients were evaluated, it was found that 51.2% of the patients hospitalized in palliative care were male, 95.9% were married, 52% were illiterate, 39.8% were cancer patients, 45.5% were nourished orally, 13% were nourished with percutaneous endoscopic gastronomy (PEG), 7.3% were nourished with a nasogastric catheter (NG) and 34.1% were nourished via total parenteral nutrition (TPN), and the mean age of the patients was  $71.88 \pm 14.16$  (Table 1).

Table 1. Distribution of personal characteristics		
Descriptive Characteristics	N	%
Gender		
Female	60	48.8
Male	63	51.2
Marital status		
Married	118	95.9
Single	5	4.1
Educational level		
Illiterate	64	52.0
Literate	20	16.3
Primary education	29	23.6
High school	8	6.5
Undergraduate/graduate	2	1.6
Disease diagnosis		
Cancer	49	39.8
Heart failure	14	11.4
Diabetes	7	5.7
Cerebrovascular	18	14.6
Alzheimer	25	20.3
Others	10	8.1
Disease duration		
Less than a year	42	34.1
1-5 year	51	41.5
6-10 year	15	12.2
11 years and over	15	12.2
Income status		
Poor	32	26.0
Moderate	86	69.9
Well	5	4.1
Feeding type		
Oral	56	45.5
PEG	16	13.0
NG	9	7.3
TPN	42	34.1
Total	123	100.0
Mean current age	$\bar{X} \pm SD$	
	71.88± 14.16	
PEG: Percutaneous endoscopic gastronomy, NG: Nasogastric catheter, TPN: Total parenteral nutrition		

When the nutritional status of the patients was evaluated, it was found that 3.3% (n=4) of the patients hospitalized in palliative care had no malnutrition risk, 7.3% (n=9) had a malnutrition risk and 89.4% (n=110) had malnutrition (Figure 1).

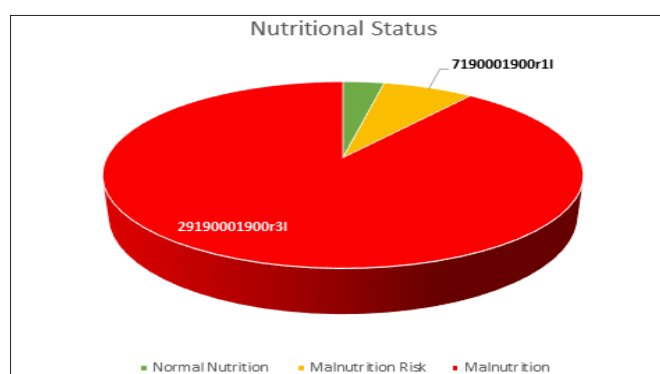


Figure 1. Nutritional status of patients (n=123)



When we evaluated the effect of patients' individual characteristics on the nutritional status, it was found that patient's age, gender, marital status, educational level, income status and disease diagnosis and duration were not important variables in the development of malnutrition. Besides, the patient's diet was found to play a significant role in the nutritional status. It was discovered that the risk of malnutrition was higher in those nourished orally compared to the TPN group (Table 2). Additionally, there was no statistically significant relationship between age and MNA total by Spearman's Correlation Analysis ( $\rho=-0.15$ ;  $p=0.11$ ).

When we evaluate the effect of patient characteristics on nutritional status according to the percentage value including the MNA score of the patients, it was revealed that patient's age, gender, marital status, educational level, income status and duration of disease were not important variables in malnutrition development, and the patient's diet and diagnosis of the disease played a role ( $p<0.05$ ). In the evaluation, it was found that the presence of malnutrition was higher in cancer patients compared to Alzheimer's patients and those nourished with PEG, NGS and TPN compared to those nourished orally (Table 3).

**Table 2.** Nutrition distribution according to the descriptive characteristics of patients (N=123)

Descriptive Characteristics	Normal Nutrition N=4		Malnutrition Risk N=9		Malnutrition N=110		Test Statistics	
	N	%	N	%	N	%	$\chi^2$	p
Gender							2.07	0.34
Female	1	1.7	6	10.0	53	88.3		
Male	3	4.8	3	4.8	57	90.5		
Marital status							0.62	1.00
Married	4	3.4	9	7.6	105	89.0		
Single	0	0.0	0	0.0	5	100.0		
Educational level							7.82	0.39
Illiterate	1	1.6	5	7.8	58	90.6		
Literate	0	0.0	1	5.0	19	95.0		
Primary education	3	10.3	3	10.3	23	79.3		
High school	0	0.0	0	0.0	8	100.0		
Undergraduate/graduate	0	0.0	0	0.0	2	100.0		
Disease diagnosis							7.22	0.72
Cancer	3	6.1	5	10.2	41	83.7		
Heart failure	1	7.1	1	7.1	12	85.7		
Diabetes	0	0.0	1	14.3	6	85.7		
Cerebrovascular	0	0.0	0	0.0	18	100.0		
Alzheimer	0	0.0	1	4.0	24	96.0		
Others	0	0.0	1	10.0	9	90.0		
Disease duration							1.28	1.00
Less than a year	1	2.4	3	7.1	38	90.5		
1-5 year	2	3.9	4	7.8	45	88.2		
6-10 year	1	6.7	1	6.7	13	86.7		
11 years and over	0	0.0	1	6.7	14	93.3		
Income status							3.01	0.50
Poor	0	0.0	2	6.3	30	93.8		
Moderate	4	4.7	6	7.0	76	88.4		
Well	0	0.0	1	20.0	4	80.0		
Feeding type							13.81	0.04
Oral	3	5.4	9 <sup>a</sup>	16.1	44 <sup>a</sup>	78.6		
PEG	0	0.0	0 <sup>ab</sup>	0.0	16 <sup>ab</sup>	100.0		
NG	0	0.0	0 <sup>ab</sup>	0.0	9 <sup>ab</sup>	100.0		
TPN	1	2.4	0 <sup>b</sup>	0.0	41 <sup>b</sup>	97.6		
	$\bar{x}$	sd	$\bar{x}$	sd	$\bar{x}$	sd	F	p
Age	62.75	19.31	68.22	11.57	72.51	14.14	1.247	0.291

a, b superscripts show differences between groups within the same column.;  $\chi^2$ : Chi-square, F:Anova, PEG: Percutaneous endoscopic gastronomy, NG: Nasogastric catheter, TPN: Total parenteral nutrition

**Table 3:** Malnutrition effect of patient features according to the percentage value with MNA score (N=123)

Descriptive Characteristics	Median Value	25.Percentage Value	75.Percentage Value	Test Statistics	
Gender				z=0.877	p=0.381
Female	5.50	2.50	9.25		
Male	4.50	2.12	7.00		
Marital status				z=0.032	p=0.974
Married	5.50	2.50	8.00		
Single	4.50	2.62	9.37		
Educational level				H=2.348	p=0.672
Illiterate	5.50	2.00	8.00		
Literate	4.50	3.00	6.50		
Primary education	7.50	0.50	11.00		
High school	3.50	1.50	5.25		
Undergraduate/graduate	4.50	3.50	5.50		
Disease diagnosis				H=18.540	p=0.002
Cancer	4.75 <sup>ab</sup>	1.00	7.50		
Heart failure	4.50 <sup>ab</sup>	4.00	10.00		
Diabetes	1.00 <sup>b</sup>	0.00	5.50		
Cerebrovascular	4.00 <sup>ab</sup>	3.87	6.375		
Alzheimer	6.50 <sup>a</sup>	1.25	10.00		
Others	6.40 <sup>ab</sup>	4.00	7.00		
Disease duration				H=5.087	p=0.166
Less than a year	6.00	4.00	8.00		
1-5 year	3.50	1.00	9.12		
6-10 year	7.00	1.12	9.75		
11 years and over	4.50	0.50	7.37		
Income status				H=4.077	p=0.130
Poor	6.25	3.75	8.25		
Moderate	4.50	1.00	8.00		
Well	8.00	4.50	13.37		
Feeding type				H=31.295	p<0.001
Oral	7.25 <sup>a</sup>	5.50	12.00		
PEG	1.00 <sup>b</sup>	0.00	4.50		
NG	3.00 <sup>b</sup>	0.50	5.87		
TPN	4.00 <sup>b</sup>	1.00	6.00		

<sup>a, b</sup>: superscripts show differences between groups within the same column. PEG: Percutaneous endoscopic gastronomy. NG: Nasogastric catheter. TPN: Total parenteral nutrition

## DISCUSSION

Despite recent medical progresses, malnutrition remains an important and quite common problem in developed countries (24,25). Palliative care patients are known to be vulnerable to malnutrition-related outcomes such as prolonged hospital stay, increased risk of falling, admission to high-level care, decrease in physical function, low quality of life, increased risk of life-threatening complications and mortality (25–27). In the study conducted by Çınar et al. (28) it was determined that 57.4% of palliative care patients had malnutrition and 27.8% had a risk of malnutrition. In our study, we showed that malnutrition was an important issue in palliative care patients since 89.43% of our subjects were found to have malnutrition in terms of nutritional evaluation (Table 2). Besides, it was revealed that diet and malnutrition were related. The risk of malnutrition was found to be higher in those with oral nourishment than in the TPN group. On the other hand, the presence of malnutrition was found higher in those nourished with TPN than the ones with an oral diet (Table 2). The results we obtained from the study were found to comply with the literature (8,29–32).

Malnutrition develops due to decreased dietary intake, increased nutritional requirements or impaired ability to use or absorb nutrients (30,33). When the literature is examined, it was seen that the rate of malnutrition increased with age, (6,21,23,25) and nutritional deficiency in the elderly in the community was found to be around 60% (31). In our study, it was found that there was no statistically significant difference between the nutritional status and age (Table 3), gender, educational status, marital status, income status, and disease duration according to the MNA scale, however, the malnutrition rate was higher in elderly patients (Table 2). In another study conducted with palliative care patients in our country, the malnutrition rate was higher in patients above the age of 90, but there was no statistically significant relationship between age and nutritional status (31). In a prospective study conducted with elderly cancer patients, patients with low MNA levels were found to have a shorter survival time (34). For this reason, it is necessary to be more careful in terms of malnutrition especially in elderly and patient groups in need of palliative care.

Malnutrition is common in most patients at an advanced cancer stage (11). Malnutrition in this patient group results from an inflammatory condition that causes anorexia and thus excessive weight loss (32). It is known that anorexia, weight loss and muscle loss, which are called cancer cachexia, are present in 80% of end-stage cancer patients (11). As cancer patients are reported to experience weight loss together with the diagnosis, malnutrition is very common in this patient group (32). In other studies on malnutrition, it has been observed that the malnutrition risk and incidence of malnutrition are substantially high in cancer patients (35–38). Considering the difference between the diagnosis and nutritional status of the in-patients in the palliative care unit was reviewed in our study, it was found that cancer patients had higher malnutrition levels than patients in the other group and there was a statistically significant difference between the diagnosis of the disease and malnutrition. Malnutrition, which is common in cancer patients, has a great effect on quality of life and survival (39). In a systematic study investigating the effect of various factors on malnutrition in cancer patients, it has been reported that the location of the tumor and the stage of the disease have an effect on malnutrition, therefore, early nutritional screening is important for the course of cancer (40). Balanced and regular nutrition of the patients is important in cancer patients because of the disease itself and/or treatment methods (8). In this respect, nurses should organize the diet lists of cancer patients specifically to the patients under the control of dieticians and follow them.

Malnutrition has medical and economic importance in hospitalized patients (41). Malnutrition causes weakness-sensitivity and/or dependency, worsens the patient's condition, contributes to the development of morbidity, leads to longer hospital stay and decreases quality of life (25,41). Besides, it is also correlated with the worsening prognosis of the underlying diseases and increases the risk of death (25). Early diagnosis can enable earlier intervention, improved results and better quality of life. For this reason, nutritional screening that leads to the determination of etiological factors is a necessary step (25). Nutritional status should be evaluated early and regularly during the treatment via appropriate tools (3). The nurse plays a crucial role in recognizing changes in the patient's condition and managing symptoms that influence the patient's nutrition (1). Healthcare professionals should recognize the risk of malnutrition early in the patients in the palliative care unit and initiate nutritional support early by providing the patients and families with adequate nutritional training and counseling especially in the early period for an ideal patient management (3,5). Effective interactions between the patient, caregivers and healthcare team will also fulfill the specific nutritional needs of each patient by increasing the chances of solving the nutritional problems, therefore, help with improving the quality of life (3).

## CONCLUSION

Inadequate food intake and weight loss are widely observed in patients especially towards the end of life and are perceived as a source of distress for patients and their families. However, the effects of malnutrition are still ignored, and therefore, malnutrition is not considered as a definitive diagnosis. Moreover, malnutrition is rarely documented in medical reports, and its negative effects are not adequately treated in general. The main reason for this ignorance is the inadequate training of physicians and nurses on clinical nutrition and the lack of sensitivity of the hospital personnel towards the problem of malnutrition. Additionally, it is seen that nursing studies focusing on the nutritional problem of palliative care patients are limited. It is recommended to develop models and conduct necessary studies on this issue. Furthermore, it is recommended to determine and frequently review the nutritional levels and requirements of the patients monitored in the palliative care unit by using screening tests, and to provide the patients with nutritional support according to the results obtained.

## ETHICAL DECLARATIONS

**Ethics Committee Approval:** Before the research, ethical approval (Permission Granted: 12.03.2019, Decision No: E.4480) and institutional permission from the hospital where the research was conducted were obtained.

**Informed Consent:** Verbal and written consent was obtained from the patients included in the study by giving the patients included in the research necessary explanations.

**Referee Evaluation Process:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** No conflict of interest was declared by the authors.

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

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

## REFERENCES

1. Day T. Managing the nutritional needs of palliative care patients. *Br J Nurs Mark Allen Publ* 2017; 26: 1151–9.
2. Avcı D. Are the nutritional NRS-2002 scores of cancer patients at the palliative care center related to inflammation? *Bozok Tıp Derg* 2018; 8: 71–5.
3. Prevost V, Grach M-C. Nutritional support and quality of life in cancer patients undergoing palliative care: Nutritional support in cancer palliative care. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012; 21: 581–90.
4. Acreman S. Nutrition in palliative care. *Br J Community Nurs* 2009; 14: 427–31.

5. Bazzan AJ, Newberg AB, Cho WC, Monti DA. Diet and nutrition in cancer survivorship and palliative care. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 1–12.
6. Çınar H, Kaya Y, Enginyurt Ö. Effects of nutritional status on quality of life in palliative care patients. *Bozok Med J* 2017; 7: 1–7.
7. Hurlow A. Nutrition and hydration in palliative care. *Br J Hosp Med* 2019; 80: 78–85.
8. Sancar Bekircan E, Ünlü A. The detection of the relationship between depression and malnutrition in cancer patients. *J Tradit Med Complement Ther* 2018; 1: 109–14.
9. Lottes Stewart M. Nutrition support protocols and their influence on the delivery of enteral nutrition: a systematic review. *Worldviews Evid Based Nurs* 2014; 11: 194–9.
10. Tuncer Ö, Bayindir A. Malnutrition approach in the palliative care patients. *Klin Tıp Aile Hekim* 2016 May 30; 8: 11–4.
11. Muir CI, Linklater GT. A qualitative analysis of the nutritional requirements of palliative care patients. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 470–8.
12. Good P, Richard R, Syrmis W, Jenkins-Marsh S, Stephens J. Medically assisted hydration for adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD006273.
13. Gillespie L, Raftery A-M. Nutrition in palliative and end-of-life care. *Br J Community Nurs* 2014; 19: S15–20.
14. Río MI, Shand B, Bonati P, et al. Hydration and nutrition at the end of life: a systematic review of emotional impact, perceptions, and decision-making among patients, family, and health care staff: Perceptions toward hydration and nutrition at the end of life. *Psychooncology* 2012; 21: 913–21.
15. Hopkinson J, Wright D, Corner J. Exploring the experience of weight loss in people with advanced cancer. *J Adv Nurs* 2006; 54: 304–12.
16. Skates JJ, Anthony PS. Identifying geriatric malnutrition in nursing practice: The Mini Nutritional Assessment, an evidence, based screening tool. *J Gerontol Nurs* 2012; 38: 18–27.
17. Muurinen SM, Soini HH, Suominen MH, Saarela RKT, Savikko NM, Pitkälä KH. Vision impairment and nutritional status among older assisted living residents. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 58: 384–7.
18. Baz S, Ardahan M. Malnutrition in the elderly, nursing approaches. *Balikesir Sağlık Bilim Derg* 2016; 5: 147–53.
19. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M366–M372.
20. Şahin H, Çiçek B, Yılmaz M, Ongan D, Kaya N, İnanç N. Determining nutritional status and quality of life of 65 years and older individuals in Kayseri. *Turk J Geriatr* 2013; 16: 322–9.
21. Balcı E, Şenol V, Eşel E, Günay O, Elmalı F. The relationship between malnutrition and depression in people aged over 65 years. *Türkiye Halk Sağlığı Derg* 2012; 10: 37–43.
22. Cohendy R, Rubenstein LZ, Eledjam JJ. The Mini Nutritional Assessment-Short Form for preoperative nutritional evaluation of elderly patients. *Aging Clin Exp Res* 2001; 13: 293–7.
23. Özgün Başbüyük G, Ayremlou P, Nouri Saeidlou S, et al. Evaluation of malnutrition among elderly people living in nursing homes by Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) in Turkey. *Mædica* 2019; 14: 38–44.
24. Bassim CW, Fassil H, Dobbin M, et al. Malnutrition in patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 1300–6.
25. Guyonnet S, Rolland Y. Screening for malnutrition in older people. *Clin Geriatr Med* 2015; 31: 429–37.
26. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas* 2013; 76: 296–302.
27. Field LB, Hand RK. Differentiating malnutrition screening and assessment: a nutrition care process perspective. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115: 824–8.
28. Çınar H, Kaya Y, Enginyurt Ö. Quality of life in palliative care patients. *Turk Klin J Fam Med-Spec Top* 2017; 8: 282–6.
29. Aaldriks AA, Maartense E, Le Cessie S, et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79: 205–12.
30. Bayır H, Yıldız İ, Erkurun MK, Koçoğlu H. Malnutrition in intensive care patients. *Abant Med J* 2015; 4: 420–7.
31. Çınar H, Kaya Y, Özyurt N, Çakır L, Ongun A. Assessment of nutritional status in palliative care patients. *Klin Tıp Aile Hekim* 2016; 8: 15–8.
32. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med*. 2019; 8: 1211.
33. Holder H. Nursing management of nutrition in cancer and palliative care. *Br J Nurs* 2003; 12: 667–74.
34. Bourdel-Marchasson I, Diallo A, Bellera C, et al. One-year mortality in older patients with cancer: development and external validation of an MNA-based prognostic score. *PLoS One* 2016; 11: e0148523.
35. Cui HY, Zhu MW, Wei JM, Chen W, Yang X, Zhu SN. Changes in nutritional status of patients with different diseases during hospitalization. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2017; 55: 297–302.
36. Fernández ML, Saenz CF, Alonso SU, et al. Malnutrition in patients with cancer; four years experience. *Nutr Hosp* 2013; 28: 372–81.
37. Shaw C, Fleuret C, Pickard JM, Mohammed K, Black G, Wedlake L. Comparison of a novel, simple nutrition screening tool for adult oncology inpatients and the Malnutrition Screening Tool (MST) against the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). *Support Care Cancer* 2015; 23: 47–54.
38. Zhu MW, Wei JM, Chen W, et al. Dynamic investigation of nutritional risk in patients with malignant tumor during hospitalization. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2018; 98: 1093–8.
39. Uster A, Ruefenacht U, Ruehlin M, et al. Influence of a nutritional intervention on dietary intake and quality of life in cancer patients: a randomized controlled trial. *Nutrition* 2013; 29: 1342–9.
40. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enter Nutr* 2014; 38: 196–204.
41. Vonzun N, Rühlin M, Sterchi A. Malnutrition in the era of DRG. *Ther Umsch Rev Ther* 2014; 71: 185–9.

# Psikotropik ilaçlar ve hiponatremi ilişkisi: bir derleme

## The relationship between psychotropic drugs and hyponatremia: a review

✉ Mehmet Hamdi Örum

Kahta Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Adıyaman, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Örum MH. Psikotropik ilaçlar ve hiponatremi ilişkisi: bir derleme. J Med Palliat Care 2020; 1(3): 71-75.

### ÖZ

Hiponatremi, psikotropik ilaçların kullanımını takiben en sık bildirilen elektrolit bozukluğudur. Psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılan antidepresan, antipsikotik ve duygudurum düzenleyicilerinin hiponatremi riski taşıdığı iyi bilinmektedir. Herhangi bir risk faktörü olmadan da hiponatremi oluşturmakla birlikte psikotropik ilaçların bu yan etkisiyle ilişkili olan bazı risk faktörleri bulunmaktadır: İleri yaş, eşzamanlı psikiyatrik olmayan ilaç kullanımı ve tıbbi komorbiditelerin varlığı. Bir psikotropik ilaç yan etkisi olarak hiponatremi, konfüzyon ve ajitasyondan ölüme kadar giden çeşitli sonuçlar doğurabilir. Psikotropik ilaçlara bağlı hiponatremi bir övolemik hiponatremi nedeni olan uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu ile ilişkilendirilmektedir. Klinisyenler psikotropik ilaca bağlı hiponatreminin yanında psikojenik polidipsi olasılığını ve ilaç etkileşimlerini dikkate almalıdır. Potansiyel olarak ölümcül olabilen psikotropik ilaçlara bağlı hiponatreminin erken tanısı ve tedavisi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Psikotropik ilaçlar, hiponatremi, antidepresif ajanlar, antipsikotik ajanlar

### ABSTRACT

Hyponatremia is the most frequently reported electrolyte disturbance following the use of psychotropic drugs. It is well known that antidepressants, antipsychotics and mood stabilizers used in the treatment of psychiatric disorders carry a risk of hyponatremia. Although creating hyponatremia without any risk factors, there are some risk factors associated with this side effect of psychotropic drugs: advanced age, concomitant non-psychiatric drug use, and the presence of medical comorbidities. As a psychotropic drug side effect, hyponatremia can have various consequences ranging from confusion and agitation to death. Hyponatremia related to psychotropic drugs is associated with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, which is a cause of euvolemic hyponatremia. Clinicians should consider the possibility of psychogenic polydipsia and drug interactions, as well as psychotropic drug-induced hyponatremia. Early diagnosis and treatment of hyponatremia due to psychotropic drugs, which can be potentially fatal, is important.

**Keywords:** Psychotropic drugs, hyponatremia, antidepressive agents, antipsychotic agents

## GİRİŞ

### Sodyum ve Sıvı Dengesi

Sodyum, dolaşımdaki ana katyondur ve bu nedenle genel plazma osmolalitesinin önemli bir belirleyicisidir. Serum sodyum konsantrasyonu hem sodyum hem de su alımındaki geniş değişikliklere rağmen, sıkı bir fizyolojik aralıkta tutulur. Hiponatremi, serum sodyum konsantrasyonunun litre başına 135 mmol'un altına düşmesi olarak tanımlanır (1,2). Hiponatremi hastanede yatan hastaların yaklaşık %15-30'unda görülür ve hastaların %1-2'sinde serum sodyum seviyesi <125 mmol/L'dir (2). Hipernatremi her zaman hipertonsiteyi gösterirken, hiponatremi düşük, normal veya yüksek

tonisite ile ilişkili olabilir (3). Hiponatremi artmış morbidite, hastane yatış süresi, hastane masrafı ve yoğun bakımda geçirilen gün sayısı ile ilişkilidir. Ayrıca, malignitelerde klinik sonucun ve yatan hasta ölümlerinin bağımsız bir öngörücüsüdür. Bununla birlikte, serum sodyum konsantrasyonu ile klinik sonuç arasındaki ilişki basit değildir. Şiddetli kronik vakaların akut başlangıcı veya hızlı düzeltilmesi, ölümcül beyin hasarına neden olabilir, ancak hafif kronik vakalarda bile azalmış biliş, osteoporoz, düşme riski ve kırıklar gibi olumsuz sonuçlar görülebilir (4).

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Mehmet Hamdi Örum, Kahta Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü, 02100, Kahta, Adıyaman, Türkiye

**E-mail / E-posta:** mhorum@hotmail.com

**Received / Geliş:** 22.04.2020 **Accepted / Kabul:** 30.04.2020



### Sıvı Dengesi Fizyolojisi

Sağlıklı insanlarda, serum sodyum konsantrasyonları, su ve tuz alımındaki geniş değişikliklere rağmen dar bir aralıkta tutulur. Serum sodyum konsantrasyonu, normal fizyolojik koşullarda, su alımı normal olduğunda, taban çizgisinden nadiren %1-2'den fazla değişir (5). Normal koşullarda plazma osmolalitesi, susuzluk hissi ile antidiüretik hormon (ADH)'nin karmaşık etkileşimi ile yakından düzenlenir. Plazma osmolalitesindeki değişiklikler, ön hipotalamustaki özel magnoselüler nöronlar tarafından tespit edilir. Plazma osmolalitesi yükseldiğinde, ADH'nin sentezi ve salgılanması uyarılır. ADH, renal tübüllerin toplama kanallarındaki vazopressin 2 (V<sub>2</sub>) reseptörlerine bağlanır ve böylece vezikül bağlı aquaporin-2'nin toplama kanalının luminal membranına hareket etmesine yol açan bir hücre içi kaskad uyarılır. Bu, toplama kanalının hücrelerini suya geçirgen hale getirir, suyun idrardan kana yeniden emilmesini sağlar, böylece yeterli idrar konsantrasyonu oluşabilir. Eşzamanlı olarak, serebral korteksteki susuzluk merkezi uyarılır ve su alımını teşvik eder. Bu nedenle serum sodyum konsantrasyonundaki değişiklikler, sodyum alımının ve atılımının düzensizliğinden ziyade anormal su dengesinin bir yansımasıdır (1,6).

### ETİYOLOJİ VE SINIFLANDIRMA

Hiponatremi etiyolojisi temelde üçe ayrılır: hipotonik hiponatremi (hipovolemik, övolemik veya hipervolemik), psödohiponatremi ve non-hipotonik hiponatremi. Övolemik hiponatremi, vücuttaki su miktarında göreceli olarak mutlak bir artıştan kaynaklanır. Hastanede yatan hastalar arasında hiponatreminin en yaygın nedenidir ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHSS) en sık altta yatan bozukluktur (7).

### UYGUNSUZ ANTİDİÜRETİK HORMON SALINIMI SENDROMU

#### Tanım, Etiyoloji ve Klinik Belirtiler

İlk olarak 1967'de Bartter ve Schwartz (8) tarafından tarif edilen UADHSS, ozmotik veya ozmotik olmayan uyarıların yokluğunda ADH'nin sürekli salınımı veya ADH'nin artmış böbrek etkisi ile karakterizedir. Hastalar seyreltilmiş idrarı atamaz, alınan sıvı korunur, hücre dışı sıvı artar. UADHSS, yatan hastalarda övolemik hiponatreminin en başta gelen sebebidir (7). UADHSS için tanı kriterleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu için temel tanı kriterleri

Plazma hipoosmolalitesi (<275 mOsm/kg)
Uygunsuz idrar konsantrasyonu (Uosm>100 mOsm/kg H <sub>2</sub> O)
İdrar sodyum>30 mmol/L, normal tuz ve su alımı ile
Klinik övolemik
Glukokortikoid eksikliği veya hipotiroidizmin dışlanması (nadir)

Uygunsuz antidiüretik ve hemodilüsyona rağmen çoğu hasta klinik olarak övolemiktir. İdrardaki mutlak sodyum konsantrasyonları sodyum alımına göre değişmekle birlikte, UADHSS'deki idrar sodyum konsantrasyonu genellikle 60-80 mmol/L'den yüksektir. Çok çeşitli klinik bozuklukların ve ilaç tedavilerinin yaygın bir komplikasyonudur. UADHSS'in en yaygın nedenleri malignite, pulmoner bozukluklar, merkezi sinir sistemi bozuklukları ve ilaçlardır. UADHSS'in psikotropik ilaçlar da dâhil olmak üzere birçok ilacın yan etkisi olduğu bildirilmiştir (**Tablo 2**) (9).

**Tablo 2.** Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu nedenleri

Parametreler	Örnekler
İlaçlar	Antikonvülzanlar Antidepresanlar Antipsikotikler Opiyatlar Proton pompa inhibitörleri Vazopressin Desmopressin Oksitosin Siklofosfamid
Göğüs hastalıkları	Astım Pnömoni Tüberküloz Ampiyem Pnömotoraks Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Merkezi sinir sistemi hastalığı	Enfeksiyonlar Kafa travması Beyin apsisi Deliryum tremens Hemoraji Hematom
Antidiüretik hormon (ADH) salgılayan maligniteler	Karsinomalar (bronkojenik, pankreatik, prostatik, duodenal) Timoma Lenfoma Mezotelyoma Ewing sarkomu

Serum sodyum düzeyi 130 mmol/L'nin altına inene kadar hiponatremi belirtileri genellikle ortaya çıkmaz. Kronik hiponatremi hastalarında bu düzeyler 125'in altındayken bile belirti görülmeyebilir. Halsizlik, letarji, ödemli kilo artışı en yaygın erken belirtilerdir. Baş ağrısı ve iştahsızlık gibi spesifik olmayan belirtiler görülebilir. Hiponatremi ilerlerse, erken belirtileri olarak konfüzyon, konvülsiyonlar ve koma izler. 120 mmol/L'nin altındaki serum sodyum seviyeleri akut olarak geliştiğinde ölüm oranı yüksektir, ancak ilerleme yavaş olduğunda mortalite düşüktür. UADHSS'nin olası altta yatan mekanizmaları **Tablo 3**'te gösterilmiştir (10).

**Tablo 3.** Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunun olası mekanizmaları

1. Artmış antidiüretik hormon salınımı
1.1. Noradrenerjik ve serotonerjik mekanizmalar
1.2. Dopaminerjik mekanizmalar
1.3. Hipotansiyon
2. Susuzluk üzerine etkiler
2.1. Noradrenerjik ve serotonerjik etkiler
2.2. Dopaminerjik etkiler
2.3. Antikolinerjik etkiler
3. Böbrekle ilişkili mekanizmalar

### Psikiyatrik Bozukluklarda Ek Risk Faktörleri

Psikiyatri hastalarında UADHSS gelişimine katkıda bulunan bir dizi ek risk faktörü öne sürülmüştür. Bu faktörler, altta yatan bozukluğu, psikiyatri hastalarında sıklıkla bildirilen polidipsi, sigara ve aşırı terlemeyi içerir. Şizofreni hastalarının sağlıklı insanlara göre daha fazla sıvı tüketmeye ve idrar üretmeye eğilimli oldukları bilinmektedir (11,12). Normal böbrek 24 saatte yaklaşık 12 litre idrar üretebildiğinden, UADHSS yokluğunda saf polidipsi nadiren hiponatremiye yol açar. Saf polidipsi göreceli olarak benign bir durumdur. Hiponatremi ile ilişkili olan polidipsi, psikotik ataklar sırasında artabilir ve psikotropik ilaçlara zayıf yanıt ile karakterize olabilir. Herhangi bir ilaç almayan psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda ADH düzeyleri sağlıklı insanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, plazma sodyum düzeylerinde bir fark olmadığı ve klinik ilişki düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yani, sadece ADH salgılanmasının artması nedeniyle hiponatremi nadiren gelişmektedir (12). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar sigara içtikten sonra ortalama plazma ADH seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Bilindiği gibi şizofreni başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklarda da sigara tüketimi fazladır (13).

### Psikotropik İlaçların Vücut Sıvı Dengesi Üzerine Etkisi

Psikotropik ilaçların kullanımı sıklıkla hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir (14). Psikiyatrik bozukluklarda ve psikotropik ilaç kullanımlarında ortaya çıkan hiponatreminin ana nedeni normovolemik hipotonik hiponatremi ile karakterize UADHSS'dir (15). Psikotropik ilaçların ya ADH etkisini güçlendirerek ya da ADH üretimini artırarak etki ettiği varsayılmıştır (16). Yaş, kadın cinsiyet ve çoklu ilaç kullanımı hiponatremi için risk faktörleridir. Psikiyatri hastalarında, hiponatreminin neden olduğu semptomatoloji, hastalığın kendisiyle karıştırılarak erken tanıyı geciktirebilir. Psikotropik ilaçlara bağlı ortaya çıkan hiponatremi tedavinin başlangıcında daha sık görülür. Psikotropik ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan hiponatreminin potomani ya da diğer adıyla psikojenik polidipsiden ayırt edilmesi gerekmektedir (12).

### ANTİDEPRESANLAR

Antidepresan (AD) ilaçlar ile serum sodyum konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğu ilk defa 1974 yılında amitriptilin ile tanımlandı ve 1990 sonrasında seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ile daha fazla bildirilmeye başlandı (17). Günümüzde AD'lerin hiponatremi ortaya çıkarıcı etkisinin özellikle yaşlılarda daha belirgin olduğu bilinmektedir (18). Çalışmalar bir SSGİ olan paroksetinin yaşlı hastaların %12'sinde ortalama 9 gün içinde hiponatremiye neden olduğunu

göstermiştir. AD'lere bağlı hiponatremide idrar sodyumu, idrar osmolalitesi ve serum ADH düzeyleri UADHSS bulguları ile uyumlu bulunmuştur (19). Farmand ve ark. (20), hiponatremi nedeniyle yatış yapılan hastaların %25'inin AD kullandığını bildirmiştir. Yine bu çalışma, kardiyovasküler komorbiditeleri olan yaşlı kadınların, AD'lere başladıktan sonra ciddi hiponatremi geliştirmeye eğilimli olduklarını göstermektedir. Ne yazık ki, bu hastalar aynı zamanda AD'lere çok fazla ihtiyaç duyan bir çoğunluktur. Genel olarak, hiponatremi riski, AD'lerin başlanmasından 2-4 hafta sonra çok daha yüksektir ve risk zamanla azalır. AD tedavinin 3-6 ayları arasında, hiponatremi riski hastaların AD almadığı dönemlerle aynıdır. Hiponatremi riski SSGİ ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ) ile karşılaştırıldığında trisiklik antidepresan (TSA) ve noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar (NSSAD) ile daha düşüktür. NSSAD'lerin düşük hiponatremi riskinin nörotransmitterler üzerindeki etkileri ile ilişkili olup olmadığı araştırılmaya devam etmektedir (21).

### ANTİPSİKOTİKLER

Antipsikotikler (AP) ciddi hiponatremiye yol açabilir. Sodyum değerlerinin düşmesi demans dâhil nöropsikiyatrik hastalıklarda görülenlere benzer semptomlara neden olabileceğinden, hiponatremiyi tanımak zor olabilir (15). Birinci kuşak antipsikotikler (BKAP) 60 yıldan daha fazla bir süredir mevcuttur ve antikolinerjik ve antihistaminerjik etkilerle birlikte güçlü D<sub>2</sub> antagonizminin bir kombinasyonuna sahiptirler. BKAP'ların yan etki profilinin geniş olması nedeniyle D<sub>2</sub> reseptörüne daha düşük afinite ile bağlanan ve ikinci kuşak antipsikotikler (İKAP) olarak adlandırılan yeni bir AP grubu ortaya çıkmıştır. En sık reçete edilen AP'ler risperidon, olanzapin ve ketiapindir (22). Hem BKAP hem de İKAP'ların hiponatremi ile ilişkisini gösteren çeşitli olgu sunumları bulunmaktadır. Diğer psikotrop ilaçlar gibi, İKAP'ların beyinden ADH salınımını uyararak veya böbreklerdeki ADH aktivitesini artırarak hiponatremiyi indükleyebileceği düşünülmektedir (15). Falhammar ve ark. (23)'nin çalışmasına göre BKAP kullanan bireylerde, herhangi bir İKAP'dakinden daha şiddetli hiponatremi görülme olasılığı daha yüksektir; risperidon ve aripiprazol için ne tedavi başlangıcında ne de idame tedavide artmış hiponatremi riski bulunamamıştır. Gandhi ve ark. (24)'nin çalışmasına göre; ilaç kullanmayanlara kıyasla İKAP kullanımı, 30 gün içinde hiponatremi ile hastaneye yatış riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. AP kullanımı ile hiponatremi arasında olası bir ilişkiden söz edilebilse de bu konuda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİLER

Aynı zamanda birçoğu epilepsi tedavisinde de kullanılan duygudurum düzenleyiciler (DDD)-antiepileptiklerin hiponatremi ile ilişkisine dair çeşitli bilgiler bulunmaktadır. Bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan sodyum valproat (SV), psikiyatrik, nörolojik, dermatolojik, metabolik ve hematolojik yan etkileri yanında aynı zamanda ciddi hiponatremi riski ortaya çıkarmaktadır (11). SV'nin hiponatremi oluşturma mekanizması UADHSS ile ilişkilidir. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte SV'ye bağlı UADHSS'nin dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistemler üzerinden ortaya çıktığı düşünülmektedir. SV hipotalamik osmoreseptörleri daha az duyarlı hale getirebilir, ADH'nin böbrek üzerindeki etkisini artırabilir, doğrudan böbrek üzerinde hareket edebilir, vazopressinaz aktivitesini inhibe edebilir, uzun süreli vazopressin yarı ömrüne neden olabilir; bu yollarla hiponatremi oluşturabilir. SV'ye bağlı hiponatreminin, doza bağlı bir yan etki olduğu öne sürülmektedir (16). SV'ye göre DDD olarak daha az tercih edilen karbamazepin ve okskarbazepinin de hiponatremi riski oluşturduğu bilinmektedir (25). Lityum kullanımı hiponatremi oluşturma riski ile bildirilmiştir ve bazı durumlarda UADHSS tedavisinde kullanılabilir (26).

## ANKSIYOLİTİKLER

Benzodiyazepin grubu ilaçların önemli bir bölümünü oluşturduğu anksiyolitiklerin de hiponatremi riskini çok az da olsa taşıdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte mekanizma üzerine herhangi bir yorum yapmak için elimizdeki bilgiler yetersizdir (12).

## SONUÇ

Psikotropik ilaçlarla tedaviye bağlı hiponatremi potansiyel olarak ölümcül bir yan etkidir. Hiponatremi hastalarının psikiyatrik bozukluğun kendisini taklit eden spesifik olmayan semptomları olabileceğinden, hastalık seyrindeki herhangi bir değişiklik hekimleri UADHSS olasılığına karşı uyarmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda psikotropik ilaç kullanımında daha dikkatli davranılmalı ve hastalık ve ilaç kullanım öyküsü ayrıntılandırılmalıdır. Kadın cinsiyet, ek ilaç kullanımı, tıbbi komorbidite, düşük vücut ağırlığı, hiponatremi öyküsü, düşük bazal sodyum düzeyleri, yaz mevsimi, erken başlangıçlı psikiyatrik bozukluk ve kronik psikiyatrik bozuklukların riski artırdığı göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç tedavisinin ilk iki haftasında riskin daha fazla olduğu bilinmeli, sıkı takip edilmeli ve gerekli durumlarda serum sodyum takibi yapılmalıdır. Antipsikotik veya antidepresan alan bir hastada açıklanamayan semptomlar –konfüzyon, ajitasyon, letarji, vb- gelişirse, serum sodyum seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir. Psikotropik ilaca bağlı hiponatremi yan etkisi düşünüldüğünde ilaç kesilmeli ve daha az yan etki ile ilişkili ilaçlara geçilmelidir.

## ETİK BEYANLAR

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift-kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1340-9.
2. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 70-6.
3. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-9.
4. Henry DA. In the clinic: hyponatremia. *Ann Intern Med* 2015; 163: ITC1-19.
5. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: a review. *J Intensive Care Med* 2016; 31: 223-36.
6. Dresely F. Disturbances of sodium homeostasis. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018; 53: 492-502.
7. Jones DP. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hyponatremia. *Pediatr Rev* 2018; 39: 27-35.
8. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42: 790-806.
9. Ball SG, Iqbal Z. Diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 161-73.
10. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia – presentations and management. *Clin Med (Lond)* 2017; 17: 263-9.
11. Örum MH, Kalenderoğlu A, Egilmez OB, Ozen ME, Kapıcı Y. Hyponatremia associated with repeated use of sodium valproate. *Psychiatry Behav Sci* 2018; 8: 93-4.
12. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995; 12: 209-25.
13. de Leon J, Verghese C, Tracy JL, Joshiassen RC, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in psychiatric patients: a review of the epidemiological literature. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 408-19.
14. Örum MH, Han Almış B. Hyponatremia during treatment with the clozapine-amisulpride combination: a suspected association and improvement with dose reduction. *Dusunen Adam J Psychiatr Neurol Sci* 2019; 32: 171-4.
15. Örum MH, Egilmez OB. Compulsive water drinking resulting in hyponatremia: a pimozide case. *Med Records* 2019; 1: 48-9.
16. Örum MH. Sodium valproate use may result in hyponatremia. *J Health Sci Med* 2020; 3: 193-5.
17. Luzecky MH, Burman KD, Schultz ER. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with amitriptyline administration. *South Med J* 1974; 67: 495-7.
18. Ozen ME, Örum MH, Kalenderoğlu A. Escitalopram-induced hyponatremia: a case report. *Psychiatry Psychopharmacol* 2018; 28: 211.



19. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al. Paroxetine induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 327-32.
20. Farmand S, Lindh J, Calissendorff J, et al. Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *Am J Med* 2018; 131: 56-63.
21. Lien YH. Antidepressants and hyponatremia. *Am J Med* 2018; 131: 7-8.
22. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic drugs: from receptor-binding profiles to metabolic side effects. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 1210-23.
23. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Antipsychotics and severe hyponatremia: a Swedish population-based case-control study. *Eur J Intern Med* 2019; 60: 71-7.
24. Gandhi S, McArthur E, Reiss JB, et al. Atypical antipsychotic medications and hyponatremia in older adults: a population-based cohort study. *Can J Kidney Health Dis* 2016; 3: 21.
25. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 77-87.
26. Kinzie BJ. Management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Pharm* 1987; 6: 625-33.

# Palyatif bakıma bakış ve hemşireliğin rolü

## Wiew to palliative care and the role of nursing

 Semra Özçelik

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalite Yönetim Birimi, Çorum, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Özçelik S. Palyatif bakıma bakış ve hemşireliğin rolü. J Med Palliat Care 2020; 1(3): 76-82.

### ÖZ

Günümüz çağında gelişen bilimsel teknoloji, hayatımızın büyük bir kısmını kolaylaştırmaktadır. Özellikle tıbbi açıdan gelişen teknoloji yaşam süresini uzatmaya yönelik olsa da uygulanan tedaviler, umudun kaybedildiği hastalar için zorlu bir süreç haline gelebilmektedir. Bu süreç, hasta ve hasta yakınlarına en uygun bakımın verilmesi, fiziksel ve psikososyal problemlerin erken bir zaman diliminde belirlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması gibi temel ihtiyaçların hastane ortamlarında ya da özel bakım veren merkezlerde yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Hasta ve hasta yakınlarının ihtiyacı olan ve son zamanlarda daha fazla üzerinde durulan “yaşam sonu bakım” ya da “palyatif bakım” insani bir hak olarak da karşımıza çıkmaktadır. Palyatif bakım multidisipliner ekip anlayışıyla hareket eden bir oluşumu karşımıza çıkarmaktadır. Ekibin içinde yer alan sağlık çalışanları, hasta ve hasta yakınlarının ihtiyaçlarını geniş bir şekilde değerlendirebilen kişiler olmakla yükümlüdür. Özellikle bakımın içinde yer alan, hasta ve yakınlarına gerekli bakım ve desteğin sağlanması konusunda bilgi ve becerilerini sürekli gelişime açık tutabilen hemşireler önemli bir role sahiptir. Hemşireler etkili bir iletişim halinde, bakımın önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Hastanın içinde bulunduğu durum nedeniyle, ihtiyaç duyduğu bakım yalnızca hasta yakınları tarafından karşılanamaz. İşte burada hastanın ve hasta yakınlarının fiziksel, psikolojik ve ekonomik olarak yaşadıkları sıkıntılar, tıbbi müdahalenin de içinde olduğu bir savaş haline gelebilmektedir. Hemşireler bu konuda üzerilerine aldıkları sorumluluklar karşısında tam donanımlı olmak yükümlülüğündedir. Karşılaşılabilecek herhangi bir problemin en aza indirilebilmesi, mesleki motivasyonun düşmemesi ve en iyi hizmetin sunulabilmesi adına palyatif bakım eğitimlerine daha fazla ağırlık verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşam sonu bakım, palyatif bakım eğitimi, hemşireler

### ABSTRACT

Scientific technology that has been developing in our era facilitates a big part of our life. Although technology which has been developing especially in the field of medicine aims at extending the life span, the treatments can be a challenging process for the hopeless cases. This process requires to provide some basic needs in hospital settings or in private care centres, such as providing the most appropriate care to patients and their relatives, identifying physical and psychosocial problems at an early time, and improving the quality of life. “Palliative care” or “end of life care” in other words which is needed by patients and their relatives and has been highly placed emphasis on more recently, appears as a human right. Palliative care requires to act with a multidisciplinary team approach. The health care professionals in the team are obliged to be able to evaluate the needs of patients and their relatives broadly. Especially, nurses who can keep their knowledge and skills open to continuous improvement in providing necessary care and support to patients and their relatives have an important role. Nurses are an important part of care in effective communication. The care that the patient needs due to the situation he/she is in cannot be met only by the relatives of the patients. At this point, the physical, psychological and economical problems experienced by the patient and their relatives can become a war that includes medical intervention. Nurses are obliged to be fully equipped in the face of the responsibilities imposed on them. Palliative care trainings should be given more attention in order to minimize any problems, to avoid professional motivation and to provide the best service.

**Keywords:** End of life care, palliative care training, nurses

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Semra Özçelik, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalite Yönetim Birimi, Çepni, İnönü Cd. No:176, 19040, Merkez, Çorum, Türkiye

**E-mail / E-posta:** uslusemra\_adnan@hotmail.com

**Received / Geliş:** 25.05.2020 **Accepted / Kabul:** 04.07.2020



## GİRİŞ

Her bireyin yaşamının son günlerini belli bir kalitede ve huzur içerisinde geçirmeye hakkı vardır (1). Bu nedenle yaşam sonu bakım hakkı son yıllarda insan hakları arasında kabul edilmektedir (2). Günümüzde yaşam sonu bakım kavramının önemi gittikçe artarak sağlık ve bakım çalışmaları arasında yerini almaya başlamıştır (3). Profesyonel yaşam sonu bakımın, hastanın ve ailesinin yaşamın son dönemi ve yas sürecindeki ihtiyaçlarının belirlenmesi ve karşılanması açısından önemli bir yeri vardır. Yaşam sonu bakımda temel görev ve sorumlulukları üstlenmiş olan sağlık çalışanları hemşirelerdir. Daha çok ağrı ve diğer fiziksel semptomların kontrolünün yanında psikolojik destek, manevi ve sosyal bakımı içermektedir (4). Bu açıdan hemşireler yaşam sonu bakım uygulamalarında önemli bir konuma sahiptir (2).

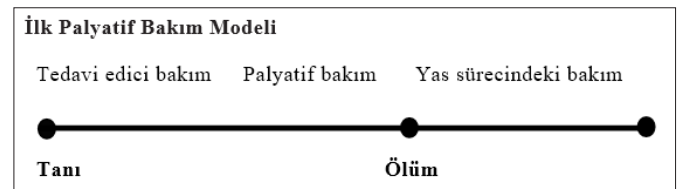
## HOSPİS BAKIM

Hospis (son dönem bakım), orta çağ döneminde, seyahat eden yolcular için “korunulacak ya da sığınılacak bir yeri” tanımlamak amacıyla kullanılıyordu. Hospis ve palyatif bakım hizmetleri, ağır hasta veya ölmek üzere olan insanları hayatının son döneminde, hasta yakınlarıyla birlikte destekleyen farklı kuruluşların, kişilerin sunduğu hizmetler ve destekleri kapsamaktadır. Hospis bakım ile palyatif bakım arasında anlayış bakımından farklılıklar vardır. Kısaca değinecek olursak; hospis bakımı, son dönemdeki hastalara hizmet ve bakım vermeyi kendine görev edinir (5). Daha çok yaşamın sonuna giden sürecin kalitesini artırmayı ve ölüm anında en iyi bakımı vermeyi amaç edinmiştir (6). Hospis bakım düşüncesinde, semptom kontrolü ile bireyin huzur içinde ölmesi sağlanır ve ölüm yaşamın bir parçası olarak kabul edilir (7). Bu kavram geliştirilerek birçok ülkede son dönem hasta yakınlarını da içine alan, yetişmiş özel personel, teknik ve destek birimleri yönetiminde, bir tedavi şekli planlanmıştır. Kurulan özel bakım merkezleri sayesinde, hastaların tedavileri klasik yoğun bakım ve hastane servisleri içinden ayrılmıştır. Son dönemde olan hastaların bakım verildiği kurumlar haline gelen hospisler, daha çok ağrı ve semptomların başlamadan önlenmesine yönelik çalışmaktadır. Bu kurumların, ev ortamına uygun şekilde düzenlenmesine, tedavisi mümkün olmayan, ölümcül hastalık tanısı konmuş olan hastaların kabul edilmiş olmasına özen gösterilmiştir. Ev ortamı koşulları sağlanan hastaların aldıkları bakım sayesinde son dönemlerini daha kaliteli, ağrısız ve huzurlu bir şekilde geçirmeleri sağlanmıştır (8,9). Palyatif bakım, hospis bakımı da içine almaktadır. Yer ve kültürden bağımsız olarak, hospis düşüncesini yaşama geçirmenin yöntemidir. Palyatif bakım kavramı, 1980 ortalarına kadar hospis bakımın yerine kullanılmıştır (10). Palyatif bakım

hasta ve ailesinin teşhis konduğu andan itibaren hastalık süresince almayı hak ettiği bir hizmettir (11). Fransa'da 1842 tarihinde ilk palyatif bakım ünitesi kurulmuştur. Modern anlamda sayılabilecek ilk hospis hizmeti ise hemşire ve aynı zamanda sosyal hizmetler uzmanı olarak görev yapan Cicely Saunders (12) tarafından 1967'de Londra'da Christopher's Hospis adı altında başlatılmıştır. Saunders, hospislerin kurulması dışında palyatif bakım disiplin ve kültürünün oluşmasında da önemli rol oynamıştır. Dr.Saunders'ın ardından “Palyatif Bakımın Babası” olarak kabul edilen Balfour Mount'un palyatif bakım ile ilişkisinin başlaması, 1974'de Saunders'ın ekibine katılmasıyla olmuştur. Montreal'deki yatan hasta birimi olarak kurulacak hospis için araştırma yaparken, Balfour (13), bu terimin palyatif bakım için de kullanıldığını ve bir kavram karmaşasının olduğunu fark etmiştir. Kendisi, 1974'ün sonlarına doğru Kanada'ya döndükten sonra, ilk palyatif bakım birimini Montreal'de Royal Victoria Hastanesi'nde hizmete açmıştır. Balfour, yaşamı boyunca yaptığı palyatif bakımla ilgili çalışmaları nedeniyle Kanada Hospis Palyatif Bakım Derneği tarafından “2008 Liderlik” ödülüne layık görülmüştür (14). Günümüze kadar palyatif bakım hizmeti, çalışmalar sayesinde dünya genelinde hızlı bir şekilde yayılmış ve kısa bir sürede palyatif bakım servislerinde kayda değer bir artış görülmüştür (15).

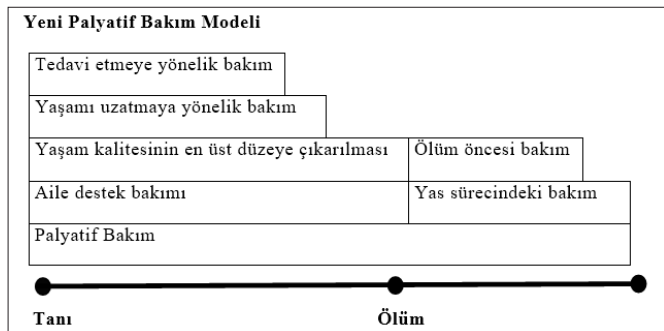
## PALYATİF BAKIMIN TANIMI

‘Palliate (Palliare)’kökeni Latinceye dayanan bir sözcük olup, kapsayıcı, koruyucu anlamlarını içermektedir. İngilizce terim bilimde ‘Palliative’ geçici, hafifletici, yatıştırıcı, çare manasında kullanılmaktadır. Palyatif sözcüğünün tanımına bakıldığında; “rahatlatmak, dindirmek, yatıştırmak, koruyucu, kapsayıcı, pelerin gibi örtmek” anlamlarını içerdiği görülür (16). ‘Palyatif’ sözcüğünün Türk Dil Kurumu Sözlüğü'nde iki tanımı vardır. Birinci tanımı “tamamen iyileştirmeyen, yatıştırıcı olan, tesiri geçici olan ilaç veya tedavi” şeklinde iken, ikinci tanımı “esaslı olmayan, kesin çözüm sağlamayan, geçici ve kısa süreli” şeklindedir (17). İlk palyatif bakım tanımını, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1986 yılında yaparak bu alanda büyük bir gelişme kaydetmiştir (18). Yapılan ilk tanımda tedavi edici bakım ve palyatif bakım iki farklı boyut olarak ele alınmış, birinin bittiği yerde diğeri başlamıştır. Bireyin hastalığının tedavisinin olmadığına karar verildiğinde palyatif bakım verilmeye başlanmıştır (Şekil 1) (19).



Şekil 1. İlk palyatif bakım modelinin tanımı

2006'da DSÖ'nün palyatif bakımla ilgili yaptığı tanımlamada, "yaşamı tehdit eden hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan problemlerle karşılaşan hasta ve ailede; ağrının ve diğer semptomların, erken tanılama ve kusursuz bir değerlendirme ile fiziksel, psikososyal ve spiritüel gereksinimlerin karşılanması yoluyla acı çekmenin önlenmesi ve hafifletilmesine yönelik uygulamaların yer aldığı ve yaşam kalitesini geliştirmenin amaçlandığı bir yaklaşım" olarak ifade edilmiştir (20). Hastalığın erken döneminde palyatif bakımın verilmeye başlanmasının önemi DSÖ bu yeni tanımla, en etkili biçimde vurgulamıştır (Şekil 2) (20).



Şekil 2. Yeni palyatif bakım modelinin tanımı

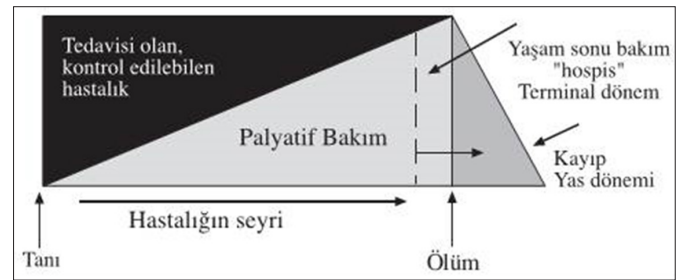
**Palyatif bakıma geniş bir bakış açısıyla bakacak olursak (20-22),**

- Yaşamı desteklemekle beraber, ölümü normal bir süreç olarak karşılar.
- Ölümü çabuklaştırma veya erteleme niyetinde değildir.
- Ağrı ve diğer stres oluşturan semptomlara yönelik bir rahatlama sağlar.
- Hasta bakımının psikolojik ve manevi yönlerini entegre eder.
- Hastaların ölüm anına değin mümkün olabildiğince aktif olarak yaşamasına yardımcı bir destek sistemi sunar.
- Aile bireylerine hastalıklar ve yas süreciyle başa çıkma konusunda bir destek sistemi sunar.
- Yas süreci danışmanlığının yanında, ekip çalışmasını, hastalar ve aile bireylerinin ihtiyaçlarına cevap verebilmek için tercih eder.
- Yaşamın bir nevi değerini yükseltmeyi hedefler ve beraberinde hastalığın gidişatının olumlu bir şekilde değişmesine sebebiyet verebilir.
- Acı veren klinik komplikasyonların idaresi ve daha iyi anlaşılabilmesi için gerekli araştırmalar da dâhil olmak üzere, tedavinin erken dönemlerinde, ilaçla tedavi, ışınlama gibi yaşam süresini uzatmayı hedefleyen tedavilerle birlikte uygulanabilir.

### Palyatif Bakımın Amacı

Palyatif bakımdaki amaç; hasta ve hasta yakınlarını, hastanın yaşamı boyunca ve ölümünden sonra yas sürecinde ortaya çıkabilecek fiziksel ve duygusal

problemler açısından desteklemektir. Devam etmekte olan yaşamı ne uzatmak, ne de kaçınılmaz son olan ölümü hızlandırmaktır. Tam tersine, kabul edilmiş ölümü normal sürecinde götürmek ve son nefese kadar olan sürede yaşam kalitesini artırmaktır. Hastalıktan ziyade semptom odaklı, yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Palyatif bakımda odaklanılan konu sıkıntı veren belirtilerin ortadan kaldırılmasıdır. Örneğin, solunum güçlüğü çeken bir hastanın yaşadığı acı ister kanserden kaynaklı olsun, ister anjin gibi başka bir rahatsızlıktan dolayı olsun palyatif bakım rahatsızlığı aynı şekilde ele alıp sıkıntı veren belirtileri gidermeye çalışır (Şekil 3) (23,24).



Şekil 3. Palyatifi en iyi anlatan diyagram

Palyatif bakım gerektiren hastalıklarla ilgili örnekler **Tablo 1**'de verilmiştir (23,24).

Tablo 1. Palyatif bakım gerektiren hastalıklar*
Motor nöron hastalıkları ve ilerleyici nörolojik hastalıklar (Alzheimer, ALS)
İleri dönem organ yetmezlikleri (kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, beyin)
Tedaviye yanıtız kanserler
HIV/AIDS
Çocuklarda genetik / konjenital, ilerleyici hastalıklar

Palyatif bakımda temel prensipler **Tablo 2**'de tanımlanmıştır (24,26).

Tablo 2. Palyatif bakımda temel prensipler
<b>1.Hastalığa ait sorunlarla baş etme</b>
Fiziksel sorunlar
Psikiyatrik sorunlar
Manevi sorunlar
Sosyal sorunlar
Ekonomik sorunlar
Yaşam sonu ihtiyaçlar
Yas dönemi
<b>2. Bakım süreci</b>
Semptomların değerlendirilmesi
Hasta odaklı bakımın planlanması
Hasta ve ailesinin bilgilendirilmesi
Planlanan bakımın uygulanması
Bakım sonuçlarının değerlendirilmesi
Tedavi devamlılığının sağlanması
Maliyet-etkinlik değerlendirmesi

### **Palyatif bakım nerede yapılır? Palyatif bakım ekibi kimlerden oluşur?**

Hastanelerde palyatif bakım ünitelerinde, hastanın ev ortamında ya da ev benzeri özelliklere sahip hastane ortamlarında palyatif bakım hizmeti verilebilir. Yataklı palyatif bakım servislerinin oluşturulması, palyatif bakım ruhuna uygun bir yaklaşımın sağlanması adına önemlidir. Böylece daha etkin bir tedavi kontrolü sağlanmış olur (25). Bu kadar etkin olan palyatif bakım multidisipliner bir ekiple, interdisipliner bir anlayışla yapılabilir. Ekipte yer alması gereken kişiler; doktor, hemşire, psikolog, sosyal hizmet uzmanı, fizyoterapist, diyetisyen, uğraşı terapistleri, manevi destek uzmanı, gönüllüler ve hasta yakınlarıdır. İçeriğinin genişlemesi sonucu birçok uzmanlık alanını içine almaktadır. Bu kapsamda palyatif bakım ekibi: anesteziyoloji ve reanimasyon, algoloji, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, psikiyatri, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, göğüs hastalıkları, aile hekimliği, dahiliye gibi dahili ve cerrahi branşlardan hekim ve hemşirelerin aktif katılımları ile oluşmuştur. Sağlık ve sosyal bakım veren profesyonellerin çeşitliliği palyatif bakım veren organizasyonların daha verimli olmasını sağlar (25).

### **Ülkemizde Palyatif Bakım Hizmetlerinin Durumu**

Türkiye’de palyatif bakımın ilk adımı olarak “Evde Bakım Hizmeti”ni T.C. Sağlık Bakanlığı başlatmıştır. İlk “Kapsamlı Palyatif Bakım Merkezi”, erişkin hastalara ait, Sağlık Bakanlığı Ulus Devlet Hastanesi’nde açılmıştır. Ülke ihtiyaçlarına göre farklı bir yapılanma ile hastanede hizmet sunumu oluşturulmuştur (27). Türkiye’de palyatif bakım sağlık sistemimiz içerisine entegre edilmeye çalışılmakta ve palyatif bakım aktiviteleri desteklenmektedir. “PALLIA-TURK” adında hazırlanan projede, Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi’nce palyatif bakım konusunda yaşanan sıkıntıları gidermek amacıyla hemşire temelli, toplumu da içine alan bir proje gerçekleştirilmesi amaçlanarak girişimde bulunulmuştur (28). Bu proje kapsamında, 2013-2018 Ulusal Kansere Kontrol Planı’nda belirtildiğine göre, ülkemizin hemen her ilinde bulunan hastanelerde 2-4 yataklı palyatif bakım merkezleri kurulması, ülke genelinde 15-20 yataklı, çok sayıda farklı disiplinin bir arada çalışacağı, kapsamlı palyatif bakım hizmeti sunacak onkoloji merkezleri kurulması, tedaviye yanıt veremeyen hastaların son dönemlerini ev atmosferine benzer, hastane kampüsüne çok uzak olmayan, 30 özel yataklı hospis (şefkat evi, sevgi evi) yapılması planlanmıştır (29). Gelişmiş ülkelerde palyatif ve hospis bakımı yerleşik olmasına rağmen, ülkemizde gelişmeye devam eden bir alandır (29). Palyatif bakım henüz ayrı bir uzmanlık alanı olarak kabul edilmemektedir (30). Sağlık Bakanlığı’nın 2010 yılında evde sağlık bakım uygulamalarına yönelik düzenlemeleri palyatif bakım hizmeti için önemli bir adım olmuştur. Ülkemizde yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenen

terminal dönem hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, terminal dönem hastalarının yoğun bakım üniteleri gibi akut bakım merkezlerinde bakılmasının maliyetinin oldukça yüksek olduğu, hasta, hasta yakını ve sağlık personellerinin memnuniyetinin düşük olduğu ve ülkemizde bu hastalar için en kısa sürede palyatif bakım sisteminin geliştirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Yoğun bakım yatakları kısıtlı, kaynakları sınırlı, bakım verilen üniteler özellikli ve pahalıdır (31). Ülkemizde yasal düzenlemeler kapsamında 09.10.2014 tarih ve 640 sayılı “Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge” Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yürürlüğe konulmuştur. 07.07.2015 tarihinde yataklı sağlık tesislerinde sunulmakta olan palyatif bakım hizmetlerinin yeniden yapılandırılması amacıyla palyatif bakım merkezlerinin fiziki şartları, personel, donanım özellikleri ve hizmet kıstaslarını düzenleyen yeni bir yönetmelik yayımlanmıştır (32). 2010-2015 Ulusal Kansere Kontrol Programı’nın en önemli yapı taşlarından biri olarak kabul edilen palyatif bakım hizmetlerinin tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de layık olduğu konuma gelebilmesi için çalışmalar hızlı bir şekilde devam etmektedir (3).

### **Ülkemizde Palyatif Bakım Eğitimi**

Hastaneler ve üniversitelerin iş birliği ile hemşirelere yönelik palyatif bakım konusunu içeren eğitimler düzenlenmektedir. Ne yazık ki bu eğitimler uygulama olmadan sadece teorik eğitimle kısıtlı kalmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Hizmetleri Koordinatörlüğü tarafından palyatif bakım hastasına bakım veren hemşirelere görevlerinin gerektirdiği yeterlilikleri kazandırabilecek bilgi, beceri ve tutumlarının kazandırılması amacıyla, hem teorik hem de klinik eğitimi kapsayan “Palyatif Bakım Hemşireliği Sertifika Programı” Sağlık Bakanlığı’na teklif edilmiş (2014) ve Bakanlık tarafından kabul edilmiştir. 2015/2016 yılları içerisinde ülkemizde hizmet içi eğitimle toplamda 482 sağlık personeline eğitim verilmiştir. Sağlık Bakanlığı palyatif bakım sertifikalı eğitim programından 150 kişi sertifikalı eğitim almıştır. Bakanlık sertifika eğitimleri ile ülke genelinde çalışan, palyatif bakım hizmeti veren tüm hemşirelere ulaşmayı hedeflemiştir (33).

### **Palyatif Bakımda Hemşireliğin Yeri ve Önemi**

Her hastanın ırkı, cinsi, rengi, yaşı, dili, inancı, tanısı, yetersizliği, maddi durumu ne olursa olsun yaşamının son anlarını huzurlu ve onurlu bir şekilde geçirmeye, nitelikli bir bakım almaya hem ihtiyacı hem de hakkı vardır. Palyatif bakımda hastaların temel fiziksel, sosyal ve psikososyal ihtiyaçlarını karşılayan multidisipliner ekibin en önemli paydaşlarından birinin hemşireler olduğunu söyleyebiliriz (2). Hemşirelerin, hastaya uygulanan fiziksel bakım ve duyu durumuna göre

yardımcı olma, hastanın hastalığıyla birlikte yaşadığı belirtilerin yönetimi, hastanın içinde bulunduğu ortamın kontrol kaybını azaltma, hasta ve aile eğitimi, hastanın yanında ailesini sağlık bakım hizmetleri ve diğer disiplinlere yönlendirebilme gibi önemli rol ve sorumlulukları bulunmaktadır (34,35). Yaşam sonu bakım hemşiresi, yaşam ve ölümün doğal bir süreç olduğunu ve her insanın kendine özgü içsel bir değeri olduğunu kabul eder. Hasta ve ailesiyle tedaviye yönelik yakın ilişkiler kurarak, destek olmaya çalışır. Hasta ve ailesini güçlendirerek bakım sağlar. Kendisinin, hasta bireyin ve ailesinin bütünlüğünü korumaya çalışırken, onlara hastalık deneyimlerinin anlamını bulmalarına yardım eder (35). Yaşam sonu bakımda temel görev ve sorumlulukları üstlenen sağlık çalışanları, hastasının sadece hastalığı ile değil kişilik özellikleri, yaşam tarzı ve seçimi, çevresi, ailesi, arkadaşlarıyla ilişkisini, rol ve görevlerini takip eden ve yaşamın her alanında etkin olan insanlardır (36). Yaşam sonu bakımda hastanın ailesinin de desteklenmesi son derece önemlidir (37). İhtiyacı olan hasta ve ailelerinin gereksinimlerinin karşılanması, ortak bir felsefe geliştiren ve grup olarak bakımın sorumluluğunu paylaşan disiplinlerarası bir yaklaşım gerektirmektedir (38).

#### **Palyatif Bakım Hemşiresinin Karşılaştığı Sorunlar**

Yaşamın son anlarını hastanın kendisi ve yakınları ile paylaşmak, bakım vermenin yanında hasta ve ailesiyle bir bağ kurup yanlarında olabilmek ve en önemlisi de empati kurabilmek oldukça ağır, bir o kadar da zor bir deneyimdir. Şüphesiz ölüm gerçeği ile yüzleşmek hasta ve ailesi için ne kadar zorlu bir süreç ise sağlık çalışanları için de bir o kadar travmatik olabilmektedir (39,40). Yaşamın son anına gelmiş olan hastanın bakımını üstlenen hemşireler, hasta ve ailesi gibi endişe, korku, öfke, yok sayma, suçluluk, depresyon ve çaresizlik gibi duygular yaşayabilirler. Bakım sırasında bağ kurduğu, bakım verdiği hastanın kaybı ile hemşireler başarısızlık ve yetersizlik duygularını yaşayabilirler (1). Oysa ki, yaşam sonu bakımda önemli olan hastanın daha az acı çekmesini sağlamak, yaşam kalitesini en üst seviyeye çıkarmaktır (34). Okçin ve ark. (41)'nin yaptığı bir çalışmada günümüzde birçok hemşirenin palyatif bakım konusunda çok az eğitime sahip olduğu ya da hiç eğitim almadığı belirtilmiştir. Yaşam sonu bakım konusunda eğitim alan hemşirelerin bireysel farkındalığın arttığı ve ölüme karşı kaygılarının azaldığı tespit edilmiştir.

#### **Palyatif Bakımda Hemşireliğin Savunuculuk Rolü**

Hemşirenin öğretici, bakım veren, organize eden rollerinin yanında savunucu rolüne de değinmek gerekir. Hemşirenin gelişen çağdaş rollerinden ve kalitesini açıkça ortaya koyan en önemli özelliklerinden birisi de hasta haklarını savunucu rolüdür (42). Bu rolünün temelini hasta-hemşire ilişkisi oluşturmaktadır (43). Hastanın her

an yanında olan ve en kısa sürede ulaşabilen ekip üyesi hemşirelerdir. Hastayla sürekli iletişim halinde olan, ihtiyaçlarını bilen ve onu haksızlıklardan koruyabilecek meslek grubundan biri de hemşirelerdir (44). Ardahan (45) makalesinde, savunuculuk kavramını; “hastanın problemleriyle baş etmeyi, sağlık ekibine kendi durumu ile ilgili soru sormasını ve ekip üyelerine de hastaya zaman ayırma konusunda uyarıda bulunmayı öğretme” şeklinde tanımlamıştır. Hemşireliğin savunuculuk rolü, kaynağını insan haklarından ve hasta haklarından alır. Sağlık sistemi içinde hastanın haklarını nasıl kullanacağını ve hakkını aramada yetersiz kaldığı durumlarda hakkını nasıl savunacağını öğretir (46). Gücsüz, yardıma muhtaç, bağımlı, konuşamayan, hassas ve kontrolü kaybetme gibi özelliklere sahip olan hastalar savunmaya ihtiyacı olan hastalardır (47). Hemşirelerin yaşam sonu bakımı verirken hastalarının hastalık deneyimlerini ve karar verme süreçlerinin bakıma etkisini değerlendirerek savunuculuk rollerini yerine getirmeleri önerilmektedir (48). Burada hemşirelere düşen görev ise, hasta ve ailesinin haklarını korumak, yararı olmayacak ve gereksiz işlemlerin yapılmasına izin vermemektir. Ailenin yasal süreçler hakkında bilgilendirilmesinde hemşirelerin rolü büyüktür. Hasta ve ailesine tüm kaynaklardan ve desteklerden fayda sağlayabilmesi için danışmanlık yapmalıdır. Bakım planlanmasının içinde hasta ve ailesinin bulunması için desteklemeli ve cesaretlendirmelidir. Hastanın yaşamını en iyi şekilde geçirmesi için hastayı güçlendirmelidir. Ağrısız bir süreç geçirmek ve onurlu bir şekilde yaşama veda etmek gibi hakları olduğunu hastaya bildirmeli ve bunu sağlayabilmek için gerekli bakım ve koordinasyon planlamasını yapabilmelidir (49).

#### **SONUÇ**

Palyatif bakım hizmetlerinin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün önemi artmaktadır. Kronik ölümcül hastalıklarla mücadele eden hasta yakınlarının bekledikleri desteğin sağlanabilmesi, yaşam süresinin uzadığı toplumlarda üzerinde dikkatli çalışılması gereken bir toplum sağlığı sorunu, hatta insan hakkı olarak karşımıza çıkmaktadır. Palyatif bakım bir yaşamın son buluşunu en iyi kalitede sağlamak, hastanın bu dönemde kendini ve iç huzurunu rahata erdirmesi, son anlarını yaşadığı hayatta kendini değerli biri olarak görmesini sağlamada etkilidir. Gerekli eğitimleri almış olan kişiler, palyatif bakımı anlama, uygulama ve sonucunda duygusal açıdan bilinçli hareket etme konusunda daha başarılıdır. Yaşamın sonu yaklaştıkça hasta ve ailelerine bakım veren hemşirelere manevi olarak çok büyük görevler düşmektedir. Bu açıdan baktığımızda palyatif bakımın en önemli unsurlarından biri de hemşirelerdir. Palyatif bakım birimlerinde görev yapıyor olmak, devam eden bir ölüm olgusuyla yüz yüze gelmek hemşire için

zor ve meşakkatli bir yoldur. İnsanın yaşam enerjisinin zamanla yok olması, mesleki motivasyonunun düşmesi şüphesiz ki insanın manevi bir yorgunluk yaşamasını kaçınılmaz kılar. Hemşirenin yaşadığı ruhsal durum ve mesleki doyum dediğimiz profesyonelleşme ancak alınan eğitimler sayesinde gerçekleşecektir. Yaşam sonu konusunda eğitim alan hemşirelerin bireysel farkındalığının artması ve ölüme karşı kaygılarının azalması daha bilinçli hareket etmesi bu görüşü doğrulamaktadır. Hemşire eğitiminde yaşam sonuna yönelik çalışmalara olanak sağlanmalı ve palyatif bakım konusuna da lisans eğitiminde daha fazla yer verilmelidir. Hemşireliğin, palyatif bakım üzerindeki rolü azımsanmayacak derecededir ve verilecek olan eğitimlerle yaşam sonu bakım en üst seviyeye taşınabilecektir.

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan palyatif bakım sorumlusu Arzu Hanım'dan bu makaleyi destekleyecek bir hatırayı paylaşalım. Arzu Hanım'ın görevi sırasında bir hasta yakınından aldığı mektup, palyatif bakımın etkisini, hasta yakınının hissettiği duygu yükünü, hemşirelerin yaşam sonu bakım sürecindeki etkisini ve asıl önemini bizlere anlatıyor. Kalbine dokunduğu insanların emeklerine müteşekkir olması, işini severek yapan bir hemşirenin meslek hayatı boyunca alabileceği en kıymetli hediyedir. Arzu Hanım'ın yaşadığı ve bizlere yaşattığı gurur, hemşirelerin palyatif bakımdaki rolünün en büyük kanıtıdır.

*'Ben terminal dönem hastası olan bir babanın kızıyım. Bu öyle bir süreç ki yaşamayan bilmez. Düşünün ki babanız sağ, acılar içinde. Onun acılarını birazcık dindirebilmek için ne yapabilirim diye sürekli çırpınıyorsunuz ve bu soğuk süreçte Yüce Allah'ın artık bir an önce Azrail'e emir vermesi ve canını alması için dua ediyorsunuz. Bu çok uzun ve meşakkatli süreçte hasta yakını olarak bir yandan hastanızın acılarına şahit olmak bir yandan çaresizlik ve bir yandan da gecesini gündüzünü belli olmayan bir kısır döngünün içinde debelenip dururken doğal olarak psikolojiniz altüst oluyor ve etraftan, hastane çalışanlarından gelecek en ufak desteğe ve şefkate ihtiyaç duyuyorsunuz.*

*Ben bu süreçte bütün bu ilgi, şefkat ve yardımlarını esirgemeyen Palyatif Bakım Servis Sorumlu Hemşiresi Sn: Arzu Köseoğlu'nu yürekten minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum. Böyle bir yerde böyle bir hemşirenin olması biz hasta yakınları için büyük bir şanstır. Kendisinin diğer çalışanlara da örnek olmasını diliyorum sevgi ve saygılarımı sunuyorum.'* (Ayfer Karakuş - Mustafa Karakuş'un Kızı / ÇORUM)

Paylaşılan anıda adı geçen kişilerin rızası alınmıştır.

### Teşekkür

Hasta yakınından almış olduğu mektubu tüm içtenliği ve samimiyeti ile paylaşan Hitit Üniversitesi Palyatif Birimi Sorumlu Hemşiresi Arzu Köseoğlu'na çok teşekkür ederiz.

## ETİK BEYANLAR

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift-kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar, bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar, bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Çimete G. Yaşam Sonu Bakım: Ölümcül Hastalarda Bütüncül Bakım. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2002.
2. Filiz NY, Dikmen Y. Yaşam sonu bakım uygulamalarında hasta savunuculuğu. J Hum Rhythm 2017; 3: 95-100.
3. Gültekin M, Özgül N, Olcayto E, Tuncer M, Türkiye'de palyatif bakım hizmetlerinin mevcut durumu. Türk Jinekolojik Onkoloji Derg 2010; 1: 1-6.
4. Fleming J, Morag F, Carol B, Stephen B. Death and the oldest old: attitudes and preferences for end-of-life care - qualitative research within a population based cohort study. PLoS One 2016; 11: 1-26.
5. Kuebler KK, Lynn J, Von Rohen J. Perspectives in palliative care. Seminars in Oncology Nursing 2005; 21: 2-10.
6. Watson M, Lucas C, Hoy A. Adult palliative care guidance South West London, 2nd Edition, 2006, p.21
7. Batchelor NH. Palliative or hospice care? Understanding the similarities and differences. Rehabilitation Nurs 2010; 35: 60-4.
8. By Mayo Clinic. Hospice Care: An Option for People with Terminal Illness, <http://www.mayoclinic.com/health/hospice-care> Erişim tarihi: 06.04.2020
9. Thompson, G, McClement, S. Defining and determining quality in end-of-life care. Int J Palliat Nurs 2002; 8: 288-93.
10. Meghani, S.H.A Concept analysis of palliative care in the United States. J Advanced Nurs 2003;46: 152-61.
11. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care National Consensus Project for Quality Palliative Care Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, Second Edition, United States of America, 2009. [www.nationalconsensusproject.org](http://www.nationalconsensusproject.org).
12. Kabalak AA, Öztürk H, Erdem AT, Akın S. S.B. Ulus Devlet Hastanesi'nde kapsamlı palyatif bakım merkezi uygulaması. Çağdaş Tıp Derg 2012;2: 122-6.
13. Radbruch L, Payne SH. White paper on standards and norms of hospice and palliative care in Europe. The Board Directors of the European Association of Palliative Care (EAPC): Part 1, Eur J Palliat Care 2009; 16: 278-89.
14. <http://www.chpca.net/about-us/awards/leadership-award/balfourmount.aspx>, Erişim Tarihi: 20.04.2020
15. Twycross RG. Hospice care-redressing the balance in medicine. JR Soc Med 1980; 73: 475-81
16. Kabalak AA, Öztürk AA, Çağıl H. Yaşam sonu bakım organizasyonu. Palyatif Bakım. Yoğun Bakım Derg 2013; 11: 56-70
17. Türk Dil Kurum Sözlüğü. <https://tr.wiktionary.org/wiki/palyatif>. Erişim tarihi: 20.04.2020
18. Graham F, Clark D. WHO definition of palliative care. Medicine 2008; 2: 64-6.

19. Michelson K, Steinhorn DM. Pediatric end-of-life issues and palliative care. *Clin Pediatr Emerg Med* 2007; 8: 212-9.
20. WHO definition of palliative care. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> Erişim tarihi: 12.04.2020
21. Sucaklı MH. Palyatif bakım ve yaşam kalitesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topics* 2014; 5: 109-13.
22. Aydoğan F, Uygun K. Kanser hastalarında palyatif tedaviler. *Klinik Gelişim* 2011; 24: 4-9.
23. McKee DD, Chappel JN. Spirituality and medical practice. *J Fam Pract* 1992; 35: 201-8.
24. Borasio GD. Translating the World Health Organization definition of palliative care into scientific practice. *Palliative and Supportive Care* 2011; 9: 1-2.
25. <http://www.palyatifbakim.org/bulten/palyatif-bakim-dernegi-bulten>. Palyatif Bakım Derneği web sayfası. Erişim tarihi: 20.04.2020
26. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 91-6.
27. Kabalak A. Türkiye'de palyatif bakım; güncel gelişmeler, gereksinimler. *Anestezi Derg* 2014; 22: 121-3
28. Uslu FŞ, Terzioğlu F. Palliative care education and organization in the World and Turkey. *Cumhuriyet Hemşirelik Derg* 2015; 4: 81-90.
29. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2013-2018 Ulusal Kanser Kontrol Planı.
30. Yılmaz O, Bahat G. Yaşlıda hastane temelli palyatif bakım ve hospis. Naharcı Mİ, editör. Yaşlının Hastanedeki Serüveni. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2019. p.32-44.
31. Aslan Y. Türkiye'de ve Dünya'da palyatif modellerine genel bakış. *Anadolu Güncel Tıp Derg* 2020; 2: 19-27.
32. T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul Ve Esasları Hakkında Yönerge 07.07.2015. Erişim tarihi: 20.04.2020
33. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-44143/palyatif-bakim-hemsireligi-sertifikaliegitim-programi.html>. Sağlık Bakanlığı (2020) Palyatif Bakım Hemşireliği Sertifikalı Eğitim Programı Standartları Hakkında Duyuru. Erişim: 17.04.2020.
34. Çavuşoğlu H. Çocuk Sağlığı Hemşireliği, 8. Baskı. Ankara, Sistem Ofset, 2004.
35. Özçelik H, Fadiloğlu Ç, Karabulut B ve ark. Kanser hastasının palyatif bakımında vaka yönetimine dayalı multidisipliner bakım protokolü. *Ağrı* 2014; 26: 47-56.
36. Hanks RG. Advocate role. *Nursing Forum* 2010; 97-108.
37. Iacono MV. Nurses: trusted patient advocates. *J Perianesthesia Nurs* 2010; 25: 330-4.
38. Institute for Clinical Systems Improvement 2020; Meier 2011; National Consensus Project 2013; National Institute for Health and Care Excellence 2020; WHO 2020; Worldwide Palliative Care Alliance 2020; 21: 3-20.
39. Kalischuk RG. Nurses' perception of death education (Master's thesis). Lehigh, Alberta, University of Lethbridge, 1992.
40. Cherlin E, Schulman-Green D, McCorkle R, Johnson-Hurzeler R, Bradley E. Family perceptions of clinicians' outstanding practices in end-of-life care. *J Palliat Care* 2004; 20: 113-6.
41. Okçin F. Onkoloji palyatif bakım hemşirelerinin mesleki yaşam deneyimlerinin incelenmesi. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü *Derg* 2019; 6: 234-46.
42. Baldwin MA. Patient advocacy: a concept analysis: *Nursing Standard* 2003; 17: 33-9.
43. Hebert K, Harold M, Joan R. The nurse advocate in end-of-life care. *Ochsner J* 2011; 11: 325-9.
44. Ulmer BC. Professional Advocacy: *AORN J* 2000; 1-3.
45. Ardahan M. Hemşirelerin savunuculuk rolü. *CÜ Hemşirelik Yüksekokulu Derg* 2003; 7: 23-7.
46. Bayık A, Türkistanlı E. Hastaların hasta haklarını bilme, bu haklardan yararlanma durumları ve karşılaştıkları riskler. III. Ulusal Hemşirelik Kongresi Kitabı. Sivas. Esnaf Ofset Matbaacılık, 1992, s.778-783.
47. Thacker K. Nurses' advocacy behaviors in end-of-life nursing care. *Nurs Ethics* 2008; 15: 174-85.
48. Cruz O, Dulce M, Talamantes M, Sanchez-Reilly S. What evidence is available on end-of-life (EOL) care and latino elders? A Literature Review. *Am J Hospice Palliat Care* 2014; 31: 87-97.
49. Baryluk M, Coulson K, Hycha D, Lundy M, McQuinn PA, O'Brien LA. The Canadian Hospice Palliative Care Association Nursing Standards Committee. *Hospice Palliative Care Nursing Standards Of Practice*, 2002.



## PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

### AUTHOR GUIDELINES

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** is a refereed, open access and periodical publication. The articles published according to the journal's writing rules are accepted through the **DergiPark** system. All numbers are available at our <https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac/archive> web address and **DergiPark** web page for free. Our purpose is to provide high-quality scientific articles for diseases' diagnosis and treatment having appropriate innovations internationally. It is a scientific medical journal published four times (**March, June, September, December**) a year. The articles coming as a refereed journal are primarily evaluated in terms of common rules conformity with the standard requirements defined by the **Committee of International Medical Journal Editors** ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) in biomedical articles. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>). Our goal is to make sure that your colleagues send the decision and publishing process of publications that we send to you in the shortest possible time. We would like to emphasize that we are always open to suggestions and constructive criticisms to raise the quality of our publication, and that we will show the necessary sensitivity to the statements in this regard. The **English** name of the journal will be used in the article operating system and citations.

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** it is a scientific, internationally refereed journal that publishes retrospective/prospective clinical and laboratory studies, interesting case presentations, invited collections, editorial letters, original images, short reports and surgical technical articles about every branch of medicine. The language of the journal is **English** and **Turkish**. Articles are accepted in both English and Turkish. The articles submitted in Turkish should also have English Title, Abstract, Keywords, and in the articles sent in English, there should also be Turkish Title, Abstract, Keywords. Sent for evaluation to be published or published articles in another journal or not written in accordance with the journal's rules are not accepted for evaluation. The editor, co-editor and publisher do not take any responsibility for the articles published in the journal. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site: <https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>.

### JOURNAL NAME

**Journal of Medicine and Palliative Care**

### ABBREVIATION OF JOURNAL NAME

**J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac**

### CORRESPONDENCE ADDRESS

Manuscripts should be sent by e-mail by the responsible author, after registering with **DergiPark**, by going to <https://dergipark.org.tr/en/journal/3258/submission/step/manuscript/new>.

### ARTICLE GENERAL WRITING RULES

All scientific responsibility of the manuscripts belongs to the author (s). The editor, co-editor and publisher do not accept any responsibility for the articles published in the journal.

### EDITORIAL PRE-CONTROL EVALUATION

Manuscripts sent to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** are evaluated in terms of format and plagiarism. Manuscripts that do not conform to the format are sent back to the author responsible for evaluation. Spelling rules should be reviewed to avoid such a waste of time. All manuscripts submitted for publication are evaluated by two or more domestic/foreign referees. The evaluation of the articles is made considering the scientific importance and originality. Manuscripts that are accepted for publication can be rearranged by the editorial board without informing the authors. After the article is submitted to the journal or accepted for publication, the order of names cannot be changed, author name cannot be added or removed.

## SCIENTIFIC AND ETHICAL RESPONSIBILITY

The editorial and the publication processes of **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** are shaped in accordance with the guidelines of the World Association of Medical Editors (**WAME**), the Committee on Publication Ethics (**COPE**), the International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**), the Council of Science Editors (**CSE**), the European Association of Science Editors (**EASE**) and National Information Standards Organization (**NISO**). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

The protocol for clinical research articles must be approved by the **Ethics Committee**. In all studies conducted on humans, the “Material and Method” section was approved by the relevant committee or the **Helsinki Declaration of Principles** (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). It should be stated in the text that all persons included in the study signed the Informed Consent Form. The articles submitted to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** will be deemed to have been conducted in accordance with the **Helsinki Declaration of Principles**, and have received ethical and legal permissions and will not be held responsible. If “Animal” was used in the study, the authors stated in the Materials and Methods section of the article that they protect animal rights in accordance with the principles of the **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)), and that they have received approval from the ethics committees of their institutions. It is difficult. In case reports Informed Consent should be obtained from patients regardless of the identity of the patient. If the **Ethics Committee Approval** is required in the article; the received document should be sent with the article. The article should be passed by the authors for **academic plagiarism prevention program**. It is the authors’ responsibility to ensure that the article complies with the ethical rules.

All manuscript submissions should be scanned for plagiarism research and then uploaded to the journal system. In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with the **COPE** guidelines. See **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (**ICMJE**- [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The **ICMJE** recommends that authorship should be based on the following 4 criteria: (1) Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; (2) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; (3) Final approval of the version to be published; (4) Agreement to be accountable of all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or the integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she had done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for the specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all of the four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged and thanked on the title page of the article. If the editorial board suspects that someone who does not meet the authorship requirements has been added as a writer, the article will be rejected without further investigation.

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** requires and encourages the authors and the individuals who involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to the potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other supports received for the submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the **ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form** should be filled in and submitted by all of the contributing authors. Cases of the potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are being resolved by the journal’s Editorial Board within the scope of **COPE** and **ICMJE** guidelines. The Editorial Board of the journal handles all of the appeal and complaint cases within the scope of **COPE** guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office to regard their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all of the appeals and complaints. When submitting a manuscript to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

## ARTICLE IS NOT PUBLISHED ELSE

Each author should indicate to the editor on the presentation page that part or all of the manuscript is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. Oral or poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page with the name of the congress, place and date. All responsibility for the articles published in the journal (ethics, scientific, legal, etc.) belongs to the authors.

## COPYRIGHT TRANSFER FORM

**Copyright Transfer Form** (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac/page/9856>) can be obtained from the link. In the native language of the manuscript (if the manuscript is in English, the manuscript should be in Turkish, the manuscript should be in Turkish) should be filled in must be sent on-line when loading. According to the 1976 Copyright Act, all kinds of publication rights of articles accepted for publication belong to the publisher.

## WRITING LANGUAGE CONTROL

The publication language of the journal is **Turkish** and **English**, and the articles are accepted in both Turkish and English. Proper use of Turkish is important in articles written in Turkish. For this reason, the Turkish dictionary of the Turkish Language Association or [www.tdk.org.tr](http://www.tdk.org.tr) address should also be based on a glossary of terms related to the branches of Turkish medical associations. English articles and English Abstract should be checked by a professional linguist before being submitted. The spelling and grammatical errors in the manuscript are corrected by our English language consultant and editorial committee.

## STATISTICS EVALUATION

All prospective, experimental and retrospective research articles should be evaluated in terms of statistics (if required by the statistical expert) and indicated by appropriate planning, analysis and reporting.

## ACCEPTANCE OF PUBLISHING

After the approval of the editors and referees, the publication date of the article is taken into consideration. A Doi number is obtained for each post.

## ARTICLE WRITING RULES

Manuscripts are double-spaced with Microsoft Word, and title titles (Abstract, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, etc.) are written in 12 pt. 2.5 cm space should be written at the top and bottom. The writing style should be Times New Roman. "System International" (SI) units should be used. Figures, tables and graphs should be referenced in the text. Abbreviations should be given in parentheses where the word first appears. Turkish articles should be 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. A comma should be used in decimal numbers in Turkish (55.78) and a period (55.78) should be used in English manuscripts. Review should not exceed 4000 words, research articles 2500, case reports 1500, letters to the editor should not exceed 500 words. Pages should be numbered from the abstract page.

## SECTIONS OF MANUSCRIPT

### 1. Presentation to the Editor

This is the article that the author of the article sends to the editor of the journal. In this section, it should be noted that part or all of the article is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time, "**Material Support and Interest Relationship**" status, language and statistical checks are made.

### 2. Title Page

The category of the article submitted at the beginning of the page should be indicated (clinical analysis, research article, experimental study, case report, review, etc.). The names and surnames of all authors should be numbered after the superscript and numbered from 1, and they should be added under the names of the institutions, clinics, cities and countries. On the title page, each author's **Orcid ID** should be his / her e-mail address. This page should include the Authorized Author (s), name, full address, telephone and **e-mail** (address information should be indicated in Turkish if the language of the article is Turkish and English if it is English). Oral or Poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page by giving the name, place and date of the congress.

### 3. Article File

**There should be no names of authors and institutions**, only this information should be on the title page.

**Title:** There should be a short and clear title. It should not contain abbreviations and should be written in Turkish and English. **Abstract:** Turkish and English abstracts should be written. In research articles; It should be divided into sections of Aim, Material, Method, Results and Conclusion and should not exceed 400 words. In the review, case reports and the like, **Öz;** it should be short and one paragraph, and should not exceed 300 words in reviews and 250 words in case reports.

**Keywords:** Turkish Abstract and English should be found at the end of the abstract. A minimum of 3 and a maximum of 6 should be written. Words should be separated by semicolons. Keywords should be submitted in accordance with Subject **Medical Subject Headings (MESH)** ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Turkish Keywords “Turkey Science Terms’ what should be in accordance with ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)). If not, a one-to-one Turkish translation should be provided.

**Figures, Photographs, Tables and Graphics:** It should be indicated at the end of the sentence where it is mentioned in the text, should not be placed in the text, and should be added to the end of the text after the references. Abbreviations used should be indicated in the description below. If previously printed figures, pictures, tables and graphics are used, written permission must be obtained and this permission should be stated in the description of figures, pictures, tables and graphics. The article should be passed by the authors for academic plagiarism prevention program. The picture / photo should be in jpeg and at least 300 dpi resolution.

**Text Sections:** The text samples to be sent for publication are as follows.

**Editorial Comment / Discussion:** It is the evaluation of the original research articles published by the expert other than the authors. It is published before the articles in the journal.

**Research Article:** Prospective-retrospective and all kinds of experimental studies can be published. Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion. Abstract (approximately 200-250 words; aim, material and method, findings and conclusion sections in Turkish and English), Introduction, Material and Method, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgments, References.

**Review:** Can be prepared by invited authors or directly. It can be prepared to include the latest medical literature for any subject that has medical characteristics. Abstract (about 200-250 words, unpartitioned, Turkish and English), titles, references.

**Case Report:** These are rare or different articles in diagnosis and treatment. It should be supported with sufficient number of photographs and diagrams. Abstract (about 100-150 words; no section; Turkish and English), Introduction, Case report, Discussion, Conclusions.

**Letter to the Editor:** The articles that are published in the journal within the last year include a maximum of 500 words containing various opinions, experiences and questions of the readers. There are no Title and Abstract sections. The number of references is limited to 5. It should be indicated which article (number, date) is dedicated and at the end there should be the name, institution and address of the author. The answer to the letter is given by the editor or the author (s) of the article and published in the journal.

**Education:** Scientific articles supported by the latest clinical and laboratory applications that send messages to readers on current issues within the scope of the journal. Abstract (about 200-250 words; no section; Turkish and English), related titles, references.

**Book Evaluations:** Evaluations of national or internationally accepted books of current value within the scope of the journal.

## WHAT SHOULD BE INDICATED BEFORE THE RESOURCES

### ETHICAL DECLERATIONS

**Ethics Comittee Approval:** The study was carried out with the permission of local Ethics Committee (Permission granted ....., Decision No. ....).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

**Status of Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

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

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

**Acknowledgements:** If any, it should be written before references.

**References:** References should be written according to the order of arrival. If the number of authors in the source is 6 or less, all authors (surname and first name should be the first letter, the names of the authors should be separated by commas) should be specified; ("et al"), the name of the article (only the first letter of the sentence and the first letter of the special names will be capitalized), short journal name, year, volume, short page number (15-8, not 15-18) and a space between the punctuation marks. The format used for the manuscript submission should be as specified in Index Medicus ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The list of references should only include studies that have been published or accepted for publication or have a Doi number. Journal abbreviations should follow the style used in **Cumulated Index Medicus** (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). The number of references should be limited to 40 in research articles, 60 in reviews, 20 in case reports and 10 in letter to the editor. References should be given in parentheses at the end of the sentence just before the period. For example (4,5). The author (s) is responsible for the accuracy of the references. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

#### **4. Figures and Table Titles**

Titles should be written after the references. Each must be submitted as a separate image file (at least 300 dpi resolution, jpg).

After the article is accepted for publication, the first copy of the string will be sent to the responsible author by e-mail. In this text, only the spelling errors will be corrected and no additions or substitutions will be made. The responsible author will notify the editorial center by e-mail of the corrections within 2 days.

#### **SOURCE WRITING EXAMPLES**

##### **Excerpt from journals;**

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Cimen F, Tarhan G, Cifci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2014; 3: 15-8 (not 15-18).

##### **Excerpt from the book;**

Tos M. *Cartilage tympanoplasty*. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Excerpt from the book, which is the only author and editor;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). *Adolescent Health Care. A practical guide*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 46-60.

##### **Excerpt from the book with multiple authors and editors;**

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addicton Medicine, Graem AW, Shultz TK (eds). *American Society of Addiction Medicine*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998: 1-10.

##### **If the editor is also the author of the chapter in the book;**

Diener HC, Wilkinson M (editors). *Drug-induced headache*. In: *Headache*. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

##### **Excerpt from PhD / Undergraduate Thesis;**

Kilic C. *General Health Survey: A Study of Reliability and Validity*. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

##### **Excerpt from an internet site;**

Site name, URL address, author names, access date should be given in detail.

##### **Giving a Doi number;**

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into the family market in Germany: Result of National Survey. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

For other reference styles, see "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

Eder I hereby declare that all or part of the material in this study has not previously been published in any place and is not currently being evaluated elsewhere for publication. electronic submissions and all kinds of pre-declarations.

##### **Sponsorship Statement**

Authors should declare, if any, the roles of sponsors of the study:

1. Design of the study 2. Data collection, analysis and interpretation of the results 3. Writing the report

## CHECKLIST / CONTROL LIST

The checklist must be complete.

### What should be in the article;

—Editor to Presentation Page

—Title Page

- Ethical Status,
- “Conflict of Interest”
- Orcid numbers and author information should be on this page.

—Main Text

—Copyright Transfer Form

1. **Presentation page to the Editor:** It should be written by the responsible author addressed to the editor. Phone and E-mail must be added. The title, short name of the submitted article, *mamiş* Unpublished previously, has not been sent to any journal for review and is the original work of the authors ”should include a Conflict of Interest Statement“.
2. **Title page:** Turkish and English Article titles / Short titles, Authors and Institutions, Corresponding Author’s postal address and telephone, **Orcid no** (mandatory since 2019) and **E-mail** addresses of all authors. **Special names and lowercase letters should be used in the title.**
3. **Main pages of the article:** Turkish and English Article Titles / Short Titles, Turkish and English Abstract and Keywords, Article Text, References, Table and Figure Titles, Tables. **This page will not contain author names or institution information.**
4. **Font:** Titles should be “Times New Roman 12 and 12 pt, with 11 pt, double-spaced line spacing and 2.5 cm indentation in all areas.
5. **Abstract:** Turkish abstract should start with ÖZ; “**Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**”. The English abstract should begin with the title ABSTRACT and include the sections “**Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion**”.
6. **Keywords** should be added under the abstract in “**Keywords**”, under “**Abstract**”. Keywords should be at least 3, at most 6 words / words, separated by commas, and should be MeSH-compliant.
7. **Material and Method** section should indicate the approval of the **Ethics Committee** (it is recommended to include the place, date, ethics committee number). In articles that do not require Ethics Committee Approval, it should be stated that the Approval / Permission of the Institution has been obtained (in order to avoid Conflict of Interest). Related documents should be sent on request. It should be noted that the author (s) is responsible for ethical problems.
8. Statistical terms (such as p, r,  $\alpha$ ) should **not** be used in the discussion.
9. “**Financial Support / Conflict of Interest Status**”; should be stated before the bibliography and “**Acknowledgment**” should be written before the bibliography.
10. **References Representation;** should be as detailed in the spelling rules. Journal’s number number “(2)” **is not** in bibliography. In articles with up to six authors, the names of all authors should be written (with the first letter of surname and first name), and for articles with seven or more authors, the first three authors should be cited as et al (et al.). The name of the manuscript should be in the form of sentence usage (**except for special names and first letter**). **The journal should be given a short name.** A space must be left between the punctuation marks after the journal name.
11. Tables, Graphs, Pictures and Figures should be placed under a separate title after the bibliography. **Figures / Images** (at least 300 dpi resolution, must be **jpeg** file) and **Tables** should be submitted as one or more separate files.
12. **Copyright Transfer Form:** Must be filled in the original language of the manuscript. It must be signed by all authors. In the absence of the signature of all authors, the **Corresponding Author** may take responsibility and sign on behalf of all authors.

### YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE GÖNDERME KURALLARI

#### YAZARLARA BİLGİ

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** hakemli, açık erişimli, periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler **DergiPark** sistemi üzerinden kabul edilmektedir. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac/archive> web adresinden ve **Dergipark** web sayfasından tüm sayılara ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez (**Mart, Haziran, Eylül, Aralık**) yayımlanmaktadır. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait **Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi** ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, **DergiPark** web sitemizden (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jompac>) okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isteriz. Makale işletim sisteminde ve atıflarda derginin İngilizce adı kullanılacaktır.

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)** kapsam olarak tıbbın ve tıpla ilgili sağlık bilimlerinin her branşı ile ilgili retrospektif / prospektif klinik ve laboratuvar çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve teknik yazıları yayımlayan bilimsel, hakemli bir dergidir. Derginin dili **İngilizce** ve **Türkçe**'dir. Makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe gönderilen makalelerde ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords olmalı, İngilizce olarak gönderilen makalelerde de ayrıca Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler olmalıdır. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jompac> web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

#### DERGİ ADI

**Journal of Medicine and Palliative Care**

#### DERGİ ADININ KISALTMASI

**J Med Palliat Care / JOMPAC / jompac**

#### YAZIŞMA ADRESİ

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, **DergiPark**'a kayıt olunduktan sonra **DergiPark** üzerinden <https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new> linkine girilerek gönderilmelidir.

#### MAKALE GENEL YAZIM KURALLARI

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

#### EDİTÖRİYEL ÖN KONTROL DEĞERLENDİRMESİ

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e gönderilen yazılar format ve intihal açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya yayıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz.

## BİLİMSEL VE ETİK SORUMLULUK

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'in yayın ve yayın süreçleri, Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors (**WAME**)), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics (**COPE**)), Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**)), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors (**CSE**)), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (**EASE**) ve Ulusal Bilgi Standartları Organizasyonu (National Information Standards Organization (**NISO**)) kurallarına uygun olarak şekillendirilmiştir. Dergi, Bilimsel Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama İlkeleri'ne (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](https://doaj.org/bestpractice))) uygundur.

Klinik araştırma makalelerinin protokolü Etik Komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "**Gereç ve Yöntem**" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin **Bilgilendirilmiş Onam Formu**'nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e gönderilen makalelerdeki çalışmaların **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacak ve bu konuda sorumluluk kabul edilmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde hayvan haklarını **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) prensipleri doğrultusunda koruduklarını, çalışmalarında ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza" alınmalıdır. Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir. Makale yazarlar tarafından **akademik intihal önleme programından** geçirilmelidir. Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Tüm makale başvuruları intihal araştırılması için taranmalı ve sonrasında dergi sistemine yüklenmelidir. İntihal, atıf manipülasyonu ve gerçek olmayan verilerden şüphelenilmesi veya araştırmaların kötüye kullanılması durumunda, yayın kurulu **COPE** yönergelerine uygun olarak hareket eder. Bakınız: **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

Yazar olarak listelenen her bireyin **Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org))** tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekir. **ICMJE** yazarlığın aşağıdaki 4 kriteri dayanmasını önerir: (1) Çalışmanın tasarımı, verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması (2) Dergiye gönderilecek kopyanın hazırlanması veya bu kopyanın içeriğini bilimsel olarak etkileyecek ve ileriye götüreceği şekilde katkı sağlanması (3) Yayımlanacak kopyanın son onayı (4) Çalışmanın tüm bölümleri hakkında bilgi sahibi olma ve tüm bölümleri hakkında sorumluluğu alma.

Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu bilmeli ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir. Yazar olarak atanmaların tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin tümünü karşılamayanlara makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir. Yayın kurulu yazarlık şartlarını karşılamayan bir kişinin yazar olarak eklendiğinden şüphe ederse yazı daha fazla incelenmeksizin reddedilecektir.

**Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e gönderilen bir çalışma için bireylerden veya kurumlardan alınan mali hibeler veya diğer destekler Editör Kurulu'na bildirilmelidir. Potansiyel bir çıkar çatışmasını bildirmek için, **ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu**, katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve gönderilmelidir. Editörlerin, yazarların veya hakemlerin çıkar çatışması olasılığı, derginin Editör Kurulu tarafından **COPE** ve **ICMJE** yönergeleri kapsamında çözümlenecektir. Derginin Editör Kurulu, tüm itiraz durumlarını **COPE** kılavuzları kapsamında ele almaktadır. Bu gibi durumlarda, yazarların itirazları ile ilgili olarak yazı işleri bürosu ile doğrudan temasa geçmeleri gerekmektedir. Gerektiğinde, dergi içinde çözülemeyen olayları çözmek için bir kamu denetçisi atanabilir. Baş editör itiraz durumlarında karar alma sürecinde alınacak kararlarla ilgili nihai otoritedir. Yazarlar, dergiye bir makale gönderirken, yazıların telif haklarını **Journal of Medicine and Palliative Care (JOMPAC)**'e devretmiş olmayı kabul ederler. Yazı yayımlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayımlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir. **Journal of Medicine and Palliative Care'de (JOMPAC)** yayımlanan makalelerde belirtilen ifade veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.



## MAKALE “BAŞKA BİR YERDE YAYIMLANMAMIŞTIR” İBARESİ

Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

## YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

**Telif Hakkı Devir Formu** (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/file/3177/show>) linkinden temin edilebilir. Makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, makale (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3258/submission/step/manuscript/new>) adresi üzerinden yüklenirken on-line olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

## YAZIM DİLİ KONTROLÜ

Derginin yayın dili **Türkçe** ve **İngilizce**'dir, makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu nedenle Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.org.tr](http://www.tdk.org.tr) adresi ayrıca Türk tıbbi derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce Abstract gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanımız ve redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

## İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMESİ

Tüm prospektif, deneysel ve retrospektif araştırma makaleleri istatistik yönünden (gerekirse istatistik uzmanı tarafından) değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir.

## YAYIMA KABUL EDİLMESİ

Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak yayım sırasına alınır. Her yazı için bir **Doi** numarası alınır.

## MAKALE YAZIM KURALLARI

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve başlık yazıları (Makale Adı, Öz, Abstract, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar vs.) 12 punto olarak, makalenin diğer kısımları 11 punto olacak şekilde, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. “System International” (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, araştırma makalesi 2500, olgu sunumu 1500, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

## Yazının Bölümleri

### 1. Editöre Sunum Sayfası

**Journal of Medicine and Palliative Care (Tıp ve Palyatif Bakım Dergisi)**'de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığı ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığı, “**Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**” durumu, dil ve istatistik kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

### 2. Başlık Sayfası

Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (klinik analiz, araştırma makalesi, deneysel çalışma, olgu sunumu, derleme vs.). Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1'den itibaren numaralandırılıp, çalıştıkları kurum, klinik, şehir ve ülke yazar isimleri altına eklenmelidir. Başlık sayfasında her yazarın **Orcid no** bilgisi, **e-posta** adresi olmalıdır. Bu sayfada Sorumlu Yazar belirtmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir (Dergimizin formatı gereği adres bilgileri, kurumları makale dili Türkçe ise Türkçe olarak, İngilizce ise İngilizce olarak belirtilmelidir). Kongrelerde sunulan Sözlü veya Poster bildiriler başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmelidir.

### 3. Makale Dosyası

**Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır**, bu bilgiler sadece başlık sayfasında olmalıdır.

**Başlık:** Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemeli, Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Öz: Türkçe ve İngilizce (Abstract) yazılmalıdır. Araştırma makalelerinde Öz; Amaç, Gereç, Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerine ayrılmalı ve 400 kelimeyi geçmemelidir. Derleme, olgu sunumları ve benzerlerinde Öz; kısa ve tek paragraflık olmalı, derlemelerde 300, olgu sunumlarında 250 kelimeyi geçmemelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Türkçe Öz'ün ve İngilizce Abstract'ın sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce Anahtar Kelimeler (Keywords) “**Medical Subject Headings (MESH)**”e uygun ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)) olarak verilmelidir. Türkçe Anahtar Kelimeler “Türkiye Bilim Terimleri” ne uygun olarak verilmelidir ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi verilmelidir.

**Şekil, Fotoğraf, Tablo ve Grafikler:** Metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlenin sonunda belirtilmeli, metin içine yerleştirilmemeli, kaynaklardan sonra metin sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir. Resim / fotoğraf jpeg ve en az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır.

**Metin Bölümleri:** Yayınlanmak üzere gönderilecek yazı örnekleri şu şekildedir.

**Editöriyel Yorum / Tartışma:** Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Dergide makalelerden önce yayımlanır.

**Araştırma Makalesi:** Prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilmektedir. Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan Türkçe ve İngilizce), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar.

**Derleme:** Davet edilen yazarlar tarafından veya doğrudan hazırlanabilir. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

**Olgu Sunumu:** Tanı ve tedavide farklılık gösteren veya nadir görülen makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Öz (yaklaşık 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir.

**Editöre Mektup:** Dergide son bir yıl içinde yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve Öz bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

**Eğitim:** Derginin kapsamı içinde güncel konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

**Kitap Değerlendirmeleri:** Derginin kapsamı içinde güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

## KAYNAKALRDAN HEMEN ÖNCE BELİRTİLMESİ GEREKENLER

### ETİK BEYANLAR

**Etik Kurul Onayı (Eğer gerkeiyorsa):** “Çalışma için ..... Etik Kurulu'ndan .....tarih ve ..... sayı /karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Aydınlatılmış Onam:** Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır (Olgu sunumlarında ve kişilerle yapılan prospektif çalışmalarda mutlaka olmalıdır. Eğer çalışma retrospektif ise: “Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** “Harici çift kör hakem değerlendirmesi” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Çıkar Çatışması:** “Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Finansal Destek:** “Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Yazar Katkıları:** “Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

**Teşekkür Yazısı:** Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

**Kaynaklar:** Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar (soyadı ve adının ilk harfi olacak şekilde olmalı, yazar isimleri birbirinden virgül ile ayrılmalı) belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmeli, makale ismi (Tümce şeklinde sadece cümlelerin ilk harfi ve özel isimlerin ilk harfi büyük olacak), kısa dergi adı, yıl, cilt, kısa sayfa no (15-8. şeklinde olacak, 15-18 olmayacak) eklenmeli ve noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya Doi numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları **Cumulated Index Medicus**'ta kullanılan stile uymalıdır (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). Kaynak sayısının araştırma makalelerinde 40, derlemelerde 60, olgu sunumlarında 20, editöre mektupta 10 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin (4,5). Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

#### 4. Şekil, Grafik, Resim ve Tablo Başlıkları

Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır. Her biri ayrı bir görüntü dosyası (en az 300 dpi çözünürlükte, jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra Dizginin ilk düzeltme nüshası sorumlu yazara e-posta yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-posta ile yayın idare merkezine bildirecektir.

#### Kaynak Yazım Örnekleri

##### Dergilerden yapılan alıntı:

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çıfci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Mycobacteriol 2014; 3: 15-8 (15-18 değil).

##### Kitaptan yapılan alıntı:

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

##### Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

##### Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addiction Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998: 1-10.

##### Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise:

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

##### Doktora/lisans tezinden alıntı:

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

##### Bir internet sitesinden alıntı:

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, erişim tarihi detaylı olarak verilmelidir.

##### Doi numarası vermek:

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi:10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

"Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayımlanmadığını ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim." Bu 400 kelimeye kadar olan özlere hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimler içerir.

## Sponsorluk Beyanı

Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı
2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması
3. Raporun yazılması

## KONTROL LİSTESİ

Kontrol listesindekiler eksiksiz yapılmalıdır.

### Makalede mutlaka olması gerekenler:

—Editöre Sunum Sayfası

—Başlık Sayfası

- Etik Durum,
- “Çıkar Çatışması Durumu” belirtir cümle,
- Orcid numaraları ve yazar bilgileri bu sayfada olmalıdır.

—Ana Metin

—Telif Hakkı Devri Formu

1. **Editöre Sunum Sayfası:** Sorumlu Yazar tarafından editöre hitaben yazılmış olmalıdır. Telefon ve E-posta eklenmelidir. Gönderilen makalenin adı, kısa adı, “Daha önceden yayımlanmamış, şu an herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere gönderilmemiştir ve yazarların kendi orijinal çalışmasıdır” ibaresi, “Çıkar Çatışması Beyanı” içermelidir.
2. **Başlık sayfası:** Türkçe ve İngilizce Makale başlıkları / Kısa başlıklar, Yazarlar ve Kurumları, Sorumlu Yazar posta adresi ve telefon, tüm yazarların **Orcid no** (2019 yılından itibaren zorunludur) ve **E-posta** adresleri. **Başlıkta özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır.**
3. **Makalenin Ana Metin sayfaları:** Türkçe ve İngilizce Makale Başlıkları / Kısa Başlıklar, Türkçe ve İngilizce Öz / Abstract ve Anahtar Kelimeler / Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil Başlıkları, Tablolar. **Bu sayfada yazar isimleri, kurum bilgileri olmayacaktır.**
4. **Yazı tipi:** Başlıklarda “Times New Roman” ve 12 punto olmalı, makalenin diğer kısımlarında 11 punto, çift boşluklu satır arası ve tüm alanlarda 2,5 cm girinti ayarıyla yazılmalıdır.
5. **Öz / Abstract:** Türkçe özet **ÖZ** ile başlamalı; “**Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**” kısımlarını içermelidir. İngilizce özet **ABSTRACT** başlığıyla başlamalı “**Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion**” kısımlarını içermelidir.
6. **Anahtar Kelimeler / Keywords:** Türkçe Öz kısmının altına “**Anahtar Kelimeler**”, İngilizce “Abstract” kısmının altına “**Keywords**” (birleşik) halde eklenmelidir. Anahtar kelimeler en az 3, en çok 6 kelime / sözcük olmalı, birbirlerinden virgülle ayrılmalı ve MeSH'e uygun olmalıdır.
7. **Gereç ve Yöntem** kısmında **Etik Kurul Onayı** alındığı (Alındığı yer, tarih, etik kurul no olacak şekilde yazılması önerilir) belirtilmelidir. Etik Kurul Onayı gerektirmeyen makalelerde Kurum Onayı / İzni alındığı (Çıkar Çatışması olmaması için) belirtilmelidir. İlgili belgeler talep edildiğinde gönderilmelidir. Etik problemlerde sorumluluğun yazar(lar)da olduğu unutulmamalıdır.
8. Tartışmada istatistiksel terimler (p, r,  $\alpha$  gibi) **kullanılmamalıdır.**
9. “**Maddi Destek / Çıkar Çatışması Durumu**” kaynakçadan önce belirtilmeli, “**Teşekkür Yazısı**” varsa kaynakçadan önce yazılmalıdır.
10. **Kaynak Gösterimi;** yazım kurallarında detaylı anlatıldığı gibi olmalıdır. Derginin sayı numarası “(2)” parantez içinde olacak şekilde bizim kaynakça gösterimimizde **bulunmamaktadır.** Altı yazara kadar yazarı olan makalelerde bütün yazarların adı yazılmalı (Soyadı ve Adının ilk harfi olacak şekilde), yedi ve daha üstü yazarlı makalelerde ilk üç yazar, et al (ve ark.) şeklinde kaynak gösterilmelidir. Makalenin adı Tümce kullanımı şeklinde (**özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır**) olmalıdır. **Derginin kısa adı verilmelidir.** Dergi adından sonraki noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır.
11. Tablo, Şekil ve Resimler ayrı bir başlık altında kaynakçadan sonra yerleştirilmelidir. **Şekil / Resim** (En az 300 dpi çözünürlükte, **jpeg** dosyası olmalıdır) ve **Tablolar** ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.
12. **Telif Hakkı Devri Formu:** Makalenin asıl dilinde doldurulmalıdır. Tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır. Tüm yazarların imzasının olmadığı durumlarda **Sorumlu Yazar** tüm yazarlar adına sorumluluğu alarak imzalayabilir.