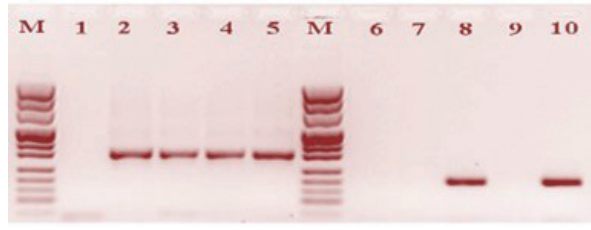
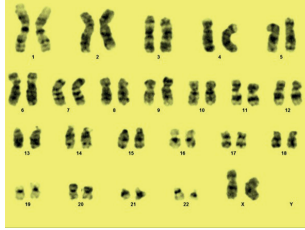
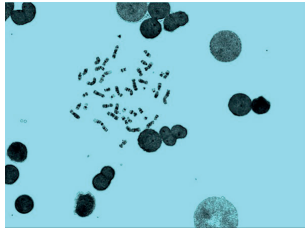


Haziran / June 2021
Cilt / Volume 4
Sayı / Issue 2

SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES



ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

Kronik Miyeloid Lösemili Hastalarda Sitogenetik Analiz ve RT-PCR Tekniği ile Philadelphia Kromozomu ve BCR-ABL Füzyon Geninin Saptanması

Detection of Philadelphia Chromosome and BCR-ABL Fusion Gene in Patients with Chronic Myeloid Leukemia by Cytogenetic Analysis and RT-PCR Technique

Hekim Kıyafetlerine İlişkin Hasta Tercihleri Eğilimi

Patient Preferences Tendency Regarding Physician Uniforms

The Professional Behavior of Nurses: A Sample from Turkey

Hemşirelerin Profesyonel Davranışları: Türkiye'den Bir Örnek

Sağlık Teknikeri Adaylarının Hijyen ve Temizlik Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Hygiene and Cleaning Habits of Health Technician Candidates

DERLEME MAKALESİ / REVIEW ARTICLE

A Review on Current Perspective of Gastroretentive Drug Delivery Systems by Prioritising Floating Dosage Forms

Güncel Bakış Açısı ile Yüzen Dozaj Formlarına Öncelik Vererek Gastroretentif İlaç Salım Sistemlerinin Derlemesi

Mitokondriyal DNA, Anaerik Kalıtım ve İnsan

Mitochondrial DNA, Maternal Inheritance and Human

Çocuklarda Miyelodisplastik Sendrom

Myelodysplastic Syndrome in Children

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Intracardiac Thrombus Associated with All-Trans-Retinoic Acid Treatment in a Child with Acute Promyelocytic Leukemia

Akut Promyelositik Lösemili Çocuk Hastada All-Trans-Retinoik Asit Tedavisiyle İlişkili İntrakardiyak Tromboz

SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ
JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Haziran/June 2021, Cilt/Volume 4, Sayı/Issue 2

e-ISSN:2651-4060

Sahibi / Owner

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Istanbul University, Graduate School of Health Sciences, Istanbul, Turkey

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Responsible Manager

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
Istanbul University, Graduate School of Health Sciences, Istanbul, Turkey

Yazışma Adresi / Correspondence Address

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Bozdoğan Kemerli Cad. No: 4 Vezneciler Hamamı Sk.
Vezneciler, Fatih 34126 İstanbul, Türkiye
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00 (14131)
Faks / Fax: +90 (212) 414 30 16
E-mail: sabiad@istanbul.edu.tr
<https://dergipark.org.tr/sabiad>
<http://iupress.istanbul.edu.tr/tr/journal/jarhs/home>

Yayıncı / Publisher

İstanbul Üniversitesi Yayınevi / Istanbul University Press
İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt,
Fatih / İstanbul, Türkiye
Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00

Kapak fotoğrafı / Cover photo

Doç. Dr. Nuray ALTINTAŞ

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.
Authors bear responsibility for the content of their published articles.

Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.
The publication languages of the journal are Turkish and English.

Şubat, Haziran ve Ekim aylarında, yılda üç sayı olarak yayımlanan uluslararası, hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.
This is a scholarly, international, peer-reviewed and open-access journal published triannually in February, June and October.

Yayın türü / Publication Type: Yaygın süreli / Periodical

DERGİ YAZI KURULU / EDITORIAL MANAGEMENT

Baş Editör / Editor in Chief

Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - zkarakas@istanbul.edu.tr; zeynepkar@hotmail.com

Baş Editör Yardımcıları / Co-Editors in Chief

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - mugeay@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - bektaskk@istanbul.edu.tr

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - serdal@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - bektaskk@istanbul.edu.tr

Yönetici Editör / Managing Editor

Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - serdal@istanbul.edu.tr

Yazı Kurulu Üyeleri / Editorial Management Board Members

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - mugeay@istanbul.edu.tr
Prof. Dr. Volkan ARISAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - varisan@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Kıvanç BEKTAŞ KAYHAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - bektaskk@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - serdal@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - ebayrak@istanbul.edu.tr

Onursal Editör / Honorary Editor

Prof. Dr. İlhan İLKILIC, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - ilhan.ilkilic@istanbul.edu.tr

Alan Editörleri / Section Editors

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - mugeay@istanbul.edu.tr
Prof. Dr. Volkan ARISAN, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye - varisan@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Meryem Sedef ERDAL, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye - serdal@istanbul.edu.tr
Doç. Dr. Ayşe Evrim BAYRAK, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - ebayrak@istanbul.edu.tr

Bilimsel Sekreteryası / Scientific Secretariat

Uzm. Dr. Yasin YILMAZ, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara,
İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü İleri Nörolojik Bilimler Doktora Programı, İstanbul, Türkiye - dryasinyilmaz@gmail.com

İstatistik Editörü / Statistics Editor

Doç. Dr. Eray YURTSEVEN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - eyurt@istanbul.edu.tr

Editöryal İlişkiler Yöneticisi / Editorial Relations Manager

Prof. Dr. Müge SAYITOĞLU, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye - mugeay@istanbul.edu.tr

Editöryal Asistanlar / Editorial Assistants

Birgül TAŞTEMİR, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayıncılık Birimi Şefi, İstanbul, Türkiye - birgul@istanbul.edu.tr
Araş. Gör. Dr. Safiye ÖZKAN SARILI, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye - sozkan76@istanbul.edu.tr

Dil Editörleri / Language Editors

Elizabeth Mary EARL, İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye - elizabeth.earl@istanbul.edu.tr
Alan James NEWSON, İstanbul Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye - alan.newson@istanbul.edu.tr

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

- Prof. Dr. Alper BARAN, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Mustafa DEMİR, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Tamer DEMİRALP, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Günnur DENİZ, İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Melek Nihal ESİN, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Ahmet GÜL, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye
- Prof. Dr. Godoberto GUEVARA-ROJAS, University of Applied Sciences, Viyana, Avusturya
- Prof. Dr. Christine HAUSKELLER, Exeter Üniversitesi, Sosyoloji ve Felsefe Bölümü, Exeter, İngiltere
- Prof. Dr. Amid ISMAİL, Temple University, School of Dentistry, Philadelphia, ABD
- Prof. Dr. Alev Akdoğan KAYMAZ, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Ahmet KİZİR, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Eitan MİJİRİTSKY, Tel Aviv Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Tel Aviv, İsrail
- Prof. Dr. Fuat ODUNCU, Münih Ludwig Maximilian Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Münih, Almanya
- Prof. Dr. Vedat ONAR, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Özen Doğan ONUR, İstanbul Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. Sacide PEHLİVAN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Türkiye
- Prof. Dr. Hans-Martin SASS, Georgetown University, GU The Kennedy Institute of Ethics, Washington, ABD – Bochum Almanya
- Prof. Dr. Emine Akalın URUŞAK, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Prof. Dr. T. Mesud YELBUZ, King Abdulaziz Cardiac Center, Riyad, S. Arabistan
- Prof. Dr. Eray YURTSEVEN, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Doç. Dr. Eda Yılmaz ALARÇİN, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- Doç. Dr. Fatemah BAHADORİ, Bezmialem Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Editörden

İstanbul Üniversitesi süreli yayınlarından biri olan Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi'nin dört araştırma, üç derleme ve bir olgu sunumu içeren Haziran sayısı ile karşınızdayız.

Kronik Miyeloid Lösemili hastalarda yapılan genetik çalışma yanı sıra günlük yaşantımıza etkili olabilecek, 'Hekim Kıyafetlerine İlişkin Hasta Tercihleri Eğilimi', 'Hemşirelerin Profesyonel Davranışları', 'Sağlık Teknikeri Adaylarının Hijyen ve Temizlik Alışkanlıkları' gibi farklı alanlardan çalışmalar da bu sayımızda yayınlandı.

Dergimizin Haziran sayısında ayrıca Mitokondriyal DNA, Çocuklarda Miyelodisplastik Sendrom, İlaç Salınım sistemleri üzerine derlemeler ve Akut Promyelositik Lösemili Çocuk Hastada İlaç ilişkili İntrakardiyak Tromboz olgu sunumu da yer almakta.

2020 yılı COVID-19 pandemisiyle tarihe geçti, bu yıl da pandemiyle geçecek gibi görünüyor. Pandeminin etkilediği birçok alan var. Bunlardan biri de 'ETİK'. Bu konuda sayın Prof. Dr. İlhan İlkılıç hocamızın Bölüm editörlüğünde, 2021 yılı Ekim sayımıza ek olarak ayrıca bir 'SABİAD ÖZEL SAYISI' çıkarmayı planladık. Bu konuyla ilgili geleceğe not düşecek yayınlarınızı bekliyor, hepinizi sevgi ve saygıyla selamlıyorum.

İYİ OKUMALAR

Prof.Dr. Zeynep Karakaş

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi Editörü

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- Kronik Miyeloid Lösemili Hastalarda Sitogenetik Analiz ve RT-PCR Tekniği ile Philadelphia Kromozomu ve BCR-ABL Füzyon Geninin Saptanması 1
Detection of Philadelphia Chromosome and BCR-ABL Fusion Gene in Patients with Chronic Myeloid Leukemia by Cytogenetic Analysis and RT-PCR Technique
Nuray Altıntaş, Mustafa Aşçı, Özge Sarıca Yılmaz, Mine Miskioğlu, Sefa Kızıldağ
- Hekim Kıyafetlerine İlişkin Hasta Tercihleri Eğilimi 7
Patient Preferences Tendency Regarding Physician Uniforms
Eda Yılmaz Alarçin, Ahmet Bilge Sözen, Nilgün Bozbuğa, Halim İşsever
- The Professional Behavior of Nurses: A Sample from Turkey 21
Hemşirelerin Profesyonel Davranışları: Türkiye'den Bir Örnek
Sümeyye Arslan, Nazan Koştü
- Sağlık Teknikeri Adaylarının Hijyen ve Temizlik Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi 31
Evaluation of Hygiene and Cleaning Habits of Health Technician Candidates
Rukiye Aslan

DERLEME / REVIEW

- A Review On Current Perspective Of Gastroretentive Drug Delivery Systems Prioritising Floating Dosage Forms 43
Güncel Bakış Açısı ile Yüzen Dozaj Formlarına Öncelik Vererek Gastroretentif İlaç Salım Sistemlerinin Derlemesi
Nur Sena Başarı, Burcu Mesut, Yıldız Özsoy
- Mitokondriyal DNA, Anaerik Kalıtım ve İnsan 65
Mitochondrial DNA, Maternal Inheritance and Human
Can Veysel Şoroğlu, Ezgi Gizem Berkay, Burçak Vural
- Çocuklarda Miyelodisplastik Sendrom 75
Myelodysplastic Syndrome in Children
Gül Nihal Özdemir

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- Intracardiac Thrombus Associated with All-Trans-Retinoic Acid Treatment in a Child with Acute Promyelocytic Leukemia 81
Akut Promyelositik Lösemili Çocuk Hastada All-Trans-Retinoik Asit Tedavisiyle İlişkili İntrakardiyak Tromboz
Aylin Canbolat Ayhan, Ahmet Baysal, Öykü Tosun

Kronik Miyeloid Lösemili Hastalarda Sitogenetik Analiz ve RT-PCR Tekniği ile Philadelphia Kromozomu ve BCR-ABL Füzyon Geninin Saptanması

Detection of Philadelphia Chromosome and BCR-ABL Fusion Gene in Patients with Chronic Myeloid Leukemia by Cytogenetic Analysis and RT-PCR Technique

Nuray Altıntaş¹ , Mustafa Aşçı² , Özge Sarıca Yılmaz³ , Mine Miskioğlu⁴ , Sefa Kızıldağ⁵ 

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda 25 KML (Kronik Miyeloid Lösemi) hastasında Sitogenetik Analiz ve RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) Tekniği ile Ph (Philadelphia) kromozomu ve BCR-ABL füzyon geninin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza dahil edilen hastalardan kemik iliği veya kan örnekleri alındı. RNA izolasyonu için kullanılarak periferik kan, kemik iliği ve hücre hattından total RNA izolasyonu yapıldı. RNA saflığı spektrofotometre ile ölçülerek, çalışma için uygun saflıkta RNA'lar seçildi. Random hegzamer primerleri ve reverse transkriptaz enzimi kullanılarak mRNA'dan cDNA sentezi gerçekleştirildi. Hedef DNA oligonükleotid primerler kullanılarak iki basamaklı Nested PCR yöntemi ile çoğaltıldı. K562 hücre hattı pozitif kontrol olarak, distile su negatif kontrol olarak kullanıldı. PCR ürünleri ethidium bromide ile boyanmış agaroz jelde yürütülerek, jel görüntüleme sisteminde görüntülendi. Sitogenetik analiz için kemik iliği materyalinden 24 saatlik hücre kültürü yapıldı. Preparatlara G-Bantlama yapılarak mikroskopik incelemeleri gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 10 kadın, 15 erkek hasta dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 53,24 olarak hesaplandı. PCR sonuçlarına göre; M-BCR/ABL 5 hastada negatif, 20 hastada pozitif. Sitogenetik analizde her hasta preparatında 20 metafaz alanı incelendi. 5 hastada üreme gerçekleşmedi. 5 hastada 46,XY karyotip, 1 hastada 46,XX karyotip, 9 hastada 46,XY t (9;22) (q34, q11) karyotip, 5 hastada 46,XX (9;22) (q34;q11) karyotipi saptandı. Sitogenetik analizde üreme olmayan ve Ph kromozomu negatif olan hastalar moleküler analiz ile incelendi. 6 hastada M-BCR/ABL pozitif tespit edildi. Sonuçlarımıza göre M-BCR/ABL oranı 20/25 (% 80), Ph kromozom pozitifliği oranı % 80 olarak bulundu.

Sonuç: KML hastalığında teşhis ve tedavide yanıtın izlenmesinde sitogenetik analiz ile daha hızlı ve daha duyarlı RT-PCR tekniği birlikte uygulanarak sonuçlar irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: BCR-ABL geni, RT-PCR, KML, Ph kromozomu

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to detect Ph (Philadelphia) chromosome and BCR-ABL fusion gene in 25 patients with CML (Chronic Myeloid Leukemia) by Cytogenetic Analysis and RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction).

Materials and Methods: Bone marrow or blood samples were obtained from the patients included in our study. Total RNA was isolated from peripheral blood, bone marrow and cell lines using an RNA isolation kit. RNA purity was measured by spectrophotometer and RNAs of appropriate purity were selected for the study. cDNA synthesis was performed from mRNA using random hexamer primers and reverse transcriptase enzyme. Target DNA was amplified by the two-step Nested PCR method using oligonucleotide primers. The K562 cell line was used as a positive control and distilled water was used as a negative control. PCR products were run on agarose gel stained with ethidium bromide and displayed on the gel imaging system. Cell culture was made from bone marrow material over 24 hours for cytogenetic analysis. Microscopic examinations were performed by applying G-banding to the preparations.

Results: Ten female and 15 male patients were included in our study. The average age of the patient group was calculated as 53,24. According to the PCR results; M-BCR/ABL was negative in 5 patients and positive in 20 patients. In cytogenetic analysis, 20 metaphase areas were examined in each patient preparation. No growth occurred in 5 patients. 46,XY karyotype in 5 patients, 46,XX karyotype in one patient, 46,XY t (9; 22) (q34, q11) karyotype in 9 patients, and 46,XX (9; 22) (q34; q11) karyotype in 5 patients was found. The patients with no reproduction in cytogenetic analysis and negative for the Ph chromosome were examined by molecular analysis. M-BCR / ABL was positive in 6 patients. According to our results, it was found the M-BCR / ABL ratio was 20/25 (80%), and the Ph chromosome positivity rate was 80%.

Conclusion: In CML disease, for monitoring diagnosis and treatment response, cytogenetic analysis and the faster and more sensitive RT-PCR technique were applied together and the results were examined.

Keywords: Physician, BCR-ABL gene, RT-PCR, CML, Ph chromosome

¹ Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

² Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³ Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁴ Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁵ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: N.A. 0000-0002-1994-455X;

M.A. 0000-0002-2840-3691;

Ö.S.Y. 0000-0001-9451-1300;

M.M. 0000-0003-2416-7991;

S.K. 0000-0001-7939-5153

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Nuray Altıntaş,

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
E-posta: naltintas35@gmail.com

Geliş tarihi / Submitted: 27.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 17.04.2021

Atf/Citation: Altıntaş N, Aşçı M, Sarıca Yılmaz O, Miskioğlu M, Kızıldağ S. Detection of Philadelphia chromosome and BCR-ABL Fusion gene in patients with chronic myeloid leukemia by cytogenetic analysis and RT-PCR technique. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 1-6.

https://doi.org/10.26650/JARHS2021-869345

GİRİŞ

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), t (9; 22) (q34; q11) karşılıklı kromozomal translokasyon Ph (Philadelphia) kromozomu ile karakterize bir pluripotent hemopoietik kök hücre hastalığıdır. Translokasyon, kromozom 9'un uzun kolunda bulunan ABL geninin, kromozom 22'nin uzun kolunda bulunan BCR geni ile füzyonuyla sonuçlanır. BCR/ABL füzyon geni, önemli bir rol oynayan yüksek tirozin kinaz aktivitesine sahip kimerik bir proteini kodlar. KML, lösemi tanısında ve terapötik etkinin değerlendirilmesinde t (9; 22) (q34; q11) translokasyonu ve BCR/ABL füzyon geninin saptanması önemli rol oynar. KML de, tüm Ph1 pozitif hastaların yüzde 90'unda translokasyon [t (9; 22) (q34; q11)] olarak gözlenir. Ph kromozomu ayrıca Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) hastalarının önemli bir bölümünde ve az sayıda Akut Miyeloid Lösemi (AML) vakasında da bulunur. (1-4). Lösemi hücrelerinde Ph, yalnızca fizyolojik sinyal yollarını bozmakla kalmaz, aynı zamanda genomik stabiliteyi de bozar. Bu anormal füzyon geni, kalıcı olarak artmış tirozin kinaz aktivitesi ile kırılma noktası küme bölgesi BCR-ABL1 (proto-onkogen tirozin-protein kinaz) onkogenik proteinini kodlar. Kinaz aktivitesi, proliferasyonu sürdürmek, farklılaşmayı inhibe etmek ve hücre ölümüne direnç kazandırmaktan sorumludur. KML'nin kronik fazdan hızlandırılmış faza ve ardından patlama fazına ilerlemesi sırasında, farklı BCR-ABL1 transkriptlerinin ekspresyon modelleri değişmektedir. Her BCR/ABL1 transkripti, hem terapiye yanıtı hem de klinik sonucu öngören farklı bir lösemi fenotipinde de mevcuttur. KML'nin yanı sıra Ph, ALM, AML ve karışık fenotip akut lösemi de bulunur (5-8).

Tez projesi çalışması için, Sitogenetik Analiz ile Ph (Philadelphia) kromozomu ve RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) Tekniği ile ve BCR-ABL füzyon geninin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde tanısı konulan, farklı safhalarda bulunan 25 KML hasta bireyin (10 kadın ve 15 erkek

hasta birey) periferik kan ve Kemik İliği (Kİ) örnekleri çalışılarak, ISCN (Uluslararası İnsan Sitogenetik İsimlendirme Sistemi)'ne göre kromozomal incelemeleri yapılmıştır. Bu çalışma için etik komite onayı Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Katılımcılardan bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Sitogenetik Çalışma

Sitogenetik analiz, kemik iliği materyalinden 24 saatlik hücre kültürü yapılarak standart prosedürlere göre gerçekleştirilmiştir. Metafaz kromozomları elde edilerek, GTG bantlama tekniği ile bantlanarak, 20 metafaz alanı analiz edilmiştir.

Moleküler Çalışma

RNA izolasyonu için kan ve kemik iliği örnekleri K3EDTA içeren tüpe (Isolab, Eschau Germany) alındıktan hemen sonra RNA izolasyon işlemine başlanmıştır. RNA izolasyonu için Nucleospin RNA II Total RNA izolasyon kiti (Macharey Nagel, Dueren, Germany) kullanılmıştır. Elde edilen RNA'ların absorban ölçümleri spektrofotometre ile yapılarak konsantrasyonları hesaplanmıştır. Ekspresyon çalışmalarında 2-5 µg standart RNA, cDNA'ya çevrilmiştir. Buna uygun olarak 3 µg RNA, cDNA'ya çevrilmiştir. RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) işleminde, RNA'nın cDNA'ya dönüştürülmesi için RevertAid™ First strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, Massachusetts, USA) kullanılmıştır. Sentezlenen cDNA'lar, BCR/ABL geninin amplifikasyonuna dayanan Nested PCR yöntemi ile çoğaltılmıştır. Amplifikasyonlarda, reaksiyon final miktarı 25 µl olacak şekilde, 15 µl distile su (Applichem, Darmstadt, Germany), 2,5 ul 10 X buffer (1X), 2,5 µl MgCl₂ (2,5 mM), 0,5 µl dNTP mix (0,2 mM her dNTP'den), 0,5 µl Taq DNA polimeraz (Thermo Scientific, Massachusetts, USA), 2 µl cDNA, 1 µl primer (10 pmol) (Tablo 1) ile karışım hazırlanmıştır. Nested PCR'da, birinci reaksiyon, PCR cihazında, 94°C'de 4 dk., 20 döngü olacak şekilde 95°C'de 40 sn., 56°C'de 40sn., 72°C'de 40 sn. ve 72°C'de 5 dk. son ekstensiyon olarak gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon sonunda elde edilen ampiklonlar kalıp olarak kullanılarak, ilk reaksiyon ile aynı

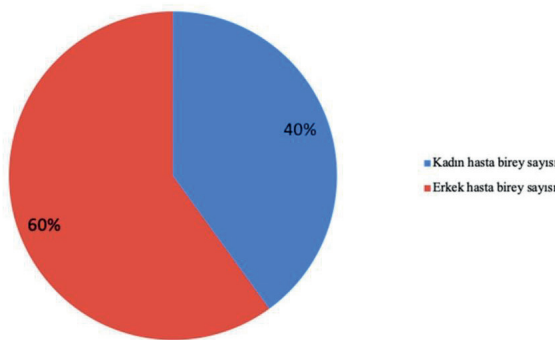
Tablo 1. Moleküler Çalışmada Kullanılan Oligonükleotid Primerler (9) (HPLC saflaştırılmış 0.2 µmol, liyofilize; 100 pmol olarak sulandırılan) (Sigma Genosys, Texas, USA).

Primer adı	Baz dizisi
KML1	5'-GCTTCTCCCTGACATCCGTG-3'
KML2	5'-GGAGCTGCAGATGCTGACCAAC-3'
KML3	5'-CGAGCGGCTTCACTCAGACC-3'
KML4	5'-CTGAGGCTCAAAGTCAGATG-3'
β-aktin1	5'-ATCATGTTTGAGACCTTCAA-3'
β-aktin2	5'-CATCTCCTGCTCGAAGTCCA-3'

konsantrasyonlarda, 94°C' de 4 dk., 30 döngü olacak şekilde 95°C' de 40 sn., 56°C' de 40sn., 72°C' de 40 sn. ve 72°C' de 5 dk. son ekstensiyon olarak PCR cihazında programlanarak ikinci reaksiyona alınmıştır. Moleküler çalışmada, Ph pozitif ve Ph negatif olduğu bilinen K562 hücre hattı pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. β-aktin geni housekeeping gen olup, tüm hücrelerde eksprese olduğu için, β-aktin1 ve β-aktin2 internal kontrol olarak kullanılmıştır. 30 döngünün sonunda, 2³⁰ gen amplifikasyon ürünü elde edilmiş ve örnekler ethidium bromide ile boyanmış % 2' lik jel elektroforezinde yürütülmüştür.

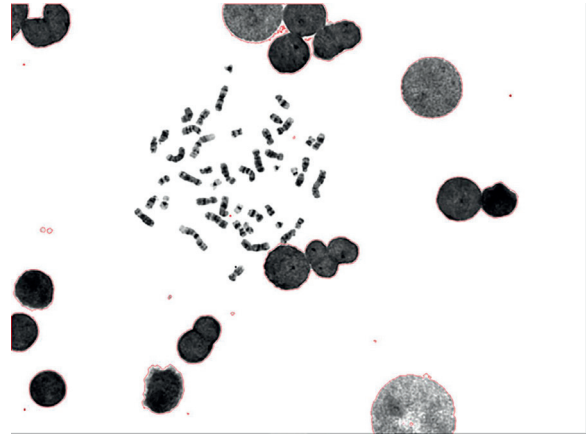
BULGULAR

Hasta grubumuz yaş aralığı 20 ile 85 arasında, yaş ortalaması 53,24 olan, 10 kadın ve 15 erkek bireyden oluşmaktadır (Grafik 1).

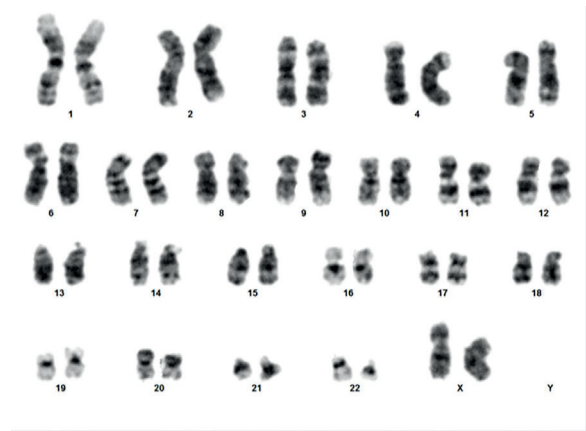


Grafik 1. Hasta bireylerin kadın/erkek oranı

Sitogenetik analizde, her hasta preparatında 20 metafaz alanı incelenmiştir. 5 hastada 46,XY karyotip, 1 hastada 46,XX karyotip, 9 hastada 46,XY t (9;22) (q34, q11) karyotip, 5 hastada 46,XX (9;22) (q34;q11) karyotipi saptanmıştır (Şekil 1, Şekil 2).



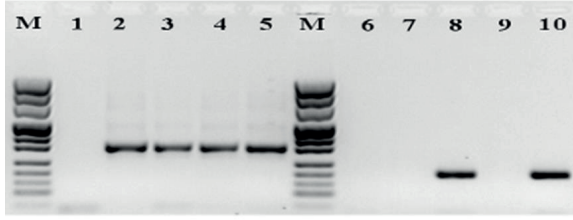
Şekil 1. Ph kromozomu (+) hastaya ait metafaz alanı



Şekil 2. 46,XY t (9;22) (q34, q11) karyotipi

25 KML hastasından alınan Kİ örneklerinden elde edilen hücre kültürü sonuçlarında; 5 olguda hücre kültürü elde edilememiş, 16 olguda Ph kromozomu pozitif, 4 olguda Ph kromozomu negatif olarak saptanmıştır. 25 KML hastasından alınan kemik iliği örneklerinden elde edilen M-BCR/ABL 5 olguda negatif, 20 olguda pozitifdir. BCR/ABL transkriptinin 20 olguda Ph kromozomu pozitif, 5 olguda Ph kromozomu negatif olarak RT-PCR yöntemi ile tespit edilmesi hastaların sitogenetik analizleri ile uyum göstermiştir. Sitogenetik analizde üreme olmayan ve Ph kromozomu negatif olan hastalar moleküler analiz ile incelenmiştir. 6 hastada M-BCR/ABL pozitif tespit edilmiştir (Şekil 3).

Hücre kültürü yapılamayan 5 olgunun 4 tanesinde BCR/ABL pozitif, 1 tanesinde BCR/ABL negatif bulunmuştur. Sitogenetik açıdan Ph negatif olan 2 olgu moleküler çalışmada BCR/ABL pozitif bulun-



Şekil 3. Jel Görüntüsü (M-BCR/ABL pozitif). M- DNA marker, 1- Distile su β -aktin PCR, 2- Negatif kontrol β -aktin 3- Pozitif kontrol β -aktin K562 Hücre hattı, 4- Hasta 1 β -aktin, 5- Hasta 2 β -aktin (394 bp), 6- Distile su KML primerleri ile, 7- Negatif kontrol, 8- Pozitif kontrol K 562 hücre hattı, 9- Negatif hasta, 10- Pozitif hasta (196 bp).

muştur. Olgularımızın büyük bir kısmı kronik fazda bulunan hastalardan oluşmuştur. Çalışmamızda RT-PCR ve sitogenetik yöntemi kullanılarak, klinik ve laboratuvar bulguları ile KML tanısı konulan hastalarda BCR/ABL füzyon geninin pozitif bulunma oranı açısından karşılaştırılmıştır. M-BCR/ABL oranı 20/25 (% 80), Ph kromozom pozitifliği oranı % 80 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ve cinsiyetleri, Ph kromozomu ve M-BCR/ABL nin korelasyonları Tablo 2' de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

KML kötü huylu bir klonal pluripotent hematopoietik kök hücre hastalığıdır (10,11). KML genellikle orta ve ileri yaşlarda görülür (12). Ph kromozomu, KML hastalarının yaklaşık % 90' ında saptanır ve % 5-10' unda da varyant tipler olabilmektedir (4). Sitogenetik incelemelerle, vakaların % 90' ına KML tanısı konulmakta ve bu vakaların karyotipinde 22 numaralı kromozomun küçüldüğü görülmektedir (11,13).

KML' de translokasyonun bulunması, hastalığın patogenezinde nedensel olarak rol oynadığını düşündürmekte ve moleküler düzeydeki çalışmalar da bu fikri doğrulamaktadır. Translokasyonun sonucu olarak, kromozom 9 üzerinde bulunan Abelson proto-onkogen (ABL), BCR olarak bilinen kesik bir gene birleştiği kromozom 22' ye taşınmakta ve genomik yeniden yapılanmanın sonucu olarak, gelişmiş protein tirozin kinaz aktivitesine sahip yeni bir kimerik protein ürününü kodlayan bir hibrit gen oluşmaktadır (14).

Tablo 2. KML hastalarında Ph kromozomu ve M-BCR/ABL nin korelasyonları

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Ph kromozomu	M-BCR/ABL
1	Kadın	73	0	+
2	Erkek	39	+	+
3	Kadın	76	+	+
4	Erkek	55	+	+
5	Erkek	36	-	-
6	Erkek	45	0	-
7	Kadın	58	-	+
8	Kadın	85	0	+
9	Kadın	50	+	+
10	Kadın	48	+	+
11	Erkek	20	-	-
12	Erkek	60	+	+
13	Erkek	32	-	-
14	Kadın	65	+	+
15	Erkek	57	+	+
16	Erkek	58	+	+
17	Kadın	83	0	+
18	Erkek	63	+	+
19	Erkek	51	-	+
20	Erkek	49	+	+
21	Kadın	42	0	+
22	Erkek	38	+	+
23	Kadın	45	+	+
24	Erkek	49	-	-
25	Erkek	54	+	+

(0)= Üreme yok, (-)= Negatif sonuç, (+)= Pozitif sonuç.

Kromozom 22 üzerindeki BCR geninde üç farklı kırılma noktası ayırt edilir: M-bcr, m-bcr ve mu-bcr. Ph (+) lösemi hücre dizileri bu araştırma alanında önemli araçlardır. 20' den fazla ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi) ve 40' tan fazla KML' den türetilmiş Ph (+) lösemi hücre dizisi tanımlanmıştır. Ph (+) ALL veya KML' li hastalardan oluşturulan üç Ph (+) B-lenfoblastoid hücre dizisi de mevcuttur. BCR-ABL füzyon geninin ek kopyalarını elde etmenin bir yolu da KML hücre hattı K-562, BCR-ABL hibridinin ardışık tekrarlarının oluşumudur. Her iki mekanizmada, 22. kromozomun seçici çoğalması ve füzyon geninin BCR-ABL nin ardışık replikasyonu, muhtemelen füzyon proteininin ve tirozin kinaz aktivitesinin artmış seviyelerine yol açmaktadır. Oldukça bilgilendirici bu lösemi modelleri ve Ph (+) hücre dizileri panelinin mevcudiyeti, bu malignitelerin patobiyolojisini ve Ph kromozomunun lösemogenezdeki rolünü analiz etmek için eşsiz bir fırsat sunmaktadır (3,15).

Tirozin-kinaz inhibitörleri, sentetik oligodeoksinükleotitler veya BCR/ABL onkogenik füzyon sekansına karşı tasarlanmış bölgeye özgü DNA bağlama proteinleri gibi mekanizmalar kullanılarak spesifik tedavilerin önünün açılacağı bildirilmektedir (8).

Tanıda kullanılan moleküler genetik analizler, BCR-ABL füzyon transkriptini göstermeye odaklanmaktadır. RT-PCR, ribonükleik asit seviyesinde BCR-ABL transkriptlerini tespit etmektedir. Bunun dışında daha az kullanılan öncül yöntemler Southern Blotting ve Western Blotting'dır. Az kullanılma nedeni, blotlama yöntemlerinin duyarlılığının düşük olmasıdır. BCR-ABL füzyonu DNA, RNA ve protein seviyesinde tespit edilebilmektedir. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH), Southern Blotlama, ve İmmünoresipitasyon teknikler, araştırmacıların kişisel becerisine ve kullanılan hücre örneklerine bağlı olduğundan avantajları ve dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenledir ki kullanılan yöntemin duyarlılığının yanı sıra hızlı ve tekrarlanabilir olması da önemlidir (6,13,16).

İnsan gen haritası hakkındaki bilgiler arttıkça, etkilenen kromozomlardaki değişikliklerin, hapis hücredeki biyokimyasal anormalliklerle ilişkilendirilmesi beklenilmektedir. Bu da seçilmiş hücrelerin kötü huylu dönüşüm yoluyla nasıl proliferatif bir avantaj kazandığına dair anlayışımızı geliştirecek, bu hastalıkların kesin sınıflandırmasına yardımcı olabilecek ve böylece spesifik tedavi biçimlerinin tasarlanmasına yol açabilecektir (10).

Lösemilerde metafaz kromozomu elde etmek kolay değildir. Bu nedenle günümüzde moleküler biyolojide RT-PCR yöntemi, genetik bozuklukların tespiti için hassas yöntemlerden biri olarak rutinde tercih edilmektedir. RT-PCR yönteminin genetik bozuklukların tespitinde hassas bir yöntem olarak kullanıldığından, çalışmamızda RT-PCR yöntemi ve geleneksel sitogenetik çalışma yöntemi de kullanılarak, KML tanısı alan hastalarda BCR-ABL füzyon geni saptama oranı her iki yöntem açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Sonuçlarımız literatürlerle uyumludur. Ph kromozomu pozitif olan KML hastalarında yapılan RT-PCR çalışmalarında, BCR-ABL pozitifliği % 98'e varan sonuçlar da bulun-

maktadır (17). Çalışmamızda klinik ve laboratuvar bulguları ile KML tanısı alan hastalarda RT-PCR ile BCR-ABL füzyon geninin pozitifliği % 80 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonucun, diğer araştırmalara oranla düşük olmasının nedeni olarak, olgu sayısının az olmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

SONUÇ

Bu hastalığın teşhisinde konvansiyonel yöntem kullanılarak, tanı kit bağımlılığının ortadan kaldırılması planlanmıştır. KML hastaları için yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini iyileştirmede, BCR-ABL transkriptinin RT-PCR ile gösterilmesi ve geleneksel sitogenetik çalışma yöntemi de kullanılarak, KML tanısı alan hastalarda BCR-ABL füzyon geni saptama oranı her iki yöntem açısından karşılaştırılması olarak planlanan çalışmamız BAP tarafından desteklenerek projelendirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee of Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine.

Çalışma Konsepti/Tasarım- N.A., M.A.; Veri Toplama- N.A., M.A., M.M.; Veri Analizi/Yorumlama- N.A., S.K., M.A., Ö.S.Y.; Yazı Taslağı- N.A., S.K., M.A., Ö.S.Y.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.A., S.K., M.A., Ö.S.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- N.A., M.A., Ö.S.Y., M.M., S.K.

Author Contributions: Conception/Design of Study- N.A., M.A.; Data Acquisition- N.A., M.A., M.M.; Data Analysis/Interpretation- N.A., S.K., M.A., Ö.S.Y.; Drafting Manuscript- N.A., S.K., M.A., Ö.S.Y.; Critical Revision of Manuscript- N.A., S.K., M.A., Ö.S.Y.; Final Approval and Accountability- N.A., M.A., Ö.S.Y., M.M., S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 2003-049)

Financial Disclosure: This study was supported by Manisa Celal Bayar University Scientific Research Projects. (Project No: 2003-049)

KAYNAKLAR

- Rowley JD. The Philadelphia chromosome translocation. A paradigm for understanding leukemia. *Cancer* 1990;15;65(10):2178-84.
- Rowley JD. Chromosome abnormalities in leukemia and lymphoma. *Ann Clin Lab Sci* 1983;13(2):87-94.
- Drexler HG, MacLeod RA, Uphoff CC. Leukemia cell lines: in vitro models for the study of Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Leuk Res* 1999;23(3):207-15.
- Abdullah MA, Amer A, Nawaz Z, Abdullah AS, Al-Sabbagh A, Kohla S, Nashwan AJ, Yassin MA. An uncommon case of chronic myeloid leukemia with variant cytogenetic. *Acta Biomed* 2018;3;89(3-S):28-32.
- Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, Liu B, Feng JX, Pan YJ, Yan JS, Liu Q. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer* 2016;27;35-48.
- Hagemeyer A. Chromosome abnormalities in CML. *Baillieres Clin Haematol* 1987;1(4):963-81.
- Barnes DJ, Melo JV. Cytogenetic and Molecular Genetic Aspects of Chronic Myeloid Leukaemia. *Acta Haematol* 2002;108:180-202.
- Costello R, Bouabdallah R, Sainty D, Gastaut JA, Gabert J. Chronic myeloid leukemia, biological aspects. *Rev Med Interne* 1996;17(3):213-23.
- Sercan HO, Eresen Ç, Yüksel E, Sercan Z, Paralı F, Altungöz O, Sakızlı M. Molecular detection of bcr/abl m-RNA and cytogenetic analysis in CML patients: Comparison of results and factors affecting the methodologies used. *Turk J Cancer* 1998;28(4):166-73.
- Larson RA, Golomb HM, Rowley JD. Chromosome changes in hematologic malignancies. *CA Cancer J Clin* 1981;31(4):222-38.
- Szántó A, Pap Z, Dénes L, Lázár EB, Horváth A, Tunyogi AB, Baróti BA, Pávai Z. Real-time quantitative PCR detection of WT1 and M-BCR-ABL expressions in chronic myeloid leukemia. *Rom J Morphol Embryol* 2015;56(2):703-7.
- Arslan S. KML ve ALL tanılı hastalarda bcr/abl füzyon geni mutasyonlarının taranması. T.C.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi 2014.
- Özbey Ü, Yüce H, Elyas H. Kronik Myeloid Lösemili Hastalarda Kromozomal Anomalilerin Belirlenmesi için Sitogenetik ve FISH Tekniği Uygulamaları. *FÜ Sağ Bil Derg* 2006;20(6):383-9.
- Morgan GJ, Wiedemann LM. Molecular biology of the Philadelphia positive leukaemias. *Recent Prog Med* 1989;80(10):508-19. PMID: 2690217.
- Laurent E, Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R. The BCR Gene and Philadelphia Chromosome-positive Leukemogenesis. *Cancer Research* 2001;61(6):2343-55.
- Bilen Y. Philadelphia Pozitif Kronik Myelositer Lösemi Hastalarında İmatinib Mesilata Alınan Klinik, Hematolojik, Sitogenetik Ve Moleküler Yanıtın Değerlendirilmesi. T.C. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2009.
- Varmius H, Weinberg RA. *Genes and Biology of Cancer*, New York; Scientific American Library Series, No.42; 1993. p.147-65.

Hekim Kıyafetlerine İlişkin Hasta Tercihleri Eğilimi

Patient Preferences Tendency Regarding Physician Uniforms

Eda Yılmaz Alarcın¹ , Ahmet Bilge Sözen² , Nilgün Bozbuğa³ , Halim İşsever⁴ 

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı İstanbul'da bulunan bir üniversite hastanesinin değişik birimlerinden hizmet alan erişkin hastaların kadın ve erkek hekimlerin kıyafetlerine ilişkin tercihlerinin araştırılması ve söz konusu tercihler üzerinde rol oynayan faktörlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya katılan hastalarla görüşme ve anket formu uygulaması 280 hastaya (%46.9) klinik servislerde, 219 hastaya (%36.7) polikliniklerde ve 98 hastaya (%16.4) acil servis ünitelerinde olmak üzere toplam 597 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Erişkin hastaların, hekimlerin kıyafetlerine ilişkin tercihlerini araştırmak için Likert Ölçeği kullanılarak anket oluşturulmuştur. Hastalara değişik hastane kıyafetleri taşıyan kadın veya erkek hekimlerin fotoğrafları gösterilerek, hastalardan bu fotoğraflar arasından seçim yapmaları istenmiştir. Verilerin analizi için frekans dağılımlarından, bağımsız gruplar t testinden ve Friedman testinden yararlanılmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş, hizmet alınan birim, eğitim ve cinsiyet gruplarına göre kadın ve erkek hekimlerin kıyafetlerine ilişkin tercih düzeyleri farklılaşmaktadır. Ayrıca tercih nedenleri ile kıyafet türü arasında da anlamlı fark bulunmaktadır.

Sonuç: Hastaların kadın ve erkek hekimler için en çok tercih ettiği kıyafet beyaz vizit önlüğüdür. Ancak beyaz vizit önlüğünü tercih eden hastalar saygınlık, profesyonellik ve temizlik unsurlarını önemserken; güven ve rahatlatıcılık unsurlarını önemsememe eğilimleri daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Hekimler, Giysi, Hekim üniforması, Hasta tercihi

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to investigate the preferences of female and male physicians' clothes of adult patients who receive service from different units of a university hospital in Istanbul and to determine the factors that play a role in these preferences.

Materials and Methods: Questionnaires and interviews were conducted with a total of 597 patients participating in the study; 280 patients (46.9%) in clinical services, 219 patients (36.7%) in outpatient clinics and 98 patients (16.4%) in emergency units. A questionnaire was created using the Likert Scale to investigate the preferences of adult patients regarding their physicians' clothing. Photographs of male and female physicians wearing different hospital uniforms were shown to the patients and the patients were asked to choose from these photographs which ones they preferred. Frequency distributions, independent groups t test and the Friedman test were used to analyze the data.

Results: The preference levels for the clothes of female and male physicians differ according to the age, service unit, education and gender groups of the patients. In addition, there is a significant difference between the reasons for preference and the type of clothing.

Conclusion: The most preferred attire for male and female physicians is a white coat. However, while patients who prefer a white coat care about dignity, professionalism and cleanliness. The patients tend to care less about trust and comfort.

Keywords: Physician, Clothing, Physician uniform, Patient preference

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: E.Y.A. 0000-0002-6100-1272;
A.B.S. 0000-0001-7324-2842;
N.B. 0000-0002-4401-5250;
H.İ. 0000-0002-5435-706X

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Eda Yılmaz Alarcın,
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye
E-posta: eyilmaz@iuc.edu.tr

Geliş tarihi / Submitted: 15.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.04.2021

Atıf/Citation: Yılmaz Alarcın E, Sozen AB, Bozbuğa N, İşsever H. Hekim kıyafetlerine ilişkin hasta tercihleri eğilimi. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 7-20.
https://doi.org/10.26650/JARHS2021-862129

GİRİŞ

Kıyafet insanların birbirlerini etkilemelerinde önemli bir işleve sahiptir ve insan ilişkilerinde ilk izlenimin oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Hekimlerin beyaz vizit önlüğü giymelerinin veya farklı kıyafet seçmelerinin hastalar üzerinde etkileri de farklı olmaktadır (1). Hekimlerin kıyafetlerine gösterdikleri özen ise hastanın hekimine olan güvenini sağlamada büyük farklılıklar yaratabilmektedir. Bunun yanı sıra, sadece giyim tarzı değil, hekimin kendine gösterdiği önem, temizlik ve ilişkilerdeki jest ve mimikler de hasta hekim arasındaki ilişkide etkili olmaktadır. Bakımlı ve iyi giyinmiş bir hekim, hastada ona değer verildiği ve ona iyi bakılacağı izlenimi uyandırabilmektedir (2, 3).

Bütün renkleri içerisinde barındıran beyaz renk, saflığın ve temizliğin simgesi olduğu gibi soğukkanlılık, asalet, masumiyet, istikrar ve devamlılık temsili, huzur ve güven gibi birçok anlamı içermektedir (4). Temizliği ve sağlığı çağrıştırdığı için beyaz renk hastaneler ve sağlık sektöründe çok sık kullanılmaktadır. Beyaz renk giyenler daha istikrarlı, güvenilir ve temiz olarak algılanmaktadır. Bununla birlikte algılar ve tercihler zamana ve koşullara göre değişim göstermektedir.

19. yüzyılın sonlarına kadar olan dönemde hekimlerin önlüklerinin siyah renkte olduğu görülmektedir. Önlüklerde siyah rengin tercih edilme amacı kanı göstermemesi ve bu yolla kan tutması durumunu yaşayan hastaların hekimlere daha az problem çıkarmasının sağlanması olarak ifade edilmektedir. Fakat bulaşan kanların fark edilememesi ve bu nedenle mikrobik hastalıkların yayılmasına aracı olmasının gözlenmesi sonucunda, buharla sterilizasyon yönteminin de öncüsü olan Alman cerrah Ernst von Bergmann (1836-1907) tarafından tüm hastane personelinin o dönemde laborantlar tarafından kullanılan beyaz önlüğe geçmeleri sağlanmıştır (5). Dünyada eski bir alışkanlık olarak "laboratuvar önlüğü" adı ile bilinen "beyaz vizit önlüğü" hekimlerin kullanımının yaygınlaşması ile yavaş yavaş "hekim önlüğü" olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

Geçmişten bugüne hekimlerin giydikleri beyaz klinik kıyafetlerinin tercih edilme nedenleri arasında,

hekimlerin birbirlerini tanımaları; hastaların hekimleri tanımaları; hekimlerin günlük kıyafetlerinin kirlenmelerinin önlenmesi ve hekimlerin hastalardan kaynaklanan bulaşıcı enfeksiyonlardan korunması sıralanmaktadır. Fakat süreç işledikçe kavramlar ve yaklaşım farklılaşmış, değişim yine etkisini göstermiştir (6).

Hekimlik mesleğiyle beraber gelişen uygulamaya yöntemleri, çalışma şekilleri ve sosyal beklentiler doğrultusunda hekimlerin kıyafet tercihleri büyük değişiklikler göstermiştir. Özellikle kadın hekimlerin klinik kıyafetleri farklılaşmıştır. Uzun yıllar hekimlerin daha resmi olan giyim tarzları değişerek, daha rahat bir hale gelmiştir. Buna paralel ortaya çıkan diğer bir değişiklik de geleneksel hekim kıyafeti olan beyaz klinik giysilerini tercih eden hekim sayısındaki azalmadır. Beyaz önlük konusu, eski omnipotent hekim anlayışının yavaş yavaş ortadan kalkması, paternal hekim-hasta ilişkisi yerine daha eşitlikçi hekim-hasta ilişkisinin benimsenmeye başlamasıyla gittikçe daha fazla tartışılır olmuştur (7).

Literatürde hekimlerin tercih ettikleri klinik kıyafet türleri, hastaların hekimlerini ne tür bir kıyafetle görmek istedikleri ve hekim ile hasta arasındaki ilişki konularında çeşitli görüşler bulunmaktadır. Klasik giyim tarzı anlayışı değişmekle birlikte, her giyim tarzı her hasta grubu tarafından kabul edilmiş değildir. Örneğin yaşlı hastalar geleneksel kıyafetlere daha fazla önem vermektedirler.

Giyim tarzı sadece olumlu yönde az veya çok bir çekim kuvveti oluşturmamakta, kıyafetlerin bazen olumsuz etkileri de olmaktadır. Örneğin denim pantolon ve spor ayakkabı tarzındaki günlük kıyafetlerin hastalar üzerinde olumsuz bir etki yaptığı belirtilmiştir. Bir başka çalışmada sağlık kurumlarının farklı birimlerine başvuran hastalar tarafından beyaz önlüğün çekingenliği artırıcı etkisinin farklı yorumlandığı da saptanmıştır (8). Ayrıca hekimlerin giydiği beyaz klinik kıyafetine bağlı olarak hastalarda etiyojisi tam olarak belli olmayan yüksek tansiyon görülebilmektedir. Beyaz önlükle anksiyete arasındaki ilişkinin klinikte ve genel tıbbi uygulamalardaki en önemli yansıması "beyaz önlük sendromu veya beyaz önlük hipertansiyonu" şeklinde bilinen olgudur.

Klinik olarak hastanede ölçülen kan basıncının, evde ölçülen düzeylerinden yüksek olması “beyaz önlük hipertansiyonu” olarak tanımlanmaktadır. Destekler biçiminde bazı hekimler beyaz klinik kıyafetin hastaların hekimlerle olan iletişimini zorlaştıran olumsuz etkisini minimuma indirmek amacıyla özellikle beyaz renk giymediklerini belirtmektedirler.

Bu durum sadece ayaktan hasta ve servisler için geçerli değildir. Ameliyathane ve yoğun bakım ünitesi gibi hasta algısının önemli olmadığı yerler için de geçerlidir. Geçmişte beyaz önlük ile ameliyata giren hekimler, ameliyat sırasında önlükten yansıyan ışıktan dolayı gözlerinde yorgunluk sorunları yaşamışlar ve durumu önlemek üzere ameliyathane kıyafetlerinde farklı renkleri denemişlerdir. Günümüzde ameliyathanelerde genellikle mavimsi yeşil renk kullanılmaktadır. Bu renk hem üzerindeki kan lekelerini belli etmekte, hem de hekimlerin gözlerinin sorun yaşamamasını önlemektedir. Renk skalasına göre kıyaslama yapıldığında da kan rengi olan kırmızının tam zıt rengi, yeşildir. Yeşil veya ona yakın bir ton olan maviye bakmak gözün görüşünü tazeleyerek kırmızıya karşı olan görüş kaybının önüne geçmektedir. Böylece kırmızı renk tonlarına karşı gözün hassasiyetinin artması sağlanarak, kırmızı renk tonları arasındaki ince farkların daha rahat algılanabilmesi mümkün olmaktadır. Yeşil en çok tercih edilen ameliyathane kıyafeti renklerinden biri olsa da hekimlerin farklı renklerde de ameliyat kıyafetleri tercih edebildikleri görülmektedir. Ancak bu konuda kesin bir kural olmaması durumun göz ardı edilmesine ve önemli detayların atlanmasına neden olabilmektedir (9).

Yirminci yüzyılda sağlık alanındaki gelişmeler insanlığın bundan önceki binlerce yılının hepsinin toplamından daha büyük olmuştur. Son yüzyıl içerisinde dünyayı, yaşamı ve insanları açıklama çabalarında mekanik bir yaklaşım egemen olmuştur. Bu yaklaşıma göre hastalıklar, bir tür makina olan insan vücudunda makinanın arıza yapmasıdır, hekimin görevi de bu makineyi tamir etmektir. Hasta psikolojisi, algısı gibi kavramların varlığı bu düşüncenin doğru olmadığına kanıtı olarak ifade edilebilir. Çünkü hastalar sadece hastalıklarının derece ve aşama-

ları ile değil; psikolojileriyle, algılarıyla, ön yargıyla ve beklentileriyle birlikte değerlendirilmelidirler. Bu nedenle bir yandan hekimlik mesleğiyle beraber gelişen çalışma şekilleri; diğer yandan hastaların seçimlerini etkileyen iç ve dış faktörler, demografik özellikler, sosyal değerler, deneyim ve tecrübeler, sosyal beklentiler, değer yargıları, tutum ve davranış kalıpları hekimlerin kıyafetleri konusunda tercihlerin de değişime uğramasına sebep olmaktadır. Hastaların değer yargıları kadar hekimlerle ilgili beklentileri de yönlendirici olmaktadır (10-14).

Bu çalışmanın amacı İstanbul’da bulunan bir üniversite hastanesinin değişik birimlerine tanı ve tedavi amacıyla başvuran erişkin hastaların, kadın ve erkek hekimlerin kıyafetlerine ilişkin tercihlerini araştırmak ve bu konularda rol oynayan değişkenleri belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul’da yer alan bir üniversite hastanesine başvuran hastaların ilgili birimlerde görev yapan hekimlerin kıyafet ve dış görünüşlerine ilişkin fikirlerini ortaya çıkartmaya yönelik görsel öğeler içeren anket çalışması Ekim – Kasım 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Sunulan çalışmada tanımlayıcı araştırma modeli kullanılmıştır.

(Çalışma Helsinki Bildirgesi Prensipleri’ne uygun olarak yapılmıştır. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 22.04.2016/568 tarih ve sayılı onayına haizdir.)

Araştırma verileri, hastanenin “acil servis”, “klinik” ve “poliklinik” hizmetlerinden yararlanan erişkin hastalarla gönüllülük esasına dayalı ve yüz yüze yapılan anket yoluyla, 597 katılımcıdan temin edilmiştir. Veri temin edilen hastaların, üniversite hastanesinin ilgili birimlerinden hizmet alan tüm hastalar içerisinde tesadüfi olmayan örnekleme yöntemlerinden kolayda örnekleme yöntemi izlenerek seçildiği varsayımı yapılmıştır. Araştırmanın metodolojisinde hastaların kadın ve erkek hekimlerin kıyafetlerine ilişkin tercihleri Likert Ölçeği seçenekleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Net ve belirli seçenekleri birbirinden eşit mesafede, tek kutuplu beş ölçek noktası ile fikir derecelerini ortaya koyan ölçek etiketleri tanımlanmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler istatistiksel olarak yorumlanarak, demografik gruplara (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi) göre ve hastaların hastanenin hangi biriminden (klinikler, poliklinikler ve acil servis) sağlık hizmeti almakta olduklarına göre analiz edilmiştir. Hastaların hekimlerin kıyafetlerine ilişkin beklentilerinin sağlık hizmetlerinin planlanması ve düzenlenmesinde yönlendirici olacağı beklenmektedir.

Hastalardan ameliyathane kıyafeti (kadın hekimler için K1; erkek hekim için E1), beyaz vizit önlüğü (kadın hekimler için K2; erkek hekimler için E2), resmi takım elbise (kadın hekimler için K3; erkek hekimler için E3), düzgün etek-bluz (K4) veya düzgün gömlek-kravat (E4), düzgün rahat kıyafet (kadın hekimler için K5; erkek hekimler için E5) ya da sıradan gündelik kıyafet (kadın hekimler için K6; erkek hekimler için E6) giymiş kadın ve erkek hekim fotoğrafları arasından seçim yapmaları istenmiştir (FOTOĞRAFLAR). Katılımcılara, kadın ve erkek hekimler için altışar adet olmak üzere ayrı hazırlanmış toplam 12 farklı kıyafet hakkındaki görüşleri sorulmuş, katılımcılardan hizmet aldıkları birimdeki hekimlerin üzerinde bu kıyafetleri görme tercih nedenlerini 1- güven verici, 2- saygın, 3- profesyonel, 4- temiz ve 5- rahatlatıcı seçenekleri arasından, tercih düzeylerini ise beşli skalada (1- kesinlikle tercih etmem, 2- genel olarak tercih etmem, 3- emin değilim, 4- genel olarak tercih ederim, 5- kesinlikle tercih ederim) belirtmeleri istenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalarla görüşme ve anket formu uygulaması 280 hastaya (%46.9) klinik servislere, 219 hastaya (%36.7) polikliniklerde ve 98 hastaya (%16.4) acil servis (Cerrahi Acil Servisi ve Dahiliye Acil Servisi) ünitelerinde olmak üzere toplam 597 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir.

597 katılımcıdan 327 hasta (%54.8) kadın, 270 hasta (%45.2) erkektir. Ortalama yaş 40.7 (18 – 90

±15.6) ve 288 hasta (%48.2) 40 yaş üstü grupta yer almaktadır. Katılımcı hastalardan 194'ü (%32.5) 30 yaş ve altında, 115'i (%19.3) 31-40 yaş aralığındadır.

Lisansüstü eğitim düzeyinde yalnızca iki gözlem bulunduğu için, lisans ve lisansüstü eğitim düzeyleri birleştirilerek, "lisans ve üzeri (lisans+)" eğitim düzeyi birlikte incelenmiştir. Buna göre, ilkökul mezunu 185 (%31), ortaokul mezunu 109 (%18.3), lise mezunu 177 (%29.6) ve lisans ve üzeri eğitim almış 126 (%21.1) kişi bulunmaktadır.

İncelenen tüm hastalar, herhangi bir alt kırılıma inilmeksizin bir bütün olarak değerlendirildiğinde, kadın ve erkek hekim kıyafetlerini tercih düzeyleri arasında bir farklılık olup olmadığı Friedman testi ile %5 anlamlılık düzeyinde incelenmiş ve Tablo 1'deki bulgulara ulaşılmıştır. Erkek hekim tercih düzeylerine ilişkin bulgular da aynı tabloda yer almaktadır.

Alternatif hipotezler:

H_0 : Kadın hekim kıyafeti tercih düzeyleri arasında fark yoktur.

H_1 : Erkek hekim kıyafeti tercih düzeyleri arasında fark yoktur.

Kadın hekim kıyafetleri Friedman testi p-değeri 0,05'ten küçüktür. Buna göre, yokluk hipotezi reddedilerek %5 anlamlılık düzeyinde, kadın hekim alternatif kıyafetlerinin tercih düzeylerinin farklı olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Erkek hekim alternatif kıyafetlerinin tercih düzeyleri için de Friedman testi p-değeri 0,05'ten küçük bulunmuştur. %5 anlamlılık düzeyinde erkek hekim kıyafetlerinin tercih düzeyleri homojen değildir. Analiz sonuçlarına göre kadın hekimlere ilişkin beyaz vizit önlüğü (K2) medyan değeri 4; ameliyathane kıyafeti (K1) medyan değeri 3; resmi takım elbise (K3), düzgün etek-bluz (K4) ve düzgün rahat kıyafet (K5) medyan değeri 2 olarak elde edilmiştir. En düşük medyan değerine sahip kıyafet türü sıradan-gündelik kıyafet (K6) olmuştur. Erkek hekim kıyafetlerine ilişkin medyan değerleri de beyaz vizit önlüğü (E2) için 4; ameliyathane kıya-

Tablo 1. Hastaların hekim kıyafetlerini tercih düzeyleri için Friedman Testi Bulguları

Test Edilen Kıyafetler	Örnek büyüklüğü	Friedman Test İstatistiği	Serbestlik derecesi	p-Değeri
Kadın hekim kıyafetleri	597	912,42	5	0,00<0,05
Erkek hekim kıyafetleri	597	888,05	5	0,00<0,05

feti (E1) için 3; resmi takım elbise (E3), düzgün gömlek kravat (E4) ve düzgün rahat kıyafet (E5) için 2 olarak elde edilmiştir. Sıradan gündelik kıyafet (E6) en düşük medyan değerine sahiptir.

Kadın ve erkek hekim kıyafetlerinin hangisi ya da hangilerinin daha çok tercih edildiği, Friedman testi sonrası Dunn'ın ikişerli karşılaştırmalar için geliştirdiği test ile ayrı ayrı analiz edilmiş ve Dunn Post-Hoc testi sonuçlarına göre hekim kıyafetlerinin en çok tercih edilenden en az tercih edilene doğru sıralanışları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tüm hastalara ilişkin hekim kıyafeti tercih düzeyleri

Tercih sırası	Kadın hekim kıyafeti	Erkek hekim kıyafeti
1	K2	E2
2	K1	E1
3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
4	K6	E6

Ulaşılan sonuçlara göre K3, K4 ve K5 kıyafetleri aynı düzeyde tercih edilmektedir. Benzer biçimde E3, E4 ve E5 kıyafetleri de aynı düzeyde tercih edilmektedir. Diğer tüm kıyafetlerin ikişerli karşılaştırmaları anlamlıdır.



Ameliyathane kıyafeti (E1)



Beyaz vizit önlüğü (E2)



Resmi takım elbise (E3)



Düğüün gömlek-kravat (E4)

Erkek hekim kıyafet örnekleri



Düğüün rahat kıyafet (E5)



Sıradan-gündelik kıyafet (E6)



Ameliyathane kıyafeti (K1)



Beyaz vizit önlüğü (K2)



Resmi takım elbise (K3)



Düzyen etek- bluz (K4)



Düzyen rahat kıyafet (K5)



Sıradan- gündelik kıyafet (K6)

Kadın hekim kıyafet örnekleri

Yaş gruplarına, cinsiyete, eğitim düzeyine ve hizmet alınan birime bağlı olarak kadın ve erkek hekim kıyafeti tercih düzeyleri arasında bir farklılık olup olmadığı da Friedman testi ile %5 anlamlılık düzeyinde ayrı ayrı incelenmiştir. Tablo 3'te yapılan tüm Friedman testi sonuçları özetlenmiştir. H_0 : Birime, yaşa, eğitim ve cinsiyet gruplarına göre hekim kıyafeti tercih düzeyleri arasında fark yoktur.

Tüm gruplar için kadın hekim ve erkek hekim kıyafetleri Friedman testi p-değeri 0,05'ten küçük bulunmuştur. Buna göre, yokluk hipotezi reddedile-

rek %5 anlamlılık düzeyinde, kadın hekim ve erkek hekim alternatif kıyafet tercih düzeylerinin yaş, cinsiyet, eğitim ve hizmet alınan birim gruplarına göre farklı olduğu bulgusuna ulaşılmıştır.

Friedman testi sonrası yapılan Dunn Post-Hoc ikişerli karşılaştırmalar testi sonuçlarına göre hekim kıyafetlerinin en çok tercih edilenden en az tercih edilene doğru sıralanışları Tablo 4'te, her bir grup için yapılan analiz sonuçlarını içerir biçimde özetlenmiştir.

Tablo 3. Birim, Yaş, Eğitim ve Cinsiyet Gruplarına Göre Friedman Testi Bulguları

Hasta grubu	Test edilen kıyafetler	Örnek büyüklüğü	Friedman Test İstatistiği	Serbestlik derecesi	p-Değeri
Hizmet Alınan Birim					
Acil	Kadın hekim kıyafetleri	98	148,00	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	98	167,82	5	0,00<0,05
Klinik	Kadın hekim kıyafetleri	280	534,63	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	280	485,26	5	0,00<0,05
Poliklinik	Kadın hekim kıyafetleri	219	258,37	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	219	259,70	5	0,00<0,05
Yaş grupları					
Yaş ≤30	Kadın hekim kıyafetleri	194	268,00	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	194	271,05	5	0,00<0,05
31-40 Yaş arası	Kadın hekim kıyafetleri	115	172,46	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	115	181,05	5	0,00<0,05
Yaş >40	Kadın hekim kıyafetleri	288	477,90	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	288	442,51	5	0,00<0,05
Eğitim düzeyi					
İlkokul	Kadın hekim kıyafetleri	185	367,96	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	185	333,73	5	0,00<0,05
Ortaokul	Kadın hekim kıyafetleri	109	135,47	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	109	140,50	5	0,00<0,05
Lise	Kadın hekim kıyafetleri	177	281,06	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	177	301,59	5	0,00<0,05
Lisans ve +	Kadın hekim kıyafetleri	126	162,71	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	126	146,12	5	0,00<0,05
Cinsiyet					
Erkek	Kadın hekim kıyafetleri	270	351,47	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	270	355,12	5	0,00<0,05
Kadın	Kadın hekim kıyafetleri	327	568,04	5	0,00<0,05
	Erkek hekim kıyafetleri	327	538,91	5	0,00<0,05

Hastaların hekim kıyafetlerine ilişkin tercihlerini etkileyen sebepler “güven verici”, “saygın”, “profesyonel”, “temiz” ve “rahatlatıcı” başlıkları altında analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre hastalar hekim kıyafetlerini en çok güven vericilik (43,2) ve profesyonel görünüş (%40,5) açısından değerlendirmektedirler. Sonuçlar Tablo 5’te yer almaktadır.

Tercih nedenlerinin önem derecelerinin kıyafet türüne göre farklılık gösterip göstermediği bağımsız gruplar t testi yardımıyla ölçülmüştür.

H_0 : Güven vericilik ile kıyafet türü tercihi arasında anlamlı bir fark yoktur.

Uygulanan analiz sonucu Tablo 6’da görülmektedir. K1, K4, K5 ve E1, E4, E5 kıyafet türleri için 0,05’ten küçük p anlamlılık değeri ile söz konusu kıyafet türleri ile güven vericiliğe ilişkin önem derecesi arasın-

da anlamlı fark bulunmuştur. Yokluk hipotezi reddedilmiştir.

H_0 : Saygınlık ile kıyafet türü tercihi arasında anlamlı bir fark yoktur.

Yapılan analiz sonucu Tablo 7’de yer almaktadır. K2, K4, K5 ve E4, E5 kıyafet türleri için 0,05’ten küçük p anlamlılık değeri ile H_0 hipotezi reddedilmiştir. Buna göre saygınlık ile kıyafet türü tercihi arasında anlamlı fark bulunmaktadır.

H_0 : Profesyonellik ile kıyafet türü tercihi arasında anlamlı bir fark yoktur.

Analiz sonucu K2 ve E2, E4 kıyafet türleri için 0,05’ten küçük p anlamlılık değeri ile yokluk hipotezi reddedilmiştir. Tablo 8’de yer alan sonuçlara göre profesyonellik ile kıyafet türü tercihi arasında anlamlı fark bulunmaktadır.

Tablo 4. Birim, yaş, eğitim ve cinsiyet gruplarına göre hekim kıyafeti tercihleri

Faktör	Hasta grubu	Tercih sırası	Kadın hekim kıyafeti	Erkek hekim kıyafeti
Birim	Acil Servis	1	K2	E2
		2	K1, K3, K4, K5	E1, E3, E4, E5
		3	K6, K3, K4, K5	E3, E5, E6
	Klinik	1	K2	E2
		2	K1	E1
		3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
		4	K6	E6
	Poliklinik	1	K2	E2
		2	K1, K4, K5	E1, E4
		3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
		4	K6	E3, E6
	Yaş	≤30	1	K2
2			K1	E1
3			K3, K4, K5	E3, E4, E5
4			K6	E6
31- 40		1	K2	E2
		2	K1, K3, K4	E1, E4
		3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
		4	K6	E3, E5, E6
>40		1	K2	E2
		2	K1, K4	E1, E4
		3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
		4	K6	E6
Eğitim	İlkokul	1	K2	E2
		2	K1, K3, K4	E1, E3, E4
		3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
		4	K6	E6
	Ortaokul	1	K1, K2	E1, E2
		2	K3, K4, K5	E1, E3, E4
		3	K5, K6	E3, E4, E5
		4	-	E5, E6
	Lise	1	K2	E2
		2	K1, K4	E1, E4
		3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
		4	K6	E6
	Üniversite	1	K2	E2
		2	K1, K4, K5	E1, E4, E5
		3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
		4	K3, K6	E3, E6
Cinsiyet	Erkek	1	K2	E2
		2	K1, K4	E1, E4
		3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
		4	K6	E6
	Kadın	1	K2	E2
		2	K1	E1
		3	K3, K4, K5	E3, E4, E5
		4	K6	E6

Tablo 5. Hastaların hekim kıyafetlerine ilişkin tercih nedenleri

Tercih nedeni	Frekans	Yüzde
Güven verici	258	%43,2
Saygın	227	%38
Profesyonel	242	%40,5
Temiz	194	%32,5
Rahatlatıcı	102	%17,1

Tablo 6. Güven vericiliğe göre kıyafet tercihi

Kıyafet	Tercih etmede etkisi	Ortalama	Levene Testi		t-Testi		
			f	p	Varyans eşitliği	t	p
K1	Önemli	2,52	8,651	,003	Eşit değil	2,667	,008
	Önemli değil	2,20					
K4	Önemli	2,29	,204	,652	Eşit	4,839	,000
	Önemli değil	1,71					
K5	Önemli	2,07	1,547	,214	Eşit	4,437	,000
	Önemli değil	1,53					
E1	Önemli	2,47	6,848	,009	Eşit değil	2,827	,005
	Önemli değil	2,12					
E4	Önemli	2,21	,035	,852	Eşit	4,833	,000
	Önemli değil	1,62					
E5	Önemli	2,05	,467	,495	Eşit	4,624	,000
	Önemli değil	1,47					

Tablo 7. Saygınlığa göre kıyafet tercihi

Kıyafet	Tercih etmede etkisi	Ortalama	Levene Testi		t-Testi		
			f	p	Varyans eşitliği	t	p
K2	Önemli	3,44	5,800	,016	Eşit değil	2,005	,045
	Önemli değil	3,26					
K4	Önemli	2,21	,707	,401	Eşit	3,245	,001
	Önemli değil	1,81					
K5	Önemli	1,99	,589	,443	Eşit	2,827	,005
	Önemli değil	1,63					
E4	Önemli	2,07	4,170	,042	Eşit değil	2,487	,013
	Önemli değil	1,75					
E5	Önemli	2,01	,063	,801	Eşit	3,645	,000
	Önemli değil	1,55					

Tablo 8. Profesyonelliğe göre kıyafet tercihi

Kıyafet	Tercih etmede etkisi	Ortalama	Levene Testi		t-Testi		
			f	p	Varyans eşitliği	t	p
K2	Önemli	3,52	18,128	,000	Eşit değil	3,686	,000
	Önemli değil	3,20					
E2	Önemli	3,52	21,183	,000	Eşit değil	3,580	,000
	Önemli değil	3,20					
E4	Önemli	2,03	12,098	,001	Eşit değil	2,055	,040
	Önemli değil	1,77					

H_0 : Temizlik ile kıyafet türü tercihi arasında anlamlı bir fark yoktur.

Uygulanan analiz sonucu K1, K2, K3, K4, K5 ve E1, E2, E4, E5 kıyafet türleri için 0,05'ten küçük p anlamlılık değeri ile H_0 hipotezi reddedilmiştir. Buna göre temizlik ile kıyafet türü tercihi arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Analiz sonuçları Tablo 9'da görülmektedir.

H_0 : Rahatlatıcılık ile kıyafet türü tercihi arasında anlamlı bir fark yoktur.

Bağımsız gruplar t testi sonucunda elde edilen 0,05'ten küçük p değerleri ile K1, K3, K4, K6 ve E1, E3, E4, E5 kıyafet türleri tercihlerinde rahatlatıcılığa bağlı anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Analiz sonuçları Tablo 10'da yer almaktadır. Yokluk hipotezi reddedilmiştir.

Tablo 9. Temizliğe göre kıyafet tercihi

Kıyafet	Tercih etmede etkisi	Ortalama	Levene Testi		t-Testi		
			f	p	Varyans eşitliği	t	p
K1	Önemli	2,64	13,518	,000	Eşit değil	3,623	,000
	Önemli değil	2,19					
K2	Önemli	3,46	5,209	,023	Eşit değil	2,114	,035
	Önemli değil	3,27					
K3	Önemli	2,00	,002	,964	Eşit	2,643	,008
	Önemli değil	1,66					
K4	Önemli	2,30	3,125	,078	Eşit	4,030	,000
	Önemli değil	1,80					
K5	Önemli	2,18	3,765	,053	Eşit	4,770	,000
	Önemli değil	1,57					
E1	Önemli	2,61	16,426	,000	Eşit değil	3,953	,000
	Önemli değil	2,11					
E2	Önemli	3,51	11,546	,001	Eşit değil	2,843	,005
	Önemli değil	3,25					
E4	Önemli	2,21	1,361	,244	Eşit	3,736	,000
	Önemli değil	1,72					
E5	Önemli	2,19	1,190	,276	Eşit	5,342	,000
	Önemli değil	1,50					

Tablo 10. Rahatlatıcılığa göre kıyafet tercihi

Kıyafet	Tercih etmede etkisi	Ortalama	Levene Testi		t-Testi		
			f	p	Varyans eşitliği	t	p
K1	Önemli	2,63	,929	,336	Eşit	2,187	,029
	Önemli değil	2,28					
K3	Önemli	2,12	,000	,992	Eşit	2,622	,009
	Önemli değil	1,70					
K4	Önemli	2,28	,215	,643	Eşit	2,463	,014
	Önemli değil	1,89					
K6	Önemli	1,27	15,249	,000	Eşit değil	2,199	,030
	Önemli değil	,93					
E1	Önemli	2,67	10,356	,001	Eşit değil	3,065	,003
	Önemli değil	2,19					
E3	Önemli	2,12	,699	,404	Eşit	3,410	,001
	Önemli değil	1,55					
E4	Önemli	2,31	,527	,468	Eşit	3,231	,001
	Önemli değil	1,79					
E5	Önemli	2,16	3,362	,067	Eşit	3,195	,001
	Önemli değil	1,63					

TARTIŞMA

Sağlık sektöründe hekimin yeri, hekimin hastaya bakışı, hekim hasta ilişkileri yavaş fakat sürekli olarak değişmekte; buna bağlı olarak hastanın bakış açısına, değerlerine, hekimlerden beklentilerine verilen önem de giderek artmaktadır. Hekim ve sağlık kuruluşunu merkeze alıp ona göre düzenlenen eski sağlık hizmet sunumu artık hastanın merkeze alındığı, onun istek ve ihtiyaçlarına göre düzenlenen sağlık hizmet sunumuna dönüşmektedir (15). Tüm dünyada bu eğilim varken, sağlık kuruluşları kendilerini buna göre düzenlerken, Türkiye’de özel hastaneler hariç bu konuların henüz olması gerektiği kadar üzerinde durulmadığı görülmektedir. Özellikle kamu ve üniversite hastanelerinde hizmet kalitesini artırabilmek ve böylece onların daha rekabetçi, devletten daha az finansal desteğe ihtiyaç duyan, kendi gelirleriyle ayakta durabilen ve hatta sadece tıbbi hizmet kaliteleriyle değil, tüm alanlarda kaliteli sağlık hizmeti sunabilen kurumlar olabilmeleri için sağlık hizmet sunucularının

1. Hastayı, hasta algısını, tercih ve beklentilerini anlamaları,
2. Kendilerini bu yönde düzeltmeleri,
3. Hasta memnuniyetini arttırmaya yönelik pazarlama programları planlamaları ve
4. Bu sayede daha iyi pazarlama stratejileri geliştirerek rekabet güçlerini arttırmaları önemli olmaktadır.

Bunun için de öncelikle hastayı anlamak, hastanın tercihlerini belirlemek gerekmektedir. Bu çalışma hastaların hangi türdeki hekim kıyafetlerini daha fazla beğendiklerini ve bunun sebeplerini öğrenmek için yapılmıştır. Çıkan sonuçlar hastaların tercihlerine uygun hareket edilebilmesi açısından yararlı olabilecektir.

Kişiler kendilerinin ve başkalarının kıyafetlerini değerlendirirken birçok faktörün etkisi altında kalmaktadırlar. Bu faktörleri “içsel faktörler” ve “dışsal faktörler” şeklinde iki grupta toplamak mümkündür.

İçsel faktörler kapsamında ilk olarak belirtilecek unsur kişinin cinsiyetidir. Kadınlar ve erkekler farklı giyim tarzlarına sahip oldukları gibi başkalarının kıyafetlerini de kendi iç dünyalarına göre yorum-

lamaktadırlar. Kişilerin bu yorumları hemcinsleri için ve karşı cinsleri için farklı olmaktadır. Bu çerçevede hekimlerin de kıyafetlerinin yorumlanmasında etkili olacak faktörlerden birinin cinsiyet olması beklenmiştir. Böyle bir farklılığın olup olmadığının anlaşılabilmesi amacıyla anket iki farklı cinsten hasta gurubuna da uygulanmıştır. Benzer şekilde içsel faktörler kapsamında hastanın yaşı ve eğitim düzeyi de değerlendirmeye alınmıştır. Söz konusu içsel faktörlerin hekim kıyafeti tercihinde ne kadar etkili oldukları görülmeye çalışılmıştır (4,7).

Dışsal faktörler kapsamında ise hekimin cinsiyeti önemli olabilir. Örneğin hasta bilinç dışında kadın hekimden anne şefkati, erkek hekimden baba koruyuculuğu bekleyebilir. Belki de temizlik, enfeksiyon riski gibi düşünceler etkili olmaktadır (16-18). Çeşitli derecede eğitime sahip hastalarda bunları soracak ortak kelimeler bulunamayacağı için genel kabul görmüş konseptleri sorgulayacak kelimeler seçilmiştir. Hastanın hastanede bulunduğu yer de dışsal faktörler çerçevesinde değerlendirilmeye alınmıştır. Sağlık çalışanı olmayan herhangi biri hastaneye, özellikle acil polikliniğe, mecburiyet halleri dışında gelmeyeceği için hastalar üç farklı birimde ankete tabi tutulmuş ve böylece üç farklı derecede hastalık grubunun, onun verdiği ızdırapların ve ortamın kişi psikolojisine etkisinin de ölçülmüş olacağı öngörülmüştür.

Çalışmada hastaların hekimleri görmek istedikleri kıyafetler ile ilgili yargılarını şekillendiren;

- Demografik özellikleri (cinsiyet, yaş)
- Deneyimleri, hastalıklarının derece ve aşamaları

1. Acil servis (hastaneye ilk kez geliyor ve hayatı tehdit eden bir sorunla karşı karşıya olabilir),
 2. Poliklinik (hastaneye tanı amaçlı bir veya birkaç kez gelmiş, kronik, hafif veya hayatından bezdiren bir hastalıktan mustarip olabilir),
 3. Klinik (hastaneye tedavi için çok kez gelmiş, ameliyat veya benzeri bir girişim öncesinde olabilir)
- Sosyal değerleri (eğitim düzeyi) gibi etkenlerin tercihler üzerindeki etki düzeyleri ölçülmeye çalışılmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada hem kişisel hem çev-

resel faktörlerin hastanın hekim kıyafetine bakışını nasıl etkilediği, yılların getirdiği “hekim beyaz önlük giyer, hasta ona güven duyar ve öyle bir hekimle muhatap olmak ister” yargısının bugün ne derece doğru olduğu bulunmaya çalışılmıştır.

Araştırmanın sadece bir üniversite hastanesinin üç farklı biriminde yapılmış olması nedeniyle sonuçların genellenememesi bir kısıt olarak belirtilebilir. Araştırmada araştırmacıların ideal gördüğü ve normal olarak yapmak isteyip de çeşitli nedenlerle vazgeçmek zorunda kalınan başkaca sınırlar ve kısıtlar bulunmamaktadır.

SONUÇ

Bu çalışmada bir kamu hastanesinde acil servis, klinik ve poliklinik birimlerinden hizmet alan hastaların kadın ve erkek hekim kıyafetlerine ilişkin tercih düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca kıyafet türü tercihinde etkili olan faktörlerin neler olduğu ve söz konusu faktörlerin kıyafet türüne göre farklılık gösterip göstermediği analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre tüm katılımcılar değerlendirildiğinde en çok tercih edilen kıyafet türü beyaz vizit önlüğü olmuştur. Onu ameliyathane kıyafeti izlemiştir. En az tercih edilen kıyafet türü ise sıradan-gündelik kıyafet olmuştur. Bu sonuca göre hasta algısında yer alan hekim kimliğinin beyaz vizit önlüğü ile eşleştirilmesi söz konusudur.

Hastaların hizmet aldıkları birimlere göre tercihleri değerlendirildiğinde acil servis ve poliklinik hastalarının birinci sırada tercih ettikleri kıyafet beyaz vizit önlüğüdür. Klinik hastaları da birinci sırada beyaz vizit önlüğünü belirtirken; ikinci tercihleri ameliyathane kıyafetinden yana olmuştur. Yaş grupları ve eğitim düzeyine göre de ilk tercih beyaz vizit önlüğü şeklinde tespit edilmiştir. Sadece ortaokul mezunları beyaz vizit önlüğü ile ameliyathane kıyafetini aynı düzeyde tercih ettiklerini belirtmişlerdir.

Tercih nedenlerine bağlı olarak kıyafet türleri değerlendirildiğinde ise güven vericiliği önemseyen hastaların hem kadın hem erkek hekimler için daha çok ameliyathane kıyafetini, düzgün etek bluz veya düzgün gömlek-kravatı ve düzgün rahat kıyafeti tercih ettikleri görülmüştür. Buna göre hastalarına

güven mesajı vermek isteyen hekimler ya da güven unsurunu marka öz değeri olarak belirlemiş sağlık kurumları bu yönde kıyafet tercihleri yapabilirler (19).

Saygınlığa önem veren hastalar tarafından kadın hekimler için beyaz vizit önlüğü, düzgün etek- bluz ve düzgün rahat kıyafet; erkek hekimler için de düzgün gömlek-kravat ve düzgün rahat kıyafetin daha uygun olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

Kıyafet tercihlerinde profesyonelliğe önem veren hastalar kadın hekimlerde beyaz vizit önlüğü; erkek hekimlerde beyaz vizit önlüğü ve düzgün gömlek-kravatı bu kavramla ilişkilendirmişlerdir.

Temizlik kadın hekimler için sıradan- gündelik kıyafet dışındaki tüm kıyafetler için; erkek hekimlerde ise düzgün takım elbise ve sıradan- gündelik kıyafet dışında tüm kıyafet türleri için dikkate alınan bir unsur olarak bulunmuştur.

Rahatlatıcılığa önem veren hastalar kadın hekimlerde daha çok ameliyathane kıyafeti, resmi takım elbise, düzgün etek-bluz ve sıradan-gündelik kıyafeti; erkek hekimlerde ameliyathane kıyafeti, resmi takım elbise, düzgün gömlek-kravat ve düzgün rahat kıyafeti tercih ettiklerini belirtmişlerdir.

Elde edilen bu sonuçlara göre analize tabi tutulan tüm gruplarda hastalar tarafından en çok tercih edilen beyaz vizit önlüğünün tercih nedenleri açısından değerlendirildiğinde saygınlık, profesyonellik ve temizlik mesajıyla ilişkilendirildiği görülmektedir. Ancak hastalar bu kıyafeti güven ve rahatlatma gibi olumlu hislerle ilişkilendirmemektedirler. Beyaz vizit önlüğü daha çok itibar çerçevesinde değerlendirilmektedir. Toplum tarafından saygın bir meslek olarak nitelendirilen hekimliğin beyaz vizit önlüğüyle temsili bu kıyafet türünün en çok tercih edilmesinin ana nedeni olabilir. Hastalarıyla daha yakın ilişkiler kurmak isteyen hekimlerin ve böyle bir ilişkiyi destekleyen sağlık kurumlarının hastaların kıyafet tercih nedenlerini göz önünde bulundurmaları yararlı olacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite

onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (22.04.2016/568)

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine. (22.04.2016/568)

Çalışma Konsepti/Tasarım-N.B.; Veri Toplama-A.B.S., N.B.; Veri Analizi/Yorumlama- E.Y.A., H.İ., A.B.S., N.B.; Yazı Taslağı- E.Y.A, N.B., A.B.S., H.İ.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.Y.A, N.B., A.B.S., H.İ.; Son Onay ve Sorumluluk- EE.Y.A, N.B., A.B.S., H.İ.

Author Contributions: Conception/Design of Study-N.B.; Data Acquisition- A.B.S., N.B.; Data Analysis/Interpretation- E.Y.A., H.İ., A.B.S., N.B.; Drafting Manuscript- E.Y.A, N.B., A.B.S., H.İ.; Critical Revision of Manuscript- E.Y.A, N.B., A.B.S., H.İ.; Final Approval and Accountability- E.Y.A, N.B., A.B.S., H.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Blumhagen DW. The doctors's white coat. *Ann Intern Med* 1979;91(1):111-6.
- Short D. First impressions. *Br J Hosp Med* 1993;50(5):270-1.
- Menahem S, Shvartzman P. Is our dress important to our patients? *Family Practice* 1998;15(5):391-7.
- Anvik T. Doctors in a white coat - what do patients think and what do doctors do? *Scand J Health Care* 1990;8(2):91-4.
- Hochberg MS. The doctor's white coat – an historical perspective. *Am Med Assoc* 2007;9(4):310-4.
- Gjerdingen DK, Simpson DE, Titus SL. Patients' and physicians' attitudes regarding the physician's professional appearance. *Arch Intern Med* 1987;147(7):1209-12.
- Lill MM, Wilkinson TJ. Judging a book by its cover: descriptive survey of patients' preferences for doctors' appearance and mode of address *BMJ* 2005;331(7531):1524-27.
- Douse J, Derrett-Smith E, Dheda K, Dilworth JP. Should doctors wear white coats? *Postgrad Med J* 2004;80(943):284-6.
- Rehman SU, Nietert PJ, Cope DW, Kilpatrick AO. What to wear today? Effect of doctor's attire on the trust and confidence of patients. *Am J Med* 2005;118(11):1279-86.
- McKinstry B, Wang J. Putting on the style: what patients think of the way their doctor dresses. *Br J Gen Pract* 1991;41(348):275-8.
- Watson DAR, Chapman KE. What do Australian junior doctors think of white coats? *Med Educ* 2002;36(12):1209-13.
- Cha A, Hecht BR, Nelson K, Hopkins MP. Resident physician attire: does it make a difference to our patients? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(5):1484-88.
- Harnett PR. Should doctors wear white coats? *Med J Aust* 2001;174(7):343-4.
- Nair BR, Attia JR, Mears SR, Hitchcock KI. Evidence-based physicians' dressing: a crossover trial. *Med J Aust* 2002;177(11-12):681-2.
- Gooden BR, Smith MJ, Tattersall SJ, Stockler MR. Hospitalised patients' views on doctors and white coats. *Med J Aust* 2001;175(4):219-22.
- Wong D, Nye K, Hollis P. Microbial flora on doctors' white coats. *BMJ* 1991;303(6817):1602-04.
- Varghese D, Patel H. Hand washing: stethoscopes and white coats are sources of nosocomial infection. *BMJ* 1999;319(7208):519.
- Dixon M. Neck ties as vectors for nosocomial infection. *Intensive Care Med* 2000;26(2):250.
- Yılmaz Alarçin E. [Brand risk management in healthcare]. eds. Bozbuğa, N, Yakıncı, C. [Patient safety and risk management]. İnönü Üniversitesi Yayınları, 2020. p.525-30.



The Professional Behavior of Nurses: A Sample from Turkey*

Hemşirelerin Profesyonel Davranışları: Türkiye'den Bir Örnek

Sümeyye Arslan¹ , Nazan Koştü¹ 

ABSTRACT

Aim: The aim of study conducted was to define the level of professionalism of nurses through descriptive study design.

Materials and Methods: It was carried out between July 2015 and January 2016 at nine hospitals in the center of a province. The study population was 1358 nurses, of which 718 nurses volunteered to join the study. The Behavioral Inventory Form for Professionalism in Nursing was utilized as a data collection tool. It has nine subscales.

Results: Nearly all participants were female staff nurses, and fifty percent of them worked at state hospitals. Nearly half of them had a baccalaureate degree. Their clinical experience was mostly in medical-surgical nursing. Overall, the nurses' professionalism scores were low in this study. Theory development use and evaluation, competence, and continuing education subscales were highest, and publication, research development, use and evaluation had the lowest scores. There was a statistically significant difference between education levels, hospitals where the nurse works, age, working experience, and current position with the total score of professionalism.

Conclusions: Having a master's degree in nursing, being between age 26-30, and having more working experience positively affected professionalism.

Keywords: Professionalism, Nurses, Turkey

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, tanımlayıcı araştırma tasarımı olarak, hemşirelerin profesyonellik düzeylerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma; Haziran 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında, bir il merkezindeki dokuz hastanede yapılmıştır. Araştırmanın evrenini 1358 hemşire oluşturmaktadır. 718 hemşire çalışmaya katılmaya gönüllü olmuştur. Verilerin toplama aracı olarak "Hemşirelikte Profesyonelliğe İlişkin Davranışsal Envanter" kullanılmıştır. Envanterin dokuz alt boyutu vardır.

Bulgular: Araştırmaya katılan hemşirelerin tamamına yakını kadın olup, yarısı devlet hastanesinde çalışmaktadır. Hemşirelerin yarısı lisans eğitimine sahiptir. Hemşireler çoğunlukla dâhili-cerrahi kliniklerde çalışmaktadırlar. Hemşirelerin genel olarak profesyonellik puanları düşüktür. Teori geliştirme, kullanma ve değerlendirme, yeterlilik ve sürekli eğitim alt boyutları en yüksek, yayın, araştırma geliştirme, kullanım ve değerlendirme alt boyutları en düşük puan almışlardır. Hemşirelerin Profesyonellik puanı ile yaş, eğitim düzeyi, çalıştıkları hastane, çalışma deneyimi ve mevcut pozisyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Sonuç: Hemşirelikte yüksek lisans derecesine sahip olma, 26-30 yaşları arasında olma, daha fazla iş tecrübesine sahip olmanın profesyonelliği olumlu etkilediği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Profesyonellik, Hemşireler, Türkiye

* This study presented as an oral presentation at the 24th World Nursing and Healthcare Conference held September 13-15, 2018 in Copenhagen, Denmark.

¹ Pamukkale University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Denizli, Turkey

ORCID: S.A. 0000-0001-9432-6893;
N.K. 0000-0003-3458-8204

Corresponding author/Sorumlu yazar:

Sümeyye Arslan,
Pamukkale University, Faculty of Health Sciences,
Department of Nursing, Denizli, Turkey
E-mail: sumeyyepau@pau.edu.tr

Submitted/Geliş tarihi: 03.03.2021

Accepted/Kabul Tarihi: 06.05.2021

Citation/Atıf: Arslan S, Koştü N. The professional behavior of nurses: a sample from Turkey. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 21-30.

<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-890242>



INTRODUCTION

In the past, the nursing profession focused on basic care activities. Nowadays, nursing care requires complex caring activities. The latest advancements in science and technology have revolutionized the role and practice of nurses into a specialized field. Scientific studies have provided a basis for ensuring that nursing care is carried out on stronger foundations. One of the ways of self-expression in a profession is professionalism. Thus, professionalism is a key component.

Professionalism in nursing was first examined by Abraham Flexner in 1915 (1). He had made some criteria to validate the concept of professionalism: intellectual endeavor, body of research knowledge, practical application, specialized education, internal organization structure, and altruistic member (2). The concept of professionalism was examined by Flexner, Bixler and Bixler, Hall, Pavalko, and a pharmacy Task Force on Professionalism (1, 3). In nursing, Kelly and Miller made important contributions to this concept. All models of professionalism have some similarities and differences due to their founders' interest area (3).

Using critical and analytic thinking, conducting research activities, following the literature, constructing a knowledge body, and checking of evidence obtained from research validate and develop the practice of nursing care. Additionally, nurses actively use critical thinking and decision-making in the nursing process. All this helps patients get access to better nursing care. Nursing requires communication, such as sharing information with patients, with colleagues, and with health care team members. Nurses need to care for patients/clients with different conditions and in various clinical areas. Nurses are required to do this in accordance with the principles of professionalism. The process of becoming a nursing professional involves the attendance of a specialized training program to attain the required knowledge and skills (4). The education given in nursing schools corresponds to this criterion. The first nursing research studies emphasized nurses' education in general (5). Then, it shifted to content and the nature of nur-

sing knowledge. Nowadays, research generally focuses on the nursing practice. Nursing puts patients' health first by providing high standards of care. As a nurse, regardless of the personal cost, they are expected to do what is considered right. Autonomy is independence at work and is one of the critical components of professionalism. It has been defined by the American Nurses Association (ANA) as the capacity to determine one's own actions through free selection, including demonstrating competence, within the full scope of nursing practice. (6). It is the right to decide and take control. Nurses have specific nursing knowledge and develop nursing care competencies based on this knowledge. When this is accomplished, nurses can then practice nursing. It is easily obtainable through authority and legal regulations. Each country has its own rules and regulations that govern the nursing practice. Professional organizations have important roles in the developmental process of the profession, one of which is bringing members together. It empowers professionals, facilitates achieving golden professional standards, and provides leadership. Long working hours, shift work, health care risks, and the increased emotional load due to dealing with people in different stages of life, from birth to dying, influence the professionalism of nurses as the nature of nursing practice. Despite a lot of works and research studies done to validate nursing, studies have continued to examine the professionalism of nursing in our country and in the world in the last decade.

Aim

This descriptive study aims to assess the level of professionalism of nurses in a province in the western region of the country. Conditions undergoing change are thought to contribute with the related literature.

Research questions

The research questions of this study were

- (1) What is the level of professionalism of nurses? and
- (2) What are the factors affecting the level of professionalism of nurses?

MATERIALS AND METHODS

Design

This study was a descriptive study.

Participants

This descriptive study was conducted at nine hospitals (a university hospital, two public ones, and six specialized hospitals) in a province center with 1358 nurses. 718 nurses participated in the study. The response rate was 52.8%. The inclusion criteria of study was that the participant was working as a nurse and volunteered to participate in the research.

Data Collection

Data were collected between October 2015 and January 2016. Data were gathered by a sociodemographic form that was developed by the authors and The Behavioral Inventory for Professionalism in Nursing (BIPN). The sociodemographic form was developed by the authors and consisted of 7 questions. Miller, Adams, & Beck developed The Behavioral Inventory for Professionalism in Nursing (BIPN) in 1993 (7). The behavior questions' scores ranged between 0.5 and 3 points. The maximum score that could be obtained from the inventory was 27. The inventory comprised of 9 subscales (education, publication, research, participation in professional organization, community service, competence and continuing education, code for nurses, theory, autonomy). Karadağ et al. did the Turkish reliability and validity of inventory (Cronbach's $\alpha = 0.87$, $r = 0.78$; (8). Cronbach's alpha value of scale was found as 0.71 in this study. It consists of questions aiming to measure the professionalism level of nurses.

The data collection forms were delivered to the nurses, and they filled the form themselves. Before the forms were filled, the verbal consent of the nurses was taken by expressing the aim of the research. Then, they were asked to fill out the forms by themselves.

Data analysis

The data were analyzed using the SPSS statistical software package version 22. Continuous variables were given as mean, standard deviation, and median. Categorical variables were given as frequencies and percentages. In the statistical evaluation, Student's

t-test, Mann-Whitney U, One-way ANOVA, and Kruskal Wallis test analysis (95% confidence interval, $p < 0.05$ significance level) were used.

RESULTS

The demographic features of nurses are presented in Table 1. Almost all the participants are women (90.9%). One-third of the participants are between the ages of 18-25 (36.1%). Half of them work at a state hospital, and nearly half of them had a baccalaureate degree in nursing. Most of the participants are staff nurses.

Table 1. Demographic characteristics of participants (n = 718)

Characteristic	n	%
Gender		
Women	653	90.9
Men	65	9.1
Age		
18-25	259	36.1
26-30	113	15.7
31-40	218	30.4
41 +	128	17.8
Institution		
State Hospital	377	52.5
Private Hospital	214	29.8
University hospital	127	17.7
Education preparation		
Vocational high schools in nursing	10	1.4
Associate degree in nursing	230	32.0
Baccalaureate in nursing	335	46.7
Baccalaureate in another field	128	17.8
Master's degree in nursing	5	0.7
Master's degree in another field	7	1.0
PhD in another field	3	0.4
Years of experience		
0-5 years	280	39.0
6-10 years	118	16.4
11-15 years	97	13.5
15-20 years	101	14.1
21 + years	122	17.0
Present position		
Administrator	25	3.5
Staff nurse	643	89.6
Certified nurse	50	7.0
Number of years in present position		
0-5 years	367	51.1
6-10 years	143	19.9
11-15 years	67	9.3
15-20 years	61	8.5
21 + years	80	11.1
Major practice experience area		
Community health	16	2.2
Medical/surgical	262	36.5
Obstetrics/gynaecology	58	8.1
Operation room	83	11.6
Paediatric	36	5.0
Critical care	155	21.6
Emergency room	100	13.9
Psychiatry	8	1.1
Total	718	100.0

In Table 2, the distribution of the mean scores of the nurses obtained from subscales of BIPN is presented. 4.25 ± 3.22 was the mean score of nurses. The areas with the lowest mean scores were publication (0.03 ± 0.22) and research development use and evaluation (0.09 ± 0.29). The highest were in theory development, use and evaluation (1.61 ± 1.20), and competence and continuing education (0.90 ± 0.91).

Table 2. Subscales of professionalism (n = 718)

Professionalism subscales	Minimum	Maximum	Mean*	SD
Education preparation	0.00	3.00	0.60	0.52
Publication	0.00	3.00	0.03	0.22
Research development, use and evaluation	0.00	3.00	0.09	0.29
Participation in professional organizations	0.00	2.50	0.10	0.33
Community service	0.00	3.00	0.32	0.83
Competence and continuing education	0.00	3.00	0.90	0.91
Adherence to the Code of Ethics	0.00	3.00	0.46	1.08
Theory development, use and evaluation	0.00	3.00	1.61	1.20
Self-regulation and autonomy	0.00	3.00	0.11	0.36
Total score**	0.00	16.50	4.25	3.22

* Possible range 0–3. **Possible range 0–27. n: number of sample. SD: Standard deviation.

There was a statistically significant difference between age, institution, education level, education preparation, years of experience, present position, and number of years in the present position with the total score of BIPN ($p < 0.05$) (Table 3). There is no statistically significant difference between the gender of the participants and their major practice experience area ($p > 0.05$).

Table 3. Differences in mean scores and significance (n = 718)

Variable	Mean*	SD	Min	Max	Significance
Age					
18-25	4.45	3.31	0.0	16.5	$F = 12.944$ $p < 0.001$
26-30	5.58	3.61	0.0	14.5	
31-40	3.99	3.16	0.0	13.0	
41 +	3.13	2.17	0.0	9.5	
Institution					
State Hospital	4.42	3.51	0.0	16.5	$F = 3.323$ $p = 0.037$
Private Hospital	4.36	2.98	0.0	15.0	
University hospital	3.59	2.58	0.0	12.5	
Education preparation					
Vocational high schools in nursing	2.60	2.96	0.0	10.0	$\chi^2 = 58.600$ $p < 0.001$
Associate degree in nursing	3.32	2.83	0.0	13.0	
Baccalaureate in nursing	4.96	3.43	1.0	16.5	
Baccalaureate in another field	3.88	2.75	0.5	14.5	
Master's degree in nursing	8.20	2.70	5.0	11.5	
Master's degree in another field	7.21	3.05	2.0	11.5	
PhD in another field	5.50	1.80	4.0	7.5	
Years of experience					
0-5 years	4.33	3.30	0.0	16.5	$F = 10.710$ $p < 0.001$
6-10 years	5.42	3.54	0.0	14.5	
11-15 years	4.77	3.34	0.0	14.5	
15-20 years	3.78	3.00	0.0	12.0	
21 + years	2.93	2.11	0.0	9.5	
Present position					
Administrator	6.52	4.24	1.0	16.5	$\chi^2 = 9.267$ $p = 0.010$
Staff nurse	4.15	3.14	0.0	15.0	
Certified nurse	4.46	3.31	0.0	16.5	
Number of years in present position					
0-5 years	4.55	3.39	0.0	16.5	$F = 7.702$ $p = 0.000$
6-10 years	4.93	3.41	0.0	14.5	
11-15 years	3.61	2.81	0.0	12.0	
15-20 years	3.34	2.67	0.0	12.0	
21 + years	2.96	2.02	0.0	9.5	

*Possible range 0–27. n: Number of sample, SD: Standard deviation, F: One-way ANOVA test, χ^2 : chi-square (Kruskal Wallis Test), p: probability.

Table 4 shows the significant relationship between the subscales of the BIPN and some variables ($p < 0.05$).

Turkey (12). Nursing has come a long way through this process. Professionalism studies in nursing started with Miller et al. laying the groundwork for the

Table 4. Details of professionalism subscales by different variable

Variable		Professionalism Subscales*									Total**
		EP	PC	RD	PO	CS	CE	ET	TD	SR	
Age	F	10.959	0.369	3.099	1.873	3.395	4.417	10.606	5.080	0.715	12.944
	p	0.000	0.776	0.026	0.133	0.018	0.004	0.000	0.002	0.543	0.000
Institution	F	8.055	0.596	1.421	1.621	1.095	3.531	19.377	3.216	11.536	3.323
	p	0.000	0.551	0.242	0.198	0.335	0.030	0.000	0.041	0.000	0.037
Education level	χ^2	717.000	1.784	6.504	5.602	6.746	16.137	20.278	7.708	13.601	58.600
	p	0.000	0.938	0.369	0.469	0.345	0.013	0.002	0.260	0.034	0.000
Years of experience	F	8.167	0.747	2.031	1.879	3.911	6.885	4.913	3.996	2.365	10.710
	p	0.000	0.560	0.088	0.112	0.004	0.000	0.001	0.003	0.052	0.000
Present position	χ^2	4.309	8.324	5.427	2.596	1.319	3.240	3.551	9.337	14.301	9.267
	p	0.116	0.016	0.066	0.273	0.517	0.198	0.169	0.009	0.001	0.010
Number of years in present position	F	4.522	0.411	2.415	0.882	4.915	4.493	6.043	1.593	0.022	7.702
	p	0.001	0.801	0.048	0.474	0.001	0.001	0.000	0.174	0.999	0.000
Major practice experience area	χ^2	22.316	5.667	6.344	6.615	30.147	15.227	22.411	2.959	4.187	12.002
	p	0.002	0.579	0.500	0.470	0.000	0.033	0.002	0.889	0.758	0.100

F: One-way ANOVA test. χ^2 : chi-square (Kruskal Wallis Test); P: probability.

*Professionalism Subscales: EP. Education preparation; PC. Publication; RD. Research development. use and evaluation; PO. Participation in professional organizations; CS. Community service; CE. Competence and continuing education; ET. Adherence to the Code of Ethics; TD. Theory development. use and evaluation; SR. Self-regulation and autonomy.

**Total. BIPN total scale.

DISCUSSION

This study aims to assess the professional behavior of nurses in a province in Turkey. The mean BIPN scores of nurses in this study were low. The results of other studies in the literature are in accord with our own results. The studies that evaluated professional behavior of Japanese and Turkish nurses showed that the mean BIPN scores of nurses were low (9, 10). In a study conducted in USA, by using the BIPN, the mean composite scores of nurse practitioners were 16.70 (1). Çelik & Hisar conducted a study in Turkey for evaluating the level of professionalism of nurses working in specialized, university, and public hospitals (11). The mean BIPN score was found as 7.16.

Modern nursing started with Florence Nightingale. Studies of her in Turkey, throughout the Crimean War, led to the start of the modern nursing in

Model of Professionalism in Nursing (7). The aim of the model was to define the extent of professional behavior of nurses. Miller et al. developed the BIPN. There are various studies related with professionalism using the BIPN (3,9-11,13-21). The level of professionalism of Turkish nurses has been found as low in some studies conducted in Turkey (10-11,13-14,16). Our study results confirmed the findings of these other studies. There are lots of factors affecting professionalism in nursing, like the level of education, the number of years of nursing experience, a nurse's current position (staff, administrator, etc.), membership to professional organizations, and the working conditions, (22, 23). Basically, it could mainly be affected by nursing education since the nursing curriculum did not address professionalism in the past as much as it does today. Furthermore, factors such as nursing education, laws related with health and health

care services, hospital environment, and patient profile can also be among the factors that affect nurses' perceptions of professionalism. It is thought that examining the health care systems of countries with high professionalism may offer practical tips.

Miller thought that showing behaviors related with professionalism was important (2). The BIPN has subscales: "education preparation," "publication," "research development, use, and evaluation," "participation in professional organizations," "community service," "competence and continuing education," "adherence to the code of ethics," "theory development, use, and evaluation," and "self-regulation and autonomy."

One of the most important criteria contributing to professionalism is education. In Turkey, modern nursing education was found by physician Besim Omer Pasa as a 6-months nurse training course (12). Now, nursing education is given as a baccalaureate degree in Turkey. This is guaranteed by the Nursing Law in 2007 (24). In our study, the scores for education preparation were found as 0.60. When we look at the nurses who have a baccalaureate degree, their educational preparation score is 4.96. For holders of a master's degree in nursing, it is 8.20 (Table 3). The broader and more comprehensive postgraduate education is, the better enhanced the professional development of nurses are and the more nurses understand the many social, cultural, and political issues that affect patients and health care. Similarly, the study conducted by Tanaka et al. had similar findings (9). They found education preparation mean score as 0.55. The study carried out with nurses working at a different hospital had similar scores (11). Other studies in the literature support our findings (13-16). Although education is one of the key factors affecting professionalism, missed points in nursing education can negatively affect professionalism. Publication in nursing started with the American Nursing Journal in 1900 (25). It allowed researchers to communicate about their studies and share ideas, expertise, and the nursing knowledge on different platforms. Additionally, it created an opportunity to disseminate evidence and develop nurses' own knowledge and skill-

ls. All these things provide a scientific basis to the nursing science. In our study, the publication subgroup score of nurses is 0.03. It is considered as a low score when we compare our results with other studies (9,13-15). Our findings show a lot of similarities and go in parallel with other studies. The nurses who are administrators have higher education and preparation subscale scores. When we look at the literature, we see similar results (9, 11, 20).

Research is an essential part of science in the production of scientific information. In nursing, producing scientific information is necessary to ensure competent, high-quality care and to provide evidence-based care. It requires research and evaluation of new information and combines the new information into the clinical decision-making process (25). Nurses conduct research using different scientific methods and different settings. Conducting research requires research knowledge. The International Council of Nurses (ICN) highlights the importance of nursing research. In Turkey, The Society for Research and Development in Nursing (<http://hemarge.org.tr/>) was founded in 1996 as a scientific society (26). At the same time, it has a peer reviewed journal with the same name. The society arranges scientific meetings, courses, and symposiums about nursing research. Nurses in our study had low scores in research & development, use, and evaluation. Kavaklı et.al express that nurses in their study participated in research, but they did not take part of the reporting phase (14). In a study evaluating research conditions for working nurses in both Eastern and Western Turkey, nurses answered as follows: lack of ease in accessing research articles in the field of nursing, non-comprehensible suggestions for nursing practices in research articles, failure to write statistical analyses clearly in research articles, failure to present nursing research in a clear and understandable language, not being able to evaluate the quality of research themselves, lack of interest in research by nurses, shortage of time for conducting a study, and having little belief that research will benefit them (5). Other studies (9-10,13,15,20) support our findings. The literature supports the idea that nurses who are between the

age of 26-30 (16), who are administrators (20), and have worked for 11-15 years had higher subscale scores.

Civil society organizations have a significant role in solving professional problems by establishing cooperation and transferring information (27). Professional organizations are established to qualify professionals, to determine educational standards, to increase nurses' self-esteem, to establish the principles of a professional code of ethics, and to determine the principles necessary for implementation (27, 28). In Turkey, the structuring of nursing organizations began first in 1933 (12). Today, the Turkish Nurses Association is a member of the ICN. The results of a study conducted in Turkey showed that the number of nurses who are or are considered to be members of professional associations is quite low (29). Kahri-man et. al conducted a study to gauge the opinions of pediatric nurses about professional associations (30). The results of the study showed that 79.4% of nurses knew about professional organizations, but just half of them were members of a professional organization. In our study, the nurses' mean scores related with this item were low and show a similarity with the literature (9,13-15,20).

Like all professions, nursing exists to meet the needs of the society. In the Nursing Law and the Regulation for Nursing in Turkey, it was stated that nurses are responsible for determining the health-care needs of individuals, the family, and the community in all circumstances (24, 31). In our study, despite legal regulations, the scores of nurses in relation with this item were low. Demir and Kocaman Yıldırım's study results are similar to our findings (17). Despite these results, nurses cannot ignore the responsibility of community service. The study of Adıgüzel and et al. support the finding that nurses who are between 26-30 of age have higher subscales score (16).

The competence and continuing education scores of nurses were low. These are basic indicators of a lack of professionalism. Nurses need to refresh their professional nursing knowledge regularly and continuously. That is the only way nursing care can be provided with the highest standards based on the

latest advancements. The World Health Organization has a publication named Global Standards for the Initial Education of Professional Nurses and Midwives. It states that one of the aims of this global standard is promoting the progressive nature of education and lifelong learning (32). In a study, nurses having a baccalaureate degree and working for 6-10 years had higher subscales score (17).

Nurses face different care-related issues every day. Some of these issues present ethical dilemmas. Responsible nurses behave according to ethical principles. The nurses' adherence to the code of ethics' scores were low. Some studies support our findings (9, 14).

The nursing model and theories provide a framework for nursing care and knowledge and support professional communication. At the same time, they ensure systematic, purposeful, controlled, and effective care. The score of nurses related with this subgroup was 1.61. The results show a similarity with other study results (9,11,13-15,17). Nurses who are administrators, are 26-30 years of age, and work at state hospitals had higher subscale scores.

The developments and changes experienced in the health care system are also reflected in nursing care. Nurses have the responsibility to increase and develop their knowledge and skills so that these changes and developments can improve nursing care. Self-regulation and autonomy have a key influence on professionalism in terms of improving and developing nursing care. The score of nurses related with self-regulation and autonomy is low, like in other studies (11, 14).

Limitations

The study was only conducted in a province center. It does not include peripheral hospitals within the provincial borders. Community health nurses and other nurses working in different health care areas were excluded in the study. Therefore, the study results only being able to be generalized to the hospitals where the study was conducted is another limitation.

Conclusion

The study examined the professional behavior of 718 nurses working in nine different hospitals with nine subscales. Study results showed that these nurses had a low level of professionalism. The study findings revealed that the lowest obtained subscales scores were for publication, research development, use, and evaluation, and participation in professional organization. The results of the study show that the level of professionalism increases with the education level and position.

RECOMMENDATIONS

According to study results, the professionalism of nurses has not reached the required level. The underlying reasons need to be determined. All schools, civil societies, nursing organizations, and individual nurses should try to find solutions. They also need to find ways and implement them in different nursing settings.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışma Konsepti/Tasarım: S.A., N.K.; Veri Toplama- S.A., N.K.; Veri Analizi/Yorumlama-N.K.; Yazı Taslağı- S.A., N.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.A., N.K.; Son Onay ve Sorumluluk- S.A., N.K.

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.A., N.K.; Data Acquisition- S.A., N.K.; Data Analysis/Interpretation-N.K.; Drafting Manuscript- S.A., N.K.; Critical Revision of Manuscript- S.A., N.K.; Final Approval and Accountability- S.A., N.K.

Conflict of Interest: Author declared no conflict of interest.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Financial Disclosure: This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit.

Finansal Destek: Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Ethical Considerations: The study conformed to the standards of Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by an Pamukkale University Ethics Committee (Number: 60116787-020/8535, Date: 12.02.2015). An institutional authorization was taken from the hospitals where the study was conducted. The nurses gave informed consent according to autonomy, privacy ethics code. The permission was taken from Ayişe Karadağ by email who adapted the inventory.

REFERENCES

1. Klainberg M. An historical overview of nursing. In: Klainberg M, Dirschel KM, editors. *Today's Nursing Leader: Managing, Succeeding, Excelling*. Boston: Jones & Bartlett Learning; 2010.p.21-40.
2. Revell MA. *Professionalism in nursing: a foundation for practice*. 1st ed. SanDiego, CA: Cognella Inc; 2013.p.19-34.
3. Adams D, Miller BK. Professionalism in nursing behaviors of nurse practitioners. *J Prof Nurs* 2001;17(4):203-10.
4. Bayraktar D, Yılmaz H, Khorshid L. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin profesyonel tutumlarının incelenmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2016;32(3):65-74.
5. Bahar Z, Gözüm S, Beşer A, Çapık C, Kissal A, Aydoğdu NG, et al. İki farklı bölgedeki üniversite hastanelerinde çalışan hemşirelerin araştırma kullanım engelleri ve etkileyen etmenlerin incelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi* 2015;8(4):232-40.
6. The American Nurses Association (ANA). *Scope and standards nursing of practice*. 3rd ed. Silver Spring, Maryland: American Nurses Association; 2015.p.1-50.
7. Miller BK, Adams DO, Beck L. A behavioral inventory for professionalism in nursing. *J Prof Nurs* 1993;9(5):290-5.
8. Karadağ A, Hisar F, Özhan Elbaş N. Hemşirelikte profesyonelliğe ilişkin davranışsal envanter. *Hemşirelik Forumu Dergisi* 2004;7(4):14-22.
9. Tanaka MK, Yonemitsu Y, Kawamoto R. Nursing professionalism: A national survey of professionalism among Japanese nurses. *Int J Nurs Prac* 2014;20(6):579-87.

10. Dikmen Y, Yönder M, Yorgun S, Usta YY, Umur S, Aytekin A. Hemşirelerin profesyonel tutumları ile bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2014;17(3):158-164.
11. Çelik S, Hisar F. The influence of the professionalism behaviour of nurses working in health institutions on job satisfaction. *Int J Nurs Prac* 2012;18(2):180-7.
12. Çelik S, Keçeci A, Bulduk S. Is nursing a profession in Turkey? *Hosp Top* 2011;89(2):43-50.
13. Karadağ A, Hisar F, Elbaş NÖ. The level of professionalism among nurses in Turkey. *J Nurs Scholarsh* 2007;39(4):371-4.
14. Kavaklı Ö, Uzun Ş, Arslan F. Determination of the professional behavior of the intensive care nurses. *Gülhane Med J* 2009;51(3):168-73.
15. Hisar F, Karadağ A. Determining the professional behaviour of nurse executives. *Int J Nurs Prac* 2010;16(4):335-41.
16. Adigüzel O, Tanriverdi H, Özkan DS. Mesleki profesyonellik ve bir meslek mensupları olarak hemşireler örneği. *Yönetim Bilimleri Dergisi* 2011;9(2):235-60.
17. Demir S, Kocaman Yildirim N. Psikiyatri hemşirelerinin profesyonel davranışlarının belirlenmesi. *J Psy Nurs* 2014;5(1):25-32.
18. Konukbay D, Yıldız D, Fidancı BE, Yavuz S, Akbayrak N. Determination of professional behaviours of nurses working in an educational and research hospital. *Int J Caring Sciences* 2014;7(2):633-41.
19. Tanaka M, Taketomi K, Yonemitsu Y, Kawamoto R. An international comparison of professional behaviors among nurse leaders in the USA and Japan. *Int J Nurs Clin Pract* 2015;2(113).
20. Tanaka M, Taketomi K, Yonemitsu Y, Kawamoto R. Professional behaviours and factors contributing to nursing professionalism among nurse managers. *J Nurs Manag* 2016;24(1):12-20.
21. Tanaka M, Taketomi K, Yonemitsu Y, Kawamoto R. The current status of nursing professionalism among nursing faculty in Japan. *J Nurs Res* 2017;25(1):7-12.
22. Kim-Godwin YS, Baek HC, & Wynd CA. Factors influencing professionalism in nursing among Korean American registered nurses. *J Prof Nurs* 2010;26(4):242-9.
23. Hasan Doost F, Moghadas T, Momeni M, Rafiei H. Factors influencing professionalism: a cross sectional study among Iranian registered nurses. *IOSR-JNHS* 2016;5(3):47-9.
24. T.C. Resmi Gazete. Hemşirelik Kanunu No. 26510 (Mayıs 2, 2007). Available from: URL: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2007/05/20070502-3.htm>
25. Polit DF, Beck CT. *Essentials of nursing research: appraising evidence for nursing practice*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2010.p.3-32.
26. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Derneği. Available from: URL: <http://hemarge.org.tr/>
27. Özsoy S, Esin AT, Konal E. Türkiye'de hemşirelik dernekleri ve internet ortamındaki profilleri. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2016;32(3):50-64.
28. Wynd CA. Current factors contributing to professionalism in nursing. *J Prof Nurs* 2003;19(5):251-61.
29. Korkmaz F, Görgülü S. Hemşirelerin, meslek ölçütleri bağlamında hemşireliğe ilişkin görüşleri. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2010;17(1):1-17.
30. Kahrıman İ, Karadeniz Mumcu H, Kaptan D, Candaş Ayar A. Bir üniversite hastanesinin pediatri kliniklerinde çalışan hemşirelerin mesleki dernekler ile ilgili görüşleri. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi* 2015;2(3):132-41.
31. T.C. Resmi Gazete. Hemşirelik Yönetmeliği No. 27515 (Mart 8, 2010). Available from: URL: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?Mevzuat-No=13830&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
32. World Health Organization. *Global Standards for the initial education of professional nurses and midwives (WHO/HRH/HPN/08.6)*. 2009. Available from: URL: https://www.who.int/hrh/nursing_midwifery/hrh_global_standards_education.pdf

Sağlık Teknikeri Adaylarının Hijyen ve Temizlik Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Hygiene and Cleaning Habits of Health Technician Candidates

Rukiye Aslan¹ 

ÖZET

Amaç: Bu araştırmanın amacı sağlık teknikeri adayı olan üniversite öğrencilerinin hijyen ve temizlik alışkanlıklarının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada genel tarama modeli içinde yer alan rastgele seçim yöntemi kullanılmıştır. Araştırmanın örneklem grubunu 2019-2020 akademik yılı güz dönemi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda öğrenim gören ve araştırmaya katılmayı kabul eden 401 öğrenci oluşturmaktadır. Araştırmaya ilişkin verilerin toplanmasında öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri ile hijyen ve temizlik alışkanlıklarına ilişkin sorulardan oluşan anket formu kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 25.0 programı kullanılmış olup verilere ilişkin bulgular Kolmogorov-Smirnov, bağımsız gruplar t testi, Anova, Tukey analiz teknikleri uygulanarak elde edilmiştir.

Bulgular: Sağlık teknikeri adaylarının hijyen ve temizlik alışkanlıkları puanlarının orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Hijyen ve temizlik alışkanlıkları puanlarının branş ve ailenin ikamet ettiği yer değişkenlerine göre anlamlı farklılık ($p<0,05$) gösterdiği; cinsiyet, sınıf düzeyi, öğretim türü, mezun olunan lise türü, öğrencinin barındığı konum, ekonomik durum, aile tipi, anne ve babanın öğrenim durumu ile çalışma durumları değişkenlerine göre anlamlı farklılık göstermediği ($p>0,05$) belirlenmiştir.

Sonuç: Sağlık teknikeri adayı olan öğrencilerin hijyen ve temizlik alışkanlıklarının orta seviyede olduğu, sonucun istenilen seviyede olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hijyen, Kişisel Hijyen, Temizlik, Sağlık, Sağlık Teknikeri

ABSTRACT

Objective: The aim of this research is to determine the hygiene and cleaning habits of university students who are health technician candidates.

Materials and Methods: In the research, the random method included in the general screening model was used. The sample group of the research consists of 401 students who studied at the Sivas Cumhuriyet University Vocational School of Health Services in the 2019-2020 academic year and who agreed to participate in the study. A survey, consisting of questions about the socio-demographic attributes of the students and hygiene and cleaning habits, was used to collect data related to the research. The statistical program SPSS 25.0 was used in the analysis of the data and the findings related to the data were analyzed using Kolmogorov-Smirnov, independent groups t-test, Anova, Tukey analysis techniques.

Results: It was determined that the hygienic and cleaning habits scores of the health technician candidates are at a medium level. It was stated that the hygiene and cleaning habits of the health technician candidates differ significantly according to the family's residence and the branch variables they studied ($p<0.05$). It has been determined that the hygiene and cleaning habits of health technician candidates do not differ significantly according to the variables of gender, class level, type of education, type of high school from which they graduated, student accommodation, economic status, family type, education and working status of parents ($p>0.05$).

Conclusion: It was determined that the hygiene and cleaning habits of health technician student candidates were at a medium level and that this level is not the targeted level.

Keywords: Hygiene, Personal Hygiene, Cleaning, Health, Health Technician

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sivas, Türkiye

ORCID: R.A. 0000-0001-5843-626X

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Rukiye Aslan,
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sivas, Türkiye
E-posta: raslan@cumhuriyet.edu.tr

Geliş tarihi / Submitted: 18.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 30.03.2021

Atıf/Citation: Aslan R. Evaluation of hygiene and cleaning habits of health technician candidates. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 31-42.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-842837>

GİRİŞ

Kelime anlamı olarak “*Sağlık Bilgisi*” anlamına gelen “*Hijyen*” sözcüğü Tıp literatürüne Yunan Mitolojisinden girmiştir. Mitolojide “*Hygieia*” şeklinde yer alan kelime, insan sağlığını koruyan bir tanrıçanın adı olarak yer almaktadır. Sağlık alanında yaygın olarak kullanılan hijyen kelimesi genel manada enfeksiyon geçişinin önlenmesi manasında kullanılmaktadır (1-4). Hijyenin, gerek birey gerekse toplum sağlığının korunması ve sürdürülebilir olmasında oldukça önemli bir etkiye sahip olduğu ifade edilmektedir. Sağlık alanında hijyen sözcüğünün ne ifade ettiğine ilişkin literatürde birçok tanım bulunmaktadır. Hijyen, insan sağlığını olumsuz yönde etkileyecek eylemlerden ve ortamlardan kaçınmak için alınan temizlik tedbirleri olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hijyeni; sağlığın korunması ve bulaşıcı hastalıkların yayılmasını engellemeye yönelik yapılan girişimler olarak tanımlamaktadır (5). Hijyen ve hijyen uygulamalarının; bireylerin kendilerini fiziksel ve ruhsal olarak güven ve iyilik hali içerisinde hissetmelerine yardımcı olduğu ifade edilmektedir. İyi hijyen uygulamaları, bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemede ve halk sağlığının kontrolünde en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir.

Hijyen kavramının literatürde farklı başlıklar altında incelendiği görülmektedir. Kişisel hijyen, el hijyeni, sosyal hijyen, gıda hijyeni kavramlarının bunlar arasında öne çıkan kavramlar olduğu görülmektedir. Hijyenin alt boyutları arasında yer alan kişisel hijyen alışkanlıklarının; grip, soğuk algınlığı gibi enfeksiyon hastalıklarının ve bulaşıcı hastalıkların yayılmasının önlenmesi ile toplum sağlığının korunmasında çok önemli bir yere sahip olduğu kabul edilmektedir (6,7). Hijyen ve temizlik kavramlarının hem birbiriyle doğrudan ilişkili hem de birbirini tamamlayıcı özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Temizlik; ortamda hijyenin sağlanması için fiziksel nitelikte görülebilir kirleri ortamdaki uzaklaştırmak olarak tanımlanmaktadır. Temizlik eyleminin yapılması ile ortamların hijyenini sağlanması ve sürdürülmesi mümkün olmaktadır (8).

Kişisel temizlik uygulamaları aracılığıyla gerekli

hijyenin sağlanması sonucu enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalığa karşı korunmak mümkündür. Akut ve kronik seyirli hastalık tabloları arasında, kişiden kişiye bulaşma riski taşıyan, hastalık seyri daha ağır seyreden ve ölümlerle sonlanan hastalıkların enfeksiyon hastalıkları olduğu bilinmektedir. Özellikle enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde hijyenin oldukça önemli olduğunun altı çizilmektedir. Bireylere kişisel hijyen ve el yıkama alışkanlıklarının kazandırılması ile bu hastalıkların kontrol altına alınabileceği belirtilmektedir. Toplumların hijyen davranışını yeterli düzeyde kazanmamasının sonucu olarak hastalıkların bulaşıcılığının önüne geçilemediği belirtilmektedir. DSÖ, gelişmekte olan ülkelerde hayat boyu hastalık taşıma ve ölüm hızının artmasının nedenleri arasında hijyenik yetersizliğin, üçüncü sırada yer aldığını bildirmektedir. Burada hijyen için gerekli olanaklara erişimin yetersizliği kadar hijyenin sağlanmasına ilişkin bilgisizliğin de etkili olduğu ifade edilmektedir (9,10).

Birey sağlığı ve toplum sağlığının devamı için her bireyin asgari düzeyde de olsa önemli temel sağlık bilgilerini öğrenmiş olması gereklidir. Ancak toplumda özellikle sağlık alanında uzmanlaşmış sağlık meslek mensubu bireylere gün geçtikçe daha fazla ihtiyacın olduğu görülmektedir. Dünya genelinde tüm toplumlarda verilen sağlık eğitiminin önemli hedeflerinin arasında hastalıkları tedavi etmekten önce hastalıklara yakalanmamak olduğu belirtilmektedir. Sağlık alanında eğitim almış bireylerin, toplumun diğer kesimine hijyen davranışını kazandırması ve bu davranışı hayat boyu sürdürmesi için gerekli çalışmaları yapmaları gerekmektedir. Sağlık çalışanlarının, öğrenim hayatları süresince almış oldukları hijyen eğitimi hem mesleki sorumlulukları hem de sağlık davranışı adına toplumda rol model olmalarından dolayı oldukça önemlidir. Hijyenin temel sağlık ilkeleri arasında yer almasından dolayı sağlıkla ilgili tüm meslek alanlarında öğrenim gören öğrencilerin öğretim müfredatlarında hijyene oldukça geniş yer verilmektedir. Sağlıkla ilgili mesleklerle yönelik hazırlanan öğretim programlarında yer alan hijyen kavramının ne olduğu, bireysel ve ortak yaşam alanlarında nasıl uygulanması gerektiği ve farklı alan-

lardaki hijyen kriterlerine ilişkin bilgileri öğrenen öğrencilerin, öğrendikleri bu teorik bilgileri uygulamaya geçirmeleri önemlidir. Bu anlamda kaliteli hijyen tanımından bahsedilmektedir. Kaliteli hijyen konusunda eğitim alan sağlık profesyonelleri aracılığı ile özellikle enfeksiyon hastalıkları ve enfeksiyon hastalıklarından kaynaklanan morbidite ve mortalite düzeyleri azalmaktadır. Ayrıca bulaşıcı hastalıkların engellenmesi ve yayılım kontrolünün sağlanması da daha etkin ve kolay bir şekilde yapılmaktadır (4,11).

Bu çalışmada, hijyen ve temizlik kavramlarının sağlık sektöründe oldukça etkili ve temel bir konu olmasından dolayı, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda (SHMYO) öğrenim gören sağlık teknikeri adayı olan öğrencilerin hijyen ve temizlik alışkanlıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda çalışmada aşağıdaki soruların yanıtı aranmaktadır:

- SHMYO öğrencilerinin hijyen ve temizlik alışkanlıklarına ilişkin puan ortalamaları ne düzeydedir?
- SHMYO öğrencilerinin anketten aldıkları puan ortalamaları; cinsiyet, sınıf düzeyi, öğretim türü, burs, mezun olunan lise türü, ailenin ikamet yeri, öğrencinin bulunduğu konum, ekonomik durum, aile tipi, anne ve baba öğrenim durumu ile anne ve baba çalışma durumu değişkenleri açısından anlamlı düzeyde farklılık göstermekte midir?

GEREÇ VE YÖNTEM

Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda (SHMYO) öğrenimlerine devam eden 3441 öğrenci oluşturmaktadır. Bu evrenden 0,05 anlamlılık düzeyinde $d = \pm 0,03$ örnekleme hatası temel alınarak 417 öğrenci örnekleme alınmıştır (Konuyu bilme prevalansı %50 olacağı varsayılarak) (12). Araştırmanın örneklem grubunu 2019-2020 akademik yılı güz döneminde ön lisans öğrenimlerine devam eden 411 öğrenci oluşturmaktadır. Veriler anket formu aracılığıyla toplanmıştır. Anket formu 2019-2020 akademik yılı güz döneminde, 01.10.2019-15.12.2019 tarihleri

aralığında, SHMYO' da öğrenci olan 295 kız 116 erkek olmak üzere 411 katılımcıya uygulanmıştır. Anketler uygulandıktan sonra tek tek kontrol edilmiş ve 10 anketin eksik ve hatalı doldurulduğu tespit edilerek araştırmadan çıkarılmış, toplam 401 anket değerlendirilmeye alınmıştır.

Veri Toplama Araçları

Araştırmaya ilişkin verilerin toplanmasında, ilgili literatür taranmış; araştırılmak istenen konuyla ilgili olarak farklı anketler gözden geçirilmiştir. Anketin hazırlanmasında Türkal Gün (2019) ile Önsüz ve Hıdıroğlu (2008)'nin çalışmaları incelenmiş, bu çalışmayla uyumlu olduğu düşünülen anket maddeleri düzenlenerek çalışmaya uyarlanmıştır. Veriler "Birey Tanıtım Formu" ve "Hijyen ve Temizlik Alışkanlıkları Anketi" olarak hazırlanmıştır. Birey tanıtım formunda öğrencilerin demografik özelliklerini belirlemeye yönelik sorulara yer verilmiştir. Hijyen ve temizlik alışkanlıkları anketi; el hijyeni ile ilgili 7 madde, ağız hijyeni ile ilgili 5 madde, ayak hijyeni ile ilgili 8 madde, tuvalet hijyeni ile ilgili 3 madde ve genel hijyenle ilgili 18 madde olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır. Anketteki maddelerden bazıları örnek olarak burada sunulmuştur: "Soru 1. Kişisel hijyenine dikkat eden bir insan olduğumu düşünüyorum.", "Soru 5. Dişlerimi günde en az 2 kez fırçalarım.", "Soru 18. Ter kokusunu gidermek için her zaman deodorant kullanırım.", "Soru 27. Giysilerimin temiz olmasına özen gösteririm.", "Soru 37. Tuvaletten çıkınca ellerimi sabunla yıkarım." Üçlü likert tipinde hazırlanan anket "Her zaman=2", "Bazen=1" ve "Hiçbir zaman=0" olarak derecelendirilmiştir. Ankette alınabilecek en düşük puan 0 en yüksek puan 82'dir (7,13). Anketteki elde edilen puanlar düşük (0-24,6), orta (24,7-57,4) ve yüksek (57,4-82) olmak üzere üç kategoride değerlendirilmiştir. Bu değerler yüzdelik değer oranına dikkat edilerek belirlenmiştir.

Verilerin Toplanması ve Analizi

Araştırma verilerinin analizinde SPSS 25.0 istatistik programı kullanılmıştır. Verilerin normalliğini belirlemek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmış ve normallik varsayımının karşılandığı

Tablo 1. Örnekleme İlişkin Betimsel İstatistikler

	Değişkenler	n	%
Cinsiyet	Kız	291	72,6
	Erkek	110	27,4
Sınıf	1. Sınıf	226	56,4
	2. Sınıf	175	43,6
Öğretim türü	Normal öğretim	290	72,3
	İkinci öğretim	111	27,7
Branş	Tıbbi laboratuvar	165	41,1
	Yaşlı bakım	102	25,4
	Çocuk gelişimi	79	19,7
	Diş protez	55	13,7
Mezun Olunan Okul Türü	Genel lise	24	6,0
	Anadolu lisesi	163	40,6
	Sağlık meslek lisesi	127	31,7
	Diğer liseler	87	21,7
Ailenin İkamet Yeri	Köy	69	17,2
	İlçe	96	23,9
	Şehir	203	50,6
	Büyükşehir	33	8,2
Öğrencinin Barındığı Konum	Aile yanı	157	39,2
	Yurt	197	49,1
	Öğrenci evi	47	11,7
Ekonomik Durum	Asgari ücret altı	46	11,5
	Asgari ücret	194	48,4
	Asgari ücret iki katı	124	30,9
	Asgari ücret üç katı	37	9,2
Aile Tipi	Çekirdek	326	81,3
	Geniş	67	16,7
	Ayrı	8	2,0
Anne Öğrenim Durumu	Okuryazar değil	23	5,7
	Okuryazar	29	7,2
	İlkokul	152	37,9
	Ortaokul	114	28,4
	Lise	67	16,7
	Üniversite	16	4,0
Anne Çalışma Durumu	Çalışıyor	44	11,0
	Çalışmıyor	357	89,0
Baba Öğrenim Durumu	Okuryazar değil	7	1,7
	Okuryazar	15	3,7
	İlkokul	104	25,9
	Ortaokul	99	24,7
	Lise	137	34,2
	Üniversite	39	9,7
Baba Çalışma Durumu	Çalışıyor	316	78,8
	Çalışmıyor	85	21,2

tespit edilmiştir. Bu doğrultuda bağımsız gruplar t testi, tek yönlü ANOVA testi ve TUKEY analizinin uygulaması yapılmıştır. Elde edilen bulgular tablolaştırılmıştır. Anket sorularında iç tutarlılık Cronbach alfa güvenilirlik analizi ile kontrol edilmiş ve Cronbach alfa değeri 0,68 olarak belirlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda %95 güven aralığında 0,05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için SHMYO Müdürlüğü'nden gerekli yazılı izinler alınmıştır. Anket formu uygulanmadan önce, öğrencilere uygulamada dikkat edilmesi gereken konular hakkında bilgi verilmiş ve uygulamada gönüllülük esasına dikkat edilmiştir. Katılımcılardan hiçbir şekilde kimlik bilgileri alınmamıştır. Bu durum katılımcılara sözlü ve yazılı olarak ifade edilmiştir ve katılmaya gönüllü olanların sözlü onamları alınmıştır. Araştırma Helsinki Deklarasyonu 2008 Prensipleri' ne uygun olarak tasarlanmış ve yürütülmüştür. Katılımcılara yönelik herhangi bir temas, muayene, girişim ya da zarar verme durumu olmamıştır. Araştırma klinik bir araştırma değildir.

BULGULAR

Araştırmanın bu bölümünde; sağlık teknikeri adaylarının demografik bilgilerine, hijyen ve temizlik alışkanlıkları (HVTA) anketinden aldıkları puan ortalamalarının farklı değişkenlere göre anlamlı farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analizlerde elde edilen bulgular yer almaktadır. Tablo 1'de katılımcıların demografik bilgileri yer almaktadır.

Sağlık teknikeri adaylarının HVTA' dan genel hijyen alışkanlıklarına dair aldıkları en düşük puan 31, en yüksek puan 79'dur. Puan ortalamaları "orta düzey" olmak üzere toplamda $57,0 \pm 5,9$ olarak belirlenmiştir.

Sağlık teknikeri adaylarının HVTA' dan aldıkları puan ortalamalarının cinsiyet, sınıf düzeyi ve öğretim türü değişkenlerine göre anlamlı farklılık gösterip göstermediğinin tespit edilmesi amacıyla uygulanan bağımsız gruplar t testi sonuçları Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. Cinsiyet, sınıf düzeyi ve öğretim türü

	Değişkenler	N	\bar{x}	ss	p
Cinsiyet	Kız	291	57,7	5,9	0,19
	Erkek	110	56,8	6,1	
Sınıf Düzeyi	1. Sınıf	226	57,2	6,3	0,45
	2. Sınıf	175	56,8	5,5	
Öğretim Türü	Normal öğretim	290	57,2	6,2	0,31
	İkinci öğretim	111	56,6	5,4	

Tablo 2'deki verilere göre sağlık teknikeri adaylarının HVTA' ya ilişkin puan ortalamalarının cinsiyet, sınıf düzeyi, öğretim türü değişkenleri açısından anlamlı farklılık göstermediği ($p > 0,05$) belirlenmiştir.

Sağlık teknikeri adaylarının HVTA' dan aldıkları puan ortalamalarının branş, mezun oldukları lise türü, ailenin ikamet yeri ve öğrencinin barındığı konum değişkenlerine göre anlamlı farklılık gösterip göstermediğinin tespit edilmesi amacıyla uygulanan ANOVA testi sonuçları Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3'teki verilere göre; sağlık teknikeri adaylarının hijyen ve temizlik alışkanlıklarının branş ve ailenin ikamet yeri değişkenleri açısından anlamlı farklılık ($p < 0,05$) gösterdiği fakat mezun oldukları lise türü ve öğrenimlerine devam ederken barındıkları konum değişkenleri açısından anlamlı farklılık göstermediği ($p > 0,05$) saptanmıştır. Anlamlı farklılık olan değişkenler arasında, anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi amacıyla uygulanan Tukey analizi sonuçlarına göre branş değişkeninde "Tıbbi Laboratuvar ile Yaşlı Bakım, Dış Protez" programları arasında "Tıbbi Laboratuvar" programı aleyhine, "Yaşlı Bakım ile Çocuk Gelişimi" programları arasında "Yaşlı Bakımı" programı lehine anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir. En düşük puanı Tıbbi Laboratuvar programında öğrenimleri sürdüren öğrencilerin, en yüksek puanı ise Yaşlı Bakım programında öğrenimlerini sürdüren öğrencilerin aldıkları görülmektedir. Ailenin ikamet ettiği yer değişkenine göre "Şehir ile İlçe, Büyükşehir" arasında "Şehir" aleyhine olmak üzere anlamlı farklılık tespit edilmiştir. En yüksek puanı büyükşehirde, en

Tablo 3. Branş, mezun olunan lise türü, aile ikamet yeri ve barınılan konum

	Değişkenler	N	\bar{x}	ss	p	Anlamli fark
Branş	1.Tibbi lab.	165	55,4	5,3	<0,001*	1 ile 2, 4 arasında 2 ile 3 arasında
	2.Yaşlı bakım	102	59,3	7,6		
	3.Çocuk gelişimi	79	56,5	4,4		
	4.Diş protez	55	58,4	4,8		
Mezun olunan lise türü	1.Genel lise	24	57,9	5,7	0,32	Yok
	2.Anadolu lisesi	163	56,4	5,6		
	3.Sağlık mes. lis.	127	57,5	6,3		
	4.Diğer liseler	87	57,2	6,3		
Ailenin ikamet yeri	1.Köy	69	56,5	7,2	0,04*	3 ile 2, 4 arasında
	2.İlçe	96	58,0	6,0		
	3.Şehir	203	56,5	5,5		
	4.Büyükşehir	33	58,7	5,2		
Öğrencinin barındığı konum	1.Aile yanı	157	56,7	5,5	0,53	Yok
	2.Yurt	197	57,2	6,4		
	3.Öğrenci evi	47	57,7	58		

düşük puanı ise şehirde yaşayan öğrencilerin aldıkları görülmektedir.

Sağlık teknikeri adaylarının HVTA' dan aldıkları puan ortalamalarının ekonomik durum, aile tipi, anne ve baba öğrenim durumları değişkenlerine göre anlamlı farklılık gösterip göstermediğinin tespit edilmesi amacıyla uygulanan ANOVA testi sonuçları Tablo 4'te yer almaktadır.

Tablo 4 incelendiğinde; sağlık teknikeri adaylarının hijyen ve temizlik alışkanlıklarına ilişkin puan ortalamalarının ekonomik durum, aile tipi, anne ve baba öğrenim durumu değişkenlerine göre anlamlı farklılık göstermediği ($p>0,05$) belirlenmiştir.

Sağlık teknikeri adaylarının HVTA' dan aldıkları puan ortalamalarının anne ve baba çalışma durumu değişkenlerine göre anlamlı farklılık gösterip göstermediğinin tespit edilmesi amacıyla uygulanan bağımsız gruplar t testi sonuçları Tablo 5' te yer almaktadır.

Tablo 5'teki verilere göre sağlık teknikeri adaylarının hijyen ve temizlik alışkanlıklarına ilişkin puan ortalamalarının anne ve baba çalışma durumu değişkenleri açısından anlamlı farklılık göstermediği ($p>0,05$) belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu bölümde sağlık teknikeri adaylarının hijyen ve temizlik alışkanlıklarının puan düzeyleri ile çeşitli değişkenlere göre yapılan analiz sonuçları verilmiştir ve elde edilen bulgular literatürdeki çalışmalarla birlikte tartışılmıştır.

Elde edilen bulgulara göre sağlık teknikeri adaylarının HVTA' dan aldıkları puan ortalamalarının toplamda orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar sağlık teknikeri adayları olan öğrenciler adına istendik düzeyde değildir. Özellikle sağlık alanında öğrenim gören öğrencilerin yüksek puan almasının hijyen konusundaki farkındalığının daha üst düzeyde olduğunun göstergesi olacağı düşünülmektedir. Bu bağlamda öğrencilerin hijyen kavramına ilişkin teorik ve uygulama bilgilerinin geliştirilmesi gerektiği görülmektedir. Benzer şekilde Bozeli (2018) çalışmasında öğrencilerin hijyen tutumu ölçeğine göre olumsuz hijyen davranışlarının oransal olarak ağırlıklı olduğunu rapor etmiştir (14). Ariyarathe ve ark. (2013) çalışmasında da sağlık personeli adayları olan öğrencilerin hijyen davranışlarının istendik düzeyde olmadığını bildirmiştir (15). Bu alanda özellikle sağlık çalışanı olacak öğrencilerin hijyen konusundaki eğitimlerine ağırlık verilmesi, var olan

Tablo 4. Ekonomik durum, aile tipi, anne ve baba öğrenim durumu

	Değişkenler	N	\bar{x}	ss	p	Anlamlı Fark
Ekonomik durum	1.Asgari ücret altı	46	58,0	7,3	0,60	Yok
	2.Asgari ücret	194	56,9	6,0		
	3.Asgari ücret iki katı	124	56,7	5,3		
	4.Asgari ücret üç katı	37	57,5	6,6		
Aile tipi	1.Çekirdek	326	57,0	6,0	0,74	Yok
	2.Geniş	67	57,2	6,0		
	3.Ayrı	8	55,5	3,0		
Anne öğrenim durumu	1.Okuryazar değil	23	55,4	8,8	0,19	Yok
	2.Okuryazar	29	57,9	7,8		
	3.İlkokul	152	56,4	5,8		
	4.Ortaokul	114	57,0	5,2		
	5.Lise	67	58,1	5,5		
	6.Üniversite	16	58,8	5,8		
Baba öğrenim durumu	1.Okuryazar değil	7	57,0	6,1	0,32	Yok
	2.Okuryazar	15	60,0	6,2		
	3.İlkokul	104	57,2	6,8		
	4.Ortaokul	99	56,4	5,6		
	5.Lise	137	56,8	5,5		
	6.Üniversite	39	57,9	6,2		

Tablo 5. Anne ve baba çalışma durumu

	Değişkenler	N	\bar{x}	ss	p
Anne çalışma durumu	Çalışıyor	44	58,1	5,4	0,17
	Çalışmıyor	357	56,9	6,0	
Baba çalışma durumu	Çalışıyor	316	57,0	6,2	0,96
	Çalışmıyor	85	57,1	5,1	

bilgilerini güncellemeleri gerektiği yorumunda bulunulabilir.

Sağlık teknikeri adaylarının hijyen ve temizlik alışkanlıklarına ilişkin puan ortalamalarının cinsiyet, sınıf düzeyi, öğretim türü değişkenleri açısından anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir. Cinsiyet değişkeni açısından erkek öğrencilerin az da olsa puanlarının yüksek olması literatürün aksine dikkat çekmektedir. Bununla birlikte ikinci sınıf öğrencilerinin de az da olsa daha düşük puan ortalamasına sahip olmaları aldıkları eğitimle örtüşmemektedir. Arat ve ark. (2014) çalışmalarında cinsiyet değişke-

nine göre, kız öğrencilerin hijyen konusunda erkek öğrencilere göre daha hassas olduklarını ve öğretim türü değişkenine göre gündüz öğretiminde olan öğrencilerin gece öğretiminde olan öğrencilere kıyasla hijyen konusundaki hassasiyetlerinin daha fazla olduğunu belirlemiştir (16). Taşkiran ve ark. (2019) çalışmalarında kız öğrencilerin hijyen davranışlarının erkek öğrencilere göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (3). Benzer şekilde Hançer Aydemir (2020) kız öğrencilerin kişisel hijyen skorlarının erkek öğrencilere göre fazla olduğunu tespit etmiştir (17). Altun ve ark. (2013) üniversite öğrencilerinin hijyen dav-

ranışlarını bu çalışmaya benzer şekilde beklenen ideal seviyenin altında bulmuştur. Aynı çalışmada kız öğrencilerin hijyen puanları erkek öğrencilerin hijyen puanlarından düşük bulunmuştur (18). Türkmən ve Bakır (2017) el hijyeni uygulamaları açısından kız ve erkek öğrenciler arasında anlamlı bir farklılık tespit etmediklerini rapor etmiştir (19). Cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemesine rağmen, erkek öğrenciler lehine az da olsa tespit edilen farklılığın toplumsal olarak kadınların, geçmişe göre sosyal hayatta daha aktif bulunması sonucu erkek bireylerin, yetiştiği aile ve sosyal ortam kaynaklı olabileceği, içinde buldukları aile ortamında annenin de sosyal hayatta ve çalışma hayatında aktif rol alabildiği, aynı zamanda kız öğrencilerin “kadının toplumsal rolü” gereği hijyen davranışının daha yüksek olması beklentisinin aksine erkek öğrencilerdeki bu farklılığın öğrenim gördükleri bölümlerin birer yansıması ve teorik bilgilerin günlük hayata uyarlanmasının sonucu olabileceği düşünülebilir. Sınıf değişkenine göre yapılan çalışmalar incelendiğinde Taşkiran ve ark. (2019) çalışmalarında birinci sınıf öğrencilerinde hijyen davranışlarını diğer sınıf düzeylerindeki öğrencilere kıyasla düşük olduğunu bildirmiştir (3). Fırcıncı ve Çoban (2016) tarafından yapılan araştırmada farklı sınıf düzeylerindeki öğrenciler arasında temizlik ve hijyen algısı bakımından farklılık olmadığı tespit edilmiştir (20). Yetkin ve Yiğitbaş (2008) Sağlık Yüksekokulu birinci ve dördüncü sınıf öğrencilerinin hijyen alışkanlıklarını değerlendirdikleri çalışmalarında, dördüncü sınıf öğrencilerinin hijyen uygulamalarını, birinci sınıf öğrencilerine göre daha istendik şekilde gerçekleştirdiklerini tespit etmiştir (21). Öğrencilerin aldıkları sağlık ve hijyen eğitimleri paralelinde hijyen davranışlarında olumlu yönde değişiklik göstermesi beklenmektedir. Literatürde genel olarak alınan eğitimle paralel olarak istendik davranış değişiklikleri olduğu gözlemlense de bazı çalışmalarda sınıf düzeyleri arasında farklılıklar olmadığı da tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da birinci sınıf öğrencilerinin hijyen ve temizlik alışkanlıklarının ikinci sınıf öğrencilerine göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemesine rağmen daha yüksek puan almaları

çarpıcı bir sonuçtur. Bu durumun, sağlık müfredatı derslerinin incelenmesi ile teorik mesleki derslerin yoğun olarak bulunması; hijyen, sanitasyon ve temizlik konuları kapsamlı ders seçeneklerinin daha az sayıda ve ikinci planda olmasından kaynaklı olabileceği şeklinde değerlendirilebilir.

Branş değişkenine göre elde edilen bulgulara benzer şekilde Taşkiran ve ark. (2019) tarafından yapılan üniversite öğrencilerinin hijyen davranışlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada sağlık alanında öğrenim gören öğrencilerde sağlık alanı dışı bölümlerde öğrenim gören öğrencilere göre hijyen envanteri puanlarında, sağlık alanı bölümleri öğrencileri lehine anlamlı derece fark bulunmuştur (3). Çağlar ve ark. (2018) hemşirelik ve sağlık alanı dışında öğrenim gören üniversite öğrencilerinin sosyal el yıkama davranışlarını araştırmış ve bu davranış adına hemşirelik öğrencileri lehine anlamlı düzeyde farklılık olduğunu rapor etmiştir (22). Hançer Aydemir (2020) çalışmasında öğrencilerin öğrenim gördükleri bölüme göre kişisel hijyen alışkanlıklarının değişiklik göstermediği, farklı bölümlerde öğrenim gören öğrencilerin benzer hijyen puanlarına sahip oldukları bildirmiştir (17). Bu çalışmada elde edilen verilerle ilgili sonuçların Tıbbi Laboratuvar programı aleyhine olması program öğrencilerinin henüz ilgili müfredatı almamış olması kaynaklı olduğu; Yaşlı Bakımı programı lehine elde edilen sonucun, kıyaslandığı Çocuk Gelişimi programı müfredatında ilgili derslerin olmaması kaynaklı olduğu şeklinde değerlendirilebilir. Ailenin ikamet yeri değişkenine göre en yüksek puanı alan grup “Büyükşehir” olsa da sonucun “Şehir” aleyhine olması, çalışmamızın dikkat çeken bulgulardan biridir. Bu durum, öğrencilerin büyük çoğunluğunun ailesinin şehir merkezinde ikamet etmesine rağmen farklı sosyoekonomik ve farklı eğitim seviyelerine sahip olmaları kaynaklı olabileceği şeklinde değerlendirilebilir. Önsüz ve Hıdıroğlu (2008) iki farklı okuldaki öğrencilerin hijyen alışkanlıklarının değerlendirdikleri çalışmalarında, sosyoekonomik düzeyi düşük olan grubun hijyen alışkanlıklarının anlamlı olarak daha yetersiz olduğunu bildirmiştir (13). Oğur ve ark. (2015) tarafından yapılan sağlık teknisyeni olan öğrencilerin ayak hij-

yeni konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının incelendiği çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi öğrencilerin bilgi düzeyi ve davranış durumlarının sınıf düzeyi ve ailelerin gelir düzeyi ile ilişkili olmadığı fakat ikamet edilen yer nüfusunun artmasıyla bilgi düzeyi, tutum ve davranış durumunun azaldığı saptanmıştır (23). Taşkiran ve ark. (2019) ailenin sosyoekonomik düzeyinin yüksek olmasının genel hijyen davranışında anlamlı derecede etkili olduğunu bildirmiştir (3). Bu durum yüksek sosyoekonomik düzeye sahip öğrencilerin yaşam biçimlerinin daha sağlıklı ve iyi olmasına paralel olarak hijyen ve temizlik alışkanlıklarının da olumlu yönde olacağı şeklinde değerlendirilebilir.

Sağlık eğitimi veren liselerden mezun olan öğrencilerin hijyen davranışı adına farkındalık düzeylerinin daha yüksek olması beklenen sonuçtur. Fakat çalışmamızda mezun olunan lise türü değişkeni açısından en yüksek puan ortalamasına genel liselerden mezun olan öğrencilerin, en düşük puan ortalamasına ise Anadolu liselerinden mezun olan öğrencilerin sahip oldukları saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde mezun olunan lise türünün hijyen davranışı farkındalık düzeyi adına bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir. Şimşek ve ark. (2010) lise öğrencilerinin kişisel hijyen davranışlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, bu çalışmaya benzer şekilde en yüksek puana genel lise eğitimi veren okullardaki öğrencilerin sahip olduğunu saptamıştır (24). Okunan lise türü ile hijyen ve temizlik alışkanlıkları arasında bir ilişkinin bulunmaması Kırım ve Hırça (2015) tarafından lise öğrencilerinin kişisel hijyen temizlik alışkanlıklarını değerlendirdikleri çalışmaları ile de benzerlik göstermektedir (25). Bu sonuçlar, öğrencilerin aldıkları teorik bilgileri günlük hayatlarında uygulama adına içselleştirmedikleri ya da hijyen eğitimi adına yeterli düzeyde teorik ve uygulamalı eğitim almadıkları yönünde değerlendirilebilir.

Sağlık teknikeri adaylarının hijyen ve temizlik alışkanlıklarına ilişkin puan ortalamalarının anne ve baba öğrenim durumu ile çalışma durumu değişkenlerine göre anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir. Ebeveyn öğrenimi birey alışkanlıkları üzerinde en etkili faktörlerden biridir. Bu sonuç, çalışmada

elde edilen çarpıcı sonuçlar arasında yer almaktadır. İlgili literatür incelendiğinde, anne ve baba öğrenim durumları ile hijyen ve temizlik ve hijyen alışkanlıkları arasında genel olarak paralellik gözlenmektedir. Oğuzöncül ve ark. (2020) tarafından kırsal alandaki öğrencilerin hijyen ve beslenme davranışının incelendiği çalışmada anne öğrenim düzeyinin artmasıyla öğrencilerin kişisel hijyen alışkanlıklarının yüzdesinin arttığı ifade etmiştir (26). Şimşek ve ark. (2010) çalışmalarında anne ya da babasının öğrenim düzeyi yüksek olan öğrencilerin toplam hijyen puanının da yüksek olduğunu ifade etmektedir (24). Yılmaz ve ark. (2009) yaptıkları çalışmalarında anne ve babanın öğrenim düzeyi, lise ve üzerinde olan öğrencilerin kişisel hijyen alışkanlıkları puanlarının yüksek olduğunu ifade etmiştir (4). Kaya ve ark. (2006) tarafından Ankara'da bir lisede öğrenim gören öğrencilerin kişisel hijyen davranışlarını belirlemeye yönelik yapılan çalışmada, anne öğrenim durumunun öğrencilerin toplam hijyen puanları ile ilişkili olduğu, anne çalışma durumu, baba öğrenim durumu ve baba çalışma durumunun öğrencilerin hijyen puanları ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (27). Aydın'ın (1996) yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde anne baba öğrenim düzeyleri ile hijyen davranışları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (28). Bu sonuçlar öğrencilerin yetiştiği sosyal ortamı aile ortamından farklı olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Araştırma sonucunda sağlık teknikeri adayı olan öğrencilerin hijyen ve temizlik alışkanlıklarının orta düzeyde olduğu ve sonuçların ilgili literatür paralelinde istendik seviyede olmadığı görülmüştür. Hijyen ve temizlik, genel sağlık durumunun devamı için gerekli ilk koşuldur. Hijyen ve temizlik alışkanlığının kazanılması ve devamı için de ilk koşul eğitimidir. Bu konuda istendik davranışların geliştirilmesi için aile ortamı, ilkokul, ortaokul ve lise düzeyi eğitim dönemlerinde hijyen ve temizlik eğitiminin ardından, sağlık profesyoneli olma yolunda tercihini yapmış bireylerin; toplumun diğer bireyelerine sağlık hizmeti sunarken hijyen ve temizlik davranışlarına hâkim

olması beklenmektedir. Bu bağlamda bireylerin üniversite öncesi öğrenim hayatlarındaki öğretim programlarına hijyen ve temizlik konularını kapsamlı olarak ele alan teorik ve uygulamalı dersler eklenmelidir. Üniversite öğrencilerinde mesleki uzmanlık alanı farkı gözetilmeksizin hijyene yönelik eğitimler verilmelidir. Sağlık hizmeti alanlarında öğrenim gören öğrencilerin daha spesifik bir şekilde hijyen, temizlik, el hijyeni, sanitasyon, sterilizasyon, dezenfeksiyon konularının kapsamlı olarak hazırlanmış müfredatla uygulamalı olarak verilmesi gerekmektedir. Sağlık profesyonellerine belirli zaman aralıklarında hijyen, sanitasyon, el hijyeni hakkında hizmet içi eğitimler verilmelidir. Öğrencilerin, sağlık profesyonellerinin ve sağlık teknikeri adaylarının hijyen ve hijyen kapsamlı uygulamalar açısından farkındalıklarının yeniden değerlendirilmesi, yeni araştırmalar yapılması, sürecin takibine ve gelecek sağlık hizmeti uygulamalarının gelişmesine ışık tutacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Çalışma Konsepti/Tasarım- R.A.; Veri Toplama- R.A.; Veri Analizi/Yorumlama- R.A.; Yazı Taslağı- R.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- R.A.; Son Onay ve Sorumluluk- R.A.

Author Contributions: Conception/Design of Study- R.A.; Data Acquisition- R.A.; Data Analysis/ Interpretation- R.A.; Drafting Manuscript- R.A.; Critical Revision of Manuscript- R.A.; Final Approval and Accountability- R.A.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Conflict of Interest: Author declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

Financial Disclosure: Author declared no financial support.

Teşekkür: İstatistiksel düzenlemelere katkılarından dolayı Aysel Arslan'a teşekkür ederim.

Acknowledgements: Thanks to Aysel Arslan for her contribution to statistical arrangements.

KAYNAKLAR

1. Nicolle L. Hygiene: what and why? CMAJ 2007;176(6):767-8.
2. Şimşek A. Hijyen alışkanlıklarını belirlemeye yönelik bir araştırma: Atatürk Üniversitesi Turizm Fakültesi örneği. ODÜ SOBİAD 2017;7(2):149-156.
3. Taşkıran N, Khorsid L, Sarı D. Üniversite öğrencilerinin hijyen davranışlarının karşılaştırılması. Sağlık ve Toplum 2019;29(2):65-78.
4. Yılmaz E, Özkan S. Bir ilçede iki farklı yerleşim yerindeki ilköğretim okulu öğrencilerinin kişisel hijyen alışkanlıklarının karşılaştırılması. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2009;4(2):19-34.
5. World Health Organization. Sanitation. 2018; Available from: <https://www.who.int/topics/sanitation/en/>, Erişim Tarihi: 06/06/2020.
6. Almedom AM, Blumenthal U, Manderson L. Hygiene Evaluation Procedures: Approaches and methods for assessing water and sanitation related hygiene practices. London: Herndon IT Publications/Stylus Publishing; 1996.p.122.
7. Türkal Gün Z. Çalışan adölesanların kişisel hijyen ve bilgi davranışları. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2019.s.16-7.
8. Kahveci G, Demirtaş Z. İlköğretim okulu 6., 7. ve 8. sınıf öğrencilerinin temizlik ve hijyen algıları. Pegem Eğitim ve Öğretim Dergisi 2012; 2(2):51-61.
9. World Health Organization. Guidelines on hand hygiene in health care. 2009; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf;jsessionid=8A3EC299650BDA5A7BA8F028D25D-D121?sequence=1, Erişim Tarihi: 06/06/2020.
10. Talukdar K, Rupali B. Prevalence of skin infection and personal hygiene practices amongst primary school children; a community based cross-sectional study in Kamrup (rural) district of Assam. Int J Scien Study 2015;3(3):11-4.

11. Togan T, Işık B, Turan H, Çiftçi Ö. Aksaray il merkezinde sağlık meslek lisesi öğrencilerinin el hijyeni ve iş kazaları ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi* 2015;2(1):8-15.
12. Yazıcıoğlu Y, Erdoğan S. SPSS uygulamalı bilimsel araştırma yöntemleri. Ankara: Detay Yayıncılık. 2014.s.50.
13. Önsüz MF, Hıdıroğlu S. İstanbul'da farklı iki ilköğretim okulundaki öğrencilerin kişisel hijyen alışkanlıklarının belirlenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;9(1):9-17.
14. Bozeli E. Sağlık meslek lisesi'nde okuyan öğrencilerin hijyen tutum ve davranışları. *Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, 2018.s.69.
15. Ariyathne M, Gunasekara T, Weerasekara M, Kottahacchi J, Kudavidanage B, Fernando S. Knowledge, attitudes and practices of hand hygiene among final year medical and nursing students at the university of Sri Jayewardenepura. *Sri Lankan J Infect Dis* 2013;3(1):5-25.
16. Arat A, Şimşek I, Koç Erdamar G. Yatılı ilköğretim bölge okulu II. kademe öğrencilerinin kişisel hijyen uygulamaları, Gazi Üniversitesi Endüstriyel Sanatlar Eğitim Fakültesi Dergisi 2014;33:58-72.
17. Hançer Aydemir D. Personel hygiene habits of some university students in Turkey. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2020;77(1):87-96.
18. Altun,İ, Dede Çınar N, Dede C. Hygiene behaviour in university students in Turkey. *J Pak Med Assoc* 2013;63(5):585-9.
19. Türkmen L, Bakır B. Sağlık teknikeri adaylarının el hijyeni (rutin/el yıkama) ile ilgili bilgi, davranış ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;6(3):122-7.
20. Fırınacı N, Çoban Gİ. Erzurum ilinde yatılı bir ortaokuldaki öğrencilerin temizlik ve hijyen algıları. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2016;5(1):7-12.
21. Yetkin A, Yiğitbaş Ç. Sağlık yüksekokulu birinci ve dördüncü sınıf öğrencilerinin bireysel hijyen alışkanlıklarının karşılaştırılması. *Ankara Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2008;11(2):72-84.
22. Çağlar S, Yılmaz ÖE, Savaşer S. Hemşirelik ve sağlık alanı dışında öğrenim gören üniversite öğrencilerinin sosyal el yıkama ile ilgili görüş ve davranışları. *JAREN* 2018;4(2):83-91.
23. Oğur R, Babayiğit MA, Yaren H, Göçgeldi E, Tekbaş ÖF, Hasde M. Sağlık teknisyeni öğrencilerinin ayak hijyeni konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesi. *Genel Tıp Dergisi* 2005;15(1):19-25.
24. Şimşek Ç, Piyal B, Tüzün H, Çakmak D, Turan H, Seyrek V. Ankara il merkezindeki bazı lise öğrencilerinde kişisel hijyen davranışları. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2010;9(5):433-40.
25. Kırım C, Hırça N. Lise öğrencilerinin kişisel hijyen ve temizlik alışkanlıklarının fen okur-yazarlığına göre değerlendirilmesi, *Bartın Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2015;4(2):790-802.
26. Oğuzöncül AF, Bulut İ, Pirinççi E, Yurt N, Deveci SE. Kırsalda yaşayan ilköğretim yaşındaki çocukların hijyen ve beslenme davranışlarının değerlendirilmesi. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 2020;5(1):73-83.
27. Kaya M, Büyükşerbetçi M, Meriç MB, Çelebi AE, Boybeyi Ö, Işık A, et al. Ankara'da bir lisenin 9. ve 10. sınıf öğrencilerinin kişisel hijyen konusunda davranışlarının belirlenmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2006;15(10):179-83.
28. Aydın A. Okul çağı çocuklarının beslenme, ağız ve genel vücut hijyenine ilişkin uygulamaları ve var olan sağlık sorunlarının belirlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, 1996.s.42-5.



A Review On Current Perspective Of Gastroretentive Drug Delivery Systems Prioritising Floating Dosage Forms

Güncel Bakış Açısı ile Yüzen Dozaj Formlarına Öncelik Vererek Gastroretentif İlaç Salım Sistemlerinin Derlemesi

Nur Sena Başarır¹ , Burcu Mesut¹ , Yıldız Özsoy¹

¹ Istanbul University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Technology,
Istanbul, Turkey

ORCID: N.S.B. 0000-0002-0695-5292;
B.M. 0000-0003-2838-1688;
Y.Ö. 0000-0002-9110-3704

Corresponding author:

Yıldız Özsoy,
Istanbul University, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Technology,
Istanbul, Turkey
E-mail: yozsoy@istanbul.edu.tr

Submitted: 08.10.2020

First Revision Received: 02.12.2020

Last Revision Received: 09.12.2020

Accepted: 20.01.2021

Citation: Basarir NS, Mesut B, Ozsoy Y. A review on current perspective of gastroretentive drug delivery systems prioritising floating dosage forms. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 43-64.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-807525>

ABSTRACT

Current pharmaceutical approaches continue to favour oral dosage delivery systems above all other routes. This is due to ease of administration and increase in patient compliance. A common objective of a drug delivery systems is to achieve a drug that could be taken in a single dosage form. Yet, drug delivery mechanisms generally lack certain characteristics such as an adequate oral bioavailability and a prolonged half-life. Floating drug delivery systems (FDDS) are systems that are a part of gastroretentive drug delivery systems (GRDDS) with low density that has floating ability over the gastric contents of the stomach. Floating dosage forms are taken orally and developed to increase the transit time of the active substance through the gastrointestinal tract and to achieve a systemic effect. The taken drug will remain at floating state in the stomach for an extended period without affecting the gastric emptying rate. FDDS provides an efficient method for improving the drug's bioavailability, reducing drug waste and providing controlled drug delivery systems. This review will generally focus on FDDS as a GRDDS and classify alternative systems, such as non-floating systems, and briefly mention excipients used in order to obtain an effective gastroretentive system.

Keywords: Floating Drug Delivery Systems (FDDS), Gastroretentive Drug Delivery Systems (GRDDS), Gastric Content, Non-Floating Drug Delivery Systems, Effervescent Systems, Non-effervescent Systems

ÖZ

Mevcut farmasötik yaklaşımlarda, diğer tüm yollarından farklı olarak halen oral dozaj formları tercih edilmeye devam etmektedir. Bunun nedeni uygulama kolaylığı ve hasta uyuncunun yüksek olmasıdır. İlaç salım sistemlerinin ortak amacı, ilacın tek bir dozaj formu olarak alınabilmesini sağlamaktır. Yine de, ilaç salım mekanizmaları genellikle uygun bir biyoyararlanım ve uzatılmış yarı ömür gibi özelliklerden yoksundur. Yüzebilen ilaç salım sistemleri (FDDS), mide içeriği üzerinde kalabilme özelliğine sahip, düşük yoğunluklu olan sistemlerdir ve gastroretentif ilaç salım sistemlerinin (GRDDS) bir parçası olarak değerlendirilirler. Yüzebilen dozaj formları ağızdan alınır ve etken maddenin gastrointestinal sistemden geçiş süresini uzatarak lokal/ sistemik etki elde etmek için geliştirilirler. Söz konusu ilaç mide boşalma hızını etkilemeden uzun süre midede yüzer halde kalır. FDDS ilaç biyoyararlanımını iyileştirir, ilaç israfını azaltır ve kontrollü ilaç salım sistemi etkisini sağlamak için etkili bir yöntem olarak değerlendirilir. Bu derleme, genellikle bir gastroretentif ilaç sistemlerinden birisi olan yüzebilen dozaj formlarına odaklanmıştır ve özetle gastrik sistemde kalabilen alternatif sistemlerden ve bu sistemleri geliştirmek için kullanılan ekşiyanlardan bahsedecektir.

Anahtar Kelimeler: Yüzebilen İlaç Salım Sistemleri (FDDS), Gastroretentif İlaç Salım Sistemleri (GRDDS), Gastrik İçerik, Yüzmeyen İlaç Salım Sistemleri, Efervesan Sistemler, Efervesan Olmayan Sistemler



INTRODUCTION

Compliance is immensely dependent on the ease of drug administration. A patient is more likely to adapt to medication when it does not interfere with the person's daily activities. To date, oral dosage forms remain the ideal route of administration. This is due to many factors including easy storage and transport of drug, controlled delivery, flexibility in formulation and generally reduced pricing when compared to other dosage forms. The common objective of drug delivery systems is to achieve a systematic drug that could be taken as a single dosage form. Especially when the drug in question is to be taken periodically throughout the patient's life. An incorporated single unit dosage form would also reduce the frequency of medical administration. It should also be noted that even though it is the easiest form of drug delivery, in case of emergencies oral dosage forms are not applicable due to their slow absorption rate.

Oral drug delivery systems have a complex absorption mechanism. The drug should be soluble in gastric fluid in order for absorption in the stomach, small intestine or colon. An orally taken drug can be absorbed in four different types of pathways: Carrier-mediated transcellular, facilitated transport, transcellular and paracellular. Transcellular pathway is the main mechanism that is being favoured. Also, environmental factors such as the pH of stomach content, length of the segment, thickness of mucus, bacterial diversity in different segments and residence time of the drug influences absorption (1). Lately, there has been an increased demand for oral forms of medications used, especially for chronic diseases. This is where the importance of alternative technological approaches come into the picture.

This review will cover the GRDDS approaches used for oral administration and provide information on suitable drug candidates and factors affecting the efficiency of the system. The main focus will be around FDDS and approaches used in order to achieve prolonged drug systems in the gastric environment. In addition, anatomy and the physiological state of the stomach, non-floating systems, challenges

of floating dosage forms, and excipients used will be discussed.

1. Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Tract

In order to formulate a successful system, it is indispensable to understand the anatomy of the stomach and its physiology. The stomach is composed of following 3 parts: body, fundus and antrum (pylorus). The fundus is the proximal part of the stomach that allows accumulation of stomach gases produced by chemical digestion. The body, also called the corpus, helps in the storage of ingested materials. Whereas; the pylorus is found as an anatomical sphincter that is located between the most terminal antrum, and the duodenum provides the major site for mixing motions which serves as gastric emptying pump. It acts as a sieve and has a mechanical structure to the passage of large particles. The open pylorus has a diameter of around 15 mm in humans. A drug system that has a greater size than this will have problems passing into the small intestine. The fundus and body parts of the stomach mainly act as a holder for undigested food. On the other hand, the antrum has a pump like activity when it comes to assisting the gastric emptying process (2,3,4).

The passage state of the drug from stomach to the small intestine is named gastric emptying. Gastric emptying occurs both during fasting and in fed states. In cases where the drug is degraded in a gastric environment, faster gastric emptying rate enhances the bioavailability of the drug. On the other hand, for poorly soluble drugs and drugs that are mostly absorbed from the stomach or proximal part of the intestine, the delayed gastric emptying promotes the disintegration process. Interdigestive myoelectric cycle or migrating myoelectric cycle (MMC) is the flexible pattern of the stomach and occurs when in fasting state an indigestive series of electrical events takes place. This cycle occurs once in every 2 to 3 hours. This formation could be divided into 4 consecutive phases (3) (Figure 1):

Phase 1 (basal phase): Lasts from 30 to 60 minutes with rare contractions (Quiescent period).

Phase 2 (pre-burst phase): Lasts for 20 to 40 minutes with intermittent action potential and contractions. The concentration and frequency increase perceptibly with phase progression. Bile secretion and mucus discharge occurs.

Phase 3 (burst phase): Lasts for 10 to 20 minutes and includes intense and steady contractions for a brief period. This wave permits undigested material to exit out of the stomach down to the small intestine (also known as the housekeeper wave). Mucus discharge and a force of contraction takes place.

Phase 4: Known as a period of transition from phase 3 and phase 1, and last for 0 to 5 minutes.

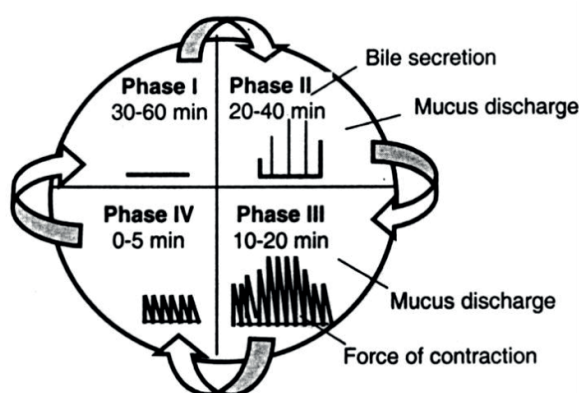


Figure 1. Gastrointestinal motility (3).

Following the ingestion of a meal, the motor activity in the fed state is reduced for 5-10 min and lasts as long as food remains in the stomach. The period of fed activity extends longer with large amounts of food ingested (5).

2. Gastroretentive Drug Delivery Systems (GRDDS)

A reduced frequency of administration is achieved by achieving prolonged release mechanisms. Regarding this, oral controlled release (CR) techniques have been used in formulations these past four decades due to their appreciable therapeutic advantages (6). However, techniques like CR lacks the ability to keep formulation within the desired range of gastrointestinal tract (GIT). This inevitably leads to incomplete drug absorption and lower therapeutic responses. Another main problem faced with oral

dosage use is the short gastric retention time (GRT). The rapid gastric rate is unpredictable and may lead to partial drug release in the absorption zone. Gastric emptying is an extremely variable process for dosage forms (7). Thus, the search for alternative and improved delivery techniques begun. GRDDS is one of the leading approaches used in order to improve the bioavailability of drugs that are active locally inside the stomach. This technology has gained unquestionable attention these past three decades. GRDDS uses prolonged and controlled drug release strategies. Owing to this, the formulations used should have a moderate but exhaustive drug release in the stomach. The aim is improved bioavailability with lower pharmaceutical doses, a better availability of new products and minimised gastrointestinal side effects (8-10).

Several factors should be highlighted when preparing a pharmaceutical dosage form for gastrointestinal tract. These could be summarised as (11):

- Gastric emptying is controlled by feeding status.
- An object that has a size <10 mm is able to exit a fed state of the stomach.
- An object with a size >20 mm will be kept in the fed state of the stomach.
- The transit inside the colon is lengthy (around 20 hours).
- The transit time inside the small intestine is around 3 hours.
- A drug formulation can reach the colon within 4 to 5 hours in fasted subjects.

3. Floating Drug Delivery Systems

Many attempts have been made to develop GRDDS. There are several techniques stated in literature to develop a dosage form that retains inside the stomach for a prolonged time. This review will mainly focus on floating drug delivery systems. Examples for other techniques used in GRDDS include swelling systems, mucoadhesive systems, super-porous hydrogels, hydro-dynamically balanced systems, non-floating systems (high density systems), ion exchange resins, and magnetic systems.

The concept of FDDS was first described by Davis in 1968 as a disclosed method to overcome the difficulties some patients experienced when taking oral medicine. FDDS can be described as low-density

systems that have a bulk density less than that of the gastric fluid found inside the stomach. Thus, these systems are able to float for a prolonged period of time in the stomach. They are generally unaffected by the gastric emptying rate. The dosage system slowly releases the desired rate from the formulation. Afterwards, the residual system gets emptied from the stomach leaving its environment. This shows an increased GRT along with an increased control of the fluctuations in plasma drug concentration. A floating form has the potential to emerge as a novel dosage form. In theory, it solves the problems faced with oral medications and has the power to keep an efficient concentration of the system for longer durations. Floating systems possess multiple challenges following administration. First of all, insufficient floatation occurs in cases where the fluid level is low inside the stomach. Second, the dosage forms gets transited to the pylorus by forced house-keeping waves. Such occurrences inevitably lead to a reduced floating time and a limited retention of the dosage form (12-15).

Floating systems are found as single-unit or multiple-unit dosage forms. A single-unit system could be fallible in prolonging the gastric stay time due to the systems 'all or nothing' concept of emptying process. Whereas multiple-unit systems appear to be effectively suited since they claim to reduce the inter-subject variability in absorption states and lessen the plausibility of dose-dumping. Most of the dosage forms used were reported to be of single unit dosage forms such as tablets and capsules. Whereas, multiple unit buoyant systems include mini tablets or pellets. Multiple unit FDDS is thought to have numerous advantages over single unit systems. However, a literature survey has shown the difference in behavior of single-unit and multiple-unit to be controversial (16).

In order to consider a formulation suited for FDDS, it should have an effective retention time inside the stomach to perform the necessary clinical demands, minimum expected side effects, no effect over the gastric motility, must control the drug release system with a sufficient drug loading capacity and have full degradation and evacuation once the system drug release is over (17). Most of the drug studies for this system have not been able to pass

academic and industrial research groups. There are quite a lot of drugs that fit the profile described for FDDS systems, yet so few dosage forms are found in the market. Various types of GRDDS have been reported in literature. The most common GRDDS used are floating and mucoadhesive systems. Possible drug candidates that have been studied over the years are shown in Table 1.

Both in-vitro and in-vivo methods could be used as evaluation parameters of FDDS (18).

In-vitro method:

- Floating capabilities (resultant weight test)
- Content uniformity, hardness, friability (tablets), size and shape
- Dissolution study
- Floating time and floating lag time

In-vivo method:

- Gamma-Scintigraphy
- Gastroscopy
- Ultrasonography
- X-Ray method

3.1. Drug Candidates for FDDS

Drugs, situations and environments that are unsuitable candidates for FDDS include (19,20):

Drugs that have delimited acid solubility (Phenytion).

Drugs that demonstrate unstable characteristics in gastric environment (Erythromycin, Rabepazole).

Drugs that are used for selective release in the colon (corticosteroids and 5-amino salicylic acid).

Drugs that cause elevated gastrointestinal irritation.

Unpredictable adherence due to the state of consistent renewal of mucus wall of the stomach.

Fluctuating digestive state of the stomach.

Longer swelling time of hydrogel-based system depending on the excipient.

Size increasing drug delivery systems that may cause possible threat of permanent retention in the stomach following administration.

Super-porous systems showing drawbacks (problems associated with efficient hydrolysable and biodegradable polymer storage).

Table 1. Drugs reported to be used or studied in the formulation of gastroretentive dosage forms.

Drug	Dosage Forms	Half Life (hours)	Drug Category	Ref no.
Acetaminophen	Tablets	2-3	Analgesic and Antipyretic	21
Acyclovir	Tablets	2.5-3.3	Antiviral	21
Acetylsalicylic acid	Tablets, Microspheres	3.1-3.2	NSAID	12,21
Albendazole	Films	8-12	Benzimidazole	12
Alfuzosin	Tablets	3-5	Alpha Blockers	22
Ampicillin	Tablets	0.7-1.5	Beta-Lactam Antibiotic	21
Amoxicillin	Tablets, Microspheres	1	Antibiotic	21,23
Atenolol	Tablets	4	Beta Adrenergic Blockers, Antihypertensive	21
Balofloxacin	Tablets	7-8	Fluoroquinolone Antibiotic	24
Benserazide	Capsules	1.5	DOPA Decarboxylase Inhibitor	21
Captopril	Tablets	2	Antihypertensive-ACE inhibitors	21
Capecitabine	Tablets	1	Anti-Cancer	25
Cefuroxime	Tablets	1-1.5	Cephalosporing Antibiotics	9
Celiprolol HCl	Capsules	5-6	Adrenoreceptor Antagonist	12
Cephalexin	Tablets	0.9	Cephalosporin Antibiotics	12
Chlordiazepoxide	Capsules	5-30	Antipsychotic	21
Chlorpheniramine maleate	Tablets, Microspheres	12-43	Antihistamines	21
Cholestyramine	Microspheres	1	Bile Acid Sequestrants	12
Cinnarizine	Tablets, Granules, Films	3-4	Anti-Histamine and Calcium Channel Blocker	12,21
Ciprofloxacin	Tablets	4-6	First Generation Fluroquinolone Antibiotic	21
Curcumin β -cyclodextrin complex	Beads	-	Antiangiogenic and Antiinflammatory	12
Diazepam	Capsule	1	Benzodiazepines	21
Diclofenac sodium	Granules	2	NSAID	21
Diltiazem	Tablets, Granules, Beads	3-4.5	Calcium Channel Blocker	12, 21
Dipyridamole	Microspheres	α phase 40 mins β phase 10 hours	Antiplatelet	12
Domperidone	Tablets	7.5	Antiemetic	26
Ethoxybenzamide	Microspheres	-	Analgesic and Anti-inflammatory	27

Table 1. Continue.

Fluorouracil	Tablets, Granules	16 mins	Anti-Cancer	12,21
Flurbiprofen	Microspheres	6-10	NSAID	12
Furosemide	Tablets, Capsules,	2	Diuretics	12,21
Griseofulvin	Microspheres	9-21	Anti-fungal Agents	21
İbuprofen	Microspheres	2-4	NSAID	21
Indomethacin	Granules, Microspheres	4.5	NSAID	12, 21
Isosorbide dinitrate	Tablets, Granules	5	Nitrates	12,21
İsosorbide mononitrate	Tablets, Granules,	5.1	Nitrates	12, 21
Ketoprofen	Microspheres	2.4	NSAID	21
Lafutidine	Tablets, Microspheres, Films	2	Histamine H2-Receptor Antagonist	28,29,30
L-DOPA	Capsules	1.5	Central Nervous System Agents	21
Levofloxacin	Tablets	6-8	Antibiotic	11
Loratadine	Beads	8.4	Antihistamines	12
Losartan	Tablets	2	Angiotensin receptor blockers	12
Metformin	Microspheres	2-6	Biguanides Antidiabetic	12
Misoprostol	Capsules, Tablets	20-40 (mins)	Anti-Ulcer	12,21
Nicardipine	Capsules, Microspheres	8.6	Calcium Channel Blocker	12,21
Nifedipine	Microspheres	2	Calcium Channel Blocker	12
Nimodipine	Tablets	8-9	Calcium Channel Blockers	21
Ofloxacin	Tablets	8-9	Antibiotic	21,31
Orlistat	Microspheres	1-2	Lipase Inhibitors	12
p-aminobenzoic acid (PABA)	Tablets, Films	53 mins	Aminobenzoic Acids	12,21
Pentoxifylline	Tablets	0.4-0.8	Hemorrhologic agents	12
Piretanide	Tablets, Films	1-1.5	Loop Diuretics	12,21
Piroxicam	Microspheres	50	NSAID	12
Prednisolone	Granules, Films	2-3	Corticosteroids	12,21
Propranolol	Tablets, Capsules	4-5	Antihypertensive	12,21
P-Nitroaniline	Microspheres	1	-	21
Ramipril	Tablets, Beads	2-4	ACE inhibitor	32,33
Ranitidine	Beads	2.5-3	Histamine H2-receptor antagonist, Anti-Ulcer	12
Ranolazine	Tablets	7	Antianginals	34
Riboflavin	Tablets, Powders, Microspheres	1.1	Vitamin	12,21
Rosiglitazone maleate	Microspheres	3-4	Antidiabetic	12

Table 1. Continue.

Sotalol	Tablets, Powders	12	Antiarrhythmics	12,21
Tacrine	Microspheres	2-4	Cholinesterase Inhibitors	27
Tenoxicam	Microspheres	72	NSAIDs	27
Terfenadine	Microspheres	8.5	Histamine H1-Receptor Antagonist	21
Theophylline	Powders, Microspheres	30	Used to Treat Lung Diseases	12,21
Tranilast	Microspheres	5	Antiallergic	21
Ursodeoxycholic acid	Capsules	3.5-5.8 (days)	Anticholelithic	21
Venlafaxine	Tablets	5	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)	35
Verapamil	Tablets, Microspheres	6	Calcium Channel Blocker, Antihypertensive	12,21
Zidovudine	Tablets	1.1 (Adults)	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors-NRTIs, Anti-viral	12

Drugs and environments that are suitable candidates for FDDS include (2,17,20):

Drugs that are active locally in the stomach (e.g. antacid, anti-ulcer drugs, Metronidazole, Levofloxacin).

Helicobacter pylorus (H. pylori) treatment drugs (e.g. Misoprostol, Amoxicillin).

Drugs with limited absorption window in the stomach or upper gastrointestinal tract (e.g. Atenolol, Repaglinide, Para-aminobenzoic acid, L-DOPA, Methotrexate, Levodopa, Riboflavin, Cyclosporine, Furosemide).

Drugs that have changeable properties in the intestinal or colonic environment (e.g. Metronidazole, Captopril, Metformin HCl, Ranitidine HCl).

Drugs that imbalances the pre-existing colonic microbes (e.g. H. Pylori antibiotics such as Amoxicillin, Clarithromycin).

Drugs that are weak basics having low solubility at elevated pH values (e.g. Chlordiazepoxide, Cinnarizine, Diazepam, Cefpodoxime, Verapamil HCl, Furosemide).

Drugs with plasma fluctuations for urinary tract, respiratory and gastrointestinal infections (e.g. Ciprofloxacin).

Drugs that have inadequate absorption from lower GIT (e.g. Atenolol, Lafutidine).

Drugs that are used for specific antibiotics (for H. pylori treatment), antiviral products (HIV, hepatitis), CNS drugs (Parkinson disease, Alzheimer, epilepsy), antihypertensive drugs, antidiabetic agents for type-2 diabetes.

3.2. Advantages of FDDS (3,17,19,20,36)

Possible reduction in dosing and improved patient compliance thanks to ease of administration.

Economic use of dosage forms.

Drugs that are absorbed through the stomach are advantageous (e.g. antacids).

Achieves microbiological and chemical stability compared to other oral routes.

Enhanced activity span for short half-life drugs.

Enhanced bioavailability and therapeutic efficacy of the drugs.

Reduction of intra- and inter- subject variability in plasma drug levels.

Increased pH solubility of drugs.

Fewer side effects and optimised therapy.

Improved selectivity in receptor activation.

Accommodates site specific drug delivery systems.

Advantageous in case of dynamic intestinal mo-

vements. Keeps the drug in buoyant conditions inside the stomach to get an enhanced response.

Amplifies the pharmacological effects and enhances the clinical performances by reducing the drug concentration fluctuations over a critical concentration.

3.3. Disadvantages of FDDS (3,17,19,20,36)

Not practicable for drugs that have stability or solubility problem in the upper gastrointestinal tract.

Some drugs arranged for the buoyant system may cause irritation and lesions to gastric mucosa.

Heightened fluid levels are essential inside the stomach for the drug to float sufficiently.

Difficulty estimating the detailed motility of the stomach.

Swelling system should be rapid acting once the drug reaches the stomach.

Swallowing complications with children or in case of unconscious patients.

Capability of the drug system to float relies immensely in the hydration state of the dosage form.

Since the mucus present on the stomach wall is in a state of continuous renewal, the adherence is inconstant.

3.4. Use of FDDS in *Helicobacter Pylorus*

Helicobacter pylorus (*H. pylori*) is one of the leading diseases of stomach lining and has been recognised worldwide to be a major pathogen that lives in the gastric environment. It is very likely that half the world's population has been colonised (7). *H. pylori* is a causative organism that causes a persistent infection. The eradication treatment lasts for weeks at a time. Common therapy choices always include at least two antibiotics plus an acid suppressing agent. Even though these triple therapies are proven to be effective, some reports and clinical trials suggest ineffective treatment in some cases. Quadruple therapy is becoming popular due to an increase in the resistance of standard triple therapy (3). It is effortful to annihilate these bacteria from the human body. Reasons for ineffective treatment could be due to a li-

imited residence time of antimicrobial agents in the stomach or degradation of the antibiotics in gastric acid. Researchers have studied new formulated approaches and have given consideration to FDDS. One approach is using mucoadhesive microspheres. This idea was first introduced due to their ability to adhere to the mucus layer. The system then releases the drug in a sustained manner. Absorption of an antibiotic into the mucus through the mucus layer is thought to be an effective *H. pylori* treatment when compared to absorption through blood. There are many ongoing studies around antibiotics as floating dosage forms, and one has even made it onto the market (Clarithromycin) (13,23,36).

4. Factors Affecting Gastric Retention

There are numerous factors affecting the GRT and floating ability of the drug. For oral dosage forms, a large volume of water is administered while taking the medicine which increases the pH of the stomach content. Increased acidity, volume, viscosity and meals content are the main factors affecting the gastric emptying rate. In the digestive phase, tablets with large sizes are emptied during the housekeeping waves, while smaller sized tablets easily depart the stomach. Some of the important factors affecting the gastric retention are given below (3, 5,17,37).

Density: The density of the drug system directly affects the gastric emptying rate. When compared, it should be less than the gastric content of the stomach (1.004 g/ml). The density of the drug determines the area it will take in the stomach. If the density of the system is lower than gastric content it will float to the surface and sink to the bottom if the system has a higher density than the stomach content. The drug that is buoyant in the gastric juice is released slowly with a desired rate from the system.

Size and shape: The diameter of the dosage unit is crucial as a formulation parameter. It was described that the dosage form unit with a diameter of more than 7.5 mm has an increased gastric residence time compared to those with a diameter of 9.9 mm. The dosage form with a tetrahedron conformation or a ring shape devices with a flexural modulus of 48 and

22 kiloponds per square inch are reported to have improved GIT for 90-100% retention at 24 hours when compared with other aspects of the particles. As the size of the dosage form increases, so does the gastric retention time.

Fed state or unfed state: Generally the existence of food augments the gastric retention time of the dosage form in the gastrointestinal tract. During fasting conditions, the GI motility is characterised by the MMC that occurs every 1.5-2 hours or periods of capable motor activity. The MMC sweeps undigested material from the stomach. If the timing of the administration of the formulation coincides with that of the MMC, the GRT of the unit is expected to shorten. But in a fed state, the MMC is delayed and the GRT is substantially longer.

Nature of the meal: Consuming indigestible polymers of fatty acid salts can change the motility cycle of the stomach to a fed state. This decreases the gastric emptying rate and prolongs the drug release.

Caloric content: GRT can be expanded between 4-10 hours after a meal consisting of high proteins and fats is consumed. An increase in caloric content slows down gastric emptying time.

Frequency of feed: The GRT can increase by over 400 minutes when proper meals are given, compared with a single meal due to the low frequency of MMC.

Gender: Normally, the gastric emptying rate is slower in females than males. Mean ambulatory GRT in meals (3.4 ± 0.4 hours) is less when compared with age and race-matched female counterparts (4.6 ± 1.2 hours), regardless of the weight, height and body surface.

Age: Elders have a significantly longer GRT, in particular those over 70 years of age.

Posture: GRT can vary between supine and upright ambulatory positions of the patients.

Single or multiple unit formulation: Multiple unit formulations are more applicable than single unit dosage forms and allow a larger margin of safety against dosage form deficiency and co-administration of units with different release profiles.

Miscellaneous: Biological factors effect gastric emptying.

Concomitant drug administration: Some drugs can alter the floating time of the system when taken together. Examples include metoclopramide, codeine, cisapride and anticholinergics like propantheline and atropine.

5. Classification Of GRDDS

Various approaches were studied for preparing gastroretentive drug delivery system. These systems have a common goal, to keep the drug system for longer periods in the stomach. Thanks to comprehensive research, we now understand the process of gastrointestinal transit in human's, contrary to before. Thus, capable of designing a better system for drug delivery. GRDDS techniques include floating systems, expandable systems, swellable systems, mucoadhesive systems, high-density systems, magnetic systems, raft systems, and super-porous hydrogel. Among all these, the floating dosage form has been used most commonly. Other techniques which are non-floating systems, are able to remain in the stomach for an extended time and do not float on the content of the stomach. Floating dosage forms are divided into 3 groups: raft forming systems, effervescent systems, non-effervescent systems. Another method of classification of GRDDS could depend on two main factors: small-size particles that have bioadhesive properties including propensity to float on the stomach content or; larger swelling objects that will be retained in the stomach due to their size. The method of classification depends on the approach to be taken (11). In Figure 2, systems have been classified according to their floating ability in the gastric content.

5.1. Non-Floating Drug Delivery Systems

5.1.1. Mucoadhesive or Bioadhesive Systems

The mucoadhesive system was first introduced by Park and Robinson. This is a complex system with several mechanisms. The mucoadhesive systems are capable of extending the GRT by adhering them to the gastric mucous membrane. This approach uses bioadhesive polymers. These polymers can adhere to the epithelial surface in the stomach. Gastric reten-

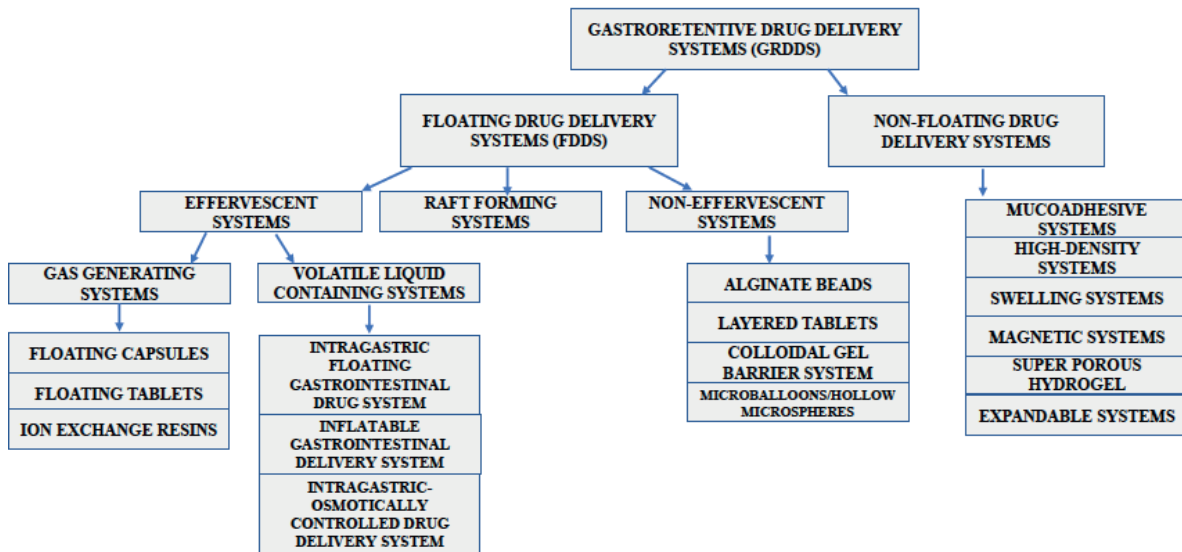


Figure 2. Classification of Gastroretentive Drug Delivery Systems (12).

tion is extended by increasing the affinity and duration of contact between gastroretentive drug delivery system. The interaction between a positively charged polymer and negatively charged mucosal surface might ease the bioadhesive process (2).

Excipients that have been used are polycarbophil, carbopol, chitosan, lectins, alginate and gliadin etc. Due to the formation of inter and intra chain disulphide bonds, these conjugates have the ability to strongly enhance cohesive properties which results in an almost zero order release of the model drug (2). The adhesion of used polymers in the formulation with the mucous membrane may be mediated by hydration, bonding, or receptor mediated.

Hydration mediated adhesion: Hydrophilic polymers become clingy and mucoadhesive upon hydration.

Bonding mediated adhesion: May involve mechanical or chemical bonding.

Receptor mediated adhesion: Takes place between certain polymers and specific receptors that are defined on gastric cells (17).

The dosage forms that are orally taken will adhere to the gastric epithelial cell surface or mucin, then enhance the intimacy and continuance of contact of biological membrane and the drug. Thus, the gastric residence time will be extended. One way to overco-

me limitations seen with this system could be done by developing the floating systems paired with mucoadhesion characteristics. This will improve the adherence of the dosage form to the mucous lining of the stomach wall (7,12,17). This system appeals to researches due to efficient responses accomplished through formulations. It is one of the approaches that is most concentrated on for FDDS.

5.1.2. High-Density Systems

These systems are prepared so that the drug system lodges in the rugae of the stomach and copes with the peristaltic movements. Systems are expected to retain in the lower part of the stomach when the density is 1.3 g/ml or higher. Heavy pellets are assumed to be positioned in the lower part of the antrum corresponding to their higher density. The pellets have an increased gastric residence time both in fasted and fed state when the density is at least 1.5 g/ml (17).

5.1.3. Swelling Systems

After oral administration, these systems extend to a point where the drug delivery system inhibits their passage through the pylorus. Thus, the dosage form remains persistent in the stomach for an exten-

ded period of time. These systems are sometimes referred to as 'plug type' systems due to their ability to remain lodged at the pyloric sphincter (Figure 3). Choosing a suitable polymer is essential in order to obtain the correct molecular weight and swelling characteristics. The polymers used in this system is generally biodegradable. The polymer in the system takes within the water and swelling occurs due to the interaction that occurs between the polymer and gastric fluid. In order to achieve patient compliance, the drug taken should be small enough to swallow easily (38,39).

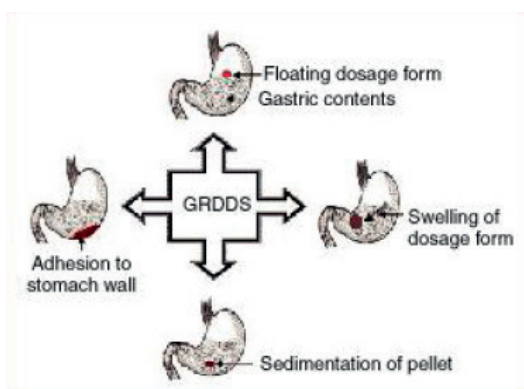


Figure 3. Illustration of gastroretentive drug delivery systems (40).

5.1.4. Magnetic Systems

These systems are another alternative approach to improve the gastric retention time. The methods used here are facile. There are two magnets used, one within the dosage form which is a small internal magnet and the other placed outside on the abdomen over a specific position. The later magnet is extracorporeal. The position of the external magnet is the main aspect in this system. The incorrect precision of the magnets position may compromise the assent of the patient (41). This system could be considered as the lesser practical alternative.

5.1.5. Super-Porous Hydrogel

The system here has hydrogels that are designed by multiple approaches such as phase division, gas-blowing method, cross-linking method, etc. The system here swells up to 100 times its original size by

capillary wetting through various pores (2). The gas-blowing method is the most common engaged method for formation. Homogenous porous hydrogels are super-porous hydrogels. The formation of the system takes place by synchronised gelation and foaming processes. In order to become a gastric retention device, hydrogels should have the following characteristics (39):

- The size of the system out of the package should be agreeable for easy swallowing.
- Fast swelling following administration that is sufficient to overcome gastric emptying by IMMC.
- The sizes of swollen hydrogels should be large enough to be kept in the stomach.
- Strong swollen hydrogels to endure contraction pressure, abrasion and shear forces in stomach.

5.1.6. Expandable Systems

This system was first designed for possible veterinary use. Later the design was adapted and studied for enhanced drug therapy in humans (4). The dosage form that arrives in the stomach will withstand gastric transit as long as the system is larger than the pyloric sphincter. The dosage form should be small enough to swallow but at the same time must not cause any gastric blockage. Once the drug is taken, it will greatly increase in size due to unfolding or swelling processes that take place in the stomach. Swelling usually occurs due to diffusion. The mechanism here is for the system to swell and extend to a point in which the exit of the drug from the pylorus is avoided. As a result, the drug is retained in the stomach for an extended time. After the drug is released, their dimensions are minimised to be discharged from the stomach. Also, if the sizes of these systems expand over 12-18 mm approximately, they exhibit the inclination to remain logged at the pyloric sphincter. When polymeric matrices are used in the formulation, the system remains in the gastric cavity for several hours. This occurs even when the stomach is in the fed state. Three required configurations are essential for the system: a small configuration for oral administration, an expanded gastro-

retentive form and a final small form that allows evacuation after the drug gets released (7, 42).

5.2. Floating Drug Delivery Systems (FDDS)

5.2.1. Effervescent Floating Dosage Forms

These are matrix type of systems that are fixed with the aid of swellable polymers. The formulation here is prepared in a way that once the drug arrives in the gastric content, carbon dioxide is released and gets entrapped in swollen hydrocolloid. An upward motion takes place. This mechanism is what provides the floating ability to the system (43).

Effervescent systems can be classified into two types:

- Volatile liquid/vacuum systems
- Gas generating systems

5.2.1.1. Volatile Liquid Containing Systems

The system here uses devices that are osmotically directed by floating systems. Inflatable chambers are used in order to extend the gastric residence time of the drug. The chambers hold a liquid such as ether or cyclopentane. The liquid found here gets converted to a gaseous state at body temperature and causes the expansion of the system. A hollow defaced unit is found which can be transitioned from a collapsed to an expanded position and then returned back to a collapsed position following a prolonged period of time. The defaced unit is made of 2 chambers that are separated by moveable, pressure responsive and impassable bladder. The device here inflates and releases the drugs over an incessant process from the reservoir into the gastric fluid. Also, this device contains a bio-erodible plug that is made up of PVA, Polyethylene, etc. (3,41).

5.2.1.2. Gas Generating Systems

The system used here is based on low density characteristics and the formation of carbon dioxide within the device after the drug comes in contact with body fluids. The formulation contains excipients such as citric/tartaric acid and carbonate/bicarbonate salts

to release carbon dioxide. Once the drug arrives in the stomach, carbon dioxide gets released by the acidity of the gastric content and is entrapped inside the jellified hydrocolloid. An upward motion of the dosage form takes place in the stomach content and causes floating (43). Swellable polymers that could be used are such as methocel, polysaccharides, and effervescent components (6).

5.2.1.3. Ion Exchange Resins

A coated ion exchange resin system loaded with bicarbonates and prepared as beads formulation has gastric retentive properties. In this system, a drug that is negatively charged is bound to the resin. In order to overcome the sudden loss of carbon dioxide, the beads are encapsulated in a semi-permeable membrane. Once the drug arrives at the gastric content, an exchange of bicarbonate and chloride ions occurs in the acidic environment. While uncoated beads would sink to the bottom quickly, a floating layer of resin beads is carried to the top of the gastric content (7). This system can be combined with floating delivery or bioadhesive systems (2).

Microparticulates that were studied have demonstrated successful clinical investigations. Pivotal studies performed at Nottingham University, UK, have revealed that the oral dose forms containing finely divided ion-exchange resins can provide uniform distribution within the stomach with prolonged gastric residency (11).

5.2.2. Non-Effervescent Floating Dosage Forms

Another name for non-effervescent systems is hydrodynamically balanced systems (HBS). These systems commonly use polysaccharides, gel-forming highly swellable cellulose type hydrocolloids, and matrix forming polymers (polymethacrylate, polyacrylate, polystyrene, polycarbonate). Following administration, the drug will absorb gastric fluid and swell unconstrainedly (41). Air that gets trapped in the swollen polymer provides the buoyancy to the dosage forms. The diffusion of solvent will be regulated

by the gel structure. This gel barrier is maintained by the hydration of adjacent hydrocolloid layers while the outer surface goes into solution. This results with the drug dissolving and diffusing out with the diffused solvent which then produces a withdrawing boundary of the system. Excipients that are commonly used in these systems are carbopol, sodium alginate, hydroxypropylmethyl cellulose, agar, polyvinyl acetate, and calcium chloride (7, 37).

Different types of non-effervescent system are given below.

5.2.2.1. Alginate Beads

In this system, multi-unit floating dosage forms have been refined from freeze dried calcium alginate. The beads used here are spherical shaped and are approximately 2.5 mm in diameter. These beads can be prepared by dropping the sodium alginate solution into an aqueous solution of calcium chloride. This causes the precipitation of calcium alginate. Afterwards, the beads are separated, snap-frozen in liquid nitrogen. Lastly, these beads are freeze-dried at -40°C for 24 hours. A porous system will be formed that can float over 12 hours in the stomach content (43). The buoyant beads here give an extended residence time of more than 5.5 hours (6).

5.2.2.2. Microballoons/Hollow Microspheres

The system here uses microspheres that are free flowing powders consisting of proteins or synthetic polymers that have a size of less than 200 micrometers. Researchers consider this system to be the most favourable. The drugs here are prepared by a novel emulsion solvent diffusion method and have a hollow space inside. The outer polymer of the system is loaded with drug. The polymer is dissolved in an organic solvent while the drug is either dispersed or dissolved in the polymer solution. The solution that contains the drug is emulsified into an aqueous phase containing polyvinyl alcohol to form oil in water emulsion. Afterwards, a stable emulsion is formed. A continuous stirring or increase in temperature

under pressure is used in order to evaporate the organic solvent. Removal of the solvent leads to polymer precipitation at the o/w interface of droplets. This leads to a formed cavity. Finally, the drug is hollowed and has buoyant properties (27,44) (Figure 4).

The promising factor of polymeric microspheres is due to their superior encapsulation and sustained release capabilities. These properties can be managed by their textural and physical appearance. Furthermore, thanks to their structural flexibility, stability, and functionality they are ideal candidates to encapsulate numerous compounds (23). Buoyant microspheres are also effective in delivering insoluble and sparingly soluble drugs. In case the drug in question is a weak basic that is poorly soluble at an alkaline pH, use of hollow microspheres may avoid the chance for solubility to become the rate-limiting step in drug release. The absorption profile of the drug will be altered beneficially, and the bioavailability of the drug will be advanced. Usually, non-steroidal anti-inflammatory drugs have high GIS disadvantages. In this case, the system allows very effective controlled release of such drugs and thus reduces this side effect. Floating microspheres are also considered to be effective for the treatment of duodenal and gastric cancers. Recent developments for hollow microspheres include Eudragit, polystyrene floatable shells, acrylic resins, cellulose acetate, PMAA, polyethylene oxide, Gelucire floating granules and polycarbonate floating balloons. Since floating microspheres are taken up from specific sites of the gastrointestinal mucosa, this leads to the idea that by continuous supply of the drug to its most efficient site of absorption, a more effective form of use of the dosage form

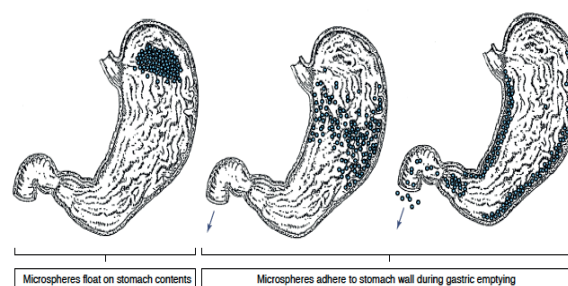


Figure 4. Process of bioadhesive microspheres residing in the stomach fluid (11).

can be found in drugs that are normally not taken orally. Such drugs include low-molecular-weight heparin, calcitonin (protein and peptide drugs), insulin, vasopressin, erythropoietin, and LHRH (27).

5.2.2.3. Layered Tablets

Non-effervescent floating dosage forms contain single-layer floating tablets and bilayer floating tablets. For single-layer, the formulation is a mixture of the drug with gel-forming hydrocolloid. The drug begins to swell when it arrives in the gastric fluid and is able to maintain a bulk density that is lesser than unity. Whereas, bilayer-floating tablets has two layers. First layer causes immediate release which releases initial dose from the system. On the other hand, the other layer sustains released conventional tablets (44).

5.2.2.4. Microporous Compartment System

The technology used in this system is based on the encapsulation of a drug reservoir inside a microporous compartment. This compartment should have pores along its top and bottom walls. The peripheral wall of the given drug reservoir compartment is obstructed completely in order to prevent any direct contact of the undissolved drug with the gastric surface. Once the drug reaches the stomach, the entrapped air inside floatation chamber causes the medicine to float over the gastric content of the stomach. Gastric fluid enters through the aperture and dissolves the drug. The dissolved drug is then taken to the intestine for absorption via constant transport (7,43). Drugs that have been studied for this system include Repaglinide, Diltiazem HCl, Chlorpheniramine maleate, Theophylline HCl, Verapamil HCl, Orlistat (27).

5.2.2.5. Colloidal Gel Barrier System

Sheth and Tossounian were the first to design this HBS (6). The drugs used in this system contain gel-forming hydrocolloids that allows the medicine to remain floating on the gastric content. The hydrocolloid in the system hydrates once it comes in contact with the gastric fluid to form a colloidal gel barrier around its surface. The air that gets trapped by the swollen polymer maintains a density that is less than one. A homogeneous system is usually prepared within a gelatin capsule. Once the drug comes

in contact with the gastric fluid, the capsule gets disintegrated very fast and the polymer is hydrated and then floats. Thus, a colloidal gel barrier is formed with a density that is less than 1. Examples for excipients used in this system include: polysaccharides, HPMC, hydroxypropyl cellulose, and matrix-forming polymer (polystyrene, polyacrylate, polycarbophil) (38, 41).

5.2.3. Raft Forming Systems

Also known as in situ gelling techniques, these systems have obtained increased attention over the years. The main area of use includes the delivery of antacids and the delivery of drugs for gastrointestinal infections and disorders. These systems incorporate alginate gels. The mechanism used here includes the formation of viscous cohesive gel when the system comes in contact with gastric fluids, as shown in Figure 5. Here each part of the liquid swells and forms a continuous layer that is called a raft. Raft forming systems have a low bulk density created by the formation of carbon dioxide. This leads to the floatation of raft on gastric fluids. This system is commonly used for gastroesophageal reflux treatment with Liquid Gaviscon (37,39).

According to Choi *et al.* alginate floating beads that contain either CaCO_3 or NaHCO_3 as gas forming agents have shown different porosity degrees, bed gel strengths and thus have amended floating behaviours. When comparing the two gas forming agents, the later has significantly increased porosity and pore diameter. The incorporation of CaCO_3 resulted in smoother beads of higher gel strength than those that were produced with NaHCO_3 . This shows that CaCO_3 is the exceeding gas forming agent in alginate bead formulations (45).

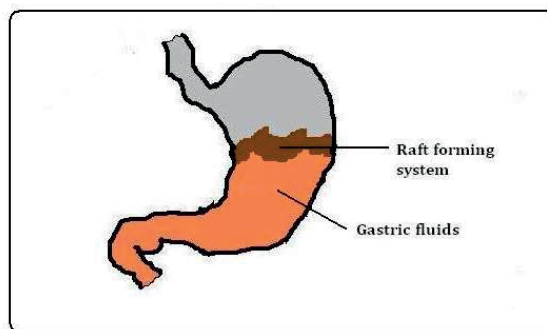


Figure 5. Representation of raft forming systems (37)

6. Excipients Used In Floating Drug Delivery Systems (FDDS)

Excipients used for the formulation are immensely important to determine the characteristics of the drug delivery system. The common aim is generally to achieve a drug formulation that is able to stay in the gastric content for a prolonged time and effectively deliver the content it is carrying. The role of polymers is highly important. Some are more advanced than others, such as Eudragit and chitosan. Other excipients used include pore forming agents (citric acid, silicates), surfactants (sodium lauryl sulfate, poly vinyl alcohol), and gas generating agents (sodium bicarbonate, calcium carbonate) (46). A floating dosage system could also include excipients such as lubricants, glidants, anti-microbial agents, colouring agents, fillers, and binders.

There are quite a few systems that are used for floating dosage forms. These systems could easily be divided into two categories: effervescent and non-effervescent systems. Gas-generating agents are used for effervescent systems. Whereas, swellable polymers or hydrocolloids are used for non-effervescent systems (46). Excipients that are most commonly used in effervescent systems include agar, carbopol, polyacrylate polymer, HPMC, sodium alginate, polycarbo-

nates, polyvinyl acetate, polyethylene oxide and calcium chloride (18). Classification of polymers that are commonly used in floating dosage forms are given in Table 2.

The physicochemical background of the excipients used for the formulation play a crucial role in GRDDS. Especially when determining the density of the system for its floating ability. Correspondingly, viscosity, shape, size and molecular weight of the polymer also affects the dosage form. One example to give would be the use of high swelling excipients such as crospovidone and sodium carboxymethyl cellulose to formulate super porous hydrogel systems. Or in case of expandable system, polymers with high swelling properties are more agreeable (2).

Excipients that are could be added to the formulation of floating dosage forms are given below (18,48):

Buoyancy increasing agents: Used for increasing the floatation of formulation. May be adapted up to 80% by weight.

Hydrocolloids: Synthetics, anionic or non-ionic and modified cellulose derivatives are suitable hydrocolloids and must hydrate in acidic medium. The bulk density should be less than one once they come in contact with the gastric fluid. Examples: acacia, agar, alginates, bentonite, casein, gelatin, pectin, veegum, HEC, MC, Na CMC and HPC.

Table 2. Common excipients used with gastroretentive floating formulations.

Systems	Polymers/Materials Used
Hollow Microspheres	Cellulose Acetate, Chitosan, Eudragit, Acrycoat, Methocel, Polyacrylates, Polyvinyl Acetate, Carbopol, Agar, Polyethylene Oxide, Polycarbonates, Albumin, Gelatine, Starch (21).
Mucoadhesive	Carbopol, Hydroxypropyl Methylcellulose, Chitosan, Polycarbophil, Carbopol, Lectins, Carboxy Methyl Cellulose, Gliadin, Polyethylene Glycol, Tragacanth, Dextrin, Chitosan, Sodium Alginate, Cholestyramine, Poly Acrylic Acid, Sucralfate (2).
Super-Porous Hydrogel	Crospovidone And Sodium Carboxymethylcellulose (2).
Effervescent Systems	Agar, Carbopol, Hydroxypropyl Methyl Cellulose, Polyacrylate Polymer, Polyvinyl Acetate, Sodium Alginate, Calcium Chloride, Polyethylene Oxide, Polycarbonates (18).
Non-Effervescent Systems	Hydroxypropyl Methyl Cellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Carrageen, Polyvinyl Acetate, Carbopol, Sodium Alginate, Agar, Calcium Chloride (7,37,21).
Swelling Systems	Acacia, Pectin, Chitosan, Agar, Casein, Bentonite, Veegum, Hydroxypropyl Methyl Cellulose, Gellan Gum, Sodium Carboxy Methyl Cellulose, Methyl Cellulose, Hydroxy Propyl Cellulose (7).
Colloidal Gel Barrier System	Hydroxy Propyl Cellulose, Polysaccharides, Matrix-Forming Polymer (Polycarbophil, Polyacrylate, Polystyrene) (7,41).
Raft Forming System	Hydroxy Propyl Cellulose, Xanthan Gum, Cellulose Derivatives, Alginate Sodium, Carbopol (47).

Inert fatty materials: These are digestible pharmaceutical inert fatty materials that have a specific gravity less than one and can be added to the formulation in order to increase the buoyancy of the system. Examples: purified grades of beeswax, fatty acids, glycerides, long chain alcohols, and mineral oils.

Release rate accelerant: Used in order to modify the release rate of the medicament from the formulation. These may be present from about 5-60% by weight. Examples: lactose, mannitol.

Release rate retardant: Used in order to decrease the solubility and extend the release of medicament from the formulation. Examples: insoluble substances such as talc, magnesium stearate and dicalcium phosphate.

Miscellaneous: Pharmaceutically admissible adjuvants that can be incorporated in the dosage forms when required. They do not adversely affect the hydrodynamic balance of the system. Examples: stabilisers, preservatives, lubricants.

6.1. Polymers Used in Floating Drug Delivery Systems

The use of polymers has become a popular choice in dosage forms these past few decades thanks to their wide range of application. The characteristics of each polymer greatly effects the quality of the do-

sage form. A polymer could be nonionic, cationic or anionic (2). The use of a suitable polymer is especially important when designing floating drug delivery systems. For example; mucoadhesive polymers, given in Table 3, could be the first line of choice when determining suitable formulations. Polymers could be used according to their behaviour. When categorising them, we focus on the basis of their origin (23,46):

- Natural polymers (pectin, starch, chitosan, sodium alginate).
- Semi-synthetic polymers (chitosan derivatives, HPMC, EC).
- Synthetic polymers (lactic acid derivatives, acrylic acid derivatives)

The most commonly used gel-forming or highly swellable polymers are those with cellulose type hydrocolloids. These are polysaccharides, and matrix-forming polymers (polymethacrylate polycarbonate, polyacrylate, polystyrene) (45). The amount of polymer used for the formulation of drug delivery should be balanced. If the polymer used is too much, then the system will not be able to effectively distribute the drug. And if the amount is too little, the system will not float. Table 4 shows polymers that are used in floating dosage forms.

Another approach would be choosing mucoadhesive polymers. There are two types of mucoadhesive polymers available: water soluble, water-insolub-

Table 3. Mucoadhesive polymers (4).

Natural	Synthetic	Biocompatible	Biodegradable
Sodium alginate	Polyvinyl alcohol	Esters of hyaluronic acid	Poly(lactides)
Pectin	Polyamides	Polyvinyl acetate	Poly(glycolides)
Tragacanth	Polycarbonates	Ethylene glycol	Poly(lactide-coglycolides)
Gelatin	Polyalkylene glycols		Polycaprolactones
Carrageenan	Polyvinyl ethers		Polyalkyl-cyanoacrylates
Guar gum	Polymethacrylic acid		Polyorthoesters
Chitosan	Polymethyl-methacrylic acid		Polyphosphoesters
Okra gum	Methylcellulose		Polyanhydrides
Gellan gum	Ethcellulose		Polyphosphazenes
	Hydroxypropyl-cellulose		Chitosan
	Hydroxypropyl-methylcellulose		Polyethylene oxide
	Sodium-carboxymethyl cellulose		

Table 4. Polymers used in floating dosage forms (39).

Natural Polymers	Synthetic Polymers
Alginates	Carbopol 934 P
Aloe Mucilage	Eudragit (RL100, L100, RS PO, RS EPO, S100)
Arabinogalactose	Ethyl Cellulose
Carrageenan	HPMC K4M
Chitosan	HPMC K15M
Gellan Gum	HPMC K100M
Guar Gum	Hydroxyethylcellulose
Honey Locust Gum	Hydroxypropyl Cellulose
Karaya Gum	Methylcellulose
Okra Gum	Polyalkylene Glycols
Pectin	Polyamides
Psyllium Husk	Polycarbonates
Starch	Polyvinyl Alcohol
Tamarind Gum	Polyvinyl Ethers
Tara Gum	Polyvinylpyrrolidone (PVP)
Xanthan Gum	Sodium Carboxy Methyl Cellulose

le polymers with swellable networks. An appropriate polymer should be nontoxic, non-irritant, inert, adhere quickly to most tissues, possess site specificity and form strong non-covalent that binds with the mucin epithelial cell surface (8). Carbopol and HPMC are two polymers used in mucoadhesive systems for their high mucoadhesion strength (2). Another one would be chitosan. The polymer chitosan is known to bind well to mucus. Animal studies have also shown that the microparticles coated with chitosan adhere well in the intestine of animals. However, this does not directly mean that the administered drug will have good bioavailability. The incorporated drug must be released at an appropriate rate and be firm in the lumen to have a chance of absorption (11).

7. Studies on Floating Dosage Forms

In the past three decades, researchers have dedicated their attention to perfecting oral drug delivery systems by using floating dosage forms. Classic or innovative approaches have been studied for different drugs. A few have even made it to the market (Table 5). Research in this area has especially focused on acid-surpassing agents. Some of the promising new

studies of the past few years has been mentioned below.

A study was done by Shaik and *et al.* for capecitabine as floating tablet dosage forms for treating stomach cancer in order to decrease frequency of administration to once daily. An orally taken anti-cancer drug is usually preferred by the patient. Capecitabine (CPC) is a tumour activating oral pro-drug of 5-FU that improves safety and efficacy. Floating tablets were prepared using direct compression method. HPMC K15M, HPMC K4M, HPMC LVCR 1000 and partially pre gelatinised starch was used in order to prepare different formulations and to find the best concentration (25).

Alexander and *et al.* (34) aimed to design and evaluate floating types of gastroretentive dosage forms of Ranolozine using hydrophilic polymers such as Xanthan, HPMC K100M, HPMC K4M and Guar Gum. All four polymers were of good quality. In each case, the necessary requirements for gastroretentive dosage forms was fulfilled. The effect of different formulation parameters such as swellable polymer on floating properties and concentration of effervescent agent and drug release kinetics were studied and formulations used were optimised.

Gong and *et al.* (22) developed a research in order to formulate a multiple-unit floating mini-tablets and to evaluate the possibility of using these mini-tablets as a delivery system to improve the drug absorption for drugs with a narrow absorption window. Excipients used included HPMC K100M and Carbopol 971P as release retarding agents and sodium bicarbonate (NaHCO₃) as a gas-forming agent. The floating characteristic parameters and *in vitro* release of formulations were evaluated. Also, *in vivo* pharmacokinetic studies in rabbits were performed in order to optimise the formulation. Results illustrated that the gastric floating mini tablets could be a promising approach to developing a drug delivery system for drugs with a narrow absorption window.

A study was done by Arvapally and *et al.* (24) in order to develop and evaluate gastroretentive drug delivery system of fluoroquinolone antibiotics, Bafloxacin. The objective here was to obtain site-specific drug delivery and to extend the duration of

Table 5. Commercial Products of Gastroretentive Drug Delivery Systems (5,18,38,44).

Product	Active Ingredient	Remarks/Technology	Indication	Company
Accordion Pill TM	-	Expandable film filled in capsule	-	Intec, Pharma
Amalgate Float Coat	Aluminum-magnesium antacid	Floating dosage form	Antacid	-
Baclofen GRS	Baclofen	Coated multi-layer floating and swelling system	Muscle relaxant	Sun Pharma, India
Cafeclor LP	Cefaclor	Minextab Floating	Antibiotic	Galenix, France
Cifran OD	Ciprofloxacin	Effervescent floating form	Antibiotic	Ranbaxy, India
Cipro XR	Ciprofloxacin hydrochloride	Erodible matrix based system	Antibiotic	Bayer, USA
Convion	Ferrous sulphate	Colloidal gel forming FDDS	Iron supplement	Ranbaxy, India
Coreg CR	Carvedilol	Gastro retention with osmotic system	Anti-hypertension and Congestive heart failure (Beta-Blockers)	Glaxosmithkline
Cytotec	Misoprostol	Bilayer floating capsule	Anti-Ulcer	Pharmacia Limited, UK
Gabapentin GR	Gabapentin	Polymer based swelling technology	Anticonvulsants	Depomed, USA
Glumetza	Metformine HCl	Polymer based swelling technology	Antidiabetic	Depomed, USA
Inon Ace Tablets	Simethicone	Foam based floating system	Antacid	Sato Pharma, Japan
Kadian	Morphine sulfate	-	Pain relief	Sumitomo Pharma, Japan
Liquid gaviscon	Alginic acid and Sodium bicarbonate	Effervescent floating liquid alginate preparation	Antacid	Reckitt Benckiser Healthcare, UK
Madopar	Levodopa and Benserzide	Floating, CR capsule	Anti-Parkinson's	Roche, UK
Metformin HCl LP	Metformin HCl	Minextab Floating	Antidiabetic	Galenix, France
Metformin GR	Metformine HCl	Polymer based swelling technology	Antidiabetic	Depomed, USA
Oflin OD	Ofloxacin	Gas-generating floating tablets	Antibiotic	
Prazopress XL	Prazosin HCl	Effervescent and swelling-based floating system	Anti-hypertension	Sun Pharma, Japan
ProQuin XR	Ciprofloxacin	Polymer based swelling technology	Antibiotic	Depomed, USA
Riomet OD	Metformine HCl	Effervescent floating system	Antidiabetic	Ranbaxy, India
Topalkan	Aluminum magnesium antacid	Floating liquid alginate	Antacids	Pierre Fabre Medicament, France
Tramadol LP	Tramadol	Minextab Floating	Pain relief	Galenix, France
Valrelease	Diazepam	Floating capsule	Anti-Parkinson's	Roche, UK
Xifaxan	Rifaximin	Bioadhesive Tablets	Antibiotic	Lupin, India
Zanocin OD	Ofloxacin	Effervescent floating system	Antibiotic	Ranbaxy, India

action of the drug. Materials used to formulate included HPMC K4M, HPMC K100M, xanthan gum, microcrystalline cellulose as swelling agent and gas generating agent like sodium bicarbonate. All the formulations that were prepared were evaluated for floating properties, swelling characteristics and drug release studies. The floating lag times were found to significantly increase with the increasing concentration of the polymers. After dissolution study of prepared balofloxacin floating effervescent tablets, the conclusion was that HPMC K100 and xanthan gum showed better control at release effect.

A study was carried out in Turkey by Senyigit and *et al.* (49) in which they developed and evaluated gastroretentive particulate delivery systems using Riboflavin-5'-monophosphate sodium salt dihydrate as a model drug. In this study, polyacrylic acid-cysteine and chitosan-4-thiobutylamidine were evaluated and compared as anionic and cationic polymers. *In vitro* release studies, mucoadhesion studies, and evaluation of swelling behaviour was done. It was deduced that drug loading polyacrylic acid particles were significantly higher than chitosan particles. Also, the release of the drug studied from the thiolated particles was slower compared with unmodified particles. Thiolated particles, both anionic and cationic, prepared by air jet milling were shown to have improved mucoadhesive and drug-controlled release properties.

Kucukoflaz and *et al.* (50) performed a study where they synthesised polymeric microspheres in order to be used in drug delivery systems. The aim here was to determine the micromechanical properties of drug release applications by nano indentation. Compressive elastic moduli of individual microspheres determined by atomic force microscopy and force spectroscopy was reported. It was shown that vinyl acetate was effective with the swellability of the material used with the formulation. As the elastic modulus got reduced, the uniformity was increased. Also, it was believed that the copolymer that had increased vinyl acetate content could carry drugs with high solubility in aqueous phase. The method used in this study was believed to be a safe, reliable and basic method when determining whether microspheres affect individual micromachining properties.

CONCLUSION

Oral dosage delivery forms face many challenges in the pharmaceutical industry. Especially when the drug in question is absorbed in the upper part of the gastrointestinal system. Due to this, the concept of GRDDS was suggested. This approach allows prolongation of the time the drug stays within the gastric environment and increases uptake and bioavailability of drug. Currently, many studies performed on GRDDS utilises systems such as expandable, floating and mucoadhesive systems. Even though recent clinical studies are shown to be promising, a lack of convincing results of necessary behaviour limits the focus on this area. Floating dosage forms appears to be one of the best approaches to use, but further studies are required in order to perfect the formulation of the system. The choice of excipient is another major effect on the systems. Thus, innovative technological advances along with suitable polymers is the key to turning research into market products.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- N.S.B., B.M., Y.Ö.; Veri Toplama-N.S.B.; Veri Analizi/ Yorumlama- N.S.B., B.M., Y.Ö.; Yazı Taslağı-N.S.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- B.M., Y.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- A.M., İ.A.;

Author Contributions: Conception/Design of Study- N.S.B., B.M., Y.Ö.; Data Acquisition-N.S.B.; Data Analysis/Interpretation- N.S.B., B.M., Y.Ö.; Drafting Manuscript-N.S.B.; Critical Revision of Manuscript- B.M., Y.Ö.; Final Approval and Accountability- N.S.B., B.M., Y.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

- Homayun B, Lin X, Choi HJ. Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals. *Pharmaceutics* 2019;11(3):129.
- Tripathi J, Thapa P, Maharjan R, Jeong S H. Current state and future perspectives on gastroretentive drug delivery systems. *Pharmaceutics* 2019;11(4):193.
- O'Morain NR, Dore MP, O'Connor AJP, Gisbert JP, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter* 2018;23(Sup1):e12519.
- Klausner EA, Lavy E, Friedman M, Hoffman A. Expandable gastroretentive dosage forms. *J Control Release* 2003;90:143-62.
- Pawar VK, Kansal S, Garg G, Awasthi R, Singodia D, Kulkarni G T. Gastroretentive dosage forms: a review with special emphasis on floating drug delivery systems. *Drug Deliv* 2011;18(2):97-110.
- Garg R, Gupta GD. Progress in controlled gastroretentive delivery systems. *Trop J Pharm Res* 2008;7(3):1055-66.
- Gupta R, Tripathi P, Bhardwaj P, Mahor A. Recent advances in gastro retentive drug delivery systems and its application on treatment of *H.Pylori* infections. *J Anal Pharm Res* 2018;7(4):404-10.
- Patil H, Tiwari RV, Repka MA. Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: a mini-review. *J Drug Deliv Sci Technol* 2016;31:65-71.
- Bansal S, Beg S, Garg B, Asthana A, Asthana GS, Singh B. QbD-Oriented development and characterization of effervescent floating-bioadhesive tablets of cefuroxime axetil. *AAPS PharmSciTech* 2016;17:1086-99.
- Doodipala N, Palem CR, Reddy S, Rao YM. Pharmaceutical development and clinical pharmacokinetic evaluation of gastroretentive floating matrix tablets of levofloxacin. *Int J Pharm Sci Nanotech* 2011;4(3):1463-69.
- Davis SS. Formulation strategies for absorption windows. *Drug Discov Today* 2005;10(4):249-57.
- Sharma AR, Khan A. Gastroretentive drug delivery systems: an approach to enhance gastric retention for prolonged drug release. *Int J Pharm Sci Res* 2014;2:1095-106.
- Liu Z, Lu W, Qian L, Zhang X, Zeng P, Pan J. In vitro and in vivo studies on mucoadhesive microspheres of amoxicillin. *J Control Release* 2005;102:135-44.
- Pande SD, Vaidya KP, Gulhane KP. Floating drug delivery system (FDDS): a new way for oral drug delivery system. *Int J Pharm Sci Res* 2013;3(1):1-13.
- Patil K, Dua JS, Menra M, Prasad DN. A review: floating drug delivery system (FDDS) *World J Pharm Res*. 2015;4(3):9-23.
- Rouge N, Leroux JC, Cole ET, Doelker E, Buri P. Prevention of the sticking tendency of floating minitables filled into hard gelatin capsules. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 43:165-71.
- KCM, Roy P, Nandy B C. An overview of gastro retentive dosage forms (GRDFS). *J Drug Deliv Ther* 2017;5(2):01-16.
- Dey S, Saha P. Floating drug delivery system. *Int J Pharm Eng* 2013;1(1):1-5.
- El-Zahaby SA, Kassem AA, El-Kamel AH. Design and evaluation of gastroretentive levofloxacin floating mini-tablets-in-capsule system for eradication of *Helicobacter pylori*. *Saudi Pharm J* 2014; 22:570-9.
- Jaimini R, Gupta MK, Sharma V. A review on formulation and evaluation of gastroretentive floating tablet of Nifedipin. *J Drug Deliv Ther* 2019;9(4):651-6.
- Chowdary KPR, Chaitanya CKL. Recent research on floating drug delivery systems- a review. *J Glob Trends Pharm Sci* 2014;5(1):1361-73.
- Gong L, Yu M, Sun Y, Gao Y, An T, Zou M, Cheng G. Design and optimization of gastric floating sustained-release mini-tablets of alfuzosin hydrochloride based on a factorial design: in vitro/in vivo evaluation. *Drug Dev Ind Pharm* 2018;12(44):1990-99.

23. Awasthi R, Kulkarni GT. Development and characterization of amoxicillin loaded floating microballoons for the treatment of *Helicobacter pylori* induced gastric ulcer. *Asian J Pharm Sci* 2013;8:174-80.
24. Arvapally S, Harika NS, Mounika B, Spandana S. Formulation and in vitro evaluation of gastroretentive dosage forms of balofloxacin. *World J Pharm Pharm Sci* 2016;5(4):2163-77.
25. Shaik S, Maddela S, Nalluri BN. Development of Capecitabine floating tablet dosage forms for treating stomach cancer. *J Drug Deliv Ther* 2020;10(3-s):199-205.
26. Chai X, Chai H, Wang X, Yang J, Li J, Zhao Y, Cai W, Tao T, Xiang X. Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for intragastric floating delivery of domperidone *Sci Rep*. 2017;7:2829.
27. Dutta P, Sruti J, Patra N, Rao MEB. Floating microspheres: recent trends in the development of gastroretentive floating drug delivery system. *Int J Pharm Sci Nanotech* 2011;4(1):1296-306.
28. Dolas RT, Sharma S, Sharma M. Formulation and evaluation of gastroretentive floating tablets of lafutidine. *J Drug Deliv Ther* 2018;8(5):393-9.
29. Mehta R, Patel K. Formulation development and evaluation of gastroretentive floating films of lafutidine. *J Innov Pharm Biol Sci* 2019;7(2):16-56.
30. Gadad AP, Naik SS, Dandagi PM, Bolmal UB. Formulation and evaluation of gastroretentive floating microspheres of lafutidine. *Indian J Pharm Educ Res* 2016;50(2):76-81.
31. Qi X, Chen H, Rui Y, Yang F, Ma N, Zhenghong W. Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent. *Int J Pharm* 2015;489: 210-7.
32. Itequar S, Saifee M, Swaroop L, Zaheer Z, Meraj S, Khan F, Khan S, Yasar Q, Abdulla S. Formulation and evaluation of floating drug delivery system of ramipril. *J Innov Pharm Biol Sci* 2016;3(1):85-95.
33. Saini D, Asija R. Formulation development and evaluation of floating drug delivery of gelucire beads of ramipril. *Int J Pharm Erud* 2019;9(3):21-31.
34. Alexander S, Kumar M, Kumudhavalli MV, Umamaheswari D, Jaykar B. Formulation and evaluation of buoyant type of gastro retentive dosage forms of ranolazine tablets. *J Pharm Sci Res* 2017;9(2):145-9.
35. Prasanthi NL, Prasad AR, Durga K, Rao MD N. mulation and evaluation of gastroretentive floating tablets of venlafaxine HCl. *Indo Am J Pharm* 2016;6(7):6171-618.
36. Doodipala N, Palem CR, Reddy S, Rao YM. Pharmaceutical development and clinical pharmacokinetic evaluation of gastroretentive floating matrix tablets of Levofloxacin. *Int J Pharm Sci Nanotech* 2011;4(3):1463-69.
37. Jha P, Prajapati V, Solanki H, Jani G, Kotak U. Pharmaceutical aspects of various floating drug delivery system. *World J Pharm Pharm Sci* 2015;4(4):569-89.
38. Ozsoy Y, Ozcelik E. Pharmaceutical approach to the floating/gastroretentive systems in stomach. *J Lit Pharm Sci* 2018;7(2):146-59.
39. Javaid MU, Zaman M, Shahid S. A comprehensive discussion about gastro retentive drug delivery system. *Int J Pharm Pharm Res* 2016;8(1):35-52.
40. Gupta ME, Amulya C, Babu IS. A review on floating drug delivery systems. *World J Pharm Res* 2019;8(6):1294-302.
41. Bardonnnet PL, Faivre V, Pugh WJ, Piffaretti JC, Falson F. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J Control Release* 2006;111(1-2):1-18.
42. Gholap SB, Banarjee SK, Gaikwad DD, Jadhav SL, Thorat RM. Hollow microsphere: a review. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2010;1(1):74-9.
43. Gupta P, Gnanarajan, Kothiyal P. Floating drug delivery system: a review. *Int J Pharm Res Rev* 2015;4(8):37-44.
44. Pattan SR, Wani NP, Shelar MU, Nirmal SA, Chaudhari PD, Gude RS. Scope and Significance of floating drug delivery system. *Indian Drugs* 2012;49(10):5-12.

45. Ishak RAH. Buoyancy-generating agents for stomach-specific drug delivery: an overview with special emphasis on floating behavior. *J Pharm Pharm Sci* 2015;18(1):77-100.
46. Kaushik AY, Tiwari AK, Gaur A. Role of excipients and polymeric advancements in preparation of floating drug delivery systems. *Int J Pharm Investig* 2015;5(1):1-12.
47. Gopalakrishnan S, Chenthilnathan A. Floating drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci Technol* 2011;3(2):548-54.
48. Nabarawi MAE, Teaima MH, El-Monem RA A, Nabarawy NAE, Gaber DA. Formulation, release characteristics, and bioavailability study of gastroretentive floating matrix tablet and floating raft system of Mebeverine HCl. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1081-93.
49. Senyigit ZA, Vetter A, Guneri T, Bernkop-Schnurch A. Gastroretentive particles formulated with thiomers: development and in vitro evaluation. *J Drug Target* 2010;18(5):362-72.
50. Kucukoflaz M, Saracoglu Kaya B, Caglayan M O. Determination of mechanical properties of polymeric microspheres used in controlled drug delivery systems by nanoindentation. *Polym Plast Technol Mat* 2019;58(7):765-75.



Mitokondriyal DNA, Anaerkil Kalıtım ve İnsan

Mitochondrial DNA, Maternal Inheritance and Human

Can Veysel Şoroğlu¹ , Ezgi Gizem Berkay² , Burçak Vural³ 

¹ Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: C.V.Ş. 0000-0002-5370-4322;
E.G.B. 0000-0002-1967-705X;
B.V. 0000-0001-6392-7645

Sorumlu yazar / Corresponding author:

Can Veysel Şoroğlu,
Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye
E-posta: cveysels@gmail.com

Geliş tarihi/Submitted: 21.08.2020

Kabul tarihi/Accepted: 05.03.2021

Citation/Atf: Soroglu CV, Berkay EG, Vural B. Mitochondrial DNA, maternal inheritance and human. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 65-74.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-783621>

ÖZ

Mitokondriyal DNA (mtDNA) çalışmaları tıp, genetik, antropoloji ve arkeoloji birlikteliği ile şekillenmektedir. Çağlar boyunca değişen akrabalık ilişkileri, göç yollarının tespiti, çeşitli nedenlerle yer değiştiren topluluklar, evrimsel gelişmeler, tarihi bilinmezlerin aydınlatılması ve maternal kalıtmı mitokondriyal hastalıklar hakkında vazgeçilmez bir bilgi kaynağı olmuştur. Arkeolojik kazılardan elde edilen insan kalıntıları ile yapılan mtDNA – haplogrup çalışmaları, moleküler genetik tekniklerin ve yeni nesil dizileme teknolojilerinin gelişimi ile klasik antropolojik yaklaşımla elde edilmesi mümkün olmayan verilere ulaşmamızı sağlamaktadır. Bu derlemede antik ve modern insan materyallerinden elde edilen mtDNA çalışmaları incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: mtDNA, Haplogrup, Arkeogenetik

ABSTRACT

Mitochondrial DNA (mtDNA) studies have been formed within the network of medicine, genetics, anthropology, and archeology. It has been an indispensable source of knowledge in relation to population relationships, migration routes, evolutionary developmental steps, and enlightening historical unknowns over the ages as well as being essential in researching maternally inherited mitochondrial diseases. mtDNA - haplogroup studies provide us advanced data with molecular genetic techniques and the development of next-generation sequencing technologies, which cannot be obtained with the classical approach of anthropological studies. In this review, mtDNA studies obtained from ancient and modern human materials were reviewed.

Keywords: mtDNA, Haplogroup, Archaeogenetics



GİRİŞ

Mitokondriyal DNA çalışmaları, doğası itibari ile multidisiplinerdir. Tarihsel veriler ve objeler ışığında elde edilen bilgiler, arkeolojik buluntularla somutlaştırılır; antropolojik incelemeler kalıntılardan insanın yaşayışına dair bilgiler sunarken; radyolojik ve moleküler temelli incelemelerden elde edilen veriler insan gözüyle yapılan makroskobik incelemelerin sunamayacağı detayları verir. Mağaraların düşük sıcaklık ve neme sahip ortamında bulunan, bütünlüğünü koruyabilen eski biyolojik materyallerden elde edilen DNA örnekleri oldukça değerlidir. Antik DNA çalışmalarının artması ile antik ve modern insana ait verilerin karşılaştırılma imkanı doğmuştur. Bu buluntular taşıdıkları genetik bilginin yanında o bireyin içinde yaşadığı topluluğun sosyal ve kültürel açıdan başka hangi topluluklarla yakın ilişkide olduğu, yaşayışları, beslenme özellikleri ve çevrelerine uyumları hakkında farklı bilgileri de sunma potansiyeline sahiptir. Bu derlemede antik ve modern insan materyallerinden elde edilen mtDNA çalışmaları incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Mitokondriyal Genom

Mitokondri; oksidatif fosforilasyon, hücre içi sinyal mekanizması, metabolik denge, yaşlanma ve apoptoz gibi çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesinden sorumludur. Mitokondriyal genomda korunmuş ve daha az korunmuş bölgelerin varlığı ve nükleer DNA'dan (nDNA) daha yüksek oranda gözlenen mutasyonlar mtDNA'nın tek tipleşmesini engeller. Bu durum, mtDNA'yı hem aynı veya farklı popülasyonlardaki bireyler, hem de aralarında uzak ilişki bulunan

türler ile karşılaştırma çalışmaları için uygun bir parametre haline getirir. mtDNA dizi analizleri sonucu çeşitli haplotip ve haplogruplar tanımlanarak mitokondriyal aktivitenin evrimsel süreçteki gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (1).

Mitokondriyal genom ile yapılan filogenetik analizler, proto-mitokondri olarak da adlandırılan α -proteobakterinin tüm mitokondrielerin ortak atası olduğunu göstermiştir. Aralarındaki bu bağ, ökaryotik hücrelerin oluşumunu açıklayan teorilerden biri olan endosimbiyotik teori ile ifade edilmiştir (2). 1967 yılında Lynn Margulis tarafından ortaya atılan "endosimbiyotik teori"ye göre bugün mitokondri ve kloroplast gibi kendi özgün DNA'sı bulunan organeler, prokaryotik bir hücrenin endositoz ile ökaryotik bir hücreye alınması ve bu iki hücrenin ortak bir yaşam geliştirmesinden kökenlenir (3). Bu süreçte mitokondriyal genom bugünkü şeklini alırken bazı atasal ve özgün fonksiyonlarını yitirmiş; bunları farklı hücresel birimlere devretmiş ya da ökaryotik hücreye devşirilmiştir (4). 1.500'den fazla peptidi içeren mitokondriyal proteomda yalnızca 13 polipeptit mtDNA tarafından kodlanır. Hücrede rRNA sentezlenmesine rağmen mitokondri zarından geçemekte ve bu durum mitokondriye özgü rRNA üretimini zorunlu kılmaktadır. Farklı hücre tiplerinde mitokondri sayısı ve buna paralel olarak mtDNA oranı değişmekte, gerçekleşen fonksiyonların tek bir merkezden denetlenebilmesi ve düzenlenebilmesi zorlaşmaktadır. Bu nedenle organizmanın yapısı, hücre tipi ve enerji ihtiyacına göre mitokondrielerde farklı gen setleri bulunur (5).

mtDNA ve nDNA Arasındaki Farklılıklar

Mitokondriyal genetik kodlar ve nükleer kodlar arasında stop kodon sayıları gibi bazı farklar vardır.

Tablo 1. nDNA ve mtDNA arasındaki farklılıklar

nDNA	mtDNA
Çift iplikli ve lineer yapılı	Çift iplikli ve halkasal yapılı
Belirli sayıda kromozom içerir	Tek bir kromozom içerir
Nükleer matrikste, belirli bir bölgede bulunur	Mitokondriyal matrikste serbest halde bulunur
~3,3 milyar bç içerir	~16.569 bç
~20.000 gen içerir	~37 gen içerir
Çeşitli koruma mekanizmaları ile sıkıca korunur	Özelleşmiş bir koruma mekanizması yoktur
Genler genomun ~%1-1,5 kadarını kapsar	İntron içermez, genler yoğun yerleşimlidir
mtDNA'nın mutasyon hızı, nDNA'ya göre 25 kat daha yüksektir	

Tablo 1’de nDNA ve mtDNA arasındaki temel farklılıklar toplu olarak verilmiştir:

nDNA ile arasındaki en büyük fark, halkasal yapısı ve mtDNA genlerinin çoğunun (~% 93) intronsuz olmasıdır. 16.569 baz çifti (bç) uzunluğundaki mtDNA, 13 polipeptit ve 24 RNA bileşeninin (22 tRNA ve iki rRNA) üretiminden sorumlu 37 gen ve düzenleyici elementlerinin yanında kodlamayan kontrol bölgesi D-döngüsü (loop) içerir. D-loopun molekül içindeki uzunluğu ve konumu türler arasında büyük farklılıklar gösterir (6, 7).

DNA hasarlarına karşı koruyucu bir mekanizmanın eksikliğinde mtDNA’daki mutasyonlar sonucu oluşan değişimler geri dönüşümsüz hale gelir ve genomunda birikir. Genom boyutunun küçük olması, genler arası intronik bölgelerin yokluğu ile yoğun yerleşimli ve kısmen çakışan genler mtDNA’nın açık bir hedef haline gelmesinin önünü açar. Bu özelliğin bir sonucu olarak modern veya arkaik dönemler dahil olmak üzere insan popülasyonları içindeki ve/veya arasındaki demografik değişimler de göz önüne alındığında mtDNA $0,5 \times 10^{-9}$ bç⁻¹ yıl⁻¹ mutasyon oranına sahiptir (8). Genomdaki “Hotspot bölgeler” mutasyonlara yatkınlığı yüksek alanlardır; ‘Hyper-variable I’ (mutasyon oranı yaklaşık $3,6 \times 10^{-6}$) ve ‘Hyper-variable II’ (HVI ve HVII) denilen bu bölgeler mitokondriyal genomdaki en yüksek mutasyon oranına sahip yerlerdir. Bu etkiler bir arada değerlendirilince memeli mtDNA’sında nDNA’dan 25 kat daha sık mutasyon gerçekleştiği görülür (8).

İnsan genomundaki “seçilim baskısı (selective pressures)” ile ilişkili bölgeler, başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere, toplulukların karşılaştıkları çeşitli evrimsel ve çevresel baskıların etkilerine genomun diğer bölgelerine göre daha açıktır. Kodlayan bölgelerdeki çeşitliliği sağlayan adaptasyonların çoğunluğunun son 6.000 ila 13.000 yılda, **Neolitik Devrim** döneminde gerçekleştiği gösterilmiştir (9).

Darboğaz Etkisi

Bir oositin sahip olduğu mtDNA kopyalarında, yabancı ve mutant mitokondriyal genomların bir karışımı gözlenir. Erken embriyonik dönemdeki genetik darboğaz (kısıtlanma ve ardından gözlenen artış), toplam mitokondri sayısını etkili bir şekilde birkaç

yüze ve mtDNA miktarını birkaç bin kopyaya kadar düşürür. Bu basamakla birlikte darboğazdan sonra erken dönemdeki embriyonun hücrelerinde mutant ve yabancı tip mtDNA yüzdesi (yani heteroplazmi seviyesi), oositin veya annenin sahip olduğu somatik hücrelere göre oldukça farklı olabilmektedir (10). 2018 yılında yapılan bir çalışma ise bulgularıyla bu bilgiyi değiştirmeye adaydır. Bağımsız merkezler tarafından aralarında akrabalık olmayan ≥ 3 kuşaklı ailelerde, farklı metodlar kullanılarak yapılan testler ile babaya ait mtDNA’nın da bir sonraki kuşağa geçebileceği ilk defa ikna edici şekilde gösterilmiş ve otozomal dominant benzeri bir kalıtım modeli görüldüğü belirtilmiştir. Fakat bu oranın düşük olduğunun düşünülmesi nedeniyle mtDNA’nın annesel kalıtım ile aktarıldığı bilgisi geçerliliğini bugün için korumaktadır (11).

Fetal gelişim sürecinde bireyin çeşitli doku/organlarında farklı seviyelerde heteroplazminin gözlemlendiği durumlar da mevcuttur. Bu durum farklı yabancı tip/mutant oranına sahip mtDNA’ların bir sonraki kuşağa aktarılmasına ve farklı mtDNA’ya sahip çocukların doğmasına neden olur. Heteroplazmi, farklı yollarla meydana gelebilir (10):

- Anneden kalıtılan iki veya daha fazla farklı yapıda genetik materyale sahip yumurta ile,
- Anneden alınan mtDNA’nın birçok mutasyona uğramaya devam etmesi ile. Somatik hücrelerde mtDNA replikasyonu sırasında meydana gelen mutasyonlar sonucunda, mtDNA kopya sayısı ile orantılı şekilde yeni mutasyon oranının da yüksek olması kaçınılmazdır (bir diploid organizma milyarlarca hücre içerebilir ve her hücre nükleer genlerden ikişer kopya içerir, ancak yüzlerce veya binlerce mtDNA kopyasına sahiptir).
- Az miktardaki babasal mtDNA’nın aktarılması önemli bir heteroplazmi kaynağı olabilir. Sperm mitokondrileri döllenme sırasında yumurtadaki yıkımdan kaçabilir, böylece embriyo annesel ve babasal mtDNA molekülü için az miktarda da olsa heteroplazmik olacaktır.

Aynı mtDNA molekülünde farklı derecelerde korunmuş bölgelerin varlığı ve nükleer DNA’ya göre artmış mutasyon oranı, mtDNA’yı hem popülasyon-

larda bireyler arası, hem de farklı türler arası karşılaştırmalar için uygun bir araç yapmaktadır. Varyantların dağılımları ve görülme sıklıkları, kültürel özellikler ve coğrafi engeller gibi insan gruplarının etkileşimine dayalı çeşitli faktörlerin etkisiyle sınırlanmaktadır (9, 10). Bir popülasyon içerisinde de kıtlık, hastalık, savaş gibi nedenlerle küçülme, bir popülasyon darboğazı meydana gelebilir. Geriye kalan bireyler arasında genetik çeşitlilik de azalacağından ana grubun yanında alt gruplaşmalar ve alel frekanslarında değişiklikler meydana gelir. Alel frekansı, bir alelin popülasyondaki toplam alellere olan oranıdır. Bir varyantın toplum içerisinde görülme sıklığını etkileyerek alel frekansında değişime yol açan etmenler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Bir varyantın alel frekansında değişime yol açan etmenler

Doğal seçim
Mutasyonlar
Küçük popülasyon boyutu
Topluluk içerisinde gen akışı
Genetik sürüklenme
Rastgele olmayan çiftleşme ile popülasyon içinde aleller homojen dağılır
İnsan mtDNA HVI ve HVII bölgeleri çeşitliliği
Popülasyonlar arası birey göçleri ve üreme sonucu alel aktarımı
Doğal engeller → Çöller, okyanuslar, iç denizler, dağlar
Yapay engeller → Çin seddi, otoyollar, barajlar, kanallar

Haploid yapıdaki mtDNA'da, genetik çeşitliliğin anahtarlarından biri olan rekombinasyonun gerçekleşmemesi ve annesel kalıtımın görülmesi, meydana gelecek bir değişimin küçük topluluklarda daha kolay sabitlenmesini sağlar. Genetik değişimler ile bireyler arası farklılığın oranı artmış olur ve daha çok sayıda belirteç elde edilir. Bu aynı zamanda filogenetik ağaçların yeniden yapılandırılmasını ve analizlerini kolaylaştırır, mtDNA ve haplogruplar, tarihsel veriler ve arkeolojik buluntular ile birlikte incelendiğinde tarih boyunca gerçekleşen göçler hakkında bilgi alınabilir (12).

Haplogruplar

mtDNA çalışmaları için yaygın olarak kullanılan teknik, mtDNA'nın özgün bir bölümünün polimeraz

zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılmasına müteakip dizilenmesini içerir. Hedeflenen mtDNA havuzu, yaygın ve daha az rastlanan mtDNA varyantlarını bir arada içeriyorsa, geleneksel Sanger dizileme yöntemi nadir varyantların varlığını ortaya çıkaramaz; ancak nadir varyantlar için tasarlanmış özgün primerlerin kullanılması ile tespit edilebilir (10). Teknolojik gelişmeler ile birlikte her gün giderek artan şekilde kullanılan yeni nesil dizileme teknolojileri tüm genomun incelenmesini sağlayarak, akrabalık ilişkilerinin araştırılmasında sadece mtDNA'nın değil, tüm genomdaki farklı tekrar dizilerinin de kullanılmasını sağlamaktadır. Elde edilen dizi bilgilerinin incelenmesi sonucu çeşitli haplogruplar tanımlanmıştır.

Haplogrup Yunanca tekli, saf anlamına gelen "haplous" kelimesi kökenli olup; kuşaklar arasındaki genetik aktarımın takip edilebildiği, ortak atadan itibaren birlikte kalıtılma eğilimindeki aynı gen değişimlerinin görüldüğü kromozomal bölgeleri/gen serilerini tanımlar (13). Mutasyonların birikimi sonucunda genomda zamanla belirgin annesel ve babasal kalıtım çizgileri oluşur. Bu özellikteki mtDNA ve Y kromozomunun rekombinasyon yapmayan bölgeleri filogenetik analizler için uygun genetik belirteçlerdir.

Haplogrup incelemelerinin kullanım amaçları şunlardır (14):

- Farklı insan popülasyonlarının küresel göç yollarını izlemek
- Tarihin farklı dönemlerinde farklı kültürlere ev sahipliği yapmış bölgelerdeki nüfus devamlılığını belirlemek
- Toplumda sık rastlanan varyantların fonksiyonel etkilerini incelemek
- Etkisiz olduğu düşünülen varyantlardan yola çıkarak popülasyonların tahmini yaşını tespit edilebilir

Belirlenen en üst haplogruplar, mtDNA filogenetik ağacında ana dala karşılık gelir. Her ana haplogrup bulunma sıralarına göre Adan Z'ye doğru adlandırılır. Batı Avrasya popülasyonlarında H, HV, I, J, K, M, N, R, T, U ve Z daha sık gözlenirken; A, B, C, D, F haplogrupları Orta ve Doğu Asya popülasyonlarında ön plana çıkmaktadır. Haplogrup X, Kafkas haplogru-

bu olarak kabul edilmiştir ancak Amerikan yerlilerinde de sıkça bulunmaktadır. Tüm haplogrupların atası olan L, 6 alt gruba sahiptir; bu dallardan biri olan L3 Afrika dışındaki grupların orijini olarak kabul edilmektedir (14).

Son yıllardaki çalışmaların ardından *Homo sapiens*'in Afrika'dan çıkışı ~300 bin yıl önceye (byö) tarihlenmiştir ve ~60-80 byö diğer kıtaların *Homo sapiens* tarafından kolonileştirilmesinin başladığı düşünülmektedir (15). 2017 yılında Güney Afrika, KwaZulu-Natal'de bulunan yedi bireyle yapılan çalışmada modern insan topluluklarının evrimsel olarak ayrılmasının 350.000 ila 260.000 yıl önce olduğu tespit edilmiştir (16).

İlk modern insanlar ~43 byö Avrupa'ya taşınmış, M ve N mitokondriyal haplogruplarını beraberinde götürmüş, ardından kıtada hakim tür olan *Homo neanderthalensis*'in yerine geçmeyi başarmıştır (17, 18). Üst Paleolitik dönemde (~27-19 byö) erken Avrupalı avcı-toplayıcıların demografik yayılma ve genetik değişkenliğini önemli ölçüde etkilemiş sert bir iklim olayı olan Son Buzul Çağı gerçekleşmiştir (Last Glacial Maximum/LGM) (19). LGM öncesi Avrupa popülasyonları M, R ve U mtDNA haplogrupları ile karakterize edilmişse de; LGM genetik çeşitlilik için bir darboğaz oluşturmuştur ve bu nedenle U alt haplogrupları, erken LGM paleolitik dönem insanların da ve Avrupa avcı-toplayıcılarında gözlenen tek soydur (20, 21). Avrupa'daki mitokondriyal verilerin analizi, mtDNA soylarının çoğunun LGM'den sonra, muhtemelen sığınak oluşturan mağaralarda hayatta kalan küçük popülasyonlardan kaynaklandığını göstermektedir. H ve V gibi Batı ve Orta Avrupa'ya yayılan mtDNA soylarının çoğunun Franco-Cantabrian sığınağından geldiği düşüncesine rağmen, bu haplogrupların LGM sonrası dönem avcı toplayıcılarındaki yeri hakkında yeterli genetik veri yoktur (21). Benzer şekilde İtalya'dan yayılan U5b3 alt haplogrubunun da olası bir istisna olduğu düşünülmektedir (22).

Haplogrupların kesişim ve farklılıklarının kronolojik takibi ile bir tarihi dönemde yaşamış bir topluluğun haplogrup/ları belirli bir hata oranı ile tanımlanabilmektedir. Bu düşünce ile ortak haplogruplara

sahip çeşitli kültürleri ve toplulukları kapsayan haplogrup paketleri tanımlanmıştır (23). Örneğin Çanak-Çömlek Kültürü dönemi ("LBK, Linear Pottery Culture", MÖ 5500-4775) kalıntılarında tespit edilen N1a, T2, K, J, HV, V, W, X haplogrupları, mitokondriyal "Neolitik Paket" olarak ifade edilmiştir. Erken LBK Dönemi'nin neolitik çiftçilerinde N1a haplogrubunun izleri yüksek oranlarda görülmektedir (24). N1a haplogrubu, Macaristan ve Fransa topraklarında yaşamış diğer Neolitik bireylerde de tanımlanmıştır, ancak İber Yarımadası'nın Erken Neolitik gruplarında tespit edilmemiştir (25, 26, 27). Bu veriler ışığında Yakın Doğu'dan Avrupa'ya giden bağımsız bir Neolitik yol olabileceği söylenmiştir. Ayrıca bu durum Erken Neolitik insanlar ile bugünün Avrupalıları arasında genetik bir devamlılık olmadığını ortaya çıkarır ve bu da Neolitik Dönem sonrasındaki nüfus hareketlerini işaret eder (28).

Avrupa'ya giden göç rotalarından birinin üzerinde yer alan Bulgaristan'da Traklar ile ilişkilendirilen üç nekropolden çıkartılan 25 Bronz Çağı bireyine ait mitokondriyal genomlar ile yapılan analizlerde; maternal gen havuzunun Batı Avrasya haplogruplarına benzer olduğu saptanmıştır. Tarihte farklı dönemlerde de bir kesişim noktası olan bu bölgenin genetik mirasının günümüz Bulgaristan, Balkanlar ve Avrupa gen havuzuna evrildiği sürecin çıkarılacak yeni materyallerle aydınlatılabileceği düşünülmektedir (29).

Akdeniz diğer Avrupa denizlerine kıyasla sahip olduğu düşük besin içeriği, yüksek tuzluluğu ve coğrafi olarak izole kültürleri nedeniyle, toplulukların hayatta kalabilmesini aralarındaki etkileşimlerin devamlılığına bağlı kılmıştır. Fenikeliler ve Eski Yunan kolonileri döneminden itibaren gelişen denizcilik faaliyetleri kültürlerin ve nüfusların genetik havuzunun şekillenmesine katkı sağlamış; Akdeniz üzerinden gerçekleşen çok sayıda göç olayı üç kıta (Avrupa, Afrika ve Asya) arasında köprü olma rolü nedeniyle insan yayılımında her zaman önemli bir rol oynamıştır. Akdeniz'in kuzey ve güneyinde yaşamış gruplar karşılaştırılırken yapılan genetik mesafe ölçümleri ile bu coğrafi ayırım belirgin şekilde görülmekte, avcı-toplayıcı veya antik/modern gibi ayrımlar yapılabilmektedir (30).

Bu nedenlerle Anadolu, Akdeniz'e kıyısı bulunan önemli bir yaşam merkezi olup, göç yolu ve genetik bilgi kaynağıdır. Bugün Batman sınırları içerisinde yer alan, tarihte birçok nüfus değişikliği yaşanmış Çemialo Sırtı'ndan çıkarılan 16 Erken Demir Çağı bireyi ile Batı Avrasya'ya ait 14 antik ve 13 modern kentten 467 bireyin mtDNA veri setlerinin (HVRI-II) kıyaslanmasıyla;

- Çemialo Sırtı örneklerinin mtDNA haplotip bileşiminin bölgede yaşamış kendinden önceki ve sonraki popülasyonlara benzediği (H, HV, M, N, R ve U2 makro haplogrupları için),

- Bugün Batı Avrasya'da en sık rastlanan makrohaplogruplardan olan H haplogrubunun çalışma veri setinin %40'tan fazlasına denk geldiği (n=5) ve en yaygın haplogrup olduğu,

- Bölgeye 11. yy Selçuklu akınları sonrası Orta Asya'dan geldiği düşünülen M makrohaplogrubunun, Demir Çağı'na tarihlenen bireyde (n=1; M1a1) tespit edilmesinin bu iddia ile çeliştiği,

- Avrupa Paleolitik ve Mezolitik popülasyonlarını yansıtan U2 haplogrublu bireyde rastlandığı (n=1) görülmüştür.

Bu bulgular ile bölgenin yalnızca kültürel açıdan değil annesel soylar açısından da çeşitliliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak saptanan HV, H8, N1a-1a1a1, R2 ve R6 (Neolitik çiftçi popülasyonu) haplogrupları, bölgenin geçmişte Neolitik Kuzey Suriye ve Kuzeybatı Anadolu popülasyonları ile, modern popülasyonlardan ise Kıbrıs, Ürdün, Azerbaycan, Güneydoğu Anadolu ve Suriye ile benzer haplogrup örüntüsüne sahip olduğu gözlenmiştir (31).

Çatalhöyük'te birbirine bitişik planlı, içinde ölümlerin gömülü olduğu evlerin birinden (Bina 96) elde edilen 10 bireyden, özellikle kadınlar ve çocukların farklı mitokondriyal haplotiplere sahip olması, tipik bir Çatalhöyük evinin biyolojik akrabalarla 3-4 nesil boyunca kullanıldığı bilgisi ile birleştiğinde bu çeşitliliğin patrilokalite ile açıklanabileceği düşünülmüştür (32).

Güneybatı Anadolu'da yer alan, Geç Neolitik dönemden Roma dönemine kadar buluntulara rastlanılan **Çine-Tepecik** kazı alanında erken Tunç Çağı'na tarihlenmiş üç bireye ait mtDNA analizlerinde J1d,

H2a2a1 ve R haplogrupları saptanarak heterojen bir annesel soyun olduğu gözlenmiştir. Neolitik dönem Anadolu gen havuzu ile de karşılaştırıldığında Kalkolitik dönem ve Tunç Çağı'ndan itibaren değişimlerin başladığı görülmüştür (33).

Edremit Körfezi'nde kerestecilik ve gemi yapımı ile ünlenmiş **Antandros** antik kenti, Eski Yunan ve Roma dönemlerinde parlak zamanlarını yaşamış günümüzde de hala yerleşimin görüldüğü bir merkezdir. Buradaki kazılardan çıkarılmış 6 bireye ait mtDNA çalışmaları sonucunda 2 bireyde H2a2a, 1 bireyde H2a2a1, 1 bireyde H1n (T146C) ve 1 bireyde U5a haplogrupları saptanmıştır. Bu bulgular, ticaret yapılan büyük şehirlerdeki karışık popülasyon ile uyumlu olmakla birlikte; U5a haplogrubunun görülmesi, daha eski dönemlerde de yerleşime tabi olduğunu düşündürmüştür (34).

Sagalassos antik kenti kazılarında elde edilen, Roma ve Orta Bizans dönemlerine tarihlenen 24 bireye ait mtDNA ve yakınındaki Ağlasun yerleşiminden modern mtDNA örnekleri ile yapılan FST genetik mesafe, PCA, paylaşılan haplotipler düzeyi çoklu analizlerin sonuçları karşılaştırıldığında; bölgedeki mtDNA haplogrup frekanslarının Doğu Avrasya kökenli makrohaplogrup M hariç homojen kaldığı ve anlamlı bir farka sahip olmadığı gözlenmiştir. Roma dönemi Sagalassos'unun maternal genetik bileşimi, Orta Bizans örneğinde gözlemlendiği gibi tipik bir Batı Avrasya havuzudur. Tarihi bilgiler ışığında M haplogrubu, günümüzden MS 11. yüzyıldaki Anadolu'nun Selçuklularca fethine kadar geniş bir tarihi aralıkta tanımlanabilir. Bu veriler bize küçük bir Anadolu antik yerleşim bölgesi olan Sagalassos ve çevresinde yaşayan insanları etkileyen demografik değişiklikleri daha iyi açıklamak için tarihi bulgu ve belgelerin yanında biyolojik materyallerin de ayrı bir öneme sahip olduğunu göstermektedir (35).

Bir topluluğun genetik devamlılığını incelerken, tarihi kayıtlarda yerini almış çeşitli ölçeklerdeki afetler ve güçlükler karşısında hayatta kalma modelleri de oluşturulabilmektedir. Kökenleri üzerine soruların hala kafa kurcaladığı ve sıklıkla Anadolu kökenli oldukları söylenen topluluklardan **Etrüskler**'e ait iki nekropolde bulunan 14 birey, Orta Çağ'a tarihlenen

Etrüsk bireyleri ve 4.910 günümüz Akdeniz havzası bireyelerine ait mtDNA HVR bölgeleri incelenmiş; diğer Etrüsk genetik devamlılık çalışmalarından daha büyük bir örneklem oluşturulmuştur. Uygulanan farklı göç analizleri modern Toskanalar ve Herodot'un Etrüsklerin anavatanı olarak kabul ettiği Batı Anadolu sakinleri arasında bir soy bağlantısı olabileceğini gösterse de; bin yıl boyunca gerçekçi olmayan karşılıklı bir tam izolasyon varsayımı altında bile, Toskana ve Anadolu gen havuzlarının muhtemel ayrılmasının Etrüsk kültürünün başlamasından çok önce, en azından Neolitik zamanlarda gerçekleşmiş olacağı; dolayısıyla topluluklar arası izolasyonun olmadığı, göç durumunda ise toplulukların daha geç bir tarihte birbirlerinden ayrılmış olabileceği düşünülmüştür. Bazı izole örneklerde Etrüsklerin genetik mirası sürse de günümüz Toskanalıların maternal soy olarak Etrüsklerden gelmediği tespit edilmiştir. Orta Çağ'a tarihlenen bazı örnekler için bir genetik ilişki söz konusuysen 5. yy içerisinde göç nedenli değişimlerin olduğu görülmüştür (36).

Tarihi Gizemleri Çözmek

Popülasyon çalışmalarının dışında mtDNA ve maternal soy takibi çalışmaları sadece bilimsel araştırmalarda değil tarihi kişilikleri daha iyi tanımak ve tarihsel olayları çözümlmek amacıyla da kullanılmaktadır. Örneğin; Fransız İhtilali sırasında tahtta olan XVI. Louis ve Marie-Antoinette'in oğlu XVII. Louis, tarihi kayıtlara göre 8 Haziran 1795'te tüberkülozdan ölmüştür. Yapılan otopsisinde çıkartılan kalbi Paris'te Basilique Saint-Denis'teki bir mezarda tutulmuştur. Ölümü sonrası öne sürülen iddialardan/teorilerden biri, kendisinin Fransadan kaçtığı ve yerine bir başkasının öldüğü yönündedir. Daha sonra XVI. Louis'in oğlu olduğu iddiası ile ortaya çıkan kişilerden biri de 1845 yılında Hollanda'da ölen Carl Wilhelm Naundorff'tur. XVII. Louis'e ait kalpten, XVII. Louis'in anne soyundan yaşayan iki akrabasından (Romanya Kraliçesi Anne ve kardeşi Andre de Bourbon-Parme), Naundorff'un kemik örneklerinden, yine XVII. Louis'in iki teyzesi (Johanna-Gabriela ve Maria-Josepha) ve annesi Marie-Antoinette'e ait saç örneklerinden elde edilen DNA bilgileri ile mtDNA D-loop analizi gerçekleştirilmiştir. Kalpten elde

edilen ve XVII. Louis'in anne soylu akrabasına ait mtDNA D-loop dizisi aynı bulunmuştur. Bu mtDNA çalışmaları, bizlere kalbin XVII. Louis'e ait olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (37). Sadece bu sonuçlara dayanarak, XVI. Louis ve Marie-Antoinette'in oğluna ait olduğunu kanıtlamak elbette imkansızdır. Güvenilir tarihsel bilgiler ile bireylere ait nDNA belirteçlerinin de karşılaştırılması bu bilgi boşluğunu doldurabilir.

1991 yılında Ekaterinburg'da (Rusya) elde edilen insan kalıntılarının son Rus Çarı II. Nikolay'a ve ailesine ait olabileceği şüpheleri sonrasında, çıkartılan iskeletlerin kimliklerinin tespiti amacıyla; Çariçe Alexandra'nın anne tarafından büyük yeğeni olan Edinburgh Dükü Prens Philip ile yapılan karşılaştırma sonucu çocukların ve anneleri olduğu düşünülen bireyin mtDNA dizileri aynı çıkmıştır. Çar II. Nikolay olduğu düşünülen kişiden elde edilen mtDNA dizisi, Çar'ın anneannesinin soyundan kesintisiz şekilde gelen iki akrabası ile karşılaştırıldığında ise bu iki akrabada, 16.169 pozisyonundaki tek bir nükleotit hariç aynı dizi bulunmuştur. Bu bulgularla birlikte de neredeyse bir yüzyıldır süregelen Prenses Anastasia'nın katliamdan kaçarak hayatta kaldığı iddiası da tamamen yalanlanmıştır (38). Çalışmanın yapıldığı tarihte uygulanan tekniklerin eksikliklerini vurgulayan çeşitli itirazlar bulunmakta, bu durumun çözümünün de modern teknikler ile genişletilmiş akraba çalışmalarında olduğu söylenmektedir (39-41).

SONUÇ

Antik DNA ile yapılan arkeogenetik ve antropogenetik çalışmalar içerisinde mtDNA haplogrup analizleri büyük bir orana sahiptir. Bunun yanında uniparental kalıtılan mtDNA ile yapılan çalışmalar nDNA ile yapılanlara göre daha kısıtlı bilgi vermektedir. Örneğin bir bireye ait mtDNA'da yeni bir mutasyonun oluşmadığını düşünürsek, birey ve kardeşleri hatta annesel soydaki akrabaları da aynı sonucu verecektir. nDNA'dan elde edilen veriler ise monozigotik ikizler arasındaki genomik farklılıkları dahi gösterebilmektedir. Bugün izolasyon zorluklarına rağmen teknolojik gelişmeler ışığında antik DNA ile yapılan tüm genom dizileme çalışmaları literatürde yerini bul-

muştur. mtDNA verilerinin nükleer genom verileri ile birleştirilmesi bu alandaki çalışmalarını güçlendirmektedir.

Tarihi ve arkeolojik açıdan gerçek bir hazine olan ve her ilde farklı medeniyetlere ait kalıntıların bulunduğu ülkemizde antik DNA çalışmalarının son yıllardaki artışı önemli bir gelişmedir. İnsanlık tarihini ana göç yollarından biri olan ve köprü niteliği taşıyan Avrasya, tüm gizemlerini oturduğumuz, yürüdüğümüz, yaşadığımız bu toprakların altında saklamaktadır. Yapılacak genetik çalışmalarla elde edilecek antik ve modern insana ait tüm genomik veriler bizlere farklı toplumların nasıl iç içe olduğunu daha açık bir şekilde ortaya koyacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Veri Toplama- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Veri Analizi/Yorumlama- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Yazı Taslağı- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Son Onay ve Sorumluluk- C.V.Ş., E.G.B., B.V.

Author Contributions: Conception/Design of Study- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Data Acquisition- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Data Analysis/Interpretation- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Drafting Manuscript- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Critical Revision of Manuscript- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Final Approval and Accountability- C.V.Ş., E.G.B., B.V.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Andersson SG, Karlberg O, Canbäck B, Kurland CG. On the origin of mitochondria: a genomics perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358(1429):165-79.
2. Gabaldón T, Huynen MA. From endosymbiont to host-controlled organelle: the hijacking of mitochondrial protein synthesis and metabolism. *PLoS Comput Biol* 2007;3(11):e219.
3. Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J Theoret. Biol* 1967;14: 225-74.
4. Cohen T, Levin L, Mishmar D. Ancient Out-of-Africa Mitochondrial DNA Variants Associate with Distinct Mitochondrial Gene Expression Patterns. *PLoS Genet* 2016;12:e1006407.
5. Calvo SE, Clauser KR, Mootha VK. MitoCarta2.0: an updated inventory of mammalian mitochondrial proteins. *Nucleic Acids Res* 2016;44(D1):D 1251-7.
6. McCormick EM, Muraresku CC, Falk MJ. Mitochondrial Genomics: A complex field now coming of age. *Curr Genet Med Rep* 2018;6(2):52-61.
7. St John JC, Lloyd REI, Bowles EJ, Thomas EC, El Shourbagy S. The consequences of nuclear transfer for mammalian foetal development and offspring survival. A mitochondrial DNA perspective. *Reproduction* 2004;127(6):631-41.
8. Scally A. The mutation rate in human evolution and demographic inference. *Curr Opin Genet Dev* 2016;41:36-43.
9. Deschamps M, Laval G, Fagny M, Itan Y, Abel L, Casanova JL, Patin E, Quintana-Murci L. Genomic Signatures of Selective Pressures and Introgression from Archaic Hominins at Human Innate Immunity Genes. *Am J Hum Genet* 2016;7;98(1):5-21.
10. Al-Khatib I, Shutt TE. Advances Towards Therapeutic Approaches for mtDNA Disease. In: Urbani A, Babu M, editors. *Mitochondria in Health and in Sickness*. Springer Singapore; 2019. p.217-224.
11. Luo S, Valencia CA, Zhang J, Lee N-C, Slone J, Gui B, et al. Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:13039-44.
12. Behar DM, van Oven M, Rosset S, Metspalu M, Loogväli EL, Silva NM, Kivisild T, Torroni A, Villems R. A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *Am J Hum Genet* 2012;6;90(4):675-84.

13. Haplogroup 2020. <https://isogg.org/wiki/Haplogroup>. Erişim tarihi:16.12.2020.
14. Forster P. Ice Ages and the mitochondrial DNA chronology of human dispersals: a review. *Phil Trans R Soc Lond B* 2004;359(1442):255-64.
15. Hublin JJ, Ben-Ncer A, Bailey SE, Freidline SE, Neubauer S, Skinner MM et al. New fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the pan-African origin of *Homo sapiens*. *Nature* 2017;7:546(7657):289-92.
16. Schlebusch CM, Malmström H, Günther T, Sjödin P, Coutinho A, Edlund H et al. Southern African ancient genomes estimate modern human divergence to 350,000 to 260,000 years ago. *Science* 2017;3:358(6363):652-5.
17. Benazzi S, Douka K, Fornai C, Bauer CC, Kullmer O, Svoboda J et al. Early dispersal of modern humans in Europe and implications for Neanderthal behaviour. *Nature* 2011;479(7374):525-8.
18. Hublin JJ. Palaeoanthropology: African origins. *Nature* 2011;476:395-5.
19. Tallavaara M, Luoto M, Korhonen N, Järvinen H, Seppä H. Human population dynamics in Europe over the Last Glacial Maximum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(27):8232-7.
20. Posth C, Renaud G, Mittnik A, Drucker DG, Rougier H, Cupillard C et al. Pleistocene Mitochondrial Genomes Suggest a Single Major Dispersal of Non-Africans and a Late Glacial Population Turnover in Europe. *Curr Biol* 2016;21;26(6):827-33.
21. De Angelis F, Scorrano G, Martínez-Labarga C, Scano G, Macchiardi F, Rickards O. Mitochondrial variability in the Mediterranean area: a complex stage for human migrations. *Ann Hum Biol* 2018;45(1):5-19.
22. Pala M, Achilli A, Olivieri A, Hooshiar Kashani B, Perego UA, Sanna D et al. Mitochondrial haplogroup U5b3: a distant echo of the epipaleolithic in Italy and the legacy of the early Sardinians. *Am J Hum Genet* 2009;84(6):814-21.
23. Pipek OA, Medgyes-Horváth A, Dobos L, Stéger J, Szalai-Gindl J, Visontai D et al. Worldwide human mitochondrial haplogroup distribution from urban sewage. *Scientific Reports* 2019;9:11624.
24. Haak W, Balanovsky O, Sanchez JJ, Koshel S, Zaporozhchenko V, Adler CJ, et al. Members of the Genographic Consortium. Ancient DNA from European early neolithic farmers reveals their near eastern affinities. *PLoS Biol* 2010;9;8(11):e1000536.
25. Haak W, Forster P, Bramanti B, Matsumura S, Brandt G, Tänzer M et al. Ancient DNA from the first European farmers in 7500-year-old Neolithic sites. *Science* 2005;310(5750):1016-8.
26. Deguilloux MF, Pemonge MH, Dubut V, Hughes S, Hänni C, Chollet L, et al. Human ancient and extant mtDNA from the Gambier Islands (French polynesia): evidence for an early Melanesian maternal contribution and new perspectives into the settlement of easternmost Polynesia. *Am J Phys Anthropol* 2011;144(2):248-57.
27. Hervella M, Izagirre N, Alonso S, Fregel R, Alonso A, Cabrera VM, et al. Ancient DNA from hunter-gatherer and farmer groups from Northern Spain supports a random dispersion model for the Neolithic expansion into Europe. *PLoS One* 2012;7(4):e34417.
28. Brandt G, Haak W, Adler CJ, Roth C, Szécsényi-Nagy A, Karimnia S, et al; Genographic Consortium. Ancient DNA reveals key stages in the formation of central European mitochondrial genetic diversity. *Science* 2013;342(6155):257-61.
29. Modi A, Nesheva D, Sarno S, Vai S, Karachanak-Yankova S, Luiselli D et al. Ancient human mitochondrial genomes from Bronze Age Bulgaria: new insights into the genetic history of Thracians. *Sci Rep* 2019;9:5412.
30. R Development Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing. <http://www.R-project.org>. 2010. Vienna, Austria: Foundation for Statistical Computing.
31. Yaka R, Birand A, Yılmaz Y, Caner C, Acan SC, Gündüzalp S et al. Archaeogenetics of Late Iron Age Çemialo Sırtı, Batman: Investigating maternal genetic continuity in north Mesopotamia since the Neolithic. *Am J Phys Anthropol* 2018;166(1):196-207.
32. Chyleński M, Ehler E, Somel M, Yaka R, Krzewińska M, Dabert M et al. Ancient Mitochondrial Genomes Reveal the Absence of Maternal Kinship in the Burials of Çatalhöyük People and Their Genetic Affinities. *Genes (Basel)* 2019;11;10(3):207.

33. Yorulmaz S. Çine-Tepecik insan iskelet kalıntılarının arkeogenomik analizi. Hacettepe Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. 2019. Yöktez No: 577649.
34. Balcı B. Balıkesir/Antandros antik kenti kazısında bulunan insan iskeletlerinin moleküler analizleri. İstanbul Üniversitesi. Yüksek Lisans tezi. 2019. Yöktez No: 562031.
35. Ottoni C, Rasteiro R, Willet R, Claeys J, Talloen P, Van de Vijver K et al. Comparing maternal genetic variation across two millennia reveals the demographic history of an ancient human population in southwest Turkey. *R Soc Open Sci* 2016;3(2):150250.
36. Ghirotto S, Tassi F, Fumagalli E, Colonna V, Sandionigi A, Lari M et al. Origins and Evolution of the Etruscans' mtDNA. *PLoS ONE* 2013;8:e55519.
37. Jehaes E, Pfeiffer H, Toprak K, Decorte R, Brinkmann B, Cassiman JJ. Mitochondrial DNA analysis of the putative heart of Louis XVII, son of Louis XVI and Marie-Antoinette. *Eur J Hum Genet* 2001;9(3):185-90.
38. Stone R. DNA forensics. Buried, recovered, lost again? The Romanovs may never rest. *Science* 2004;303(5659):753.
39. Hofreiter M, Loreille O, Ferriola D, Parsons TJ. Ongoing Controversy over Romanov Remains. *Science* 2004;306(5695):407-10.
40. Coble MD, Loreille OM, Wadhams MJ, Edson SM, Maynard K et al. Mystery Solved: The Identification of the Two Missing Romanov Children Using DNA Analysis. *PLoS ONE* 2009;4(3):e4838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004838>.
41. Knight A, Zhivotovsky LA, Kass DH, Litwin DE, Green LD, White PS et al. Molecular, forensic and haplotypic inconsistencies regarding the identity of the Ekaterinburg remains. *Annals of Human Biology* 2004;31(2):129-38.

Çocuklarda Miyelodisplastik Sendrom

Myelodysplastic Syndrome in Children

Gül Nihal Özdemir¹ 

¹ İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: G.N.Ö. 0000-0002-3204-4353

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Gül Nihal Özdemir,
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: nihal.ozdemir@livhospital.com.tr

Geliş tarihi / Submitted: 10.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 20.01.2021

Atıf/Citation: Ozdemir GN. Myelodysplastic syndrome in children. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 75-80.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-700825>

ÖZET

Miyelodisplastik sendrom (MDS); sitopeni, displazi ve inefektif eritropoyez ile karakterize klonal bir kök hücre bozukluğudur. Çocuklarda MDS erişkinlere göre oldukça nadir görülür. Miyelodisplastik sendromda en sık sitopeni ile ilişkili şikayetler görülür. Kanama, enfeksiyon ve solukluk sık bulgulardır. Tanı klinik bulgular, morfoloji, immünofenotip ve sitogenetik tetkiklerle konulur. Açıklanamayan uzun süren sitopeni, en az bir seride displazi, klonal sitogenetik anomali ve artmış blast sayısı tanı kriterleridir ve en az ikisinin olması tanıda yol göstericidir. Çocukluk çağı ve erişkin MDS arasında hem sınıflama, hem alta yatan hastalıklar hem de tedavi yaklaşımları açısından önemli farklılıklar vardır. Bu yazıda erişkin dönemde ortaya çıkan MDS ile karşılaştırılarak çocukluk çağında MDS anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Miyelodisplastik sendrom, Çocuk, Displazi, Sitopeni

ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome (MDS); is a clonal stem cell disorder characterized by cytopenia, dysplasia and ineffective erythropoiesis. MDS is very rare in children compared to adults. In myelodysplastic syndrome, complaints related to cytopenia such as bleeding, infection, and pallor are the most common. Diagnosis is made through clinical findings, morphology, immunophenotype and cytogenetic methods. Unexplained prolonged cytopenia, dysplasia in at least one series, clonal cytogenetic anomaly and increased blasts are diagnostic criteria, and the presence of at least two guides diagnosis. There are important differences between childhood and adult MDS in terms of classification, underlying diseases and treatment approaches. In this article, MDS in childhood is described by comparing it with adult MDS.

Keywords: Myelodysplastic syndrome, Child, Dysplasia, Cytopenia

GİRİŞ

Miyelodisplastik sendrom (MDS); sitopeni, displazi ve inefektif eritropoyez ile karakterize klonal bir kök hücre bozukluğudur. Hastalarda akut miyeloid lösemi (AML) riski artmıştır. Çocuklarda MDS erişkinlere göre oldukça nadir görülür. Çocukluk çağı ve erişkin MDS arasında hem sınıflama, hem altta yatan hastalıklar, hem de tedavi yaklaşımları açısından önemli farklılıklar vardır (1). Bu yazıda erişkin dönemde ortaya çıkan MDS ile karşılaştırılarak çocukluk çağında MDS anlatılmıştır.

Sınıflama

Miyelodisplastik sendrom hastalarında en büyük sorun artmış AML riskidir. Hastalığın alt gruplarında AML'ye dönüşüm riski ve prognoz açısından farklılıklarını belirlemek için çeşitli sınıflamalar kullanılmıştır. İlk oluşturulan FAB (Fransız-Amerikan-Britanya) sınıflaması morfolojik bir sınıflamadır (Tablo 1). Hastalar beş alt gruba ayrılmıştır; refrakter anemi (RA), halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS), artmış blast sayılı refrakter anemi (RAEB), transformasyon gösteren artmış blast sayılı refrakter anemi (RAEB-T) ve kronik miyelomonositik lösemi (KMML).

Tablo 1. Miyelodisplastik sendrom FAB sınıflaması

MDS alt grubu	Periferik blast	Kemik iliği blast	AML dönüşüm	Ortanca sürvi (ay)
RA	≤1	<5	10-20	30-65
RARS	≤1	<5	10-35	34-83
RAEB	<5	5-20	>50	8-18
RAEB-T	≥5	21-29	60-100	4-11
KMML	<5	≤20	>40	15-32

MDS: Miyelodisplastik sendrom, AML: Akut miyeloid lösemi; RA: refrakter anemi.

RARS: halka sideroblastlı refrakter anemi; RAEB: artmış blast sayılı refrakter anemi.

RAEB-T: transformasyon gösteren artmış blast sayılı refrakter anemi; KMML: kronik miyelomonositik lösemi (1)

Refrakter anemi ve RARS olan hastaların AML'ye dönüşümü daha az ve prognozları daha iyidir. RAEB ve RAEB-T olan hastalarda ise prognoz daha kötü bulunmuştur. Ancak FAB sınıflaması sadece morfo-

lojik bir sınıflamadır. MDS hastalarının yaklaşık yarısında sitogenetik anomalilerin eşlik ettiği görülmüştür. Erişkinlerde en sık eşlik eden anomaliler; del 5q, trizomi 8 ve monozomi 7'dir. FAB sınıflaması içerisinde sitogenetik bozukluklar eklenerek daha iyi bir sınıflama yapılmaya çalışılmıştır. Uluslararası prognostik skor sistemi (IPSS-international prognostic scoring system); kemik iliğindeki blast yüzdesi, karyotip ve sitopeni değişkenlerini içeren bir sistemdir (2). Hastalar düşük, orta 1-2 ve yüksek olarak dört grupta sınıflandırılır. Erişkinlerde IPPS'nin MDS prognozunu belirlemede etkili olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir. IPPS Sınıflaması 2012 yılında revize edilmiş ve üç yerine beş sitogenetik grup eklenerek yine sitopeni, sitogenetik ve blast yüzdesine göre yeni bir sınıflama belirlenmiştir (IPPS-R) (3). Sitopeni derinliğine göre gruplar oluşturulmuş ve blast yüzdelerinde değişiklik yapılmıştır. Laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, transfüzyon sıklığı, yaş ve performans sürvi üzerine etkili olduğu ancak AML'nin dönüşüm açısından fark yaratmadığı gösterilmiştir.

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ), MDS için oluşturduğu ayrı bir sınıflama 2001 yılında hastaları yedi alt gruba ayırmıştır (4,5). En önemli farkı erişkinlerde en sık görülen 5q delesyonunun farklı bir grup olarak sınıflanmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması AML'yi MDS'den ayırt etmede blast sayısını %30'dan %20'e indirmiştir. İtalyan bir grup 2007 yılında DSÖ sınıflamasına dayanarak prognostik bir sistem geliştirmiştir. Bu sistemin hem sürvi hem de lösemiye dönüşüm açısından önemli olduğunu göstermişlerdir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması 2016 yılında revize edilmiştir (6).

Çocukluk çağında MDS ve erişkinlikte MDS arasında birçok fark vardır. Çocuklarda RARS ve del 5q ile ilişkili MDS çok nadir görülür. Çocukluk çağında MDS; Fanconi anemisi ya da diskerozis konjenita gibi kalıtsal kemik iliği yetersizliklerinden (KİY) kaynaklanabilir. Yine önemli bir fark, tedavide çocuklarda amacın tam kür iken erişkinlerde palyatif olmasıdır. Bu farklılıklar göz önüne alınarak 2003 yılında çocukluk çağı MDS ve miyeloproliferatif hastalıkları (MPH) için pediatrik bir yaklaşım ve

sınıflama önerilmiştir (7). Çocuklarda MDS/MPH üç ana gruba ayrılmıştır; JMML (Juvenil miyelomonositik lösemi), Down sendromu ile ilişkili miyeloproliferasyon ve MDS. MDS üç alt gruba ayrılmıştır; refrakter sitopeni (RC), RAEB ve RAEB-T (Tablo 2). $t(8;21)$; inv 16 veya $t(16;16)$ ve $t(15;17)$ gibi AML özgün sitogenetik anomalileri olan hastalar blast sayısından bağımsız AML olarak tanımlanır.

Tablo 2. Çocuklarda Miyelodisplastik Sendrom Sınıflaması

MDS alt grupları	Periferik blast	Kemik iliğinde blast
RC	<%2	<%5
RAEB	%2-19	%5-19
RAEB-T	%20-29	%20-29

MDS: Miyelodisplastik sendrom, RC: refrakter sitopeni.

RAEB: artmış blast sayılı refrakter anemi.

RAEB-T: transformasyon gösteren artmış blast sayılı refrakter anemi (7)

Tamamen sağlıklı bir çocukta ortaya çıkan MDS; birincil MDS olarak tanımlanır. Altta yatan MDS'e yatkinlik oluşturan durum/hastalık olan hastalar (ör. kemo/radyoterapi, kalıtsal kemik iliği sendromu veya ailesel MDS gibi) ikincil MDS olarak tanımlanır. Daha önce Down sendromu ile ilişkili MDS olarak tanımlanan grup artık diğer çocukluk çağı MDS'den farklı olarak blast sayısından bağımsız "Down sendromunun miyeloid lösemisi" olarak tanımlanmaktadır.

KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Miyelodisplastik sendromda en sık sitopeni ile ilişkili şikayetler görülür. Kanama, enfeksiyon ve solukluk sık bulgulardır ancak refrakter sitopenisi olan bazı hastalar şikayetsiz olabilir ve tesadüfen veya başka bir nedenle yapılan kan sayımı ile tanı alabilirler. Miyelodisplastik sendromda görülen sitopeni; aplastik anemiye kıyasla daha hafiftir ve lökositöz ve organomegali görülmez. Tanı; klinik bulgular, morfoloji, immünofenotip ve sitogenetik tetiklerle konulur. Açıklanamayan uzun süren sitopeni, en az bir seride

displazi, klonal sitogenetik anomali ve artmış blast sayısı tanı kriterleridir ve en az ikisinin olması tanıda yol göstericidir.

Çocukluk çağında MDS'de kemik iliği hipo-, normo- veya hiperselüler olabilir. Çocukluk çağı refrakter sitopenisinde hastaların çoğunluğunda hiposelüler ilik olduğu gösterilmiştir. Kemik iliği tutulumu aralıklı olduğu için aspirasyon ile elde edilecek bilgi sınırlıdır ve mutlaka kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Selüleriteyi göstermek açısından en az iki biyopsi yapılması önerilir. Hem periferik yayma hem de kemik iliğinde displazi tespit edilebilir. Displazi bulguları eritroyid hücrelerde megaloblastik değişiklikler, granülositlerde yalancı-Pelger-Huet anomalisi ve mikromegakaryositlerdir. Displazi MDS'nin patognomik özelliği olsa da morfoloji tanımının sadece bir ayağını oluşturur. Çocuklarda klonal olmayan birçok hastalıkta da displazi görülebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Çocukluk çağında MDS ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar

- Vitamin B12 eksikliği, diğer vitamin eksiklikleri
- Enfeksiyonlar (Parvovirüs, Sitomegalovirüs)
- Metabolik hastalıklar
- Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları (ör. FA, DK)
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- Edinsel aplastik anemi
- Konjenital diseritopoyetik anemi
- Romatolojik hastalıklar
- İmmün yetersizlikler (ör. Wiskott Aldrich Sendromu)
- İlaçlar (ör. valproik asit)
- Hemofagositik lenfositosis

Sitogenetik

Çocukluk çağında MDS'de anormal karyotip sıklığı alt gruplara göre değişir. Düşük dereceli MDS'de hastaların 2/3'de karyotip normaldir. Karyotip bozukluklarının içerisinde en sık monozomi 7 ve trizomi 8 görülür (8). İlerleyici MDS hastalarının ise sadece 1/3'ünde karyotip normaldir. Monozomi 7 sıklığı ve hastaların %20-30'unda görülür. Monozomi 7 olan hastaların prognozu diğer hastalardan farklı değildir. Kompleks anomaliler ise erişkinlerde olduğu gibi kötü prognozla ilişkilidir (9). Del 5q çocuklarda çok nadir görülür. Monozomi 7 olan hastalarda yakın zamanda *GATA 2* ve *SAMD9/SAMD9L* mutasyonlarının eşlik edebileceği gösterilmiştir (10, 11).

GATA2 mutasyonu taşıyan hastaların yaşları daha büyük bulunmuş ve ilerleyici MDS'nin daha sık eşlik ettiği gösterilmiştir.

Ayırıcı tanı

Hiposelüler ilik, sitopeni ve displazi bulguları MDS dışında çocukluk çağında birçok hastalıkta görülebilir. Bunlar arasında edinsel aplastik anemi ve kalıtsal KİY önemli bir yer alır. Kalıtsal KİY olan hastalarda MDS tanısı konulurken dikkatli olunmalıdır. Hastaların bir çoğunda displazi bulguları var olduğundan, MDS tanısı ancak blast sayısı artmış veya sebat eden klonal sitogenetik anomali olan veya sitopeniye hiperselüler iliğin eşlik ettiği hastalarda konulmalıdır. Çocukluk çağında miyelodisplastik sendrom tanısı konulmuş hastalarda kalıtsal KİY ekarte edilmesi gereklidir. Öykü, fizik bakı ve aile öyküsünde kalıtsal KİY düşündürülen bulgular aranmalıdır ancak fenotipik olarak tamamen normal olan hastaların bir kısmında da bu sendromların görülebileceği unutulmamalıdır. EWOG-MDS grubunun yaptığı bir çalışmada, çocukluk çağı refrakter sitopenisi nedeni ile takip edilen hastaların %14'ünde Fanconi anemisi ve %2'sinde diskeratozis konjenita tanısı konulmuştur (12).

Miyelodisplastik sendrom ayırıcı tanısında AML önemlidir. Blast yüzdesi ve tek bir örnekteki morfolojik bulgular yeterli olmayabilir ve klinik ve sitogenetik bulguların da değerlendirilmesi gereklidir. Örneğin monozomi 7 MDS tanısı düşündürürken, organomegali ve hiperlökositoz AML düşündürür. Bir kısım hastada kemik iliği blast sayısı %20-30 seyrediyor ve sitogenetik anomali eşlik etmiyorsa aralıklı (2 hafta) kemik iliği değerlendirmesi yapmak gerekir.

Düşük dereceli MDS olan bazı hastalarda aplastik anemiye benzer şekilde immün-baskılayıcı tedavilerin etkili olması her iki hastalığın ortak bir patogenezi (hematopoyezin T hücre ilişkili baskılanması gibi) olduğunu düşündürebilir. EWOG-MDS grubunun çocuklarda aplastik anemi ile MDS ayırt edilmesinde yaptığı çalışmalarda çocukluk çağı refrakter sitopenisi olan çocukların %40'ında T-hücre oligoklonitesi gösterilmiştir (13). Yine immün-baskılayıcı tedaviye yanıtta etkili olabileceği düşünülen minör

PNH klonları MDS hastalarının %41'inde gösterilmiştir (14). Bu bulgular bir kısım düşük dereceli MDS olan çocuklarda patogenezi T hücrelerin rol oynatabileceğini düşündürmektedir.

TEDAVİ VE YAKLAŞIM

Miyelodisplastik sendrom klonal bir kök hücre hastalığı olduğu ve rezidüel sağlıklı kök hücre sayısı sınırlı olduğundan, tek kür şansı sağlayan tedavi hematopoyetik kök hücre naklidir (15). Kök hücre nakli yapılamayan çocuklarda, erişkinlerde kullanılan hematopoyetik büyüme faktörleri, immün modülatuar ilaçlar veya düşük doz kemoterapi kullanılmıştır ancak çocuklarda tedavide henüz çok fazla yerleri yoktur. Hipometile bir ajan olan azasitidin erişkin MDS'inde sürviyi uzattığı gösterilmiştir. Çocukluk çağında MDS için az sayıda azasitidin çalışması vardır (16,17). Hastaların çoğunda stabil hastalık elde edildiğinden daha çok kök hücre nakli için verici arandığı dönemde ya da palyasyon amaçlı kullanılabilir.

İlerleyici MDS'da kök hücre naklinde relaps riski yüksektir ve nakil ilişkili mortalite ile ilişkilidir (18, 19). Miyeloablatif hazırlama rejimi busulfan, siklofosfamid ve melfalan ile genel sürvi %63 bulunmuştur. Tüm vücut ışınlamasının belirgin bir faydası gösterilememiştir. Blast sayısı >%30 üzerinde olan hastalar nakil öncesi indüksiyon kemoterapisinden fayda görebilirler. Nakil sonrası relaps prognozu çok kötü olduğundan yakın kimerizm takibi yapılmalıdır.

İlerleyici olmayan MDS'de (çocukluk çağının refrakter sitopenisi) ağır sitopeni, enfeksiyon ve transfüzyon ihtiyacı yok ise takip et ve izle bir strateji olabilir. Ancak sadece monozomi 7 ve kompleks karyotip olmayan hastalarda düşünülmelidir. Aplastik anemide olduğu gibi yine düşük dereceli MDS'de hiposelüler ilik ve monozomi 7/kompleks karyotip negatif hastalarda ATG, ve siklosporin içeren immün-baskılayıcı tedavi denenebilir. At ATG, tavşan ATG göre daha etkili bulunmuştur (19). Kemoterapi-radyoterapiye ikincil MDS'nin ise prognozu çok kötüdür. Kök hücre nakli yapılan hastalarda başarı oranı %20-30'larda kalmaktadır. Kalıtsal kemik iliği yetersizlikleri zemininde gelişen MDS ise en büyük sorun nakil ilişkili toksisitedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/ Tasarım-G.N.Ö.; Veri Toplama- G.N.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- G.N.Ö.; Yazı Taslağı- G.N.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- G.N.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- G.N.Ö.

Author Contributions: Conception/Design of Study- G.N.Ö.; Data Acquisition- G.N.Ö.; Data Analysis/Interpretation- G.N.Ö.; Drafting Manuscript- G.N.Ö.; Critical Revision of Manuscript- G.N.Ö.; Final Approval and Accountability- G.N.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Conflict of Interest: Author declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

Financial Disclosure: Author declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Baumann I, Niemeyer C, Benett J. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al, eds. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008:104-7.
- Hasle H, Baumann I, Bergstrasser E et al. The international prognostic scoring system (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia* 2004;18:2008-14.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454-65.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114: 937-51.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
- Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, Head DR. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17(2):277-82.
- Kardos G, Baumann I, Passmore SJ et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood* 2003;102(6):1997-2003.
- Gohring G, Michalova K, Beverloo HB et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood* 2010;116(19):3766-69.
- Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016;127(11):1387-97.
- Schwartz JR, Wang S, Ma J et al. Germline SAMD9 mutation in siblings with monosomy 7 and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2017;31(8):1827-30.
- Yoshimi A, Niemeyer C, Baumann I, Schwarz-Furlan S, Schindler, Detlev S, Wolfram E, Brigitte S. High incidence of Fanconi Anemia in patients with a morphological picture consistent with refractory cytopenia of childhood. *Br J Haematol* 2013;160(1):109-11
- Aalbers, AM, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I et al. T-cell receptor V β skewing frequently occurs in refractory cytopenia of childhood and is associated with an expansion of effector cytotoxic T-cells: a prospective study by EWOG-MDS. *Blood Cancer J* 2014;4(5):e209.
- Aalbers AM, van der Velden VH, Yoshimi A et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia* 2014;28(1):189-92.

15. Strahm B, Bader P, Bergstraesser E et al. Reduced-intensity conditioning for children with refractory cytopenia: results of the EWOG-MDS study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:S49.
16. Waespe N, Van Den Akker M, Klaassen RJ et al. Response to treatment with azacitidine in children with advanced myelodysplastic syndrome prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016;101(12):1508-15.
17. Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A et al. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group *Br J Haematol* 2016;172(6):930-6.
18. Strahm B, Nollke P, Zecca M et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011;25(3):455-62.
19. Yoshimi A, MM vdH-E, Baumann I et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. *Haematologica* 2014;99(4):656-63.

Intracardiac Thrombus Associated with All-Trans-Retinoic Acid Treatment in a Child with Acute Promyelocytic Leukemia

Akut Promyelositik Lösemili Çocuk Hastada All-Trans-Retinoik Asit Tedaviyle İlişkili İnttrakardiyak Tromboz

Aylin Canbolat Ayhan¹ , Ahmet Baysal² , Öykü Tosun³ 

¹ Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division Hematology-Oncology, Istanbul, Turkey

² Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey

³ Medeniyet, University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division Pediatric Cardiology

ORCID: A.C.A. 0000-0001-6173-2350;
A.B. 0000-0002-5909-1918;
Ö.T. 0000-0003-1031-273X

Corresponding author/Sorumlu yazar:

Aylin Canbolat Ayhan,
Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division Hematology-Oncology, Istanbul, Turkey
E-mail: canbolataylin@hotmail.com

Submitted/Geliş tarihi: 15.11.2020

Accepted/Kabul Tarihi: 06.05.2021

Citation/Atf: Canbolat Ayhan A, Baysal A, Tosun O. Intracardiac thrombus associated with all-trans-retinoic acid treatment in a child with acute promyelocytic leukemia. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 81-86.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-826059>

ABSTRACT

In acute promyelocytic leukemia (APL) potentially fatal coagulopathy and hemorrhages remain major causes of induction failure. Serious thrombotic events are frequently reported at the diagnosis or following remission induction therapy with all-trans-retinoic acid (ATRA), which is a key point in treatment of APL. On the other hand, isolated right ventricular (RV) thrombus is a life-threatening condition and in cancer patients it has been rarely reported. In this report, we have described a very rare a case of ATRA-related isolated right-sided intracardiac thrombus in a nine-year-old child with APL that developed after achievement of complete remission, during the 4th course of ATRA, which is an unexpected period for ATRA-related thrombotic events. We aimed to emphasize the importance of side effects of ATRA and increase awareness against such life-threatening complications. Thrombosis mustn't be expected only during differentiation syndrome; it should be kept in mind in every phase of treatment with ATRA.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, All-trans-retinoic acid, Intracardiac thrombus

ÖZ

Ölümcül koagülopatiler ve hemorajiler akut promiyelositik lösemide (APL) indüksiyon tedavisine yanıt alınamamasının temel sebeplerini oluşturmaktadır. Ağır trombotik olaylar genellikle tanı sırasında ya da tedavinin kilit noktasını oluşturan all-trans-retinoik asit (ATRA) ile remisyona indüksiyon tedavisine başlanmasından hemen sonra gelişir. Diğer yandan izole sağ ventrikül içi tromboz hayatı tehdit edici bir patoloji olup kanser hastalarında nadir olarak saptanmıştır. Bu çalışmada remisyonda iken sağ ventriküler kardiyak trombüs gelişen dokuz yaşındaki APL olgusu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur. ATRA'nın yan etkilerinin öneminin gösterilmesi, ölümcül olabilen komplikasyonların vurgulanması amaçlanmıştır. Trombozun sadece diferansiyasyon sendromunu sırasında değil tedavinin her döneminde gelişebileceği akıld tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut promiyelositik lösemi, All-Trans-Retinoik Asit, İnttrakardiyak tromboz

INTRODUCTION

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia (AML), which is characterized by a chromosomal abnormality involving translocation between chromosomes 15 and 17 (1). APL is uncommon in children less than 10 years of age. The complete remission rate is 90-95% (2). ATRA, which is a derivative of vitamin A, is a key point in the therapy of APL and it is a molecular targeted therapy, which induces differentiation of APL cells. ATRA is used as adjunctive therapy in combination with chemotherapy (1). Potentially fatal coagulopathy and hemorrhages remain major causes of induction failure in patients diagnosed with APL. While bleeding is one of the usual manifestations of APL, thromboembolic events have been less frequently reported. In APL, thrombosis typically develops after initiation of ATRA. ATRA has a procoagulant effect due to increased production of cytokines and also due to expression of adhesive molecules on both promyelocytes and endothelium (3). On the other hand, isolated RV thrombus is a potentially life-threatening condition and in cancer patients it has been rarely reported (4).

Herein, we have reported a case of right-sided intracardiac thrombus related to ATRA during the 4th course of ATRA in a child diagnosed with APL who was receiving chemotherapy in combination with ATRA.

CASE PRESENTATION

Our patient was a 9-year-old boy diagnosed with APL. Bone marrow aspiration was positive for translocation t(15;17). Induction chemotherapy was started with ATRA (25 mg/m²/day p.o) as a single agent following an AML-BFM 2013 chemotherapy regimen. ATRA was planned as 14-day cycles concomitant with chemotherapy. A transthoracic echocardiography was performed before induction therapy, which showed normal findings. He was monitored for differentiation syndrome and disseminated intravascular coagulation (DIC). A port catheter was inserted in the subclavian vein. The catheter tip was in the distal superior vena cava. He did not develop diffe-

rentiation syndrome. Bone marrow puncture was performed prior to the second induction therapy. It demonstrated remission with <5% blasts. He completed the second course of chemotherapy. Before the third course of chemotherapy, we performed a bone marrow aspiration and it demonstrated complete remission; molecular cytogenetics was negative for t(15;17). Control echocardiographies and cardiac evaluations were performed before the start of the second and third courses and revealed normal findings. Before the start of consolidation chemotherapy (the 4th chemotherapy course), screening echocardiography was performed again. He was receiving his fourth 14-day-ATRA course and he was on the 13th day of the course. This time the echocardiography showed two masses, which were characterized by hyperechogenicity attached to the intraventricular septum of the right ventricle (RV) suggesting thrombus (Figure 1). One of the masses was close to the moderator band (7x8 mm) and the other (5x5 mm) was close to the tricuspid valve. Cardiac systolic functions were preserved; ejection fraction (EF) was 65%. Cardiac MRI confirmed the presence of these masses, suggesting thrombus. The patient had no complaint. He was in good physical condition. His pulse rate and blood pressure were in normal limits. He was afebrile and he had no signs or symptoms of infection. His complete blood count, baseline biochemistry, C-reactive protein (CRP) and urinalysis were normal. Prothrombin time (PT) was 13.4 s, INR: 1.04, PT: 94%, activated partial thromboplastin time (APTT) was 27.3 s, fibrinogen was 196 mg/dl and D-dimer level was 1 mg/L. Chest X-Ray was normal. The port catheter tip was in the distal superior vena cava. Lower limb venous color doppler ultrasonography did not reveal signs of deep or superficial thrombosis. Inherited and acquired thrombophilia screening tests, which were available on those days at our center, were performed and the results were as follows: Protein C:92%, protein S:76%, antithrombin III: 104%, prothrombin G20210A: homozygous normal, MTHFR: homozygous normal, factor XIII: homozygous normal, homocysteine: 7.94 umol/L, anticardiolipin IgG:2.1 u/ml, anticardiolipin IGM:2 u/ml, antip-

hospholipid IgG:3.1 u/ml, antiphospholipid IgM:1 u/ml, factor VIII:104%, factor IX: 115%, factor XI:128%, factor XII: 102%. Probability of the development of thrombosis due to ATRA was likely, so a diagnosis of isolated right ventricle thrombosis in the setting of ATRA was made. ATRA was stopped and chemotherapy was postponed. The patient was immediately started on enoxaparin (100 IU/kg every 12 h) subcutaneously (SC). One week after initiation of enoxaparin, a control echocardiogram was performed and it showed no significant changes. Fourteen days after initiation of enoxaparin, control echocardiogram showed slight reduction in the dimensions of the masses and enoxaparin was continued. Unfortunately, on the 32nd day of enoxaparin, our patient developed fever and his blood counts declined progressively. Laboratory data showed deep neutropenia, thrombocytopenia, and severe elevation of C-reactive protein (CRP). PT was 18.8 s, INR was 1.62, PT was 51%, APTT was 34.1 s, and fibrinogen level was 217 mg/dl. He was treated as having febrile neutropenia. Despite the intensive supportive treatment he developed sepsis and died one week thereafter.



Figure 1. MRI scan showing thrombosis in the Right Ventricle

DISCUSSION

Thrombotic complications such as disseminated intravascular coagulation are more frequent in APL than in other types of acute leukemias. A large range of incidence of thrombosis in APL has been reported, changing from 2% to 19% (5-7). In the study conducted by Breccia, the incidence of thrombosis was reported as 8.8% and the sites of thrombosis were

deep vein thrombosis, subendocardial ischemia and intraventricular thrombosis (8).

It has been reported previously that more than 80% of thrombotic events occurred before or during induction therapy (9). APL cells express tissue factor (TF) and cancer procoagulant (CP), which are known as tumor-associated procoagulants (2,3). Although ATRA is generally well tolerated, some patients may develop ATRA-related complications ranging from mild to moderate. Retinoic acid syndrome (RAS) is a well-known potentially life-threatening side effect of ATRA. Cardiovascular complications, such as isolated myocarditis, arrhythmia, bradycardia, and atrioventricular blockage as a result of RAS related to ATRA have been reported rarely (10,11). These complications are mostly seen during induction therapy with ATRA. Pancreatitis, intracranial hypertension, dry skin, fatigue, bone and joint pain, increase of liver enzymes, hypertriglyceridaemia, and perimyocarditis are other reported adverse events (10,12-13). Recent reports show that the incidence of thrombotic complications is also rising (14-16). A pulmonary embolism case in remission of APL has been reported (15). It was shown that retinoids induce increased production of plasminogen activator inhibitors such as PAI-1 and PAI-2 which may lead to APL-related thrombosis (17). ATRA therapy and PAI-1 gene 4G/4G polymorphism might lead to APL-related thrombosis. (3,17). The proposed pathophysiology involves tissue infiltration of APL cells and production of chemokines. Treatment with ATRA results in the rapid resolution of APL-associated coagulopathy (2). During the first 7-14 days of treatment with ATRA, normalization of markers of clotting-activation and also markers of activation of hyperfibrinolysis are expected (2). It has been demonstrated that in patients treated with ATRA, low-level elevation of activation markers of clotting can persist and ATRA can predispose to a low-level prothrombotic state (18). In our case it was difficult for us to differentiate whether the development of this thrombus was related to ATRA or that the thrombus developed after achievement of complete remission. Unfortunately, our case report had some limitations, such as

being unable to complete all thrombophilia tests. He was receiving only ATRA at the time of diagnosis of the thrombosis. Initial thrombophilia tests performed at diagnosis ruled out other causes of thrombosis. The occurrence of thrombus was three months after initiation of ATRA, therefore we couldn't say that it was related to the differentiation syndrome and our patient did not develop differentiation syndrome. Furthermore, differentiation syndrome is unlikely after remission is achieved. Probability of the presence of thrombus due to initial diagnosis of APL was unlikely because an echocardiography was performed before the start of ATRA and chemotherapy and it was normal. On the other hand, isolated RV thrombus is a potentially life-threatening condition and in cancer patients it has been rarely reported (4). There are no specific guidelines for the management of intracardiac thrombus, but we think that early discontinuation of ATRA and postponement of chemotherapy seem likely to prevent the progression of thrombus. Unfortunately, we were unable to evaluate the efficiency of enoxaparin in our patient.

To conclude, we want to point out that thrombosis should be kept in mind at every step of treatment of APL. It must not be expected only during the presentation of the disease or after initiation of ATRA. Further study is warranted for treatment of intracardiac thrombus in cancer patients.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.C.A., A.B. Ö.T.; Drafting Manuscript- A.C.A., A.B. Ö.T.; Final Approval and Accountability- A.C.A., A.B., Ö.T.

Çalışma Konsepti/Tasarım- A.C.A., A.B. Ö.T.; Yazı Taslağı- A.C.A., A.B. Ö.T.; Son Onay ve Sorumluluk- A.C.A., A.B., Ö.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Ryan MM. Acute promyelocytic leukemia:A summary. J Adv Pract Oncol 2018; 9(2):178-87.
2. Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. Am J Hematol 2012; 87(6):596-603.
3. Mitrovic M, Suvajdzic N, Elezovic I, Bogdanovic A, Djordjevic V, Miljic P et al. Prothrombotic events in acute promyelocytic leukemia. Thrombosis Research 2015;135(4):588-93.
4. Ballo P, Fibbi V, Granelli M, Fusco F, Abbondanti A, Fantini A et al. Giant isolated intracardiac thrombus presenting as acute heart failure secondary to right ventricular outflow tract obstruction in a patient with renal carcinoma. Oxf Med Case Reports 2018;6,183-6
5. De Stefano V, Sora F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. J Thromb Haemost 2005;3(9):1985-92.
6. De-Medeiros BC, Strapasson E, Pasquini R, De-Medeiros CR. Effect of all-trans retinoic acid on newly diagnosed acute promyelocytic leukemia patients: results of a Brazilian center. Braz J Med Biol Res 1998;31(12):1537-43.
7. Escudier SM, Kantarjian HM, Estey EH. Thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia treated with and without alltransretinoic acid. Leuk lymphoma 1996;20(5):435-9.
8. Breccia M, Avvisati G, Latagliata R, Carmosino I, Guarini A, De Propriis MS et al. Occurrence of thrombotic events in acute promyelocytic leukemia correlates with consistent immunophenotypic and molecular features. Leukemia 2007;21(5-6):79-83.

9. Rashidi A, Silverberg ML, Conkling PR, Fisher SI. Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Res* 2013;131(4):281-9.
10. Makki ABE, Mahtat ME, Kheyi J, Bouzelmat H, Chaib A. A rare case of perimyocarditis induced by all-trans retinoic acid administration during induction treatment of acute promyelocytic leukemia. *Med Pharma Reports* 2019;92(4):418-20.
11. Chen PZ, Wu YJ, Wu CC, Wang YW. Bradycardia during induction therapy with all-trans retinoic acid in patients with acute promyelocytic leukemia: case report and literature review. *Case Rep Hematol*. 2018;7:1-6. doi: 10.1155/2018/4938797. eCollection 2018.
12. De D, Nath UK, Chakrabarti P. Pancreatitis in acute promyelocytic leukemia: Drug-induced or differentiation syndrome? *Indian J Med Paediatr Oncol* 2017;38(3):371-3.
13. Hateke K, Uwai M, Ohtsuki T, Tomizuka H, Izumi T, Yoshida M et al. Rare but important adverse effects of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and their management. *Int J Hematol* 1997;66(1):13-9.
14. Sora F, Chiusolo P, Laurenti L, Autore F, Giammarco S, Sica S. Massive pulmonary embolism at the onset of acute promyelocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8(1);e2016027. doi: 10.4084/MJHID.2016.027
15. Jimenez-Yuste V, Martin MP, Canales M, Ojeda E, Hernandez-Navarro F. Pulmonary embolism in a patient with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid. *Leukemia* 1997;11(11):1988-9.
16. Vaid AK, Batra S, Karanth SS, Gupta S. Acute promyelocytic leukemia presenting as pulmonary thromboembolism: Not all APLs bleed. *Avicenna J Med* 2015;5(4):131-3.
17. Sanz MA, Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2010;125(Suppl. 2):S51-4.
18. Dombret H, Scrobohaci ML, Ghorra P. Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: Corrective effect of all-trans retinoic acid treatment. *Leukemia* 1993;7(1):2-9.

Amaç ve Kapsam

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi (SABİAD); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Şubat, Haziran ve Ekim aylarında olmak üzere dört ayda bir yayınlanır ve üç sayıda bir cilt tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi (SABİAD), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel, özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve güncel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektup yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Editöryal Politikalar ve Hakem Süreci

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyelli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi'ne (SABİAD) gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editöründür.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.

net) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanacak prosedürler tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına dair bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık ve net olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin eşleşme oranı değerlendirmesi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikirselle içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde sorgulandığının ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmadan her yönüyle sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ilaveten, diğer yazarların da çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğer yazarların katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen herkes yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her bir kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikâyet durumlarında, COPE rehberleri kapsamında işlem uygular. Yazarlar, itiraz ve şikâyetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Kurulu'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikâyetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi her makalenin <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Anlaşması Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dâhil daha önce yayınlanmış bir alıntıyı kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konudaki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazar(lar)a aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi, Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı, bu gibi durumlar için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Telif Hakkında

Yazarlar Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 'nde yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) olarak lisanslıdır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı, eserin ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.

Makale Hazırlama

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme

ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Farklı mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, derginin yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleleri teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazar(lar)ın aşağıdakileri sunmaları gerekir:

Telif Hakları Formu

Kapak sayfası: Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfada;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığı,
- Yazarların isimleri, kurumları, eğitim dereceleri ve ORCID numaraları
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dâhil), faks numarası ve e-posta adresi,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

Özet: Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümlerinde alt başlıklar yazılmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

Makale Türleri

Özgün Araştırma: Ana metin; “Giriş”, “Gereç ve Yöntem”, “Bulgular” ve “Tartışma” alt başlıklarından oluşmalıdır.

Özgün Araştırmalarla ilgili sınırlandırmalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verileri bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Gereç ve Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)’a uygun olarak hazırlanmalıdır.

Editöryel Yorum: Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakem tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazar(lar), dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

Davetli Derleme: Konunun alanında birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansıtmış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazar(lar) dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak çalışmalara yön veren bir düzeyde hazırlanmalıdır. Ana metin; “Giriş”, “Klinik ve Araştırma Etkileri” ve “Sonuç” bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç

olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntemi tarif eden, kitaplarda yer verilmeyen bilgiler yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; “Giriş”, “Olgu Sunumu”, “Tartışma” ve “Sonuç” alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1’i inceleyiniz.

Editöre Mektup: Yazar(lar), dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum formatında Editöre Mektup yazılarını sunabilirler. Bu metinde, özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ilişkin cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazar(lar)ın adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmalıdır. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıkları tablo altına yazılmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde “Tablo Ekle” komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan verilerin tekrarı olmamalı; verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana metin içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme, ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etmek

Tablo 1: Makale türleri için kısıtlamalar					
Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	50	6	7 ya da toplamda 15 resim
Davetli Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 resim
Olgu Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 resim
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Resim yok

amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başı, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimlerde kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgilerine kesinlikle yer verilmemelidir.. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen tüm görsellerin çözünürlüğü net ve büyük boyutlu (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetinde ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde açıklanarak kısaltma açıklamanın ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren tüm bilgiler parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içerisinde uygun olan yerlere sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlılıkları, engelleri ve yetersizlikleri Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde yer almalıdır.

Revizyonlar

Yazar(lar) makalelerin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her bir hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize edilen makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenemezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazar(lar)ın revizyon için ek süreye ihtiyaç duyması durumunda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dâhil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

Kaynaklar

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." yazılmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

Dergi makalesi: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanese J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengisson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Erken Çevrimiçi Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. Anadolu Kardiyol Derg 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

Son Kontrol Listesi

- **Editöre mektup**
 - Makalenin türü
 - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
 - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
 - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
 - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği
- Yazar Formu
- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Makale kapak sayfası
 - Makalenin kategorisi
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
 - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
 - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks no'su
 - Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metin dosyasında olması gerekenler
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumlarında özet 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
 - Anahtar Kelimeler: 3 -6 Türkçe ve 3 -6 İngilizce
 - Makale ana metin bölümleri
 - Kaynaklar
 - Teşekkür (varsa belirtiniz)
 - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılarıyla)

Aims and Scope

Journal of Advanced Research in Health Sciences (JARHS) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Institute of Health Sciences of İstanbul University and it is published every 4 months on February, June, and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Advanced Research in Health Sciences (JARHS) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

Editorial Policies and Peer Review Process

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), 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).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to Journal of Advanced Research in Health Sciences will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are

experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects,” amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the author(s). For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the author(s)’ responsibility to carefully protect the patients’ anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

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 COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship 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; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND

3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or 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 has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for 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 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 in the title page of the manuscript.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding 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 appeals and complaints.

Journal of Advanced Research in Health Sciences requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <https://dergipark.org.tr/en/pub/sabiad>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both 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 Journal of Advanced Research in Health Sciences 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.

Copyright Notice

Authors publishing with **Journal of Advanced Research in Health Sciences** retain the copyright to their work, licensing it under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that gives permission to copy and redistribute the material in any medium or format other than

commercial purposes as well as remix, transform and build upon the material by providing appropriate credit to the original work.

Manuscript Preparation

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Author(s) are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Author(s) are required to submit the following:

- **Copyright Transfer Form,**

Title page: A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

Manuscript Types

Original Articles: This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

Editorial Comments: Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

Invited Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

Case Reports: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

Letters to the Editor: This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	50	6	7 or total of 15 images
Invited Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

being commented on must be properly cited within this manuscript.

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the “insert table” command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format) through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: “Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)”

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

Revisions

When submitting a revised version of a paper, the author(s) must submit a detailed “Response to the reviewers” that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer’s comment, followed by the author’s reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal’s webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author(s) and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by “et al.” In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from do not treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR,

editors. Infectious Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengisson S. Sothem BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study KidneyInt. 2004. Report No: 26.

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. SağlıkBilimleriEnstitüsü, DoktoraTezi. 2007.

Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet: Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. DiagnIntervRadiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

Submission Checklist

- Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
- Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- **Copyright Agreement Form**
- **Author Form**
- **Permission of previous published material if used in the present manuscript**
 - Acknowledgement of the study “in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
 - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”.
- **Title page**
 - The category of the manuscript
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Short title (running head) both in Turkish and in English
 - All authors’ names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
 - Corresponding author’s email address, full postal address, telephone and fax number
 - ORCIDs of all authors.
- **Main Manuscript Document**
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report’s abstract limit is 200 words)
 - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
 - Main article sections
 - References
 - Acknowledgement (if exists)
 - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)
- **Cover letter to the editor**
 - The category of the manuscript
 - Confirming that “the paper is not under consideration for publication in another journal”.
 - Including disclosure of any commercial or financial involvement.

COPYRIGHT AGREEMENT FORM / TELİF HAKKI ANLAŞMASI FORMU



Istanbul University
İstanbul Üniversitesi

Journal name: Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi
Dergi Adı: Journal of Advanced Research in Health Sciences

Copyright Agreement Form
Telif Hakkı Anlaşması Formu

Responsible/Corresponding Author Sorumlu Yazar	
Title of Manuscript Makalenin Başlığı	
Acceptance date Kabul Tarihi	
List of authors Yazarların Listesi	

Sıra No	Name - Surname Adı-Soyadı	E-mail E-Posta	Signature İmza	Date Tarih
1				
2				
3				
4				
5				

Manuscript Type (Research Article, Review, Short communication, etc.) Makalenin türü (Araştırma makalesi, Derleme, Kısa bildiri, v.b.)	
---	--

Responsible/Corresponding Author: Sorumlu Yazar:	
---	--

University/company/institution	Çalıştığı kurum	
Address	Posta adresi	
E-mail	E-posta	
Phone; mobile phone	Telefon no; GSM no	

The author(s) agrees that:
The manuscript submitted is his/her/their own original work, and has not been plagiarized from any prior work, all authors participated in the work in a substantive way, and are prepared to take public responsibility for the work, all authors have seen and approved the manuscript as submitted, the manuscript has not been published and is not being submitted or considered for publication elsewhere, the text, illustrations, and any other materials included in the manuscript do not infringe upon any existing copyright or other rights of anyone. İSTANBUL UNIVERSITY will publish the content under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that gives permission to copy and redistribute the material in any medium or format other than commercial purposes as well as remix, transform and build upon the material by providing appropriate credit to the original work.
The Contributor(s) or, if applicable the Contributor's Employer, retain(s) all proprietary rights in addition to copyright, patent rights; to use, free of charge, all parts of this article for the author's future works in books, lectures, classroom teaching or oral presentations, the right to reproduce the article for their own purposes provided the copies are not offered for sale.
All materials related to manuscripts, accepted or rejected, including photographs, original figures etc., will be kept by İSTANBUL UNIVERSITY for one year following the editor's decision. These materials will then be destroyed.
I/We indemnify İSTANBUL UNIVERSITY and the Editors of the Journals, and hold them harmless from any loss, expense or damage occasioned by a claim or suit by a third party for copyright infringement, or any suit arising out of any breach of the foregoing warranties as a result of publication of my/our article. I/We also warrant that the article contains no libelous or unlawful statements, and does not contain material or instructions that might cause harm or injury.
This Copyright Agreement Form must be signed/ratified by all authors. Separate copies of the form (completed in full) may be submitted by authors located at different institutions; however, all signatures must be original and authenticated.

Yazar(lar) aşağıdaki hususları kabul eder
Sunulan makalenin yazar(lar)ın orijinal çalışması olduğunu ve intihal yapmadıklarını,
Tüm yazarların bu çalışmaya aslı olarak katılmış olduklarını ve bu çalışma için her türlü sorumluluğu aldıklarını,
Tüm yazarların sunulan makalenin son halini gördüklerini ve onayladıklarını,
Makalenin başka bir yerde basılmadığını veya basılmak için sunulmadığını,
Makalede bulunan metnin, şekillerin ve dokümanların diğer şahıslara ait olan Telif Haklarını ihlal etmediğini kabul ve taahhüt ederler.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ'nin bu fikri eseri, Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı ile yayınlamasına izin verirler. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı, eserin ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.
Yazar(lar)ın veya varsa yazar(lar)ın işverenin telif dâhil patent hakları, yazar(lar)ın gelecekte kitaplarında veya diğer çalışmalarında makalenin tümünü ücret ödemesiz kullanma hakkı makaleyi satmamak koşuluyla kendi amaçları için çoğaltma hakkı gibi fikri mülkiyet hakları saklıdır.
Yayımlanan veya yayıma kabul edilmeden önce makalelerle ilgili dokümanlar (fotoğraf, orijinal şekil vb.) karar tarihinden başlamak üzere bir yıl süreyle İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ'nce saklanır ve bu sürenin sonunda imha edilir.
Ben/Biz, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca vuku bulacak hak talebi veya açılacak davalarda İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ve Dergi Editörlerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını, tüm sorumluluğun yazarlara ait olduğunu taahhüt ederim/ederiz.
Ayrıca Ben/Biz makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını taahhüt ederim/ederiz.
Bu Telif Hakkı Anlaşması Formu tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır/onaylanmalıdır. Form farklı kurumlarda bulunan yazarlar tarafından ayrı kopyalar halinde doldurulabilir. Ancak, tüm imzaların orijinal veya kanıtlanabilir şekilde onaylı olması gerekir.

Responsible/Corresponding Author; Sorumlu Yazar;	Signature / İmza	Date / Tarih
	/...../.....

