



Cilt 8 Sayı 3 Eylül 2021

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
MCBÜ-SBED

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ

MCBÜ-SBED

2021 Cilt 8, Sayı 3
e-ISSN 2147-9607
<http://dergipark.gov.tr/cbusbed>

Baş Editör
Prof. Dr. Ömer TETİK

Alan Editörü
Doç. Dr. Funda YILDIRIM
Dr. Öğr. Üyesi Süheyla RAHMAN
Dr. Öğr. Gör. Dilşad AMANVERMEZ ŞENARSLAN

Danışma Kurulu

Dr. Ömer TETİK Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Dr. Bilal-i Habeş GÜMÜŞ
Dr. Ahmet DİRİCAN
Dr. Beyhan ÖZYURT
Dr. Cengiz KURTMAN
Dr. Cüneyt GÜNŞAR
Dr. Duygu ILGIN
Dr. Elmas KASAP
Dr. Emel KURT
Dr. Emre YANIKKEREM
Dr. Erol OZAN
Dr. Fatih ÖZCAN
Dr. Fatih ŞAHİN
Dr. Kemal GÖRAL
Dr. Murat TAŞ
Dr. Osman YILMAZ
Dr. Mustafa CERRAHOĞLU
Dr. Naci Kemal KUŞÇU
Dr. Betül ERSOY
Dr. Evren DURAK
Dr. Mehmet BOĞA
Dr. Muharrem İsmail BADAĞ
Dr. Osman Tansel DARÇIN

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Ankara Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Dokuz Eylül Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
İKÇ Üniversitesi Atatürk Eğitim Arş.
Adnan Menderes Üniversitesi
Adnan Menderes Üniversitesi
Antalya Eğitim ve Araştırma Hast.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi “MCBÜ-SBED” internet ortamında yayınlanan, ulusal, hakemli bir dergi olup (İngilizce-Türkçe) 3 ay aralıklarla yılda 4 sayı halinde yayınlanmaktadır. Dergimiz 2018 yılı itibari ile TÜBİTAK-ULAKBİM TR-DİZİN tarafından indekslenmektedir. Yayınlanan makalelere CrossRef aracılığıyla DOI numarası verilmektedir. Sağlık bilimleri alanında güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak temel ve klinik ile deneysel çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımını sağlayıp bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması hedeflenmektedir. Dergi yayın kurallarına uygun olarak gönderilen yayınlar, alanında uzman en az iki hakem tarafından orijinal bilgi, fikir, kullanılan yöntem ve bilime katkı açısından değerlendirilmektedir. Dergimizin 19 araştırma makalesi, 6 derleme bulunan 8.cilt 3. sayısı ekte sunulmuştur.

Bilime hizmet eden tüm araştırmacı ve okuyucuların yararlanması dileğiyle ...

Baş Editör
Prof. Dr. Ömer TETİK

Araştırma Makalesi/ Research Article

- Differentiation of Juxtaglomerular Apparatus Cells in Developing Nephrons in BALB /c Type Mouse Embryos** 395-404
Beyhan Gürcü, Sabire Karaçalı
- The Effect of Breastfeeding Counseling to Primiparaous Mother on Duration of Breastfeeding, Postpartum Depression and Quality of Life** 405-409
Hamide Aygör, Emel Ege
- Hepatosellüler Karsinomda Klinik ve Prognostik Özelliklerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi** 410-413
Atike Pınar Erdoğan, Ferhat Ekinci, Ahmet Özveren, Cumali Çelik, Gonca Akdere Ateş, Seval Akay, Ahmet Dirican
- Evaluation of the Serological, Biochemical and Hemogram Parameters of Patients Prediagnosed with Hydatid Cyst** 414-418
Cemil Demir, Songül Çetik Yıldız
- Microarray Analysis of Cell Cycle and Apoptosis Biomarkers (P16, P21, P27, P53, Bcl-2, Bax, Bcl-xL And Cyclin D1) in Thyroid Papillary Carcinoma, Papillary Microcarcinoma and Lymph Node Metastasis of Thyroid Papillary Carcinoma** 419-425
Gizem Akkaş Akgün, Peyker Temiz, Semin Ayhan, Fazilet Uğur Duman, Hasan Aydede
- Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Motor Fonksiyonlar ile Yaşam Kalitesi ve Günlük Yaşam Aktiviteleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması** 426-430
Vesile Yıldız Kabak, Fulya Ipek, Sule Unal, Songul Atasavun Uysal, Tulin Duger
- Türkiye’de Yaşayan Suriyeli Mülteci Transtibial ve Transfemoral Amputelerde Protez Memnuniyetinin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Çalışma** 431-436
Nilüfer Kablan, Fatmagül Varol, Yaşar Tatar
- Evaluation of the Level of Vitamin D and Angiopoetic Factors in Preeclampsia** 437-442
Sükeynet Aydın, Asuman Deveci Özkan, Hilal Uslu Yuvacı, Fatıma Betül Tuncer, Mehmet Akdoğan
- The Effect of Vitamin E Supplements Added to Clomiphene Citrate Treatment on Fertility in Polycystic Ovary Syndrome** 443-448
Derya Kanza Gül, Ayça Şolt Kırcı
- Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Adli Tıp Polikliniği’ne 2015-2019 Arasında Başvuran Kadın Adli Olgularımızın Değerlendirilmesi** 449-458
Gökmen Karabağ, Mehmet Sunay Yavuz, Ufuk Akın, Faruk Aydın, Yusuf Aydın
- Karpal Tünel Sendromunun Cerrahi Tedavisinde Sınırlı İnsizyon Uygulamalarımız** 459-468
Anvar Ahmedov
- Sağlık Alanında Öğrenim Gören Lisans ve Ön lisans Öğrencilerinin Stres Düzeyleri ile Zaman Yönetimi Becerileri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi** 469-477
Kamile Öner, Selma Arslantaş

- Effects of Social Support Levels and Caregiver Burden on Quality of Life of Caregivers of Patients with Alzheimer's Disease** 478-486
Ercüment Erbay, Buğra Yıldırım, Hakan Baydur
- Ortopedi Hastalarının Malnütrisyon Durumları ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi** 487-494
Hale Turhan Damar, Ayşegül Savcı, Özlem Bilik
- Hepatit Delta Virüsü Enfeksiyonu Seroprevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi** 495-502
Tevhide Ziver Sarp, Harika Öykü Dinç, Doğukan Özbey, Seher Çelik Akkuş, Merve Cihan, Beyza Aslan, Rüveyda Akçin, Nesrin Gareayaghi, Mert Ahmet Kuşkuçcu, Kenan Midilli, Bekir Kocazeybek
- Tip 2 Diyabetli Bireylerde Seyahat Zevk mi? Yoksa Eziyet mi? Kalitatif Bir Yaklaşım** 503-510
Sibel Şentürk, Nurten Terkeş, Derya Akça
- A Devastating Cause of Burns: Synthetic Cannabinoid Abuse** 511-515
Berrak Karatan, Kamil Yamak
- Heart Rate Variability in Patients with Suspected or Confirmed Diagnosis of COVID-19: A Retrospective Analysis in Comparison to Healthy Controls and in Relation to Proinflammatory Cytokines** 516-523
Dursun Topal, Berat Uguz, Ismet Zengin, Selvi Oztas, Selma Kenar Tiryakioglu
- Böbrek Hücrelerinin Elde Edilmesinde Üç Farklı Primer Kültür Yönteminin Karşılaştırılması** 524-533
Melek Pehlivan, H. Seda Vatansever, Burcu Çerçi, Damla Akoğulları, Yusuf Özlem İlbay, İbrahim Pirim
- Derleme/Review**
- Immüno-PET İçin Geliştirilen Zirkonyum-89 (89Zr) Radyofarmasötikleri** 534-542
Burcu Altıparmak Güleç, Fatma Yurt
- Küresel Sağlık Sorunu 'Obezite': Güncel Bir Gözden Geçirme** 543-552
Ziya Berberoğlu, Çiçek Hoccoğlu
- Presepsin: Sepsis Tespiti İçin Umut Verici Yeni Bir Biyobelirteç** 553-557
Meltem Malkoç, Birgül Vanizor Kural
- Kadavra Donörden Organ Nakli Oranlarını Arttırmada Hemşirenin Sorumlulukları: Sahada Neler Yapabiliriz?** 558-565
Tuğba Nur Öden, Fatma Demir Korkmaz
- Mavi Işık Maruziyetinin Sirkadiyen Ritim ve Beslenme Üzerindeki Etkisi** 566-573
Asghar Amanpour, Sevde Kahraman, Büşra Çınar, Fatma Çelik
- Gen Terapisinde CRISPR-Cas9** 574-580
Elif Tuğçe Samsunlu



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 395-404

Differentiation of Juxtaglomerular Apparatus Cells in Developing Nephrons in BALB /c Type Mouse Embryos

BALB/c Tipi Fare Embriyolarında Gelişen Nefronda Juxtaglomerular Aparatus Hücrelerinin Farklılaşmaları

Beyhan Gürcü^{1*}, Sabire Karaçalı²

¹Manisa Celal Bayar University, Faculty of Science and Letters, Department of Biology, Manisa, Turkey

²Ege University, Faculty of Science, Department of Biology, Manisa, Turkey

e-mail: byhgurcu@gmail.com, sabire.karacali@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7667-7155

ORCID: 0000-0002-5793-5478

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Beyhan Gürcü

Gönderim Tarihi / Received: 18.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 04.08.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 827212

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada BALB/c tipi fare embriyolarında nefron gelişmesi ve bu süreç sırasında juxtaglomerular apparatus (JGA) hücrelerinin farklılaşmaları incelenmiştir. Kalın ve ince epon kesitler sırasıyla ışık mikroskobu (IM) ve geçirimli elektron mikroskobu (TEM) ile incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Nefron gelişmesi nefrojenik kesenin virgül şekilli yapı, S-şekilli yapı, prekapiller, olgunlaşmamış glomerulus ve olgunlaşmış glomerulus safhalarını geçmesiyle tamamlanır. JGA, IM düzeyinde nefron gelişmesinin olgunlaşmış glomerulus evresinde ayırt edilir. TEM gözlemlerine göre JGA' yı oluşturan jukstaglomerular (JG) hücreler ile macula densa (MD) hücrelerinin farklılaşmalarına dair işaretler daha erken, prekapiller evrede görülür. Prekapiller evrede JG hücreleri karakterize eden gelişmiş Golgi sahaları içinde çok sayıda elektronca az yoğun küçük kesecikler ile az sayıda elektronca yoğun iri renin granülleri görülür. Olgunlaşmış glomerulus evresinde JG hücrelerdeki elektronca yoğun iri granüllerin sayısı artar. MD hücrelerinin farklılaşmalarını prekapiller evrede apikal yüzlerinde primer silia şekillenmesi işaret eder. Olgunlaşmış glomerulus evresinde MD hücrelerinin bazal ve lateral yüzlerinde derin zar katlanmaları şekillenir. Bu bölgelerde çok sayıda irileşmiş mitokondriler yer alır.

Bulgular: Renin-Angiotensin sistemin düzenlenmesinde mutlak rol oynayan JG hücreler ile MD hücreleri prekapiller evrede, nefron gelişmesi tamamlanmadan ve kan damarları şekillenmeden önce farklılaşırlar.

Sonuç: JGA hücrelerinin bu kadar erken farklılaşmaları renin-anjiotensin sisteminin hem böbrek gelişmesi ve hem de genel embriyo gelişmesindeki önemini işaret eder.

Anahtar kelimeler: Fare embriyosu, Işık ve geçirimli elektron mikroskobu, Jukstaglomerüler hücre, Makula densa hücresi, Nefron gelişmesi.

Abstract

Objective: This study examined the development of nephrons and the differentiation of juxtaglomerular apparatus (JGA) cells in BALB/c type mouse embryos. Thick and thin epon sections were investigated by light microscopy (LM) and transmission electron microscopy (TEM) respectively.

Materials and Methods: Nephron development is completed by passing through the nephrogenic vesicles in the respected stages of comma shape body, S-shape body, precapillary, immature glomerular, and mature glomerular stage. JGA is distinguished in the mature glomerular stage of nephron development at LM level. According to TEM observations, signs of differentiation of juxtaglomerular (JG) cells and macula densa (MD) cells forming JGA are seen earlier, in precapillary stage. In developed Golgi fields that characterize JG cells, large number of electron lucent small vesicles and small number of electron dense large renin granules are seen in the precapillary stage. In the mature glomerulus, the number of electron dense large granules increases in JG cells. The differentiation of MD cells is indicated by the formation of primary cilia on their apical faces in precapillary stage. Deep membrane folds are formed

in the basal and lateral faces of MD cells in the mature glomerular stage. There are many numbers of large mitochondria in these regions.

Results: JG and MD cells, which play an absolute role in the regulation of the renin-angiotensin system are differentiated in precapillary stage before completion of nephron development and formation of blood vessels.

Conclusion: Such early differentiation of JGA cells suggests that the renin-angiotensin system is important both in the development of the kidney and in the total development of embryo.

Keywords: Juxtglomerular cell, Light and transmission electron microscopy, Macula densa cell, Mouse embryo, Nephron development.

1. Introduction

Metanephric kidney development is a very successful model to understand the basic mechanisms that play a role in the emergence of a complex organ in the embryo. For example; how regional differences occur along body axes, how the signaling molecules secreted by intrinsic factors act, how proliferation, differentiation and apoptosis are controlled in precursor cells, how extension and branching of epithelial hollow channels are regulated and how the loosely organized mesenchyme cells change to closely attached polarized epithelial cells [1-3]. Informations about inductive signaling molecules that play a role in development and their genes are increasing [4]. The metanephric kidney develops from two mesoderm-derived structures mutually stimulating each other, ureteric bud originating from the Wolffian channel and the metanephrogenic mesenchyme cells. Metanephrogenic mesenchyme cells induce prolongation and branching of ureteric buds. The ureteric bud also effects to collect the metanephrogenic mesenchyme cells at the ends of the branches to form a cap-like structure (blastemal cap) and gradually induces the changes related to transformation from mesenchymal to epithelial cells differentiation [5]. Cells that acquire epithelial characters first form a sac called the nephrogenic vesicle. The nephron, the structural-functional unit of the metanephric kidney, develops by passing through the precapillary, immature glomerular and mature glomerular stages after comma and S-shape bodies respectively [6, 7]. While the nephrons are developing, Juxtglomerular Apparatus (JGA) also develops and becomes a distinguishable structure, during this process. JGA contributes the most important tasks that the kidneys perform by an active role in maintaining the water and ion homeostasis of the organism and in controlling the blood pressure. [8, 9].

JGA is a special contact zone formed from the several types of cells located around the afferent arteriole at vascular pole of the glomerulus in the nephron structure. Different types of cells located in close contact are functionally related. One of the cell types is Juxtglomerular (JG) endocrine cells, which are located among the smooth muscle cells of the arterial wall and are releasing the renin. The second type of cells is Macula Densa (MD) sensory cells, are present in thick ascending arm of Henle loop, just before the convoluted section of distal tubule, in anatomically approaching region to afferent arteriole. Mesangial Cells (MC) spreading among these cells also form the associated third cell type [9, 10].

The renin-angiotensin system (RAS) is an important hormonal cascade that regulates glomerular filtration and

nephron fluid flow rate, salt and fluid balance, and arterial blood pressure homeostasis in the organism [11-15]. JGA plays an active role in regulation of this hormonal cascade, and renal secretion is the first key step in the activation of RAS [16-20]. Renin secreting cells are necessary for the morphological integrity of the kidney and for normal kidney function to take place [21]. Endocrine and contraction tasks provide quick control of blood pressure and body fluids [22]. They are in central to perform the tasks of the JGA, and renin formation in cells is sufficient to maintain homeostasis [17]. The distribution of renin-secreting cells varies depending on the physiological state of embryonic or adult age and stimulation [23]. Renin-secreting cells bearing α -smooth muscle actin markers resemble pericytes and myofibroblasts. Renin is stored in vesicles and granules. [24].

Renin secretion from JG cells is controlled by MD cells [25, 26]. MD cells are specialized distal tubule cells. Each JGA has 20-30 MD cells [27]. The differentiation of rabbit MD glycocalyxes from neighboring distal cell glycocalyxes by lectin-gold marking technique [28] indicates the functional differences of these cells from distal tubule cells. MD epithelial cells are sensitive to tubular flow and salt content [29]. In accordance with anatomic localization, the MD cells identify the ionic composition of the distal tubule fluid on the one hand. On the other hand, they form and secrete paracrine chemical mediators acting on JGA effector cells (afferent arteriolar smooth muscle cells and JG cells) [18, 30, 31]. Paracrine mediators that work in this tubulo-vascular crosstalk communication are Nitric Oxide (NO) [24, 32-34] which stimulates renin secretion, Prostaglandin E2 and ATP molecules that inhibit renin secretion [30, 35]. They regulate the mechanism known as tubulo-glomerular feedback [18].

Two basic arrangements are realized with the JGA [18]. One is the stimulation of the tubuloglomerular feedback mechanism with excessive NaCl in the distal tubule. The other is stimulation of renin secretion with low NaCl. NaCl elevation in distal tubule stimulates basolateral ATP release from MD cells. ATP stimulates internal Ca^{2+} release in afferent arteriolar smooth muscle cells [35, 36]. Increased cytosolic free Ca^{2+} concentration in conjunction with related signal transduction pathways [10], causes contraction of afferent arteriolar smooth muscle cells [30], this contraction of afferent arterioles lead to a decrease in glomerular filtration rate [36]. Proximal tubular flow is blocked to remove excess NaCl by this way called tubulo-glomerular feedback. Decreased NaCl in the distal tubule stimulates renin

secretion [18]. Primary Cilia extending to the lumen on the apical surfaces of the MD cells is responsible for the detection of salt, metabolites, and flow changes in the distal tubule fluid [25, 31, 36].

In general, primary cilia are nonmotile, solitary and sensory organelles with a 9+0 axonemal microtubule organization [37-42], on the surface of the majority of differentiated mammalian cells [43-48]. They are antennas that translate extracellular specific mechanical, chemical and osmotic stimuli into intracellular biochemical responses to control cell proliferation, differentiation and movement [31, 49-54]. Primary cilia have a central role [55] in regulation of cell cycle by extracellular signals, in re-enter to cell cycle and division of differentiated cells and in the events such as autophagy, apoptosis and cell-tissue homeostasis [40, 45, 56]. It regulates signaling pathways that function in early organogenesis, for example, neurogenesis [57, 58], cardiogenesis [59], skeletogenesis [60, 61], osteogenesis [62] and odontogenesis [63].

There are receptors, ion channels and the elements of signaling pathways in particularly effecting on development such as Notch, Hedgehog, Wnt, Planar Cell Polarity, PDGF and other RTKs [37, 45-47, 56, 64-66]. Since protein synthesis is not performed in primary cilia, the proteins found in the ciliary membrane are synthesized in the cytoplasm and then transported to the membrane in a way known as intraflagellar transport [43, 47, 67, 68]. The link between basic signaling pathways and primary cilium in development has been revealed in recent years. [43, 50]. Sensitivity of cilia is related to length of the cilium [65]. Change in cilium length, damage to the primary cilium and defects in the elements of intraflagellar transport, generally cause congenital disorders or diseases, called ciliopathies [47, 55, 65, 69, 70].

The presence of primary cilia in BALB/c type mouse embryonic MD cells is compatible with indications of cilia in MD cells in adult dogs [71], rabbits [36, 72] and 6-8 week old C57BL6J mouse [31]. However, there is no information on embryonic cells. In this study, differentiation of renin-secreting JG cells in the central state, and of MD cells of the chief state controlling them in the JGA formation, in the developing nephron of the BALB/c type mouse embryos were determined. There are a number of studies to determine the origin of renin secreting cells and their role in renal vasculature. However, the information on the embryonic status and differentiation of MD cells is lacking.

2. Materials and Methods

BALB/c type mice were used as study material. Kidneys were sampled from 12, 14, 16, 18 and 20th days old fetuses and newborns after vaginal plate (day E0) formation. The dissection of the tissues was carried out in accordance with the ethical rules of animal experimentation of Ege University.

Tissue specimens were fixed with 10% buffered neutral formalin for routine hematoxylin-eosin (H&E) staining

and Karnovsky for electron microscopic examination [73], then minimized.

For light microscopic examination; The samples were dehydrated in gradually increasing alcohols. They were clarified in xylol and embedded in paraffin. 5 µm paraffin sections were stained with H&E.

For electron microscopic examination; After fixation, the samples washing with 0.1 M cacodylate buffer (pH 7.4), a second fixation step was performed with buffered osmium tetroxide (OsO₄) [74] and samples were clarified with toluol after dehydration by passing through ethanol gradients series (25%, 50, 75, 90, 100) and embedded in resin, Epon 812 (Serva). Thick sections of 1 µm thickness was stained with 1% borax toluidine blue and used for light microscopic investigation. Thin sections were stained with uranyl acetate-lead citrate [74] and examined by Transmission-Electron microscope (Jeol 100C).

3. Results and Discussion

3.1 Light Microscopic Findings

Development of nephron in BALB/c type mice begins with the formation of nephrogenic vesicles by acquiring polarized and firmly adherent epithelial cell characters of loosely structured metanephrogenic mesenchyme cells piled up at the ureteric bud tips (Figure 1A). The development is completed by passing of the nephrogenic vesicle through the stages of in comma-shaped body (Figure 1B), S-shaped body (Figure 1C), precapillary (Figure 1 D, E), the immature glomerular (Figure 1F) and the mature glomerular (Figure 1G), respectively.

Cell group that will form glomerulus and tubule regions approach each other on the 12th day of embryonic development in the S-shape body stage (Figure 1C). At the beginning of this stage, since there are few mesangial cells between them, the cell groups that will form the tubules and the glomerulus are close to each other (Figure 1C). In the precapillary stage of the development, the two layers of the Bowman capsule become distinct (Figure 1D). Between the Bowman capsule and the tubular cells facing it, more mesangial cells are inserted as if they were flowing (Figure 1E).

It is known that the cells, migrating from non-glomerular mesangial cells to this region, form blood vessels and differentiate also into secretory cells located around them [75, 76].

Nephron development in BALB/c type mice reaches to the immature glomerular stage at the 14th day of embryonic development. From the 18th day of development, the mature glomerular stage is commonly seen in the medulla of the kidney (Fig. 1 G, H). In the periphery of the kidney, induction for new nephron development continues (Figure 1 H, I).

3.2. Transmission Electron Microscopic Findings

JGA is distinguished in the mature glomerular stage (Figure 1G) at the level of light microscopy, as a close contact zone of several differentiated cells. TEM observations indicate that cell types participating in the JGA structure, begin to differentiate at an earlier stage of nephron development.

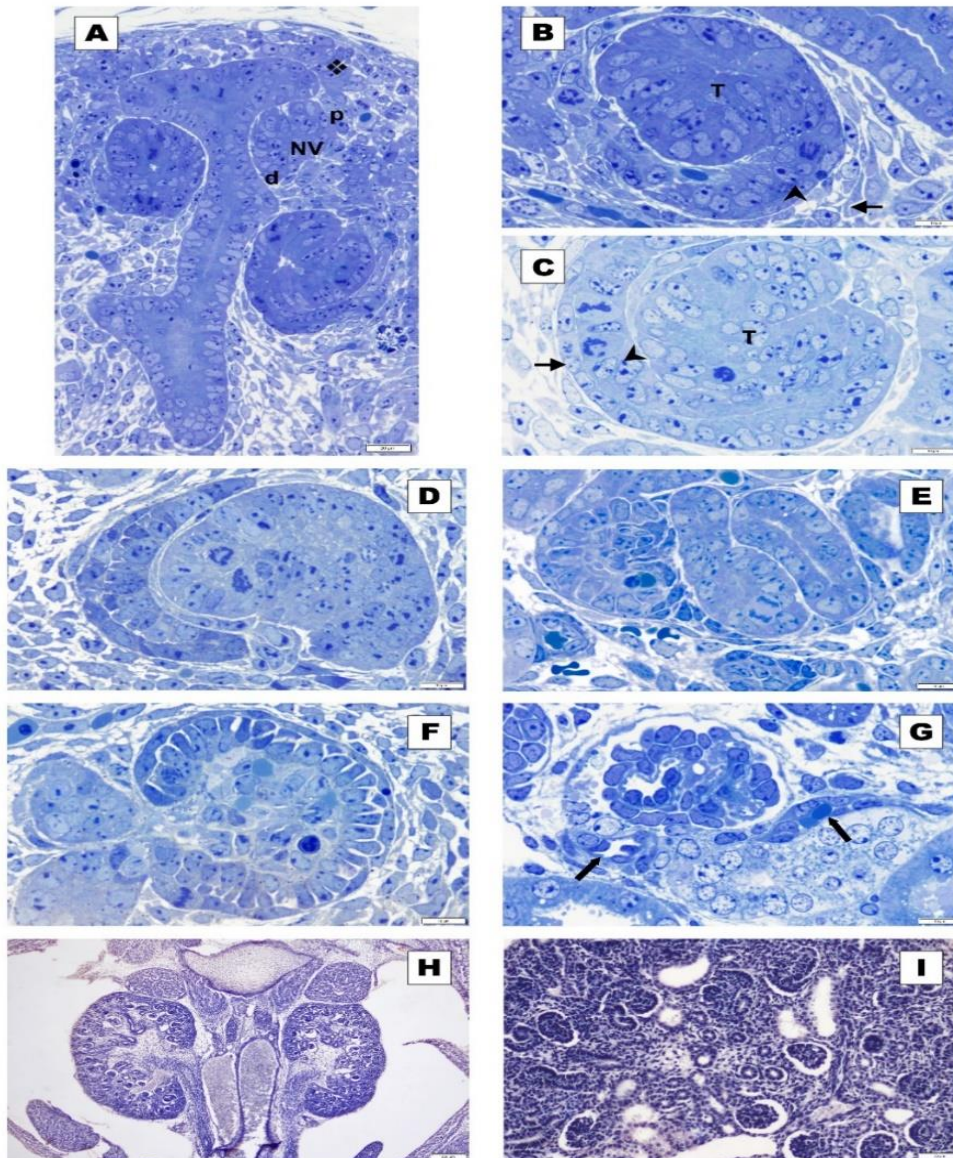


Figure 1. Nephron development in BALB/c type mouse embryos. Nephron development begins with formation of a sac, namely the nephrogenic vesicle (NV) which is formed from the cells acquired epithelial characteristics and separated from blastemal cap. A blastemal cap (◆) and a NV together with a proximal (p) and distal (d) portions appear in A. Occurrence of a cleft in distal part of the NV causes the formation of a comma like structure (B). The hook-shaped tip of this cleft is composed of two cell layers, the parietal layer (➔) of the Bowman capsule, and the visceral epithelium (▲) where podocytes develop. Proximal part of this structure forms tubules (T) in B and C. The nephron structure that develops by rapid mitosis and elongation towards the back passes through the S-shaped body stage (C). With intense mitotic activity, the tubules extend by making mandatory curls when the site is narrow. The development of nephron is completed by passing through the stages of the precapillary (D, E), immature glomerular (F) and mature glomerular (G) ➤: Vascular pole at the mature glomerular stage. Embryonic stimulation continues under the capsule when the mature glomeruli, the first to form, are located near the medulla of the kidney in 18th day of the development (Figure H, I). (1 μ m Epon section, toluidin blue (A-G). 5 μ m Paraffine section hematoxylin eosin (H, I), Scale, A:20, B-G:10, H:200, I:50 μ m).

The first morphological signs of cell differentiation are seen in S-shaped body stage (Figure 1C).

Visceral cells of Bowman's capsule, tubule cells and mesangial cells inserted between them, all are located close to each other and directly faced by plasma membrane and surface covers in the S-shaped body stage (Figure 2). They are characteristic embryonic cells with abundant free polysomes in their cytoplasm. According to electron density mesangial cell cytoplasm is less dense than other cells. However, as signs of differentiation in the podocyte cells in the Bowman capsule visceral layer, occurrence of large intercellular spaces created by the

deep foldings of the plasma membrane and the initiation of formation of primer podocyte feet attached to the basal plate can be shown (Figure 2).

Initial signs of differentiation of JGA-forming cells are observed in the precapillary stage (Figure 3). Cells located between the basal sides of tubule cells with Bowman's capsule visceral cells, begin to differentiate into juxtaglomerular (JG) endocrine cells releasing renin. Numerous developed Golgi fields are seen in the cells. Golgi fields have abundant clear vesicles. Similar clear vesicles are defined as prorenin vesicles containing inactive renin [19].

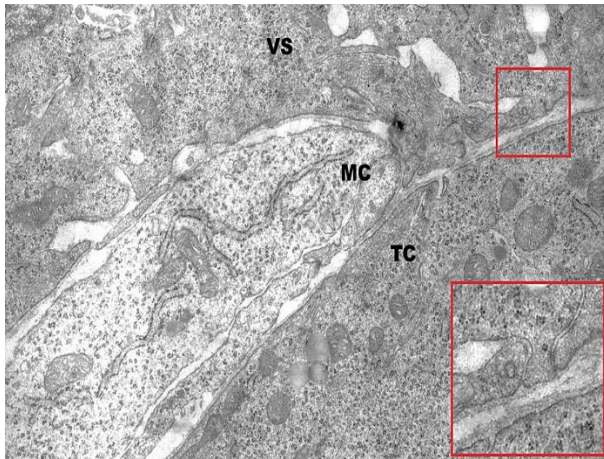


Figure 2. The S-shape body stage. Bowman's capsule visceral cell (VS), tubule cell (TC) and mesangial cell (MC) inserted between them. All are located close to each other and directly faced by plasma membrane surface covers. Initiation of a primer podocyte foot in red small square and an enlarged image in red big square. (Uranyl acetate and lead citrate, X 21168).

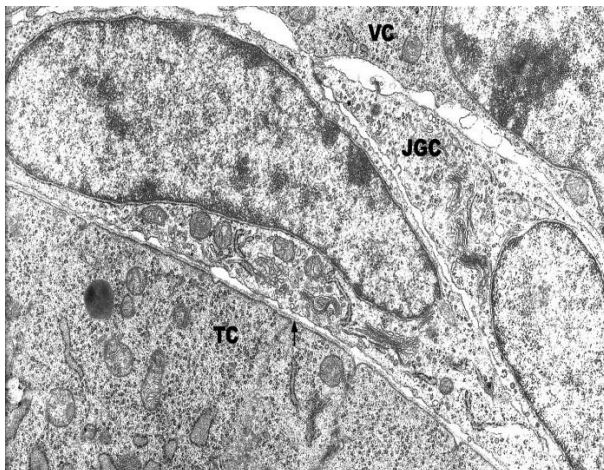


Figure 3. The precapillary stage. Tubule cells (TC), visceral cells (VC) and the cells in the differentiation process for JG cells (JGC). Basal layer (→) (Uranyl acetate-lead citrate, X 22825).

There is no noticeable additional signs for differentiation in the basal membranes of the visceral layer and tubule cells facing with the mesangial cells. However, enlarged granular endoplasmic reticulum vesicles in tubule cells are more abundant than found in the cells of S-shaped body stage. On the luminal side of some tubule cells, there are the signs that the cells in this region differentiated to the MD cells. Some cells have a characteristic cilium structure with basal body and sister centriole structure underlying the plasma membranes (Figure 4).

The development of the cilia on the apical surfaces indicates that these tubule cells are differentiated to the sensor MD cells in the precapillary stage.

Two polar zones of Bowman's capsule, namely vascular and urinary zone, are distinguished in mature glomerular

stage (Figure 1G). At the electron microscopic level, renin-secretory granules become larger in JG cells (Figure 5).

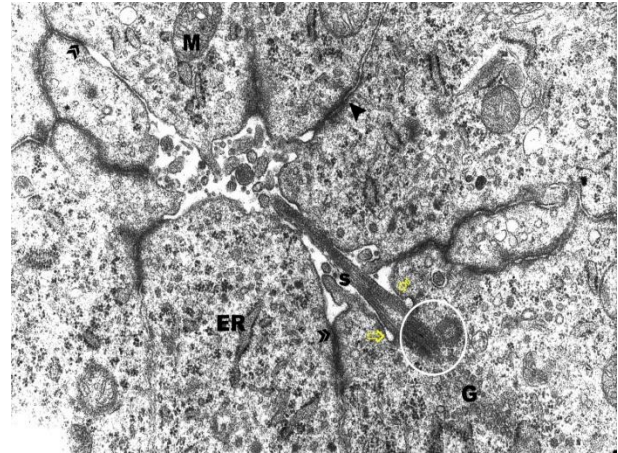


Figure 4. The precapillary stage. The apical parts of the cylindrical cells in occurrence region of the macula densa. Golgi area (G), granular endoplasmic reticulum (ER), mitochondrion (M), desmosome structures (▶), tight junction (>>) regions, cilium (s) structure, basal body and sister centriole in white circle, ciliary pocket (⇒), cell membrane (⚡) (Uranyl acetate-lead citrate, X 20750).

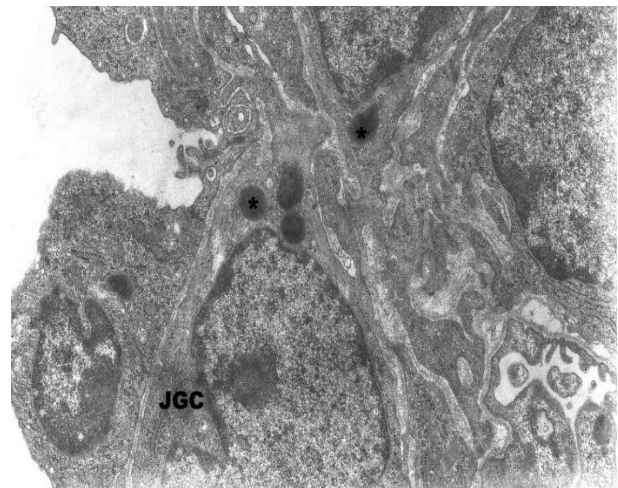


Figure 5. The mature glomerular stage. Large and electron dense renin-like secretory granules (★) in Juxtaglomerular cell (JGC), (Uranyl acetate-lead citrate, X 20750).

Apart from the afferent arteriolar, there are many of JG cells with extensions. Some of them resemble smooth muscle cells with myofibril bundles present in their cytoplasm MD cells are rich in organelles. The number and size of mitochondria have increased. Numerous membrane folds are seen on the basal and lateral sides of the cells. Mitochondria are also concentrated in these regions (Figure 6). The characteristic structural features of JGA cells, which are started to be distinguished in precapillary stage and completed in the mature glomerular stage, are summarized in figure 7.

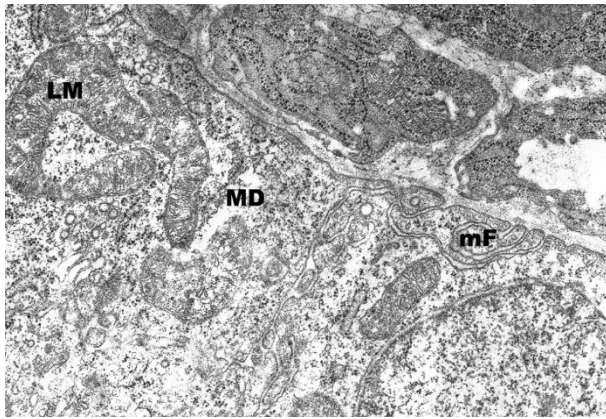


Figure 6. The mature glomerular stage. Large mitochondria (LM) close to the membrane folds (mF) on the basal side of MD cell. (Uranyl acetate-lead citrate, X 20750).

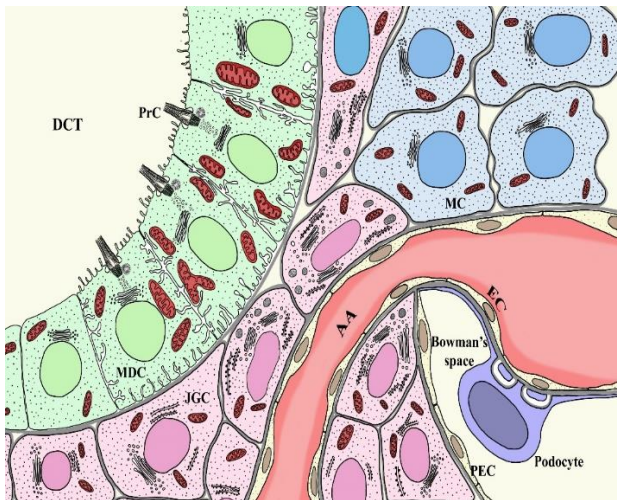


Figure 7. JGA cells. Schematic features of juxtaglomerular cells (JGCs) around the afferent arterioli (AA), macula densa cells (MDCs) in close contact with JGC and mesangial cells (MCs) among them. PrC: Primary Cilium, EC: Endothelial Cell, PEC: Parietal Cell, DCT: Distal Convolved Tubule.

3.1. Discussion

Development of metanephric kidney in mouse embryo begins by stimulation ureteric bud formation from the Wolffian ducts by the signals originating from metanephrogenic blastema in the caudal part of the intermediate mesoderm. It has been reported that this stimulation started at the earliest 9th (E9) day [6] or 9.5th (E9.5) day [77] prevalently after the 10th day (E10.5) [3, 4, 7, 78]. In present study, a blastemal cap occurring from metanephrogenic mesenchymal cells was formed on the 11th (E11) day of the development. After this initial stimulation, metanephric kidney development is directed by both of ureteric bud and the metanephrogenic cell population adjacent to the ureteric bud [79]. All the stage of nephrogenesis in BALB/c type mice are compatible with the notifications in other mice [6, 80]. However, the completion times of the stages were appeared slightly later manner. For example, the occurrence of the first mature glomerulus was mentioned after 14th day of the development [6], whereas it was observed in 18th day of the development, in BALB/c type mice. New branches

produced successively from ureteric buds by the inductions of metanephrogenic mesenchymes intercalate into the metanephrogenic mesenchymes. A blastema cap from metanephrogenic mesenchymal cells is formed on the 11th (E11) day of embryonic development and later a nephrogenic vesicle occurs from epithelial cells originating from metanephrogenic mesenchyme. All regions of the nephron structure develop from this nephrogenic vesicle, by passing all the steps of nephrogenesis. The first mature glomerulus is produced after 14th day of embryonic development (E14.5) [6]. Stages of nephrogenesis in BALB/c type mice are compatible with the notifications in other mice [6, 80] summarized above. However, in this study, glomerulus was observed slightly later, on 18th day than the others.

One of the cells that started to differentiate first from the embryonic cells in the nephron structure, is podocyte cells. The observations of distinguishable of visceral and parietal cells at LM level (Figure 1C), and large intercellular spaces together with beginning of podocyte feet formation at TEM level (Figure 2) are consistent with the finding that R-cadherin (which plays an important role in the early stages of glomerulogenesis) detection on mouse primer podocyte feet in the S-shaped phase by an immuno-gold [81] staining method. In addition, the presence of D1 type cyclin (which is responsible for the regulation of proliferation and differentiation) in the S- and comma-like body stages, while the presence of cyclin D3 [82] at the following stages indicates that podocytes differentiate early in development of nephrons. In the following precapillary stage, the cells forming the JGA are differentiated.

JG cell progenitors differentiate from the cell population containing the Fox D1 transcription factor among undifferentiated metanephrogenic mesenchyme cells [83-86] before vascularization in embryonic kidney interstium [87]. Renin expressing JG cells are also progenitor cells for non-renin-forming cells, such as smooth muscle, pericyte, mesangial, epithelial, extrarenal and podocytes [20, 21, 88-90]. Renin-forming cells are likely to play a role in the development of kidney vessels [16, 20, 83, 85-87] by synthesizing other factors [83]. The differentiation of renin-secreting cells in the JGA in the precapillary stage of nephron formation in the 14-day embryo with TEM in BALB/c type mice overlaps with the detection of renin mRNA in mouse embryonic kidney before 14.5 days of arterial development [91]. In this study, the electron lucent small vesicles in precapillary stage and the electron dense granules increased in size and number in the mature glomerular stage are similar to the inactive prorenin and active renin containing granules, respectively, as previously identified in mouse JG cells [19]. Non-active prorenin is glycosylated in the Golgi vesicle during the course of the maturation. During the activation of renin granules, the prosegments are cutted and removed, and small granules are combined [19]. Mature renin granules have different internal electron densities [92]. It is reported that 75% of the renin synthesized in JG cells is prorenin, 25% of them form electron dense secretory granules [93] and mature granules are secreted by exocytosis [19, 23].

MD, which are the JGA sensory cells, plays an important role in the control of renin secretion [18, 31, 35, 36].

Regulation of renin secretion [18, 24, 35] and tubuloglomerular feedback formation [10, 18, 31, 36] are realized by paracrine effects [25] using NO [32], prostaglandin E2 and ATP [30, 35] which are formed by MD cells. For this purpose, primary cilia are responsible [31, 36] for the detection of the changes in salt, metabolites, and flow in the distal tubule fluid of MD [25, 30, 31, 36]

The first record of the presence of single or multiple cilium together with basal body and centriole, which has 9 + 2 tubule structure in MD cells, belongs to the dog kidney MD [71]. Subsequently, it was reported that rabbit kidney MD cells also carry cilia [72]. The presence of primary cilia with 5-8 μm length in the apical membranes of each MD cell was showed by immunofluorescence marking of α -tubulin which is a ubiquitous component of primary cilia in 6-8 week-old C57BL/6J mice, and was reported to act as a current sensor [31]. In 8-12 week-old C57BL/6 mice, nitric oxide (NO) formation was measured with fluorescence dye [27] in mice specifically knock-out of primary cilia in MD and thick ascending limb. Dominant isoform of NO in MD cells is induced by NOS1 (Neuronal nitric oxide synthase 1). Knocked out mice showed a rapid tubuloglomerular feedback response in both in vivo and in vitro conditions together with marked reduction in NO formation.

It has been reported that primary cilia present in New Zealand white rabbit MD cells act as a current sensor to activate NOS [36] to accelerate NO formation that inhibits tubuloglomerular feedback response. In this study, it is seen that in BALB/c type mice, the MD cells carry the primary cilium with a characteristic basal body (mother centriole), the ciliary pockets and a sister centriole (Figure 4). Since the primary cilium supported by the basal body is an organelle in undividing cells [49] and in differentiated cells staying in the G₁/G₀ phase of the cell cycle [94, 95], it is acceptable that the MD cells differentiated in precapillary stage of the developing nephron. These early differentiations of MD cells are related to their important role in the chief position in the JGA, which plays an active role in the RAS cascade that regulates fluid and electrolyte homeostasis in the organism.

The primary cilia detect changes in the MD lumen and transmits them to the cells to perform their assigned tasks. Primary cilia in the development of mammalian kidney are seen in no more dividing cells of the ureteric buds and the renal vesicle, in early stages of the nephron development. Following in comma-shaped body and S-shaped body stages, the primary cilia appear in the cells of collecting ducts. In mature nephron, they are commonly found in the cells of nephron tubules and collecting ducts [96]. The primary cilia in the kidney feels a flow of urine, controls cellular responses, and is necessary for the protection of the epithelial sheaths of the tubules [97]. They play a critical role in kidney pathophysiology. Deficiency of primary cilia initiates to get mesenchymal characterization of epithelial cells [98].

The presence of basal bodies and centrioles in basal part of cilia is a special feature of cells [39]. The primary cilia-mediated signaling plays a role in various cellular events

such as proliferation, differentiation, cytoskeleton organization, movement, cell cycle regulation, apoptosis, and autophagy in epithelial cells [56, 69, 96, 99, 100]. The control of cell cycle and movement are critical events for development and performances of the tasks of the tissues [50]. If primary cilia-bearing differentiated cells decide to continue the cell cycle, the structure of primary cilia begins to disintegrate [94]. Re-entry into the cell cycle of the cells is the insurance of repair events in the kidney tubule cells. [97]. The events for proliferation and cell differentiation are precisely controlled during repair. Extensive efforts are being made to explain the mechanisms of cell cycle-related formation and disruption of the primary cilia to regenerate damaged cells [49] and to control tissue repair [101]

4. Conclusion

JG and MD cells were differentiated in precapillary stage before completion of nephron development and formation blood vessels in developing embryo.

The differentiations of JG and MD cells were characterized by the formation of renin granules and primary cilia, respectively. Renin-angiotensin system a largely widespread in embryo and mature organism is responsible for the continue of homeostasis. Since all cell types bearing primary cilia have a repairing and restoration capacities, this potential of MD cells is very valuable and creative for the efforts to improve the disorders in the renin-angiotensin system.

5. Acknowledgement and Disclosures

We would like to express our thanks to Fatih ÇÖLLÜ, MSc, for the preparation of the illustration.

References

1. Dressler, G.R, Advances in early kidney specification, development and patterning, *Development*, 2009, 136(23), 3863-74.
2. Krause, M, Rak-Raszewska, A, Pietila, I, Quaggin, S.E, Vainio, S, Signaling during kidney development, *Cells*, 2015, 4(2), 112-32.
3. Vainio, S, Lin, Y, Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting, *Nature Reviews Genetics*, 2002, 3(7), 533-43.
4. Costantini, F, Kopan, R, Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development, *Developmental Cell*, 2010, 18(5), 698-712.
5. Gilbert, S.F, Barresi, M.J.F, *Developmental Biology*, 11th Edition, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2017, 173(5), 1430-1430.
6. Reidy, K.J, Rosenblum, N.D, Cell and molecular biology of kidney development, *Seminars in nephrology*, 2009, 29(4), 321-37.
7. Self, M, Lagutin, O.V, Bowling, B, Hendrix, J, Cai, Y, Dressler G.R, Oliver G, Six2 is required for suppression of nephrogenesis and progenitor renewal in the developing kidney, *The EMBO journal*, 2006, 25(21), 5214-28.
8. Hanner, F, von Maltzahn, J, Maxeiner, S, Toma, I, Sipos, A, Kruger, O, Willecke, K, Peti-Peterdi, J, Connexin45 is expressed in the juxtaglomerular apparatus and is involved in the regulation of renin secretion and blood pressure, *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2008, 295(2), R371-80.
9. Yao, J, Oite, T, Kitamura, M, Gap junctional intercellular communication in the juxtaglomerular apparatus, *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 2009, 296(5), F939-F946.
10. Carlstrom, M, Wilcox, C.S, Arendshorst, W.J, Renal autoregulation in health and disease, *Physiology Review*, 2015, 95(2), 405-511.
11. Castellanos Rivera, R.M, Monteagudo, M.C, Pentz, E.S, Glenn, S.T, Gross, K.W, Carretero, O, Sequeira-Lopez M.L., Gomez

- R.A., Transcriptional regulator RBP-J regulates the number and plasticity of renin cells, *Physiological Genomics*, 2011, 43(17), 1021-8.
12. Fyhrquist, F, Saijonmaa, O, Renin-angiotensin system revisited, *Journal of internal medicine*, 2008, 264(3), 224-36.
 13. Laragh, J.H, Sealey, J.E, The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure, *American journal of hypertension*, 2011, 24(11), 1164-80.
 14. Li, X.C, Zhu, D, Zheng, X, Zhang, J, Zhuo, J.L, Intratubular and intracellular renin-angiotensin system in the kidney: a unifying perspective in blood pressure control, *Clinical science (London, England : 1979)*, 2018, 132(13), 1383-1401.
 15. Schweda, F, Salt feedback on the renin-angiotensin-aldosterone system, *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 2015, 467(3), 565-76.
 16. Freeburg, P.B, Abrahamson, D.R, Dissecting the JGA: new functions for JG cells?, *Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2004, 286(3), R449-50.
 17. Martini, A.G, Danser A.H.J, Juxtaglomerular Cell Phenotypic Plasticity, *High blood pressure & cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension*, 2017.
 18. Peti-Peterdi, J, Harris R.C, Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release, *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2010, 21(7), 1093-6.
 19. Schweda, F, Friis, U, Wagner, C, Skott, O, Kurtz, A, Renin release, *Physiology (Bethesda)*, 2007, 22, 310-9.
 20. Sequeira Lopez, M.L, Pentz, E.S, Nomasa, T, Smithies, O, Gomez, R.A, Renin cells are precursors for multiple cell types that switch to the renin phenotype when homeostasis is threatened, *Developmental cell*, 2004, 6(5), 719-28.
 21. Pentz, E.S, Moyano, M.A, Thornhill, B.A, Sequeira Lopez, M.L, Gomez, R.A, Ablation of renin-expressing juxtaglomerular cells results in a distinct kidney phenotype, *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2004, 286(3), R474-83.
 22. Brunskill, E.W, Georgas, K, Rumballe, B, Little, M.H, Potter, S.S, Defining the molecular character of the developing and adult kidney podocyte, *PLoS One*, 2011, 6(9), e24640.
 23. Friis, U.G, Madsen, K, Stubbe, J, Hansen, P.B, Svenningsen, P, Bie, P, et al., Regulation of renin secretion by renal juxtaglomerular cells, *Pflügers Archive*, 2013, 465(1), 25-37.
 24. Kurtz, A, Renin release: sites, mechanisms, and control, *Annual Review of Physiology*, 2011, 73, 377-99.
 25. Peti-Peterdi, J, Newly Stemming Functions of Macula Densa-Derived Prostanoids, *Hypertension*, 2015, 65(5), 987-988.
 26. Vargas, S.L, Toma, I, Kang, J.J, Meer, E.J, Peti-Peterdi, J, Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release, *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2009, 20(5), 1002-11.
 27. Song, J, Wang, L, Fan, F, Wei, J, Zhang, J, Lu Y, Fu Y, Wang S, Juncos L.A, Liu R, Role of the Primary Cilia on the Macula Densa and Thick Ascending Limbs in Regulation of Sodium Excretion and Hemodynamics, *Hypertension*, 2017, 70(2), 324-333.
 28. Rielle, J.C, Brown, D, Orci, L, Differences in glycocalyx composition between cells of the cortical thick ascending limb of Henle and the macula densa revealed by lectin-gold cytochemistry, *The Anatomical record*, 1987, 218(3), 243-8.
 29. Komlosi, P, Bell, P.D, Zhang, Z.R, Tubuloglomerular feedback mechanisms in nephron segments beyond the macula densa, *Current opinion in nephrology and hypertension*, 2009, 18(1), 57-62.
 30. Bell, P.D, Komlosi, P, Zhang, Z.-R, ATP as a mediator of macula densa cell signalling, *Purinergic Signalling*, 2009, 5(4), 461-471.
 31. Sipos, A, Vargas S, Peti-Peterdi J, Direct demonstration of tubular fluid flow sensing by macula densa cells, *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 2010, 299(5), F1087-F1093.
 32. Ibarra, M.E, Albertoni Borghese, M.F, Majowicz, M.P, Ortiz M.C, Loidl F, Rey-Funes, M, Di Ciano, L.A, Ibarra, F.R, Concerted regulation of renal plasma flow and glomerular filtration rate by renal dopamine and NOS I in rats on high salt intake, *Physiological Reports*, 2017, 5(6).
 33. Persson, A.E, Bachmann S, Constitutive nitric oxide synthesis in the kidney--functions at the juxtaglomerular apparatus, *Acta physiologica Scandinavica*, 2000, 169(4), 317-324.
 34. Tojo, A, Gross, S.S, Zhang, L, Tisher, C.C, Schmidt, H.H, Wilcox, C.S, Madsen, K.M, Immunocytochemical localization of distinct isoforms of nitric oxide synthase in the juxtaglomerular apparatus of normal rat kidney, *Journal of the American Society of Nephrology*, 1994, 4(7), 1438-47.
 35. Persson, A.E.G, Ollerstam, A, Liu, R, Brown, R, Mechanisms for macula densa cell release of renin, *Acta Physiologica Scandinavica*, 2004, 181(4), 471-474.
 36. Wang, L, Shen, C, Liu, H, Wang, S, Chen, X, Roman, R.J, Juncos, L.A, Lu, Y, Wei, J, Zhang, J, Yip, K.P, Liu, R, Shear stress blunts tubuloglomerular feedback partially mediated by primary cilia and nitric oxide at the macula densa, *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2015, 309(7), R757-66.
 37. Abou Alaiwi, W.A, Lo, S.T, Nauli, S.M, Primary cilia: highly sophisticated biological sensors, *Sensors (Basel)*, 2009, 9(9), 7003-20.
 38. Christensen, S.T, Pedersen, L.B, Schneider, L, Satir, P, Sensory cilia and integration of signal transduction in human health and disease, *Traffic*, 2007, 8(2), 97-109.
 39. Gerdes, J.M, Davis, E.E, Katsanis, N, The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease, *Cell*, 2009, 137(1), 32-45.
 40. Ke, Y.N, Yang, W.X, Primary cilium: an elaborate structure that blocks cell division?, *Gene*, 2014, 547(2), 175-85.
 41. Prasad, R.M, Jin, X, Nauli, S.M, Sensing a sensor: identifying the mechanosensory function of primary cilia, *Biosensors (Basel)*, 2014, 4(1), 47-62.
 42. Verschuren, E.H.J, Castenmiller, C, Peters, D.J.M, Arjona, F.J, Bindels, R.J.M, Hoenderop, J.G.J, Sensing of tubular flow and renal electrolyte transport, *Nature reviews. Nephrology*, 2020, 16(6), 337-351.
 43. Barker, A.R, Thomas, R, Dawe, H.R, Meckel-Gruber syndrome and the role of primary cilia in kidney, skeleton, and central nervous system development, *Organogenesis*, 2014, 10(1), 96-107.
 44. Pazour, G.J, Witman, G.B, The vertebrate primary cilium is a sensory organelle, *Current opinion in cell biology*, 2003, 15(1), 105-10.
 45. Satir, P, Pedersen, L.B, Christensen, S.T, The primary cilium at a glance, *Journal of cell science*, 2010, 123(Pt 4), 499-503.
 46. Veland, I.R, Awan, A, Pedersen, L.B, Yoder, B.K, Christensen, S.T, Primary cilia and signaling pathways in mammalian development, health and disease, *Nephron Physiology*, 2009, 111(3), 39-53.
 47. Venkatesh, D, Primary cilia, *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 2017, 21(1), 8-10.
 48. Hossain, D, Tsang, W.Y, The role of ubiquitination in the regulation of primary cilia assembly and disassembly, *Seminars in cell & developmental biology*, 2019, 93, 145-152.
 49. Carroll, B, Korolchuk V.I, Nutrient sensing, growth and senescence, *The FEBS journal*, 2018, 285(11), 1948-1958.
 50. Christensen, S.T, Pedersen S.F, Satir P, Veland I.R, Schneider L, The primary cilium coordinates signaling pathways in cell cycle control and migration during development and tissue repair, *Current topics in developmental biology*, 2008, 85, 261-301.
 51. Goetz, S.C, Anderson, K.V, The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development, *Nature reviews, Genetics*, 2010, 11(5), 331-44.
 52. Malicki, J.J, Johnson, C.A, The Cilium: Cellular Antenna and Central Processing Unit, *Trends in cell biology*, 2017, 27(2), 126-140.
 53. Muhammad, H, Rais, Y, Miosge, N, Ornan, E.M, The primary cilium as a dual sensor of mechanochemical signals in chondrocytes, *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 2012, 69(13), 2101-7.
 54. Nauli, S.M, Jin, X, AbouAlaiwi, W.A, El-Jouni, W, Su, X, Zhou J, Non-motile primary cilia as fluid shear stress mechanosensors, *Methods in enzymology*, 2013, 525, 1-20.
 55. Cortes, C.R, Metzis, V, Wicking, C, Unmasking the ciliopathies: craniofacial defects and the primary cilium, *Wiley interdisciplinary reviews. Developmental biology*, 2015, 4(6), 637-53.
 56. Pala, R, Alomari, N, Nauli, S.M, Primary Cilium-Dependent Signaling Mechanisms, *International journal of molecular sciences*, 2017, 18(11).
 57. Foerster, P, Daclin, M, Asm, S, Faucourt, M, Boletta, A, Genovesio, A, et al., mTORC1 signaling and primary cilia are required for

- brain ventricle morphogenesis, *Development*, 2017, 144(2), 201-210.
58. Kirschen, G.W, Xiong, Q, Primary cilia as a novel horizon between neuron and environment, *Neural regeneration research*, 2017, 12(8), 1225-1230.
 59. Diguet, N, Le Garrec, J.F, Lucchesi, T, Meilhac, S.M, Imaging and analyzing primary cilia in cardiac cells, *Methods in cell biology*, 2015, 127, 55-73.
 60. Noda, K, Kitami, M, Kitami, K, Kaku, M, Komatsu, Y, Canonical and noncanonical intraflagellar transport regulates craniofacial skeletal development, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(19), E2589-97.
 61. Yuan, X, Yang, S, Primary Cilia and Intraflagellar Transport Proteins in Bone and Cartilage, *Journal of dental research*, 2016, 95(12), 1341-1349.
 62. Cai, S, Bodle, J.C, Mathieu, P.S, Amos, A, Hamouda, M, Bernacki, S, et al., Primary cilia are sensors of electrical field stimulation to induce osteogenesis of human adipose-derived stem cells, *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2017, 31(1), 346-355.
 63. Hampl, M, Cela, P, Szabo-Rogers, H.L, Kunova Bosakova, M, Dosedelova, H, Krejci, P, Buchtova, M, Role of Primary Cilia in Odontogenesis, *Journal of dental research*, 2017, 96(9), 965-974.
 64. Satir, P, CLIA: before and after, *Cilia*, 2017, 6, 1.
 65. Sherpa, R.T, Atkinson, K.F, Ferreira, V.P, Nauli, S.M, Rapamycin increases length and mechanosensory function of primary cilia in renal epithelial and vascular endothelial cells, *International education and research journal*, 2016, 2(12), 91-97.
 66. Wheway, G, Nazlamova, L, Hancock, J.T, Signaling through the Primary Cilium, *Frontiers in cell and developmental biology*, 2018, 6, 8.
 67. Davis, E.E, Brueckner M., Katsanis N., The emerging complexity of the vertebrate cilium: new functional roles for an ancient organelle, *Developmental cell*, 2006, 11(1), 9-19.
 68. Rosenbaum, J.L, Witman, G.B, Intraflagellar transport, *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2002, 3(11), 813-25.
 69. Avalos, Y, Pena-Oyarzun, D, Budini, M, Morselli, E, Criollo, A, New Roles of the Primary Cilium in Autophagy, *BioMed research international*, 2017, 2017, 4367019.
 70. Ko, J.Y, Functional Study of the Primary Cilia in ADPKD, *Advances in experimental medicine and biology*, 2016, 933, 45-57.
 71. Sotturrai, V, Malvin R.L, The demonstration of cilia in canine macula densa cells, *American Journal of Anatomy*, 1972, 135(2), 281-6.
 72. Norgaard, T, The ultrastructure of the macula densa during altered sodium intake. A morphometric study of the macula densa in the rabbit nephron, *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. Section A, Pathology*, 1982, 90(1), 67-73.
 73. Karnovsky, M, A Formaldehyde-Glutaraldehyde Fixative of High Osmolality for Use in Electron Microscopy, *Journal of Cell Biology*, 1964, 27, 137-8A.
 74. Reynolds, E.S, The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy, *Journal of Cell Biology*, 1963, 17, 208-12.
 75. Quaggin, S.E, Kreidberg, J.A, Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences, *Development*, 2008, 135(4), 609-20.
 76. Vaughan, M.R, Quaggin, S.E, How do mesangial and endothelial cells form the glomerular tuft?, *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2008, 19(1), 24-33.
 77. Lyons, K.M, Hogan, B.L, Robertson, E.J, Colocalization of BMP 7 and BMP 2 RNAs suggests that these factors cooperatively mediate tissue interactions during murine development, *Mechanisms of development*, 1995, 50(1), 71-83.
 78. Huang, J, Arsenault, M, Kann, M, Lopez-Mendez, C, Saleh, M, Wadowska, D, et al., The transcription factor Sry-related HMG box-4 (SOX4) is required for normal renal development in vivo, *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 2013, 242(6), 790-9.
 79. Kobayashi, A, Valerius, M.T, Mugford, J.W, Carroll, T.J, Self M, Oliver, G, McMahon, A.P, Six2 defines and regulates a multipotent self-renewing nephron progenitor population throughout mammalian kidney development, *Cell stem cell*, 2008, 3(2), 169-81.
 80. Davies, J.A, Morphogenesis of the metanephric kidney, *The Scientific World Journal*, 2002, 2, 1937-50.
 81. Goto, S, Yaoita, E, Matsunami, H, Kondo, D, Yamamoto, T, Kawasaki, K, Arakawa, M, Kihara, I, Involvement of R-cadherin in the early stage of glomerulogenesis, *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 1998, 9(7), 1234-41.
 82. Petermann, A, Hiromura, K, Pippin, J, Blonski, M, Couser, W.G, Kopp, J, Mundel, P, Shankland, S.J, Differential expression of d-type cyclins in podocytes in vitro and in vivo, *The American journal of pathology*, 2004, 164(4), 1417-24.
 83. Gomez, R.A, Belyea, B, Medrano, S, Pentz, E.S, Sequeira-Lopez, M.L, Fate and plasticity of renin precursors in development and disease, *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 2014, 29(4), 721-6.
 84. Lin, E.E, Sequeira-Lopez, M.L, Gomez, R.A, RBP-J in FOXD1+ renal stromal progenitors is crucial for the proper development and assembly of the kidney vasculature and glomerular mesangial cells, *American journal of physiology, Renal physiology*, 2014, 306(2), F249-58.
 85. Sequeira Lopez, M.L, Gomez, R.A, Development of the renal arterioles, *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2011, 22(12), 2156-65.
 86. Sequeira-Lopez, M.L, Nagalakshmi, V.K, Li, M, Sigmund, C.D, Gomez, R.A, Vascular versus tubular renin: role in kidney development, *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2015, 309(6), R650-7.
 87. Sequeira Lopez, M.L, Pentz, E.S, Robert, B, Abrahamson, D.R, Gomez, R.A, Embryonic origin and lineage of juxtaglomerular cells, *American journal of physiology. Renal physiology*, 2001, 281(2), F345-56.
 88. Gomez, R.A, Lopez, M.L, Plasticity of Renin Cells in the Kidney Vasculature, *Current hypertension reports*, 2017, 19(2), 14.
 89. Lichtnekert, J., Kaverina, N.V, Eng, D.G, Gross, K.W, Kutz J.N, Pippin, J.W, Shankland, S.J, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition Increases Podocyte Derivation from Cells of Renin Lineage, *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2016, 27(12), 3611-3627.
 90. McClelland, A.D, Lichtnekert, J, Eng, D.G, Pippin, J.W, Gross K.W, Gharib, S.A, et al., Charting the transcriptional landscape of cells of renin lineage following podocyte depletion, *PLoS One*, 2017, 12(12), e0189084.
 91. Pan, L, Gross, K.W, Transcriptional regulation of renin: an update, *Hypertension*, 2005, 45(1), 3-8.
 92. Steppan, D, Zugner, A, Rachel, R, Kurtz, A, Structural analysis suggests that renin is released by compound exocytosis, *Kidney international*, 2013, 83(2), 233-41.
 93. Pratt, R.E, Carleton, J.E, Richie, J.P, Heusser, C, Dzau, V.J, Human renin biosynthesis and secretion in normal and ischemic kidneys, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1987, 84(22), 7837-40.
 94. Izawa, I, Goto, H, Kasahara, K, Inagaki, M, Current topics of functional links between primary cilia and cell cycle, *Cilia*, 2015, 4, 12.
 95. Maharjan, Y, Lee, J.N, Kwak, S, Lim, H, Dutta, R.K, Liu, Z.Q, et al., Autophagy alteration prevents primary cilium disassembly in RPE1 cells, *Biochemical and biophysical research communications*, 2018, 500(2), 242-248.
 96. Marra, A.N, Li, Y, Wingert, R.A, Antennas of organ morphogenesis: the roles of cilia in vertebrate kidney development, *Genesis*, 2016, 54(9), 457-69.
 97. Deane, J.A, Ricardo, S.D, Emerging roles for renal primary cilia in epithelial repair, *International review of cell and molecular biology*, 2012, 293,169-93.
 98. Han, S.J, Jung, J.K, Im, S.S, Lee, S.R, Jang, B.C, Park, K.M, Kim, J.I, Deficiency of primary cilia in kidney epithelial cells induces epithelial to mesenchymal transition, *Biochemical and biophysical research communications*, 2018, 496(2), 450-454.
 99. Jamal, M.H, Nunes, A.C.F, Vaziri, N.D, Ramchandran, R, Bacallao, R.L, Nauli, A.M, et al., Rapamycin treatment correlates changes in primary cilia expression with cell cycle regulation in epithelial cells, *Biochemical pharmacology*, 2020, 178, 114056.
 100. Kobayashi, T, Dynlacht, B.D, Regulating the transition from centriole to basal body, *The Journal of cell biology*, 2011, 193(3), 435-444.
 101. Sanchez, I, Dynlacht, B.D, Cilium assembly and disassembly, *Nature Cell Biology*, 2016, 18(7), 711-7.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 405-409

The Effect of Breastfeeding Counseling to Primiparaous Mother on Duration of Breastfeeding, Postpartum Depression and Quality of Life

Primipar Annelere Verilen Emzirme Danışmanlığının Emzirme Süresine, Doğum Sonu Depresyona ve Yaşam Kalitesine Etkisi

Hamide Aygör^{1*}, Emel Ege²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları AD., Konya, Turkey

e-mail: hamidedindas@hotmail.com, emelege@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7920-6279

ORCID: 0000-0002-5640-5563

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Hamide Aygör

Gönderim Tarihi / Received: 23.11.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 23.02.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 829417

Öz

Giriş ve Amaç: Anne sütü, doğumdan sonra ilk altı ay süresince bebeğin tüm ihtiyaçlarını tek başına karşılayan en ideal besindir. Bu çalışma ile emzirme danışmanlığının sadece anne sütü ile beslenme süresine, postpartum depresyona ve yaşam kalitesine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma, randomize olmayan gruplarda son test kontrol gruplu tekrarlı ölçümlerin olduğu yarı deneysel tasarım olarak yapılmıştır. Araştırma evrenini 36-40 gebelik hastasında tıp fakültesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran gebeler oluşturmuştur. Araştırma örneklemini deney ve kontrol grubuna 32'şer primipar gebe olmak üzere toplam 64 gebe oluşturmuştur. Gebelerin deney ve kontrol gruplarına atanmasında kura ve tabakalama yöntemleri kullanılmıştır. Verilerin toplanmasında "Anne Bilgi Formu", "Bebek Bilgi Formu", "Emzirme Özellikleri Formu I", "Emzirme Özellikleri Formu II", "Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği ve "Doğum Sonu Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanılmıştır.

Bulgular: Deney grubundaki bebeklerin anne sütü alma süresi ortalamasının kontrol grubuna göre çok ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (3.02±2.24) (p<.001). Deney grubundaki annelerde doğum sonrası altıncı ayda depresyon riskinin altıncı haftaya göre anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir. Kontrol grubundaki annelerde doğum sonrası altıncı ayda depresyon riskinin altıncı haftaya göre arttığı, ancak bu farkın anlamlı düzeyde olmadığı belirlenmiştir. Deney grubundaki annelerin doğum sonu altıncı haftada ve ayda doğum sonu yaşam kalitesi puan ortalamasının kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Annelere gebeliğin 36-40. gebelik haftasından doğum sonu altıncı ayın sonuna kadar verilen emzirme danışmanlığının, sadece anne sütü ile beslenme süresini uzattığı, doğum sonu doğum sonu depresyon riskini düşürdüğü ve yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Emzirme danışmanlığı, Emzirme süresi, Postpartum depresyon, Yaşam kalitesi.

Abstract

Objective: Breast milk is the best nutrient to meet an infant's all needs alone for the first six months within the postpartum period. This study, we aimed at investigating the effects of breastfeeding counseling on exclusive breastfeeding duration, postpartum depression and quality of life.

Materials and Methods: The quasi-experimental study was performed in non-randomized groups where repeated measurements with final-test control were conducted. The universe of the study consisted of primiparous women with 36- to 40-week pregnancy admitted to the department of Gynecology and Obstetrics Clinic of Medical Faculty Hospital in the hospital. The samples were composed of 64 primiparas, 32 in the experimental and 32 in the control groups. Primiparas were placed into groups by drawing by tol and stratifying methods. To collect data, the Mother Information Form, the Infant Information Form, the Edinburgh Postnatal Depression Scale and the Maternal Postpartum Quality of Life Scale were used.

Results: It was statistically difference duration of breastfeeding the average duration of breastfeeding of the infants in experimental group is higher compared to control group (3.02 ± 2.24) ($p < .001$). It was also found that the risk of depression of mothers in experimental group in postpartum sixth month is decreased compared to sixth week it was statistically significant level. It shows that the risk of depression of mothers in control group in postpartum sixth month is increased in the sixth week, however, this difference statically is not significant. The average quality of life of the mothers in experimental group in the sixth postpartum week and month is determined to be higher than the ones in control group and this finding is not significantly difference.

Conclusion: The fact that breastfeeding counseling lasts from prenatal weeks 36-40 to postpartum sixth month was determined to extend only exclusive breastfeeding duration, decrease the risk of postpartum depression and increase maternal quality of life

Keywords: Breastfeeding consultancy, Breastfeeding duration, Postpartum depression, Quality of life.

1. Introduction

According to the recommendations by the United Nations Children's Aid Fund (UNICEF), all infants should be exclusively breastfed for maximum health during the first 6 months of life up to 2 years of age [1]. Breast milk is unique and cannot be compensated by any other food in infant nutrition [3,5]. In addition, it is known that breast milk is also a factor affecting maternal health, as well as its positive effects on infants' health. Additionally, in the studies performed, BF was reported to reduce the risk of postpartum depression [3,5,8] and enhance quality of life [26,28,29].

Encouraging, maintaining and supporting BF are seen as the priorities for maternal and children's health across the world. Although the rate of BF initiation is high in Turkey, the fact that maintaining BF effectively is not at the desired level suggests that BF is encouraged, but there are insufficiencies in supporting BF process [2]. We aimed at investigating the effects of BF counseling on feeding duration with EBF, postpartum depression and QoL.

2. Materials and Methods

This is a quasi-experimental study containing repeated measurements with final-test control in non-randomized groups. The universe of the study consisted of primiparous women with 36- to 40-week pregnancy admitted to the department of maternal and children's health in the hospital of a medical faculty.

In the study performed by Gozukara, the rate of feeding with EBF during the first 6 months was reported as 51.6% among mothers in the experimental group, and as 12.9% in the controls [9]. Our sample size was determined as 64 primiparous women, 32 in the experimental and 32 in the control groups, by aiming at achieving at least such a success level, and considering an alpha value of 0.05 and a power level of 0.90.

The methods of drawing by lot and stratification were used in order to avoid subjectivity in the placement of women with pregnancy into the experimental and control groups. Prognostic factors, such as education, age and income levels, were controlled by the methods of drawing by lot and stratification. The participants were grouped by drawing by lot until the sample size was reached. Because blinding the experimental and control groups was impossible in our study, single-blinded technique was applied through statistical blinding.

Selection of participants was based on: (i). Being between 36-40 weeks of pregnancy (ii). Having a single healthy fetus (iii). With spontaneous pregnancy. Excluded from this study was based on: (i). With the history of a chronic (ii). Experiencing such a situational crisis as death, an accident or migration in the last one year (iii). Existence of a current psychiatric illness, based on self-reporting or diagnosis (iv).

In order to collect the research data, the Mother Information Form, the Baby Information Form, Breastfeeding Properties Form I-II, the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) and the Maternal Postpartum Quality of Life Scale (MAPP-QOL) were used. The Mother Information Form, the Baby Information Form and the Breastfeeding Properties Form I-II were developed by the researcher, based on the literature [9,13]. EPDS was developed by Cox and Holden in 1987 [14]. The 4-point Likert-type scale consists of 10 questions. The internal consistency coefficient and cut-off score of the scale were found to be 0.87 and 12/13, respectively. The validity and reliability of Turkish version Engindeniz et al. (1997). The 6-point Likert-type scale consists of 40 items and two parts. The internal consistency coefficient of EPDS was found as 0.79. The women with a total score of 13 or more were considered risk groups [15]. MAPP-QOL was developed by Hill et al. (2007) to assess maternal QoL in the postpartum period [16]. The adaptation, validity and reliability studies of MAPP-QOL in Turkey were conducted by Altuntug and Ege (2012). As the score increases in the scale, it indicates that postpartum QoL is high, while lower scores indicate that postpartum QoL decreases. The internal consistency coefficient of the scale (Cronbach's alfa) was 0,95 [17].

The data for the study were collected between 15th September 2016 and 20th August 2017. The first interviews with the experimental and control groups was held in the department of maternal and children's health, when the women were with at 36- to 40-week pregnancy. The Mother Information Form between prenatal 36-40 weeks, the Baby Information Form and the Breastfeeding Properties Form I within postpartum first 24 hours, the Breastfeeding Properties Form II at postpartum first week, and the Breastfeeding Properties Form II, EPDS and MAPP-QOL at postpartum sixth week and sixth month were performed for the mothers in the experimental and control groups. Apart from the standard

care, no interventions or procedures were given to those in the control group at hospital. Standard BF training was individually performed for those in the experimental group between postpartum 36-40 weeks in our outpatient clinic. The training was carried out in accordance with BF counseling handbook and BF training plan by inviting women with pregnancy to the training room. For all mothers, counseling was performed via face-to-face interviews four times a month within postpartum 24 hours and during postpartum first six weeks and six months, and by reaching the mothers via telephone eight times within postpartum 2nd, 3rd, 4th and 5th weeks and postpartum 2nd, 3rd, 4th and 5th months. The training was provided for the problem/problems identified during the training in accordance with the plan, and a booklet containing a brief summary of the training was given to the mothers. After training sessions, all participants were assessed using checklists to determine if the problem was solved, and the training was given to those with ongoing problems. The study was approved by the Necmettin Erbakan University Ethics Committee (2016/465). Written consent was obtained from hospital was affiliated in order to conduct the study. Participants were informed about the aim and content of the study and their written consents were taken before the beginning of the study. The analyses of the data obtained in the study were conducted using SPSS 20 statistical analysis program (Chicago, IL, USA). The data were statistically evaluated with single-blinded technique.

3. Results and Discussion

3.1 Results

The socio-demographic characteristics of the study group are shown in Table 1.

Table 1. Distributions of Age, Education and Income Levels Through Stratified Method

Characteristics (n=61).	Experimental Group (n=31)		Control Group (n=30)		χ^2	p
	S	%	S	%		
Age Groups						
≤ 24 age	16	51.6	15	50.0	.016	.900
≥ 25 age	15	48.4	15	50.0		
Educationl						
Primary and secondary schools	15	48.4	16	53.3	.149	.699
High school and college	16	51.6	14	46.7		
Level of income						
Minimum - wage and lower	16	51.6	14	46.7	.149	.699
Minimum - wage and higher	15	48.4	16	53.3		

Although 87.1% of the infants in the experimental group were fed with EBF until postpartum first week, 90.3% until postpartum sixth week and 77.4% until postpartum sixth month, 63.3% of the infants in the control group were fed with EBF until postpartum the first week, 53.3% until postpartum sixth week and 16.7% until postpartum sixth month (Table 2).

Table 2. The Rates of Those Fed with Exclusive Breastfeeding at Postpartum First and Sixth Weeks, and Sixth Month.

Charac-teristics	Experimental Group (n=31)			Control Group (n=30)		
	1st week	6th week	6th month	1st week	6th week	6th month
	S (%)	S (%)	S (%)	S (%)	S (%)	S (%)
Feeding with EBF						
Yes	27 (87.1)	28 (90.3)	24 (77.4)	19 (63.3)	16 (53.3)	5 (16.7)
No	4 (12.9)	3 (9.7)	7 (22.6)	11 (36.7)	14 (46.7)	25 (83.3)

EBF: Effect of breastfeeding

It was determined that mean EBF duration (5.29 ± 1.69 months) of the infants in the experimental group was significantly much higher than that of the control group (3.02 ± 2.24) ($p < .001$),

For the mothers in the experimental group, the risk of depression at postpartum sixth month (3.2%) was determined to decrease significantly, compared with that at the sixth week (22.6%) ($p < .05$, Table 3). However, for those in the control group, it was determined that the risk of depression (33.3%) increased at postpartum sixth month, compared to that at postpartum sixth week (20%), but the difference was not significant ($p > .05$ Table 3).

Table 3. Comparison of Postpartum Depression Risks of Mothers at Sixth Week and Sixth Month.

Groups	Postpartum Depression	Sixth Week S (%)	Sixth Month S (%)	
Experimental Group (n=31)	No risk	24 (77.4)	30 (96.8)	p: .031*
	Risk	7 (22.6)	1 (3.2)	
Control Group (n=30)	No risk	24 (80.0)	20 (66.7)	p: .289*
	Risk	6 (20.0)	10 (33.3)	

* McNemar test, binomial distribution

Mean QoL scores of the mothers in the experimental group at postpartum sixth week (25.30±2.70) was determined to be significantly higher than those of the mothers in the control group (23.48±3.31) (p<.05). It was also determined that mean QoL scores of the mothers in the experimental group at postpartum sixth month (26.64±2.07) were significantly higher than those of the mothers in the control groups (24.93±2.87) (p<0.01, Table 4)

Table 4. Comparisons of mean postpartum quality of life scores of the mothers at sixth week and sixth month

Groups	Quality of life	
	Sixth Week	Sixth Month
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Experimental Group (n=31)	25.30±2.70	26.64±2.07
Control Group (n=30)	23.48±3.31	24.93±2.87
t*	2.347	2.684
p	.022	.009

SD: Standard deviation

3.2. Discussion

Although the importance of breast milk in infantile nutrition and feeding and healthcare is emphasized at national and international levels, feeding infants with EBF still remains at unwanted levels [2, 18]. The rate of feeding infants with EBF for the first six months is 38% worldwide [18]. However, the rate is 30% in Turkey [2]. In the study, it was determined that the mothers in the experimental group fed their infants with EBF for mean 5.29 months, while those in the control group fed the infants with EBF for mean 3.02 months. When compared to the rates in the world (38%) [18] and in Turkey (30%) [2], the results of the mothers in the experimental group of feeding infants with EBF for the first six months are quite higher. We consider that due to consisting of primiparas, the mothers in the experimental group need more information and assistance on BF.

In the present study, we determined that the depression risk rates of the mothers in the experimental group decreased significantly at postpartum sixth month, compared to the rates at postpartum sixth week; however, while the difference between these rates was significant, no significant difference was found in the control group. In various studies, a negative relationship was found between BF and postpartum depression, and it was suggested that BF reduces the maternal risk of postpartum depression [19,21] and decreases the depressive symptoms [6, 20]. Wouk et al. (2017) determined not breastfeeding in the early postpartum period as a risk factor for postpartum depression [21]. Studies have reported that postpartum depression reduces breastfeeding rates [7,20,29]. Liu et al. (2017) argued that

the best way of reducing the risk of postpartum depression is to adopt feeding the infant with breastmilk only [30].

As parallel to those in other studies, our study findings demonstrated that BF counseling has positive contributions to reducing the risks of postpartum depression.

Several studies report that BF and QoL have a significant association, and BF increases QoL [12, 27]. We also considered that our study findings were consistent with the current findings reported in literature and related to the fact that mothers experience less BF problems thanks to the maintenance of BF counseling for postpartum six months and to the provision of continuing BF process by intervening with BF problems at an early stage.

4. Conclusion

The data obtained in our study showed that BF counseling given for postpartum six months from 36-40 weeks of pregnancy increases EBF duration, decreases postpartum depression and enhances QoL. It is essential to provide that BF counseling departments should be established in all hospitals, and all women can benefit from this type of service either by applying to the hospital or through phone after hospital discharge

References

1. UNICEF, From the first hour of life (Making the case for improved infant and young child feeding everywhere.), New York, NY: Unicef, 2016.
2. Turkey Demographic and Health Survey (TDHS), Hacettepe University Institute of Population Studies, T.C. Ministry of Development and TUBITAK. 2013. Ankara, Turkey. (in Turkish)
3. Choudhary, A, Bankwar, V, Choudhary, A, Knowledge regarding breastfeeding and factors associated with its practice among postnatal mothers in central India, *International Journal of Medical Science and Public Health*, 2015, 4(7), 973-976.
4. Emiroğlu, H.H, Anne sütünün özellikleri ve anne sütü ile beslenme, *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences*, 2017, 13(1), 15-21.
5. Irmak, N, The importance of breastmilk and the factors that effect exclusive breastfeeding, *The Journal of Turkish Family Physician*, 2016, 7(2), 27-31.
6. Borra, C, Iacovou, M, Sevilla, A, New evidence on breastfeeding and postpartum depression: the importance of understanding women's intentions, *Maternal and Child Health Journal*, 2015, 19(4), 897-907.
7. Dias, C.C, Figueiredo, B, Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature, *Journal of Affective Disorders*, 2015, 171, 142-154.
8. Gregory, E.F, Butz, A.M, Ghazarian, S.R, et al, Are unmet breastfeeding expectations associated with maternal depressive symptoms? *Academic Pediatrics*, 2015, 15(3), 319-25.
9. Gözükar, F, Key factor in the success of breastfeeding: provision of father support and nurse's roles, *Harran University Faculty of Medicine Journal*, 2014, 11(3), 289-96.
10. Figueiredo, B, Canário, C, Field, T, Breastfeeding is negatively affected by prenatal depression and reduces postpartum depression, *Psychological Medicine*, 2014, 44(5), 927-936.
11. Kartal, B, Kaplan, B, Buldu, A, et al., Breastfeeding characteristics and breast problems of postpartum women, *Izmir University Medical Journal*, 2015, (1), 1-10.
12. Mortazavi, F, Mousavi, S.A, Chaman, R, Does maternal quality of life influence breastfeeding difficulties? *Iranian Journal of Pediatrics*, 2014, 24(4), 452-460.
13. Nishioka, E, Haruna, M, Ota, E, et al., A prospective study of the relationship between breastfeeding and postpartum depressive

symptoms appearing at 1-5 months after delivery, *J Affect Disord*, 2011, 133(3), 553-9.

14. Cox, J.L, Holden, J.M, Sagovsky, R, Detection of postnatal depression, Development of the 10-item edinburgh postnatal depression scale, *The British Journal of Psychiatry*, 1987, 150(6), 782-786.
15. Engindeniz, A, Küley, L, Kültür, S, Edinburgh postpartum depression Scale Turkish version validity and reliability study. Spring Symposiums Book, Turkish Psychiatric Association Publications, Ankara, 1997, 51-52.
16. Hill, P, Aldag, J, Heke, B, et al, Development of a questionnaire to measure maternal postpartum quality of life, *Journal of Nursing Measurement*, 2007, 14, 205-220.
17. Altuntuğ K, Ege, E, Validity and Reliability of the Turkish version of the postpartum quality of life scale, *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 2012, 5(3), 214-222.
18. WHO, World Health Statistics 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf?ua=1&ua=1. (accessed 14.08.2017)
19. Mohamad Yusuff, A.S, Tang, L, Binns, C.W, et al, Breastfeeding and postnatal depression: a prospective cohort study in Sabah, Malaysia, *Journal of Human Lactation*, 2016, 32(2), 277-281.
20. Woolhouse, H, James J, Gartland, D, et al, Maternal depressive symptoms at three months postpartum and breastfeeding rates at six months postpartum: Implications for primary care in a prospective cohort study of primiparous women in Australia, *Women Birth*, 2016, 29(4), 381-387.
21. Wouk, K, Stuebe, A.M, Meltzer Brody, S, Postpartum mental health and breastfeeding practices: an analysis using the 2010-2011 pregnancy risk assessment monitoring system, *Maternal and Child Health Journal*, 2017, 21(3), 636-647.
22. Ahn, S, Corwin, E.J, The association between breastfeeding, the stress response, inflammation, and postpartum depression during the postpartum period: Prospective cohort study, *International Journal of Nursing Studies*, 2015, 52(10), 1582-1590.
23. Annagür, A, Annagür, B.B, Şahin, A. et al, Is maternal depressive symptomatology effective on success of exclusive breastfeeding during postpartum 6 weeks? *Breastfeeding Medicine*, 2013, 8(1), 53-57.
24. Özkan, H, Üst, Z.D, Gündoğdu, G, et al, The relationship between breast feeding and depression in the early postpartum period, *The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, 2014, 48(2), 25-32.
25. Şahin, H, Yılmaz, M, Aykut, M, et al, Breastfeeding problems and risk factors in mothers who applied to two community health centers in Kayseri, *Turkish Pediatrics Archive*, 2013, 48(2), 145-151.
26. Sadat, Z, Abedzadeh Kalahroudi, M, Kafeai Atrian, M, et al, The Impact of postpartum depression on quality of life in women after child's birth, *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2014, 16(2), e14995.
27. Bahadoran, P, Alijanpoor, M, Usefy A, Relationship between infants' feeding pattern and mothers' physical and psychological health among the mothers covered by the health centers of Isfahan in 2013, *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 2015, 20(2), 216.
28. Mortazavi, F, Mousavi, S.A, Chaman, R, et al, Maternal quality of life during the transition to motherhood, *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2014, 16(5), e8443.
29. Jain, A, Tyagi, P, Kaur, P, et al, Association of birth of girls with postnatal depression and exclusive breastfeeding: an observational study, *BMJ Open*, 2014, 4 (6), 1-6.
30. Liu, S, Yan, Y, Gao, X, et al, Risk factors for postpartum depression among Chinese women: path model analysis, *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017, 17(1), 133-140.



<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 410-413

Hepatosellüler Karsinomda Klinik ve Prognostik Özelliklerin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Clinical and Prognostic Features in Hepatocellular Carcinoma: A Single Center Experience

Atike Pınar Erdoğan^{1*}, Ferhat Ekinci¹, Ahmet Özveren², Cumali Çelik¹, Gonca Akdere Ateş¹, Seval Akay¹, Ahmet Dirican¹

¹ Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Manisa, Turkey

e-mail: atike.erdogan@cbu.edu.tr, drferhatekinci@hotmail.com, cumalicelik84@hotmail.com,
gonca_akdere@hotmail.com, drsevalsekerler@hotmail.com, ahmetdirican@yahoo.com,
ahmet_ozveren@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4859-7574

ORCID: 0000-0002-9317-942X

ORCID: 0000-0001-9236-1716

ORCID: 0000-0003-0373-7561

ORCID: 0000-0002-1235-6739

ORCID: 0000-0001-6992-9289

ORCID: 0000-0002-6432-5432

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Atike Pınar Erdoğan

Gönderim Tarihi / Received: 25.10.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 16.02.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.830940

Öz

Giriş ve Amaç: Hepatosellüler karsinom (HCC), kanserin yaygın bir nedenidir ve çoğu HCC hastasında altta yatan siroz vardır. Retrospektif olarak kliniğimizde takipli HCC'li hastalarını karakterize etmeyi, sağkalımı araştırmayı ve sağkalım için öngörücü faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde 2014-2019 yılları arasında HCC teşhisi konan tüm hastalar geriye dönük olarak çalışmaya kaydedildi. Genel sağkalım Kaplan -Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sağkalım için öngördürücü faktörleri belirlemek için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Kliniğimizde takipli 40 HCC hastasının medyan tanı yaşı 66 olup %90'ı erkektir. Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu en sık etyolojik sebeptir. C-Reaktif Protein (CRP) seviyesi daha yüksek olan hastaların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür. AFP düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Sonuç: Bölgemizde HBV'ye bağlı HCC'nin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Hedefe yönelik tedavilerin umut vadettiği ve bu yönde prediktif belirteçlere ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Etiyoloji, Hepatosellüler kanser, Prognoz, Tedavi.

Abstract

Objective: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common cause of cancer, and most of HCC patients have underlying cirrhosis. We aimed to retrospectively characterize patients with HCC who are followed up in our clinic, to investigate survival and to determine predictive factors for survival.

Materials and Methods: All patients diagnosed with HCC in Manisa Celal Bayar University Medical Oncology Outpatient Clinic between 2014-2019 were enrolled in the study retrospectively. Overall survival was calculated using the Kaplan-Meier method. Multivariate Cox regression analysis was performed to determine predictive factors for survival.

Results Median age at diagnosis of 40 HCC patients followed up in our clinic is 66 and 90% of them are male. Hepatitis B virus (HBV) infection is the most common etiological cause. It was observed that patients with higher

C-Reactive Protein (CRP) levels had shorter survival times. There was no significant correlation between AFP level and survival.

Conclusion: It has been determined that HCC due to HBV is more common in our region. It is thought that targeted therapies are promising and predictive markers are needed in this direction.

Keywords: Etiology, Hepatocellular carcinoma, Prognosis, Treatment.

1. Giriş

Hepatoselüler karsinom (HCC) karaciğer kanserlerinin en sık görülen alt türüdür ve tüm karaciğer kanserlerinin %75'ini oluşturur. HCC tüm kanserlere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü sıradadır. [1] Bu agresif kanser genellikle ileri evrede teşhis edilir ve karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda prognoz kötüdür.

HCC için ana risk faktörleri, hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) ile kronik enfeksiyon, aflatoksinle kontamine gıda maddeleri, yoğun alkol alımı, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), obezite, sigara ve tip 2 diyabetes mellitus (DM)'dir. [2] HCC'li hastaların % 90'ında, genellikle kronik alkol tüketimi veya kronik viral hepatit B ve C'ye bağlı olarak siroz vardır. HCC, bazı kronik hepatit B enfeksiyonu vakalarında siroz yokluğunda da ortaya çıkabilir. [3]

Başlıca risk faktörleri bölgeden bölgeye değişmekle birlikte kronik viral hepatitler genellikle en sık sebeptir. Çoğu yüksek riskli HCC bölgesinde (Çin, Doğu Afrika), anahtar belirleyiciler kronik HBV enfeksiyonu ve aflatoksin maruziyetidir, diğer ülkelerde (Japonya, Mısır), HCV enfeksiyonu baskın nedendir. Karaciğer kanseri vakalarının önlenmesi, 1982'den beri HBV'ye karşı geliştirilen aşı yoluyla mümkün olmuştur ve bu aşımın gelecekteki faydaları, aşılana nesiller karaciğer kanserinin yaygın hale geldiği yaşlara ulaştıkça artacaktır. [4]

HCC'de sağkalımı tahmin etmek genellikle zordur; çünkü karaciğer fonksiyonlarının da dikkate alınması gerektiğinden TNM evreleme sistemi doğrudan prognozu öngöremez. Yıllar içinde, prognostik faktörleri belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

[5] En sık kullanılan prognostik model aynı zamanda bir klinik evreleme ve tedavi sistemi olan Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemidir. BCLC modeli, tümör boyutu, karaciğer fonksiyonu ve fiziksel durum kombinasyonuna dayalı bir puanlama ile hastaları erken, orta, ileri ve terminal şeklinde gruplandırıp her aşama için farklı tedavi seçenekleri sunar. [6]

Görüntüleme yöntemleri ve tedavide son on yılda kaydedilen ilerlemeyle artık erken ve orta evrede HCC teşhisi konan hastalarda sağkalımı iyileştirebilecek hedefe yönelik tedaviler mevcuttur.

Bu çalışmada, bir Ege Bölgesi hastanesi olan kliniğimizde takip edilmiş HCC'li hastalarının karakterize edilmesi ve sağkalım için öngörücü faktörlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Yöntem

HCC tanısı çoğu olguda hepatik lezyonun üç fazlı bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında arteriyel fazda

hipervaskülaritesinin ve venöz / portal venöz fazda "arınma/washout" gözlenmesi şeklindeki tipik radyolojik vasküler paterni ile konulmuştur. Diğer olgular ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyonu tomografi (PET) veya histopatolojik olarak tanı almıştır.

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde 2014-2019 tarihleri arasında HCC tanısı ile takip edilen 40 hastaya ait dosyalar retrospektif olarak incelenmiştir. Demografik ve klinik değişkenler; tanı anındaki yaş, cinsiyet, yaşam ortamı (kırsal veya kentsel), karaciğer sirozu, viral hepatit, sigara, alkol alımı, NAYKH ve diğer siroz faktörleri, Child-Pugh skoru, HBV tedavisi, HCV tedavisi, tip 2 DM, statin ve aspirin tedavisi, kan grubu, uzunluk ve ağırlık, sorafenib tedavisi, BCLC ve TNM evreleme, lokal ablatif tedavi, cerrahi tedavi olarak kaydedilmiştir.

2.2. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Celal Bayar Üniversitesi'ne lisanslı SPSS for Windows sürüm 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler iki yönlüdür ve 0.05'lik bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Genel sağkalım (OS), hastanın tanısından itibaren herhangi bir nedenden ötürü ölüm tarihine veya son takip tarihine kadar hesaplanmıştır. Kümülatif sağkalımdaki farklılıklar Kaplan – Meier yöntemi ve bir log-rank testi kullanılarak belirlenmiştir. Sağkalım farkı için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler Cox orantılı risk modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Cut-off değerleri için ROC eğrisi analiz edilmiştir.

Çalışma protokolü Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 164.120).

3. Bulgular ve Tartışma

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın genel özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm hasta grubunun medyan genel sağkalım süresi (mOS) 18.9 ay olarak bulundu. En yaygın ilk üç etyolojik faktör sırasıyla HBV enfeksiyonu, HCV enfeksiyonu ve Tip 2 diyabeti.

Son on yılda, HCC moleküler mekanizmalarıyla ilgili daha fazla bilgi sahibi olunması, tirozin kinaz inhibitörleri ve immünoterapi dahil etkili sistemik tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Sorafenib oral yolla kullanılan, Raf kinaz ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) hücre içi yolağını inhibe eden küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Faz 3 plasebo kontrollü SHARP çalışması ile en iyi destek bakıma kıyasla sağkalım faydası sağladığı gösterilmiştir. 602 hastanın randomize edildiği çalışmada Sorafenib alan grupta mOS 10.7 ay iken plasebo grubunda 7.9 ay bulunmuştur. (p:0.001) Medyan progresyonsuz sağkalım (mPS) ise 5.5 aydır.[7]

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	4 (10)
Erkek	36 (90)
Tanı yaşı, mean (SD)	66 (9.3)
Yaşam Ortamı	
Kırsal	5 (12.5)
Kentsel	24 (60)
Bilinmeyen	11 (27.5)
Child-Pugh Sınıflaması	
A	38 (95)
B	0 (0)
C	2 (5)
TNM evresi	
Evre I-II	18 (45)
Evre III-IV	22 (55)
Sigara	
Hiç içmemiş	7 (17.5)
Bırakmış	2 (5)
İçiyor	14 (35)
Bilinmeyen	17 (42.5)
Alkol	
Yok	21 (52.5)
Düzenli	2 (5)
Bilinmeyen	17 (42.5)
Siroz varlığı	
Var	8 (20)
Yok	32 (80)
Diabetes Mellitus	
Var	5 (12.5)
Yok	35 (87.5)
Metabolik Sendrom	
Var	0 (0)
Yok	40 (100)
Karaciğer Hastalığının Etiyolojisi	
HBV	28 (70)
HCV	7 (17.5)
Tip 2 DM	5 (12.5)
Alkol	2 (5)
Tedavi	
Transplant	1 (2.5)
Rezeksiyon	3 (7.5)
Lokal ablatif	15 (37.5)
Sorafenib	15 (37.5)
Regorafenib	2 (5)
AFP (ng/ml)	
<20	21 (52.5)
20-399	10 (25)
>400	9 (22.5)

HBV=Hepatit B virus; HCV=Hepatit C virus; NAYKH=Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı AFP=Alfa fetoprotein; NLO=Nötrofil Lenfosit Oranı

Bizim hasta grubumuzda Sorafenib 15 hastada kullanılmış, hastalık progresyonu, ciddi toksisite veya hasta onamını geri çekmesine kadar devam edilmiştir. Sorafenib tedavisine 6 (%15) hastada progresyon, 8 (%20) hastada stabil yanıt, 1 (%2.5) hastada kısmi yanıt gözlenmiştir. Sorafenib ile mPS 9.9 ay bulunmuştur.

Sorafenib ile yapılan çalışmalarda HCV pozitif sirotik hastaların tedaviden daha fazla yarar gördüğü bildirilmiş olup prediktif biyobelirteçlerin tanımlanması gerektiğine vurgu yapılmıştır. Buradan hareketle karaciğer enzimleri, AFP düzeyi gibi plazma biyobelirteçleri ile ilgili de çalışmalar yapılmakta; ancak henüz klinik pratikte kabul gören bir değer bulunmamaktadır. [8] Bizim çalışmamızda da AFP değeri ile sorafenibe yanıt süresi birlikte değerlendirilmiş ve herhangi bir korelasyon izlenmemiştir.

Regorafenib VEGFR 1-2-3 dahil olmak üzere anjiyojenik, stromal ve onkojenik reseptör tirozin kinazları inhibe eden oral yolla kullanılan bir moleküldür. Sorafenib ile progrese olan HCC hastalarında kullanımının değerlendirildiği RESORCE çalışmasında Child-Pugh skoru A olan 573 hasta randomize edilmiş, regorafenib alan kolda mOS 'nin 10.6 ay olduğu ve plaseboya göre (7.8 ay, HR:0.63) anlamlı derecede uzadığı izlenmiştir. [9] Hasta sayısının az olması nedeniyle çalışmamızda regorafenib ile sağkalım analizi yapılamamış ancak regorafenib kullanan 2 hastanın da literatürle uyumlu sağkalım süresine sahip olduğu gözlenmiştir.

Lökositlerin strese verdiği yanıt, nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında azalmaya neden olduğundan klinik pratikte bu iki alt grubun birbirine oranı inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Yüksek nötrofil lenfosit oranının (NLO) artmış tümör inflamasyonu ve azalmış antitümör immün yanıtı gösterebileceği ve kötü prognoz belirteci olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. [10,11] Bizim hasta grubumuzda ROC analizine göre NLO cutoff değeri 2,94 olarak belirlenmiş, NLO < 2.94 olanların mOS 12.2 ay, >2.94 olanların mOS 11 ay olarak bulunmuş, rakamsal olarak 1.2 ay daha kısa sağkalımla ilişkili bu değer istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşmamıştır. Yine inflamatuvar bir belirteç olan C-Reaktif Protein (CRP)'nin solid tümörlerde prognostik bir belirteç olabileceğine yönelik kanıtlar mevcuttur. Bizim hasta grubumuzun değerlerine bakıldığında da CRP yüksek olan hastaların sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa saptanmıştır. (p:0.029)[12]

AFP, HCC takibinde en sık kullanılan belirteçtir. HCC'li hastaların % 60-70'inde serum AFP konsantrasyonu artar. Bu glikoprotein fetal karaciğer ve yolk sac tarafından ilk trimesterde salgılanır ve doğumdan sonra hızla azalır. Serum AFP düzeyi akut ve kronik hepatit gibi benign durumlarda yükselebileceği gibi, intrahepatik kolanjiokarsinom veya embriyonel tümörler gibi HCC dışı malign hastalıklarda da yükselebilir. Bu glikoprotein, HCC riski taşıyan sirozlu hastaların sürveyansı için klinik uygulamada uzun yıllar ölçülmüştür, ancak bu kullanım, zayıf teşhis performansı nedeniyle eleştirilmiştir. Trevisani ve ark. çalışmasında % 5 HCC prevalansına sahip bir popülasyonda 20 ng / mL'lik bir cutoff değeri için, % 97.7'lik bir negatif

prediktif değer ve % 25'lik bir pozitif prediktif değer bulunmuştur. [13] Bu nedenle AFP, HCC'nin dışlanması için yararlı, ancak erken tespiti için zayıf olarak değerlendirilmiştir. Son zamanlarda dikkatler, HCC tedavisi sırasında AFP'deki değişikliklerin ölçülmesine yönelmiştir. Shao ve ark., sorafenib dahil olmak üzere çeşitli antianjiyojenik ajanlarla kombinasyon halinde metronomik kemoterapinin etkinliğini araştıran klinik araştırmalara kayıtlı 72 hastanın verilerini analiz etmiş ve tedavinin 2-4 haftasında AFP'de >% 20 azalmanın tedaviye yanıtı ve prognozu öngördüğünü bildirmişlerdir. [14] Bizim çalışmamızda AFP değeri ile mOS arasında bir korelasyon gözlenmemiştir, bu durum hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir.

4. Conclusion

Çalışmamızda merkezimizde 2014-2019 yılları arasında takip edilen HCC hastaları incelenmiş, yarısından fazlasında HBV enfeksiyonu olduğu görülmüştür. HBV enfeksiyonunun önlenmesine yönelik primer koruma çalışmaları arttıkça HCC görülme sıklığı da azalacaktır. Sorafenib ve regorafenib gibi hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesi hastalığın agresif seyrini yavaşlatmıştır. Bölgesel risk faktörlerinin belirlenmesi ve moleküler tedavilere yanıt veren grupların tanımlanması için geniş hasta grupları ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Çalışmanın yürütülmesi ve arşiv verilerine ulaşılmasında destek veren Prof. Dr. Gamze Göksel'e minnettarız.

References

1. Bray, F, Ferlay, J, ve ark., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6), 394-424.
2. London, W.T, Petrick, J.L, McGlynn, K.A, Liver cancer, In: Thun M.J, Linet, M.S, Cerhan, J.R, Haiman, C.A, Schottenfeld D, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2018, 635-660.
3. Tang, A, Hallouch, O, Chernyak, V, Kamaya, A, Sirlin, C.B, Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdominal Radiology (NY)*. 2018, 43(1), 13-25.
4. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: Hepatitis B 3rd Dose (HepB3) Immunization Coverage. Geneva: World Health Organization; 2017. who.int/gho/immunization/hepatitis/en/.
5. Vogeler, M, Mohr, I, Pfeiffenberger, J, Sprengel, S.D, Klauss, M, ve ark, Applicability of scoring systems predicting outcome of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2020,146(4), 1033-1050.
6. Ayuso, C, Rimola, J, Vilana, R, Burrel, M, ve ark, Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *European Journal of Radiology* 2018, 101,72-81.
7. Llovet, J.M, Ricci, S, Mazzaferro, V, ve ark, Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2008, 359, 378.
8. Personeni, N, Rimassa, L, Pressiani, T, ve ark, Molecular determinants of outcome in sorafenib-treated patients with hepatocellular carcinoma, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2013, 139, 1179.
9. Bruix, J, Qin, S, Merle, P, ve ark, Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment

(RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* 2017, 389, 56.

10. Stotz, M, Gerger, A, Eisner, F, ve ark, Increased neutrophillymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*, 2013,109, 416-421.
11. Azab, B, Mohammad, F, Shah, N, ve ark, The value of the pretreatment neutrophil lymphocyte ratio vs. platelet lymphocyte ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *Cancer Biomarkers*, 2014, 14, 303-312.
12. Shrotiya, S, Walsh, D, Nowacki, A.S, ve ark, Serum C-reactive protein is an important and powerful prognostic biomarker in most adult solid tumors, *PLoS One*, 2018, 13(8), e0202555.
13. Trevisani, F, DIntino, P.E, Morselli-Labate, A.M, ve ark, Serum a-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: Influence of HBsAg and anti-HCV status, *Journal of Hepatology*, 2001, 570-575.
14. Shao, Y.Y, Lin, Z.Z, Hsu, C, Shen, Y.C, Hsu, C.H, Cheng, A.L, ve ark., Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma, *Cancer*, 2010, 116, 4590-4596.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 414-418

Evaluation of the Serological, Biochemical and Hemogram Parameters of Patients Prediagnosed with Hydatid Cyst

Kistik Ekinokokkoz Ön Tanısı ile Başvuran Hastaların Radyolojik, Hemogram ve Biyokimyasal Analizlerinin Değerlendirilmesi

Cemil Demir¹, Songül Çetık Yıldız^{2*}

¹Mardin Artuklu University, Vocational Higher School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, Mardin, Turkey.

e-mail: cemildemir@ymail.com, songulcetik@gmail.com
ORCID: 0000-0002- 6365-0196
ORCID: 0000-0002- 7855-5343

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Songül Çetık Yıldız

Gönderim Tarihi / Received: 07.12.2020
Kabul Tarihi / Accepted: 03.03.2021
DOI: 10.34087/cbusbed.836958

Öz

Giriş ve Amaç: Hydatid cyst ya da echinococcosis, ülkemizde yaygın olarak görülen Echinococcus granulosus'un neden olduğu ve larval dönemin oluşturduğu zoonotik paraziter bir hastalıktır. Klinik semptomlarla bu hastalığın tanısını koymak oldukça zor olduğundan radyolojik ve serolojik yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Bu retrospektif çalışmada, kist hidatik ön tanısı konulan hastaların hemogram, biyokimya, radyolojik, patolojik bulguları ile epidemiyolojik verileri geriye dönük olarak incelenerek bölgemizdeki durumun belirlenip değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Kamu Hastaneler Birliği Mardin Devlet Hastanesine kist hidatik ön tanısı ile çeşitli kliniklere başvuran 279'u kadın 133'ü erkek olmak üzere toplam 412 hasta dahil edilmiştir. 412 hastadan 52'ine ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve radyolojik bulgular ile kist hidatik tanısı konulmuş olup 12'sinde patolojik olarak doğrulanmış toplam 64 hastanın hepsinde karaciğerde tutulumunun olduğu saptanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 64 hastanın 38 (%59.3)'i kadın, 26 (%40.6)'sı erkek olup yaşları 0 ile 77 arasında değişmektedir. Hastalarda şiddetli karın ağrısı, karın şişliği, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, ateş, bulantı, kusma en sık olarak saptanan semptomlardır. Hastaların sırasıyla; %83.4'ü genel cerrahi, %5.5'inin çocuk cerrahisi ve %10.1'inin ise diğer kliniklerine başvurduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Biyokimyasal olarak tanı anında en sık yükselen test GGT olup, bunu ALT, AST, ALP artışı izlemiştir. Hemogram parametrelerinde RDW yüksekliği (%29) en sık rastlanılan bulgu olup, bunu hematokrit, hemoglobin ve MCV düşüklüğü sırayla takip etmiştir.

Anahtar kelimeler: Echinococcus granulosus, Ekinokokkozis, Epidemiyoloji, Kist hidatik, Tanı.

Abstract

Objective: Hydatid cyst or echinococcosis is a zoonotic parasitic disease caused by the larval stages of Echinococcus granulosus, which is common in our country. It is necessary to use radiological and serological methods as diagnosing this disease based on clinical symptoms is very difficult. In this retrospective study, it was aimed to determine the condition in our region by retrospectively analyzing the hemogram, biochemistry, radiological and pathological findings and the epidemiological data of the patients prediagnosed with hydatid cyst.

Materials and Methods: A total of 412 patients, 279 female and 133 male, who applied to various clinics of the Mardin State Hospital with hydatid cyst prediagnosis. 52 patients were diagnosed with hydatid cyst based on ultrasonography, computerized tomography and radiological findings, and liver involvement was detected in all 64 patients, 12 of which were pathologically verified.

Results: 38 (59.3%) of 64 patients included in the study were female, 26 (40.6%) were male and their ages ranged from 0-77. The most common symptoms were severe abdominal pain, distention, chest pain, shortness of breath,

cough, fever, nausea and vomiting. 83.4% of the patients applied to the general surgery, 5.5% applied to the pediatric surgery and 10.1% applied to other clinics.

Conclusion: The parameter with the highest increase was GGT, followed by ALT, AST and ALP. Elevated RDW (29%) was the most common finding in the hemogram parameters, followed by decreased MCV, hematocrit and hemoglobin.

Keywords: Diagnosis, Echinococcosis, *Echinococcus granulosus*, Epidemiology, Hydatid cyst.

1. Introduction

Hydatid cyst / hydatidosis is an infectious disease that occurs with the habitation of various tissues and organs by the parasite *Echinococcus granulosus*. This small parasite, which was first identified in dog intestine, has a length of 2-7 mm. Its body consists of a head (scolex) and 3-6 segments [1]. The eggs spread to the environment from the small intestine of the carnivore and infect humans and various species of animals such as goats, sheep and cattle, which are natural intermediate hosts [2,3]. The cyst *E. granulosus*, which is the cause of the disease, is mostly found in the liver (59-75%) and lungs (27%), but it can be found in any part of the body [4]. In previous studies, it was reported that liver hydatid cysts were the most common type in adults while pulmonary hydatid cysts were more common in the pediatric age group [5,6]. This disease is present as an endemic in South America, Far East, Middle East and maritime regions, and especially in countries with weak socioeconomic potential where sheep breeding is common. It is also common in our country and many of the diagnosed cases are found in the Central Anatolia region [7-10]. Screenings of individuals with healthy appearances in regions such as North Africa, Eastern Europe and the Middle East, which are endemic in terms of hydatid cyst, show that the level of prevalence ranges between 5-10% [11]. Hydatid cyst was reported to be more common in individuals who share the same environment [12].

The disease progresses asymptotically for years due to the fact that its growth rate is slow [13]. Hydatid cyst is diagnosed with anamnesis, ultrasonography and chest radiography, other radiological screening techniques such as computerized tomography and magnetic resonance imaging, serological tests and microscopic examination when necessary [14]. Although indirect hemagglutination (IHA) tests are mostly used in the diagnosis of hydatid cyst due to easy application and time efficiency, diagnoses are also made in many regions with pathological samples taken from patients who are operated with radiological and biochemical tests. Additionally, serological, imaging, direct diagnosis and molecular methods are also used along with epidemiological data and clinical symptoms [2,3,15].

In the present study, it was aimed to determine the condition in our region by retrospectively analyzing the epidemiological data of the patients prediagnosed with hydatid cyst in the state hospitals located in Mardin and the wider region between the dates January 2010 - June 2018 and to evaluate the serological, biochemistry, hemogram and radiological results.

2. Materials and Methods

A total of 412 patients, 279 female and 133 male, who were diagnosed with hydatid cyst in the state hospitals located in Mardin and the wider region between the dates January 2010 - June 2018, were included in the study. The ages and genders of the patients, the clinics they applied to, the serological, radiological findings and the biochemical, hemogram parameters at the time of diagnosis were evaluated retrospectively based on the data recorded in the Laboratory Data Processing System.

3. Results and Discussion

Hydatid cyst, which is thought to be a disease as old as mankind, is commonly observed in our country due to both social and geographical conditions. Hydatid cyst is a health problem with high morbidity and mortality in the case of late diagnosis. Prolonged hospital stay and lengthy treatment time during medical monitoring also lead to economic and mental problems. For this reason, early diagnosis and treatment of patients are of importance. Hydatid cyst is frequently observed in countries where agriculture and stockbreeding are common due to social and geographical conditions. Scolexes, which can easily infect humans through food products prepared in unsanitary conditions, most commonly settle in the liver. While liver and lung involvements are common for hydatid cysts, involvements for almost all organs are reported. Hydatid cyst disease is a serious health problem in our country, especially in Eastern and Southeastern Anatolia Region. It can produce cysts in the internal organs of humans such as liver, lungs, spleen and brain, leading to undesirable consequences [16]. Akgün et al., [17] reported that cyst formation was detected radiologically in 100 of 163 cases studied in their research, 70% of the cases had liver, 25% lung, and 5% other organ involvement. Karadagli et al., [18] reported that it was possible to observe the disease more commonly in individuals who share the same environment and consume similar foods, considering the disease's mode of transmission. The educational backgrounds, living environments, occupations, hobbies and socioeconomic statuses of individuals in a society affect their risk of being infected by *E. granulosus*. The highest risk group consists of individuals who breed and butcher animals such as sheep, goats and cows in environments where infected dogs are present [12]. In the study conducted by Ozdemir [19], it was reported that 56/135 (41.4%) of the cases were located in rural areas while 79/135 (58.6%) of them resided in the city center. Besides being observable in all ages and genders, hydatidosis is among the diseases that are more commonly observed in adult ages. Of the 412 patients evaluated in the study, 32% (133) were male and 68% (279) were female (Figure 1).

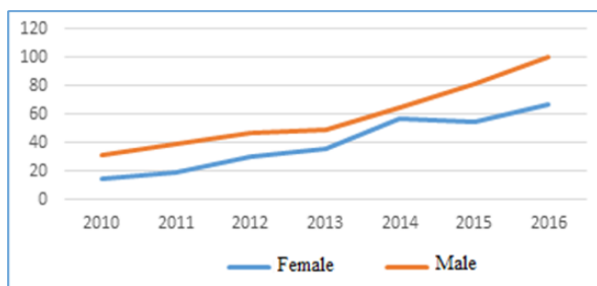


Figure 1. Distribution of the patients admitted to hospital with suspected hydatid cyst by gender.

In a similar study, 50.68% of the participants were male while 49.32% were female [20]. In previous studies, it was stated that liver hydatidosis was more common in females while pulmonary hydatidosis was more common in males [13,21].

In the present study, the mean age of incidence was found to be 48 (10-77), most of which (72%) consisted of patients over the age of 40 (Table I). In various studies conducted in Turkey, it was stated that the ages of patients with hydatid cyst ranged from 3-70 and that most of the cases were observed in the 20-44 age range [13,21]. In a study conducted in Uruguay, the general prevalence was determined as 5.6% and this value was calculated as 1.1% in the 4-6 age range and 11% after the age of 60 [22]. While the mean age was determined as 25.3 in a retrospective study conducted by Isitmangil et al., [23] with 207 patients, it was determined as 27.5 in a study conducted by Dogan et al., [24] with 1055 patients. In another study conducted with 79 patients, the mean age was calculated as 38.2; 39.05 for females and 37.18 for males [20]. The average age of the study group consisting of 386 females (59.9%), 258 males (40.1%), and a total of 644 patients, ages 7-94 was found to be 56.55 [25]. According to the studies there is no relationship between gender-age and seropositivity [17,26].

Table 1. Distribution of the cases with positivity by gender and age

Age	Male (n), %	Female (n), %	Number of positivity
10-19	1, (1.56)	1, (1.56)	2
20-40	3, (4.68)	4, (6.25)	7
41-60	14, (21.87)	28, (43.75)	42
61-77	6, (9.37)	7, (10.90)	13
Total	24, (37.54)	40, (62.46)	64

The distribution of the patients in the clinics are shown in Table II. 83.4% of the patients diagnosed with hydatid cysts following serological, hemogram and biochemical analyses were the patients from the general surgery clinic while 5.5% were from the pediatric surgery clinic and 10.1% were from other clinics (Table 2). In a study

conducted, it was reported that the blood samples of the patients were mostly sent from general surgery (51.5%), gastroenterology (17.6%) and infectious diseases (13%) clinics [25]. In the study conducted by Aytekin [20], it was stated that the patients with hydatid cyst who applied to clinics had symptoms such as cough, phlegm, side pain, shortness of breath and hemoptysis.

Table 2. Distribution of the patients admitted to hospital with suspected hydatid cyst by the clinics they applied to.

Clinics	n	%
General Surgery	344	83.4
Pediatric Surgery	23	5.5
Internal medicine	20	4.8
Pediatric	10	2.4
Infection	5	1.2
Gastroenterology	4	0.9
Anesthesia	4	0.9
Emergency	1	0.2
Thoracic surgery	1	0.2
Total	412	100

The absence of diagnostic specific clinical findings in hydatid cyst disease has led to the use of laboratory findings rather than clinical findings in the diagnosis of the disease. Since the specificity and sensitivity of the immunological diagnostic methods used are different and some tests do not give 100% reliable results, the development of immunological diagnostic methods with higher sensitivity and specificity is required [27]. The use of serological methods in the diagnosis of hydatid cyst is important in terms of determining the public prevalence of hydatid cyst and locating asymptomatic cysts [28,29]. Although there is no sensitivity in serological diagnosis, it was reported that high sensitivity was obtained by combining it with clinical diagnoses [2,3,15]. In the present study, 64 (15.53%) out of 412 participating patients were tested positive for hydatid cyst, 52 (12.62%) of which were diagnosed by means of serological, hemogram and biochemical analyses and 12 of which were diagnosed through radiology and pathology samples from surgical operations. In the study conducted by Larrieu et al., [30] it was stated that 22 (10.2%) of the participating patients were tested serologically positive and that the disease was 20 times more common in those who shared the same environment with hydatid cyst patients. Ozdemir [19] stated that 98 out of 135 cases had positive serological examinations while the serological examinations (ELISA and IHA) of the other 37 cases were negative. The results of the indirect hemagglutination (IHA) test for serological diagnosis are shown in Table 3. It was observed in the IHA reactive results that out of the 64 cases, the percentage of female patients was 59.2% while the percentage of male patients was 40.8%. It was concluded

that 11 (%) of the patient serums produced reactive results at a titration of 1:80, 13 (%) at 1:160, 16 (%) at 1:320, 11 (%) at 1:640, 4 (%) at 1:1280 and 9 (%) at 1:2560. According to the study with the highest number of screening results, cases of asymptomatic hydatid cyst were detected in only 192 (0.44%) out of 42.734 patients in a serological and radiological screening conducted in Argentina [30]. In a study, hydatid cyst seropositivity was detected in 68 patients, 42 (61.8%) female and 26 (38.2%) male, and no statistically significant difference was found [25].

Table 3. IHA and seropositive test results for 412 patients

Titration	Number of patients
1/160	45
1/320	71
1/640	52
1/1280	45
1/2560	199
Total	412

When the hemogram parameters of 64 patients were examined, it was determined that the most differential parameter was red blood cell distribution width (RDW) (26%), followed by decreased hematocrit (Hct) (21%), hemoglobin (Hb) (15%) and mean corpuscular volume (MCV) (13%). An increase in eosinophil count was observed in 13% of the patients (Figure 2).

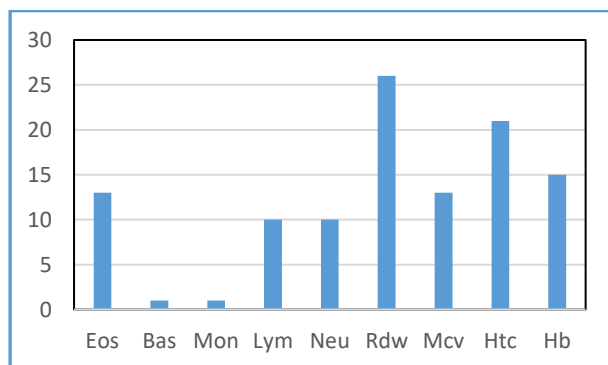


Figure 2. The distribution of the hemogram parameters of 64 patients.

In the study conducted by Sahin et al., [31] anemia (Hb<10 mg/dl) was detected in 17 patients, leukocytosis (leukocyte >10200/mm³) was detected in 4 patients and eosinophilia (eosinophil >700/mm³ or >7%) was detected in one patient as a result of the complete blood count conducted during the diagnostic examinations of the participating patients. In a laboratory examination, Apaydin and Basaran [32] measured hemoglobin as 11.8 g/dl, leukocyte as 15.390 (per mm³) (neutrophils 88%, eosinophils 0.5%, lymphocytes 4.9%), and platelet as 490.000 (per mm³) (26). In the study conducted by

Ghandour et al., [33] the leukocyte count was reported as 8730/cm (59.9% neutrophils, 1.35% eosinophils) and hemoglobin as 15 g/dL in the complete blood count results.

The most common result from the biochemical tests was elevated gamma-glutamyl transferase (GGT) (26%), followed by elevated alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in 13% of the patients and elevated alkaline phosphatase (ALP) in 10% of the patients (Figure 3).

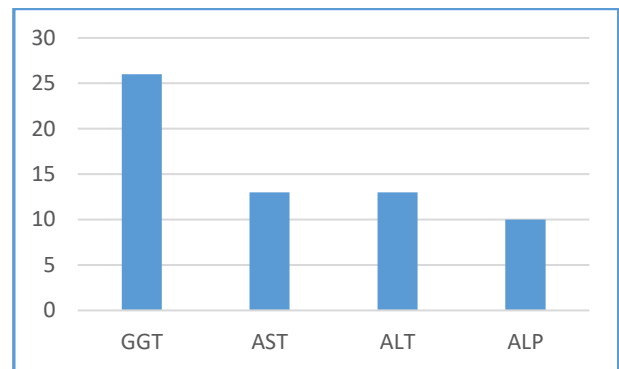


Figure 3. The distribution of the biochemical tests of 64 patients.

In the study conducted by Sahin et al., [31] the level of GGT was found to be high. Kumar et al., [34] evaluated the liver function test period and complete blood count and stated that the results were normal.

4. Conclusion

Hydatid cyst necessitates the development of methods with higher sensitivity due to a lack of apparent clinical symptoms and weak immune response towards larvae antigens. In conclusion, it was determined that it would be beneficial to evaluate clinical, radiological, serological and biochemical findings together in diagnosis and to inform the public with various training programs due to the fact that hydatid cyst, which is still an important public health concern in our region, can mix with the pathologies of other systems. Similarly, efforts should be made to take precautions towards protection [the main priority is to prevent the formation and transmission of the disease with the said precautions], break the life cycle of echinococcosis and raise public awareness in addition to giving importance to the treatment of the disease. Hydatid cyst should also be evaluated as a socio-economic problem and necessary solutions should be emphasized.

5. Acknowledgements and Disclosures

The authors report no conflicts of interest.

References

- McManus, D.P. Characterization of echinococcus (hydatid disease) strains in Europe using DNA probes, *Medicine & Chirurgie Digestives*, 1988, 17, 293-295.
- Eckert, J, Deplazes, P, Biological epidemiological and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern, *Clinical Microbiology Reviews*, 2004, 17, 107-135.
- Yılmaz, G.R, Babur, C, Ekinokokkozis tanısı, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2007, 64, 35-44.
- Yuksel, M, Demirpolat, G, Sever, A, et al., Hydatid disease involving

- some rare locations in the body: a pictorial essay, *Korean Journal of Radiology*, 2007, 8, 531-540.
5. Moro, P, Scantz, P.M, Echinococcus: a review, *International Journal of Infectious Diseases*, 2009, 13, 125-133.
 6. Demirhan, R, Onan, B, Kiral, H, et al., Surgical treatment of giant hydatid cysts in childhood, *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2010, 18, 121-125.
 7. Sayek, I, Tirnaksiz, M.B, Dogan, R, Cystic Hydatid Disease: Current trends in diagnosis and management, *Surgery Today*, 2004, 34, 987-996.
 8. Acarli, K, Controversies in the laparoscopic treatment of hepatic hydatid disease, *Journal of the International Hepato Pancreato Biliary*, 2004, 6, 213-221.
 9. Altintas, N, Past to present: echinococcosis in Turkey, *Acta Tropica*, 2003, 85, 105-112.
 10. Yazar, S, Ozkan, A.T, Hokelek, M, et al., Türkiye’de 2001-2005 yılları arasında kistik ekinokokkozis, *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2008, 32, 208-220.
 11. Mandal, S, Mandal, M.D, Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2012, 5, 253-260.
 12. Eilbigi, M.M, The results of radiological and serological screening in individuals sharing the same life area with treatment of cyst hydatid patients in Afghanistan’s Sibirgan Satate Hospital, Selcuk University, Institute of Health Sciences, Konya, Turkey. *Specialization in Medicine*, 2018, 541744.
 13. Baris, I, Sahin, A, Bilir, N, et al., Hidatik Kist Hastalığı ve Türkiye’deki Konumu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını No: 1 Ankara, 1989.
 14. Rajaii, M, Comparison of ELISA and IHA Diagnostic tests in the detection of human Hydatidosis in Tabriz, *The International Medical Journal*, 2005, 4, 14-16.
 15. Kilic, S, Babur, C, Taylan, O.A, Kist hidatik ön tanılı olgularda indirek hemaglutinasyon ve ELISA yöntemleri ile alınan sonuçların karşılaştırılması, *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2007, 41, 571-575.
 16. Duran, E, Altay, N, Anesthesia management in hydatid cyst surgery; a retrospective analysis of 321 patients. *Journal of Harran University Medical Faculty*, 2019, 16(2), 280-300.
 17. Akgün, S, Sayiner, H.S, Kaslıgil, T, The evaluation of effectiveness of indirect hemagglutination, indirect fluorescent antibody test and enzyme immunoassay in serological diagnosis of cystic Echinococcosis, *Journal of Contemporary Medicine*, 2018, 8(1), 14-19.
 18. Karadagli, E, Gürses, D, Akpınar, F, et al., Four Hydatid Cysts in One Family: Is Family Screening Necessary, *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2015, 39, 319-322.
 19. Ozdemir, G.B, Demographic investigation of medical and surgical treatments in our clinic between January 2000-December 2016 years due to cyst hydatid. Sağlık Bilimleri University, Behcet Uz Children's Diseases and Surgery Suam Pediatric Surgery, Izmir, Turkey, *Specialization in Medicine*, 2018, 508001.
 20. Aytekin, I, Diagnosis of pulmonary hydatid cyst or pulmonary and liver hydatid cysts between August 2002 and March 2011 are investigated. Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Ankara, Turkey. *Specialization in Medicine*, 2011, 281536.
 21. Gokcen, A, Kistik ekinokokkozda aşı çalışmaları, *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2000, 24, 419-425.
 22. Kokturk, O, Akciğer Hidatik Kist Hastalığı. In: Ekim N, Ucan ES, eds. Solunum Sistemi Enfeksiyonları, Toraks Kitapları, 2001, 3, 557-604.
 23. Isitmangil, T, Sebit, S, Tunc, H, et al., Clinical experience of surgical therapy in 207 patients with thoracic hydatidosis over a 12 years period, *Swiss Medical Weekly*, 2002, 132, 548-552.
 24. Dogan, R, Yuksel, M, Cetin, G, et al., Surgical treatment of hydatid cysts of the lung; Report on 1055 patients, *Thorax*, 1989, 44, 192-199.
 25. Behçet, M, Avcıoğlu, F, Evaluation of patients with suspected cystic Echinococcosis with indirect hemagglutination method, *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2020, 4(1), 26-31.
 26. Karaman, Ü, Miman, Ö, Kara, M, Gıcık, Y, Aycan, M, Atambay, M, Kars bölgesinde hidatik kist prevalansı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 2005, 29, 238-240.
 27. Şener, S, Yazar, S, Şahin, İ, Cystic echinococcosis’in indirekt fluöresan antikor testi ile tanısında kullanılan antijenlerin tanı değerlerinin araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2004, 13, 1-6.
 28. Arienti, H.M, Guignard, S.I, Rinaldi, D.E, et al., Comparison of two serologic methods for the diagnosis of hydatidosis, *Pan American Journal of Public Health*, 1997, 1, 376-380.
 29. Aslan, M, Yuksel, P, Polat, E, et al., The diagnostic value of Western blot method in patients with cystic echinococcosis, *New Microbiologica*, 2011, 34, 173-177.
 30. Larrieu, E, Uchiumi, L, Salvitti, J.C, et al., Epidemiology, diagnosis, treatment and follow-up of cystic echinococcosis in asymptomatic carriers, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2018, 113, 74-80.
 31. Sahin, E.M, Yuksek, Y.N, Daglar, G, et al., Diagnosis and treatment of hydatid cysts: results of 120 patients, *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2008, 25, 6-14.
 32. Apaydin, T, Basaran, C, A giant cystic echinococcosis of the lung in East Turkey, *Annals of Medicine and Surgery (Lond)*, 2018, 36, 51-53.
 33. Ghandour, R, Nassar, G, Hejase, M.J, Renal Echinococcosis mistaken for a cystic renal tumor: A case report, *Urology Case Reports*, 2020, 28, 101030.
 34. Kumar, N, Garg, R, Namdeo, R, Primary pelvic hydatid cyst: A rare case presenting with obstructive uropathy, *International Journal of Surgery Case Reports*, 2018, 53, 277-280.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ

RESEARCH ARTICLE

CBU-SBED, 2021, 8(3): 419-425

Microarray Analysis of Cell Cycle and Apoptosis Biomarkers (P16, P21, P27, P53, Bcl-2, Bax, Bcl-xL And Cyclin D1) in Thyroid Papillary Carcinoma, Papillary Microcarcinoma and Lymph Node Metastasis of Thyroid Papillary Carcinoma

Tiroid Papiller Karsinom, Papiller Mikrokarzinom ve Tiroid Papiller Karsinomun Lenf Nodu Metastazında Apoptoz ve Hücre Siklusu ile İlişkili Belirleyicilerin (p16, p21, p27, p53, bcl-2, bax, bcl-xl ve siklin-D1) Doku Microarray Yöntemiyle Saptanması

Gizem Akkaş Akgün^{1*}, Peyker Temiz², Semin Ayhan², Fazilet Uğur Duman³, Hasan Aydede⁴

¹Kutahya Health Science University, Faculty of Medicine, Evliya Celebi Training and Research Hospital, Department of Pathology, Kutahya, Turkey.

²Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Manisa, Turkey.

³Karsiyaka State Hospital, Laboratory of Pathology, Izmir, Turkey.

⁴Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Surgery, Manisa, Turkey

e-mail: dr.gizemakkas@gmail.com, peykerdemireli@gmail.com, seminayhan@gmail.com, faziugur@gmail.com, hasanaydede@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-9981-6648

ORCID: 0000-0001-6308-0157

ORCID: 0000-0002-8546-0705

ORCID: 0000-0001-9981-6648

ORCID: 0000-0002-1504-4140

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Gizem Akkaş Akgün

Gönderim Tarihi / Received: 08.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 23.05.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 837637

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı, tiroid papiller karsinom ve lenf nodu metastazının patogeneğinde apoptoz ve hücre döngüsü ile ilişkili gen ürünlerinin rolünü belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Tiroid papiller karsinom (n = 35), tiroid papiller mikrokarzinom (TPMK) (n = 22), TPK-lenf nodu metastazı (TPK-LNM) (n = 12) ve adenomatöz nodülde (AN) (n = 20) doku mikroarray yöntemi (TMA) kullanılarak p16, p21, p27, p53, bcl-2, bax, bcl-xL ve siklin D1'in immünohistokimyasal olarak boyanması incelendi.

Bulgular: AN'lerin Bcl-2 boyanması, malign gruplarınkilerden önemli ölçüde farklıydı. p53, p16, p21 boyama yüzdeleri, malign gruplarda benign lezyonlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. TPC-LNM grubu, primer tümör gruplarından daha yüksek p16 ve siklin D1 pozitifliğine sahipti. p27 boyanmasındaki en dikkat çekici fark, TPK-LNM ve TPK grupları arasındaydı.

Sonuç: Hücre döngüsü düzenleyicilerinin, özellikle bcl-2 ailesinin, TPC karsinogeneğinde önemli roller oynadığı sonucuna vardık. Siklin-CDK kompleksi (p16, p21, p27) üzerinde etkili olan sikline bağımlı kinaz inhibitörleri, malignite, progresyon ve kötü prognoz potansiyeli ile daha çok ilişkiliydi. p53, hem apoptozu hem de hücre döngüsünü düzenleyen proteinlerle etkileşime girerek TPC patogeneğinde önemli bir rol oynar.

Anahtar kelimeler: Bcl-2, Bax, Bcl-xL, p16, p21, p27, p53, Siklin D1, Tiroid papiller karsinom.

Abstract

Objective: The aim of this study was to identify the role of apoptosis and cell cycle associated gene products in the pathogenesis of thyroid papillary carcinoma (TPC) and its lymph node metastasis.

Materials and Methods: Cases of thyroid papillary carcinoma (n=35), thyroid papillary microcarcinoma (TPMC) (n=22), TPC-lymph node metastasis (TPC-LNM) (n=12), and adenomatous nodule (AN) (n=20) were examined using tissue microarray method (TMA) by immunohistochemistry staining for p16, p21, p27, p53, bcl-2, bax, bcl-xL and cyclin D1.

Results: Bcl-2 staining of the ANs was significantly differed from those of malignant groups. p53, p16, p21 staining percentages were significantly higher in the malignant groups than in the benign lesions. TPC-LNM group had higher p16 and cyclin D1 positivity than the primary tumor groups. The most remarkable difference of p27 staining was between the TPC-LNM and TPC groups.

Conclusion: We concluded that cell cycle regulators, especially bcl-2 family, play important roles in TPC carcinogenesis. The cyclin-dependent kinase inhibitors acting on the cyclin-CDK complex (p16, p21, p27) were more associated with potential for malignancy, progression and poor prognosis. p53 plays an important role in the TPC pathogenesis by interacting with the proteins regulating both apoptosis and the cell cycle.

Keywords: Bcl-2, Bax, Bcl-xL, Cyclin D1, p16, p21, p27, p53, Thyroid papillary carcinoma.

1. Introduction

Thyroid neoplasms accounts for 1% of all cancers and are the most common type among the cancers of endocrine system. Thyroid papillary carcinoma (TPC) comprises about 80% of thyroid neoplasms. The frequency of TPC is gradually increasing worldwide [1,2].

Although there are a variety of studies on cell-cycle regulators including p16, p21, p27, p53, bcl-2, bax, bcl-xL, and cyclin D1 in thyroid lesions, to the best our knowledge, there exist no comprehensive study evaluating these regulators all together in the literature. The present study aimed to determine the roles of the p16, p21, p27, p53, bcl-2, bax, bcl-xL and cyclin D1 markers in the pathogenesis of TPC, thyroid papillary microcarcinoma TPMC and lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma (TPC-LNM) by investigating these interrelated gene products within a wide range of spectrum.

2. Materials ve Methods

2.1. Cases

Thirty-four cases of TPC, 22 cases of TPMC and 12 cases of TPC-LNM that were diagnosed between the years 2006 and 2010 in the pathology department of university hospital were included in the study; 20 cases of adenomatous nodule (AN) were also included as controls. The same control groups was also used in our study in which determination-of apoptosis and cell cycle modulators (p16, p21, p27, p53, BCL-2, Bax, BCL-xL, and cyclin D1) in thyroid follicular lesions [3].

The diagnoses were confirmed by re-examining the hematoxylin-eosin (HE)-stained slides of the cases. The slide and the paraffin block containing the highest amount of the tissue representing the lesion were selected.

2.2. Preparation of Tissue Microarray Blocks and Sections

In order to obtain suitable blocks for tissue microarray method, routine paraffin and wax (Merck® product no:1115449020, Darmstadt, Germany) were mixed at a proportion of 1/10 (wax/paraffin) and melted at 64°C. Blocks were obtained by pouring melted paraffin mixture onto the cassette on the 3DHISTECH Manuel TMA Kit (Budapest, HUNGARY) and then freezing at 0°C for 1 minute. Using TMA punch pencil, 2 mm of target tissues were taken from the blocks with marked lesion area.

Embedment procedure was performed in the way that each block would have contained 16-18 tissue samples. One slide was prepared from each block for HE staining and 10 slides were prepared for immunohistochemical staining.

2.3. Immunohistochemical Staining Method

Immunohistochemical staining was performed in 4-micron sections taken from DMA blocks onto the positive-load specific slides via full-automatic device (Ventana Benchmark XT, Tucson, AZ, USA) and relevant immunohistochemical kit (DAB substrate system, AEC detection kit, EZ prep, LCS, SSC solutions, RBS, amplification, protease, block solutions, hematoxylin; Ventana, Tucson, AZ, USA).

For immunohistochemical staining, purified mouse anti-human p16 (INK4) Ab-4 (16P04) (LabVision/Neomarkers, Fremont, CA, USA, MS-887-P1) (1/25 dilution- 40 minutes); mouse anti-human p21Waf1 monoclonal antibody (Clone SPM306) (Spring Bioscience, Pleasonton, CA, USA, E6330) (1/50 dilution- 1 hour; rabbit anti-human p27Kip1 polyclonal antibody (Spring Bioscience, Pleasonton, CA, USA, E2600) (1/100 dilution- 12 minutes); rabbit anti-human p53 monoclonal antibody (Clone SP5) (Spring Bioscience, Pleasonton, CA, USA, M3050) (1/100 dilution- 48 minutes); rabbit anti-bcl 2 alpha polyclonal antibody (Spring Bioscience, Pleasonton, CA, USA, E17980) (1/200 dilution- 44 minutes); rabbit anti-bax monoclonal antibody (Clone SP47) (Spring Bioscience, Pleasonton, CA, USA, M3470) (1/50 dilution- 32 minutes); rabbit anti-human bcl-xL polyclonal antibody (Spring Bioscience, Pleasonton, CA, USA, E3370) (1/200 dilution- 16 minutes); rabbit anti-human cyclin D1 monoclonal antibody (Clone SP4) (Spring Bioscience, Pleasonton, CA, USA, M3040) (1/100 dilution- 32 minutes) were performed. Amplification was performed only in p21 and Bcl-2. Positive and negative controls were used in each of immunohistochemical staining.

The preparations with immunohistochemical staining were screened at 3DHISTECH Kft Company in Budapest, Hungary and digital images that would enable computed analysis were created.

2.4. Evaluation of Immunohistochemical Outcomes

All evaluations were performed via computer using Panoramic Viewer 1.14 and DensitoQuant 1.14

applications of 3DHISTECH TMA Module 1.14 program (Budapest, HUNGARY). Initially, orientation was provided for the tissues with images on the preparations with HE and immunohistochemical staining using 3DHISTECH Panoramic Viewer 1.14 application. Thereafter, Bcl-2, Bcl-xL and Bax cytoplasmic staining, as well as p53 nuclear and cytoplasmic staining, were analyzed using DensitoQuant 1.14 application. Three lesion areas with similar size and with the densest staining were marked on each image. The highest staining percentage in these three areas was considered. Evaluation of p16, p21, p27, and cyclin D1, which cause nuclear staining, was performed on digital images with x100 and x400 magnifications by two separate pathologists. Three consequent areas including 200 cells were counted and the highest staining percentage was taken as the basis.

2.5. Statistical Analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version

15.0. Correlation was analyzed using Pearson's and Spearman's correlation analyses. Kruskal-Wallis test was used for comparison of more than two independent groups. The Mann-Whitney U test was used to compare differences between two independent groups when the dependent variable is either ordinal or continuous. Wilcoxon test was used when comparing two related samples, matched samples that came from the same population. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results and Discussion

3.1. Results

3.1.1 Age and Gender

The mean age, median age, gender ratio and percentage of the cases and largest group of age by decade and percentage of frequency are demonstrated in Table 1. There was no significant difference among the groups in terms of age ($p > 0.05$).

Table 1. The mean age, median age, gender ratio and percentage of the cases and largest group of age by decade and percentage of frequency

	Mean Age	Median Age	Female/Male Ratio	Female/Male by percentage	The largest age group by decade (percentage)
TPC (n=34)	45.76 ± 12.39	45	29/5	85.3/14.7	60 (32.3)
TPMC (n=22)	45.59 ± 9.77	47	17/5	77.3/22.7	50 (36,5)
TPC-LNM (n=12)	48.41 ± 12.22	50	8/4	66.7/33.3	60 (50)
AN (n=20)	44.00 ± 11.25	41	15/5	75/25	60 (40)

TPC= Thyroid papillary carcinoma, TPMC= Thyroid papillary microcarcinoma, TPC_LNM= Thyroid papillary carcinoma lymph node metastasis, AN= Adenomatous nodule

3.2. Results of Immunohistochemical Staining

It was detected that bcl-2, bax, bcl-xL caused cytoplasmic; p53 caused cytoplasmic and nuclear; p16, p21, p27 and cyclin D1 caused nuclear staining in the neoplastic and non-neoplastic thyrocytes (Figure 1-8). The mean staining percentage of 8 immunohistochemical markers among groups is demonstrated in Table 2.

Most cases of all groups were positive in bcl-2, bcl-xL but half of the lesions were stained with bax. p53 positivity was noted in 76.5% of the TPCs, in 91.2% of the TPMCs, and in 66.7% of the TPC-LNMs, however, no staining was observed in 60% of the ANs. Less than half of the lesions were stained with p16 in the AN group.

p21 staining that was observed in the majority of TPC and TPC-LNM lesions was quite remarkable and much less observed in the AN group. In general, the p27 staining was low in all groups and no staining was observed in most cases. There were no samples p27 stained in the TPC-LNM group. The highest staining percentage of cyclin D1 was found in the TPC-LNM group, whereas the lowest percentage was found in the AN group.

Comparison of the bcl-2, p53, p16, p21 and cyclin D1 staining percentage of the AN group with those of the malignant groups revealed a significant difference ($p < 0.05$ for bcl-2, p53, p16 and $p = 0.000$ for p21).

Table 2. The mean staining percentage of immunohistochemical markers among groups.

Immuno histochemical marker	Thyroid papillary carcinoma	Thyroid papillary microcarcinoma	Lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma	Adenomatous nodule
Bcl-2	88.28 ± 13.83	58.11 ± 41.61	59.32 ± 24.71	85.22 ± 12.19
Bax	26.95 ± 29.70	8.66 ± 15.21	17.27 ± 27.66	3.88 ± 7.26
Bcl-xL	78.89 ± 23.49	92.36 ± 8.30	87.89 ± 7.32	94.24 ± 7.88
p53	23.86 ± 26.85	8.39 ± 12.27	18.58 ± 28.20	1.38 ± 2.00
p16	3.23 ± 3.44	3.09 ± 2.44	12.08 ± 9.87	1.05 ± 1.35
p21	48.08 ± 26.19	47.95 ± 32.75	65.41 ± 29.34	9.75 ± 10.81
p27	1.47 ± 1.61	0.95 ± 1.98	0.00 ± 0.00	3.10 ± 9.21
Cyclin D1	34.08 ± 27.35	53.86 ± 27.59	72.50 ± 16.58	16.65 ± 17.03

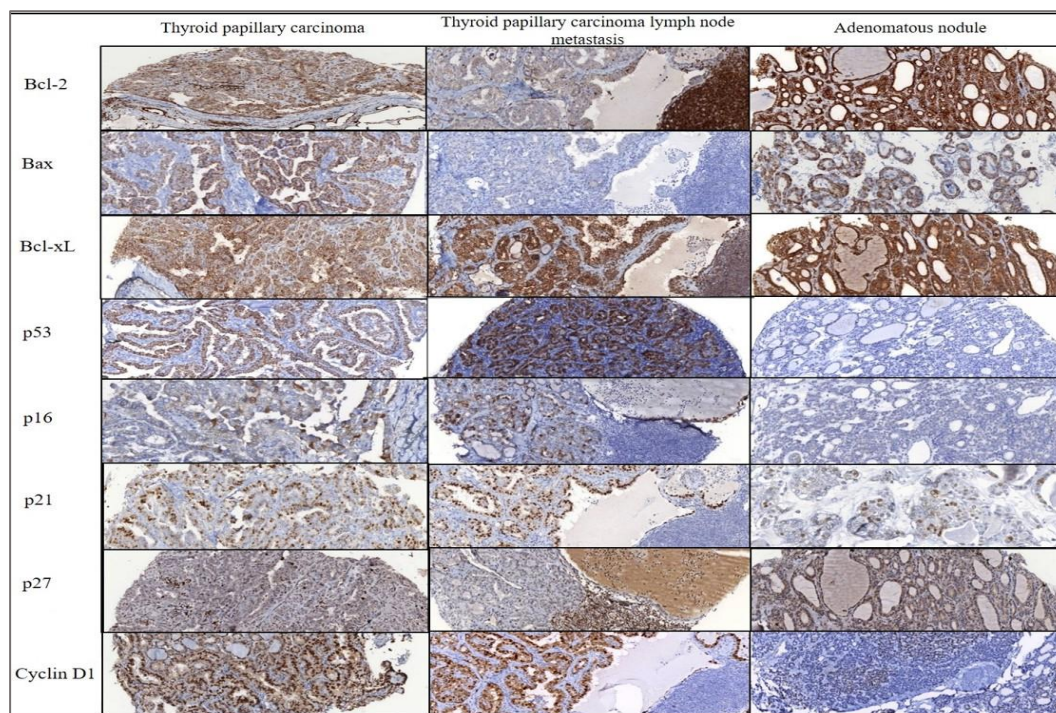


Figure 1. Nuclear staining of p16 (X100). 1A-Thyroid papillary carcinoma, 1B- Thyroid papillary carcinoma lymph node metastasis, 1C- Adenomatous nodüle.

Figure 2. Nuclear staining of p21 (X100). 2A-Thyroid papillary carcinoma, 2B- Thyroid papillary carcinoma lymph node metastasis, 2C- Adenomatous nodüle.

Figure 3. Nuclear staining of p27 (X100). 3A-Thyroid papillary carcinoma, 3B- Thyroid papillary carcinoma lymph node metastasis, 3C- Adenomatous nodüle.

Figure 4. Nuclear and cytoplasmic staining of p53 (X100). 4A-Thyroid papillary carcinoma, 4B- Thyroid papillary carcinoma lymph node metastasis, 4C-Adenomatous nodüle.

Figure 5. Cytoplasmic staining of Bcl-2 (X100). 5A-Thyroid papillary carcinoma, 5B- Thyroid papillary carcinoma lymph node metastasis, 5C- Adenomatous nodüle.

Figure 6. Cytoplasmic staining of Bax (X100). 6A-Thyroid papillary carcinoma, 6B- Thyroid papillary carcinoma lymph node metastasis, 6C- Adenomatous nodüle.

Figure 7. Cytoplasmic staining of Bcl-xl (X100). 7A-Thyroid papillary carcinoma, 7B- Thyroid papillary carcinoma lymph node metastasis, 7C- Adenomatous nodüle.

Figure 8. Nuclear staining of cyclin D1 (X100). 8A-Thyroid papillary carcinoma 8B- Thyroid papillary carcinoma lymph node metastasis, 8C- Adenomatous nodüle.

There was a significant difference between the TPC and TPMC in terms of the staining percentage for bcl-2, bax, bcl-xL ($p < 0.05$ for each).

The p16, p21, p27 and cyclin D1 staining percentages of the TPC-LNM (metastatic tumor) group were significantly different from the TPC and TPMC (primary tumor) groups ($p < 0.05$ for each).

When immunohistochemistry staining was considered in a case-based manner, we found a high positive correlation between the staining percentages for p53 and bax ($r = 0.73$), a moderate positive correlation between the staining percentages for p16 and cyclin D1 ($r = 0.36$), a moderate positive correlation between the staining percentages for p16 and p21 ($r = 0.30$), and a high positive correlation between the staining percentages for p21 and cyclin D1 ($r = 0.64$).

3.2. Discussion

Evaluation of the age and gender distributions of all groups revealed that the majority of the cases were women, in accordance with the conventional knowledge [1,3]. There were no cases below the age of twenty, and most of the cases were in their sixth decade of life. There was no significant difference among the groups in terms of age ($p > 0.05$).

In various studies, cytoplasmic bcl-2 staining intensifying in the perinuclear areas has been defined in benign lesions such as normal thyroid tissue, nodular goiter, and also in malign lesions such as thyroid follicular lesions and in well-differentiated thyroid carcinomas including TPC [4,5]. In accordance with the findings reported in the literature, we found that both malignant and benign samples exhibited cytoplasmic bcl-2 staining in all groups and the highest rate of staining was observed in the TPC group [6] and the decrease in bcl-2 expression in the TPMC group was remarkable in the present study [7]. However some studies have show bcl-2 was more expressed in benign tumor than in malignant tumors [8].

The significant differences between the AN group (which represents benign lesions) and the malignant groups in terms of bcl-2 staining percentage might be due the occurrence of a difference between the benign and malignant lesions in the apoptotic pathway in which the bcl-2 play an active role [4-7]. The lower staining rate in the TPMC group than in the AN group may be attributed to the effort of the organism to remove tumor cells by inducing apoptosis by means of decreasing the bcl-2 expression during the initial phase of the tumor. The bcl-2 expression being higher in the TPC group than in all other groups indicated the prolonged lifetime of the cells of a tumor in this phase and the role of bcl-2 in carcinogenesis.

Lamba Saini et al. found intense cytoplasmic bcl-2 staining in normal thyroid tissue and detected more cell staining in PMC than metastatic PC. Therefore, they concluded that bcl-2 expression loss may be related to metastatic potential and poor prognosis [9]. In another study, they found that bcl-2 showed focal and weakly decreased expression in anaplastic thyroid carcinoma, supporting this finding [10]. Also in this study, bax showed a very intense and diffuse staining pattern [10]. Our findings were completely compatible with those of two investigations conducted in the same geographical region. In their study conducted in Greece, Letsas et al. [11] detected positive cytoplasmic staining for bax also in nodular goitres (10%), being higher in the TPCs (55%). The same study also emphasized a high bcl-2 staining in TPCs. In the study by Manetto et al. conducted in Italy, both bcl-2 and bax positivity, bcl-2 positivity being predominant, were determined in TPC [6]. The present study also revealed both bcl-2 and bax staining in the TPC cases. Although this condition appears to be contradictory at first glance, Letsas et al. [11] attributed this to the fact that the bcl-2 and bax exhibit extensive amino acid homology and form homo- and heterodimers. Manetto et al. [12] suggested that it was more expressive to use the bcl-2/bax ratio rather than separate evaluations of the bcl-2 and bax staining and proposed that this ratio was in favor of bcl-2 in TPCs. In another study, expression of Bax in the PTC with LNM group was scored higher than NG ($p < .01$) and PTC without LNM ($p < .05$). So they suggested that immunohistochemical analysis of Bax could help diagnose PTC and in assessing the metastatic potential of lymph node in PTC [13].

In previous studies, bcl-xL positivity has been reported in TPCs [9,14]. Martinez-Brocca et al. [14] suggested that bcl-xL, an anti-apoptotic factor, was associated with poor prognosis and prognostic tumor variables such as regional LNM and distant metastasis and may be used as a strong predictor of tumor aggressiveness. In the present study, despite high bcl-xL staining observed in the tumor groups, no significant difference was found in the TPC-LNM group, as previously advocated.

Based on the evaluation of the members of the bcl-2 gene family studied in the present study all together, it was concluded that cases of TPC exhibited diffuse positivity for bcl-2, bax, and bcl-xL members of the bcl-2 gene family and that the related findings were largely in accordance with the results of the previous studies. It was also concluded that this gene family, primarily the bcl-2, act in the pathogenesis of TPC.

p53 have been identified as a tumor suppressor gene which loss or mutation of p53 occurs in approximately 50 % of all tumors [15] including thyroid cancer [16].

Two distinct staining patterns, nuclear staining and cytoplasmic staining intensifying around the nucleus, have been defined in TPC for p53 [15,16]. Similarly, in addition to nuclear staining, cytoplasmic p53 staining was observed predominantly in all case groups of the present study.

In the present study, the p53 staining pattern was in accordance with those reported previously [17-21], and the staining percentage was found to be significantly lower in the benign case group than in the malignant groups. Interpretation of this finding together with the results reported in the literature suggests that p53 is a malignancy marker and plays a role in tumor pathogenesis. There are studies that find the relationship of p53 with lymph node metastasis [18], large tumor diameter [19] or capsule invasion [20] statistically significant, as well as in studies that do not find a significant relationship [6,21,22]. p53 is known to be the transcriptional activator of bax. Studies have demonstrated that thyroid cancers with high p53 staining rates also had high bax staining rates [6,13]. Similar to the findings in the literature, a high positive correlation ($r=0.73$) was found between the p53 and bax staining percentages in the present study.

Although p16 acts as an immunohistochemical marker exhibiting a nuclear staining pattern, paranuclear cytoplasmic staining may also be observed in thyroid lesions. Co-occurrence of the nuclear and cytoplasmic staining has been attributed to the overexpression of p16 protein and this localization change has been suggested to be responsible for the pathogenesis of TPC [23]. In the present case groups, both nuclear and cytoplasmic p16 staining, predominantly in the oncocytic cells of the lesions, was observed.

The finding that the staining percentage for p16 was significantly higher in the TPC and TPMC groups than in the AN group was in accordance with the findings reported previously and suggested the role of p16 in malignant transformation [23-26]. Expression of p16 protein has been found to be associated with extra-thyroidal tumor extension and LNM in differentiated thyroid carcinomas [26]. In the present study, the fact that TPC-LNM group had significantly higher p16 positivity than primary tumor groups was considered significant in regard to the progression of the tumor.

In the present study, the malignant lesions were stained at a higher rate and more intensely for p21 as compared to the benign lesions. We considered that this finding might be helpful to diagnose a lesion, for which diagnosis is difficult, showing such a staining pattern as malignant. Previous studies have found that p21 have a high positivity rate in TPC-LNMs [27]. In our study, a high p21 positivity was also detected in the TPC-LNM group

and it was concluded that p21 would influence the progression and poor prognosis.

Our findings regarding p27 support the opinion that the loss in the p27 expression indicates tumor aggressiveness, poor differentiation and metastasis capacity in thyroid cancers [28, 29]. Do et al was found that decreased expression of p27 is associated with malignant transformation and extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma [26].

It has been suggested that cyclin D1 overexpression was higher in aggressive tumors and regulator of the progression from G1 to S phase therefore it might be of importance in tumor progression and prognosis. Its overexpression has been reported in various carcinomas [30]. Cyclin D1 It has been reported that there was a significant difference between patients with and without metastasis in terms of percentage of nuclear staining for cyclin D1 and this might indicate metastatic potential in papillary microcarcinoma [11, 30-32]. Cyclin D1 was immunolabeled in more cells of metastatic PTC than of PMC was demonstrated in Lamba Saini et al.study [11]. In the study conducted by Baric A. et al., cyclin D1 expression was observed in 6/8 (75%) cases in TPMKs with lymph node metastasis, while staining in the group TPMKs without lymph node metastasis was 25/70 (37.5%).(31). In the same study, P27 was shown to be stained at a rate of 3/8 (37.5%) in TPMKwith lymph node metastasis and at a rate of 42/62 (67.7%).in TPMK without lymph node metastasis [31]. In this study, it was found statistically significant that lymph node metastasis was associated with high cyclin D1 and low p27 in TPMCs [31]. Pesutic-Pisac et al. also found that cyclin D1 overexpression and decreased p27 expression indicated metastatic potential in TPC [29]. Our findings regarding cyclin D1 were in accordance with the suggestions reported in the literature.

When the staining features in the TPC-LNM group were evaluated all together, our findings supports the opinion that p53, bcl-2, p16, and p21 are positive in TPC-LNM and that cyclin D1 positivity and p27 negativity predisposes to LNM. In a study conducted by Zafin et al. They did not see a significant difference between 19 TPK and 16 TPK-LNM groups between p21, p27, p16 and Bcl-2 staining rates [32].

4.Conclusion

In the present study, we concluded that cell cycle regulators, especially bcl-2 family, play important roles in TPC carcinogenesis. We also thought that the cyclin-dependent kinase inhibitors acting on the cyclin-CDK complex (p16, p21, p27) were more associated with potential for malignancy, progression and poor prognosis. The transcription factor p53 plays an

important role in TPC pathogenesis by interacting with the proteins regulating both apoptosis and the cell cycle.

References

1. Lloyd, R.V, Osamura, R.Y, Klöppel, G, Rosai, J (editors), WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th edn. Lyon, France: IARC, 2017.
2. Thompson, L.D.R, Bishop, J, Malignant neoplasms of the thyroid gland. Head and Neck Pathology, 3rd ed. Goldblum JR, series ed., Foundations in Diagnostic Pathology: Expert Consult. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2018, 565-632.
3. Goldblum, J.R, Lamps, L.W, McKenney, J.K, Myers, J.L, editors. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 11th edition. Elsevier; Philadelphia, PA: 2018.
4. Temiz, P, Akkaş, G, et al. Determination-of apoptosis and cell cycle modulators (p16, p21, p27, p53, BCL-2, Bax, BCL-xL, and cyclin D1) in thyroid follicular carcinoma, follicular adenoma, and adenomatous nodules via a tissue microarray method. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2015; 45:865-71.
5. Gupta, A, Jain, S, et al. Expression of p63 and Bcl-2 in malignant thyroid tumors and their correlation with other diagnostic immunocytochemical markers, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, 10(7), EC04-8.
6. Cvejic, D, Selemetjev, S, et al. Apoptosis and proliferation related molecules (Bcl-2, Bax, p53, PCNA) in papillary microcarcinoma versus papillary carcinoma of the thyroid, *Pathology*, 2008, 40, 475-480.
7. Aksoy, M, Giles, Y, et al., Expression of bcl-2 in papillary thyroid cancers and its prognostic value. *Acta Chirurgica Belgica*, 2005, 105, 644-648.
8. Al-Gharrawi, S.A.R., Alkhafaji, A.H.M.A et al., Immunohistochemical expression of CD68, p53 and Bcl2 in thyroid tumors, *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 2020, 14, 1.
9. Lamba Saini, M, Bouzin, C, et al., An appraisal of proliferation and apoptotic markers in papillary thyroid carcinoma: an automated analysis, *PLoS One*, 2016, 11 (2), e0148656.
10. Selemetjev, S.A, Savin, S.B et al., Changes in the expression pattern of apoptotic molecules (galectin-3, Bcl-2, Bax, survivin) during progression of thyroid malignancy and their clinical significance, *The Wiener klinische Wochenschrift*, 2015, 127(9-10), 337-44.
11. Letsas, K.P, Frangou-Lazaridis, M, et al. Transcription factor-mediated proliferation and apoptosis in benign and malignant thyroid lesions, *Pathology International*, 2005, 55, 694-702.
12. Manetto, V, Lorenzini, R et al., Bcl-2 and Bax expression in thyroid tumours, An immunohistochemical and western blot analysis, *Virchows Archive*, 1997, 430, 125-130.
13. Lee, J.S, Jin, S.M et al., Expression of Bcl-2, Bax and p27 in Patients with Papillary Thyroid Cancer with or without Lymph Node Metastasis, *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2010, 53(3), 153-158.
14. Martínez-Brocca, M.A, Castilla, C, et al., Clinicopathological correlations of Bcl-xL and Bax expression in differentiated thyroid carcinoma, *Clinical Endocrinology-Oxford*, 2008, 68, 190-197.
15. Cheok, C.F, Verma, C.S, et al., Translating p53 into the clinic, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2011, 8, 25-37.
16. Nikiforov, Y.E, Nikiforova, M.N, Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer, *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, 7, 569-80.
17. Dwivedi, S.S, Khandeparkar, S.G et al., Study of immunohistochemical markers (ck-19, cd-56, ki-67, p53) in differentiating benign and malignant solitary thyroid nodules with special reference to papillary thyroid carcinomas, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, 10(12), EC14-EC19.
18. Balta, A.Z, Filiz, A.I, et al. Prognostic value of oncoprotein expressions in thyroid papillary carcinoma, *Medical Oncology*, 2012, 29, 734-41.
19. Morita, N, Ikeda, Y, et al., Clinical significance of p53 protein expression in papillary thyroid carcinoma, *World Journal of Surgery*, 2008, 32, 2617-2622.
20. Horie, S, Maeta, H, et al., Overexpression of p53 protein and MDM2 in papillary carcinomas of the thyroid: Correlations with clinicopathologic features, *Pathology International*, 2001, 51, 11-5.
21. Hamzany, Y, Soudry, E, et al., Early death from papillary thyroid carcinoma, *American Journal of Otolaryngology*, 2012, 33, 104-8.
22. Shin, M.K, Kim, J.W, Clinicopathologic and diagnostic significance of p53 protein expression in papillary thyroid carcinoma, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(5), 2341-4.
23. Lam, A.K, Lo, C.Y, et al., Clinicopathological roles of alterations of tumor suppressor gene p16 in papillary thyroid carcinoma, *Annals of Surgical Oncology*, 2007, 14, 1772-1779.
24. Boltze, C, Zack, S, et al., Hypermethylation of the CDKN2 / p16INK4A promotor in thyroid carcinogenesis, *Pathology-Research and Practice*, 2003, 199, 399-404.
25. Barroeta, J.E, Baloch, Z.W, et al., Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis, *Endocrine Pathology*, 2006, 17, 225-234.
26. Do, S.I, Kim, D.H, et al., Decreased expression of p27 is associated with malignant transformation and extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma, *Tumor Biology*, 2016, 37, 3359-64.
27. Melck, A, Masoudi, H, et al., Cell cycle regulators show diagnostic and prognostic utility for differentiated thyroid cancer, *Annals of Surgical Oncology*, 2007, 14, 3403-3411.
28. Okayasu, I, Osakabe, T, et al., P53 and p21(WAF1) expression in lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors, *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1998, 88, 183-191.
29. Pesutić-Pisac, V, Punda, A, et al., Cyclin D1 and p27 expression as prognostic factor in papillary carcinoma of thyroid: association with clinicopathological parameters, *Croatian Medical Journal*, 2008, 49, 643-649.
30. Lee, S.H, Lee, J.K, et al., Expression of cell-cycle regulators (cyclin D1, cyclin E, p27kip1, p57kip2) in papillary thyroid carcinoma, *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2010, 142, 332-337.
31. Barić, A, Marković, V, et al., Cyclin D1, Ret and p27 expression in papillary thyroid microcarcinoma, *Acta Clinica Croatica*, 2017, 56 (1), 15-20.
32. Zafón, C, Castellví, J, et al., Usefulness of the immunohistochemical analysis of several molecular markers in the characterization of papillary thyroid carcinoma with initial lymph node metastasis, *Endocrinología y Nutrición*, 2010, 57, 165-9.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 426-430

Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Motor Fonksiyonlar ile Yaşam Kalitesi ve Günlük Yaşam Aktiviteleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of the Association Between Motor Functions with Quality of Life and Daily Living Activities in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Vesile Yıldız Kabak^{1*}, Fulya Ipek¹, Sule Unal², Songul Atasavun Uysal¹, Tulin Duger¹

¹Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye, Department of Pathology, Ankara, Turkey.

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Departmanı, Ankara, Türkiye

e-mail: vesile_yldz@hotmail.com, fulyaipek92@gmail.com, suleunal@hacettepe.edu.tr, songula@hacettepe.edu.tr, tduger@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-1559-1793

ORCID: 0000-0001-7606-042X

ORCID: 0000-0002-3083-8547

ORCID: 0000-0001-7344-411X

ORCID: 0000-0002-3332-5958

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Vesile Yıldız Kabak

Gönderim Tarihi / Received: 11.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 26.01.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 839071

Öz

Giriş ve Amaç: Çalışmamızın amacı, idame kemoterapisi alan akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocuklarda motor fonksiyonlar ile yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri (GYA) arasındaki ilişkinin araştırılmasıydı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya ALL tanısı alan ve idame kemoterapisine devam eden, 4 ve 15 yaşları arasındaki çocuklar dahil edildi. Motor fonksiyonlar, Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlik Testi-2. Versiyon Kısa Formu, kavrama kuvveti, 9-Delikli Peg Testi ve 30-saniye Otur-Kalk Testi ile değerlendirildi. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)-Kanser Modülü yaşam kalitesi düzeyini belirlemede kullanıldı. Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (WeeFIM) GYA düzeyini değerlendirmede kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 32 çocuk (Kız: 15/Erkek: 17) dahil edildi. Çocukların ortalama yaşı 8,64±3,38 yıldır. Korelasyon analizlerine göre, 30-saniye Otur-Kalk Testi ve bilateral koordinasyon skoru, ÇİYKÖ-Kanser Modülü skoruyla orta derecede koreleydi ($p<0,05$). WeeFIM toplam puanı ise Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlik Testi-2. Versiyon Kısa Formu toplam puanı, kavrama kuvveti ve 9-Delikli Peg Testi skoru ile orta-yüksek derecede ilişkili bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: ALL'li çocukların kemoterapi aldıkları dönemde motor becerilerindeki artış, günlük hayattaki fonksiyonelliğin ve yaşam kalitelerinin gelişmesi ile ilişkilidir. Bu sebeple, ALL tanısı almış çocuklar motor beceriler açısından dikkatli takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Çocuk, Fonksiyonel performans, Yaşam kalitesi.

Abstract

Objective: The aim of the present study was to investigate association between motor functions and quality of life level and activities of daily living (ADL) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving maintenance chemotherapy.

Materials and Methods: The present study conducted at Hacettepe University Children Hospital. Children diagnosed with ALL and continue to maintenance chemotherapy, between the age of 4 to 15 years were included. Motor functions were assessed using The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition Short Form, grip strength, the 9-Hole Peg Test, and the 30-second Sit to Stand Test. The Pediatric Quality of Life Questionnaire (PedsQL)-

Cancer Module was used to determine quality of life level. The functional independent measure for children (WeeFIM) was used to determine ADL.

Results: A total of 32 (Girl: 15/Boy: 17) children were included in the present study. The mean age of the children was 8.64±3.38 years. According to the correlation analysis, the 30-second Sit to Stand Test score and bilateral coordination score were moderately correlated with the PedsQL-Cancer Module ($p<0.05$). The WeeFIM score was moderate to highly associated with The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-Second Edition Short Form total score, grip strength, and the 9-Hole Peg Test score ($p<0.05$).

Conclusion: Increase in gross and fine motor functions provide to improve in functionality in daily life and quality of life level in children with ALL when receiving chemotherapy. For this reason, children diagnosed with ALL should be followed in terms of motor functions.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Children, Functional performance, Quality of life.

1. Giriş

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık görülen kanser tipidir. ALL, tüm çocukluk çağı kanserlerinin dörtte birini oluşturur [1]. Tedavisi, standart olarak indüksiyon, konsolidasyon ve idame kemoterapisi protokollerini içerir. Tedavilerdeki gelişmeler ile birlikte özellikle ALL'li çocuklarda sağ kalım oranı ciddi ölçüde artmıştır. Günümüzde sağ kalım oranı % 95'lere ulaşmıştır [2,3].

İdame kemoterapisi kızlarda 120 haftalık, erkeklerde 146 haftalık ayaktan tedavi sürecini içermekte olup çocukların ALL risk grubuna göre alınan ilaç ve dozları değişebilmektedir. Bu dönemde alınan Methotrexate ve Vincristine gibi ilaçların fiziksel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [4-7]. Kas kütlesi ve kuvvet kaybı, osteopeni/osteoporoz, duysal problemler, denge problemleri, kaba ve ince motor fonksiyonlarda problemler tedavilere bağlı en sık karşılaşılan fiziksel problemlerdendir [4,8,9]. Bu problemler çocukların fonksiyonel kapasitesini olumsuz etkilemekte ve günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) kısıtlılıklar yaratabilmektedir. Fonksiyonel problemlerin yanı sıra çocuklardaki emosyonel problemler ve tedavilere bağlı kaygı, yaşam kalitelerini de olumsuz etkileyebilmektedir.

Literatüre bakıldığında ALL tanısı sonrası sağ kalan bireylerde fiziksel fonksiyonlar, emosyonel problemler ve yaşam kalitesi pek çok çalışmada araştırılmıştır [9-11]. Bu çalışmalarda fonksiyonel problemlerin kişilerin yaşam kalitesi ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir [11]. Tanı sonrası sağ kalan çocuklarda fonksiyonellik geliştikçe yaşam kalitelerinin ve emosyonel durumlarının da olumlu yönde etkilendiği bildirilmiştir [10,11]. Bunun yanı sıra kanser tanısı sonrası sağ kalan çocukların fonksiyonel düzeyi iyileştikçe sosyal hayata katılımlarının da arttığı gösterilmiştir [9]. Hem fiziksel fonksiyonlar açısından hem de bu fonksiyonların bireylerin günlük hayatına, sosyal yaşamına ve yaşam kalitelerine olumlu yansımaları düşünüldüğünde fonksiyonel durum değerlendirmeleri her hastalıkta olduğu gibi kanserli bireylerde de önemlidir. Tedaviler dönemine özgü çocukların fonksiyonel düzeyi ve GYA'daki bağımsızlık durumu hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır [4,12]. Bu çalışmalarda çocukların kemoterapi aldıkları dönemde fonksiyonel problem yaşadığı ve bu problemlerin çocukların GYA'daki durumuna da olumsuz yönde etki ettiği bildirilmiştir [4,12]. Buradan yola çıkarak planlanan

çalışmamızda amacımız, idame kemoterapisi döneminde ALL'li çocukların kaba ve ince motor fonksiyonel düzeylerini belirleyerek GYA ve yaşam kalitesi ile ilişkisini ortaya koymaktır.

2. Materyal ve Metot

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi Pediatrik Hematoloji Departmanı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya 4 ve 15 yaşları arasında olup ALL tanısı alan ve değerlendirmelerin yapıldığı süreçte ayaktan idame kemoterapisine devam eden çocuklar dahil edildi. Çalışmanın yapıldığı bölümde idame kemoterapisi St Jude Total XV modifiye protokolüne göre standart olarak uygulanmaktaydı [6]. Ciddi kardiyovasküler, nörolojik, ortopedik, pulmoner, kognitif, emosyonel problemleri olan çocuklar çalışma dışında bırakıldı. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 15.10.2019 tarihinde çalışma için gerekli onay alındı. (İzin Belgesi Numarası: GO 19/840) Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklar ve ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve onam formları kaydedildi. Değerlendirmeler, aynı fizyoterapist tarafından yapıldı. Çalışmamız tanımlayıcı nitelikte bir araştırma olduğu için power analizi yapılmadı. Ancak, literatürdeki tedaviler döneminde fiziksel fonksiyonların incelendiği araştırmalarda benzer örneklem sayısı dahil edildi [4,7].

2.1. Demografik ve Medikal Bilgiler

Çocukların yaşı, boyu ve kilosu kaydedildi. Çocukların tanısı ve tanıdan sonra geçen süre hastane raporlarından kaydedildi.

2.2. Motor Fonksiyonlar

Çocukların kavrama kuvveti, Amerikan El Terapistleri Derneği'nin önerdiği standart protokole göre dijital dinamometre ile ölçüldü. Çocuklar arkası destekli ve kol desteği olmayan bir sandalyede oturtularak ölçümler yapıldı. Değerlendirmeler dominant taraf kol ile 3 kez tekrar edilerek skorların ortalaması kaydedildi [13]. Çocukların motor yeterlilikleri Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlik Testi-İkinci Versiyon Kısa Formu (BOT-2 KF) ile değerlendirildi. BOT-2 KF hem kaba hem de ince motor fonksiyonları ölçen bir test bataryasıdır. Sekiz alt başlık (ince motor keskinlik, ince motor entegrasyon, el becerisi, bilateral koordinasyon, denge, koşma hızı ve çeviklik, üst ekstremité koordinasyonu ve kuvvet) ve bu parametreleri ölçen testleri içerir [14].

İnce motor beceriler, 9-Delikli Peg Testi (9-DPT) ile değerlendirildi. Çocuklardan dominant tarafları ile 9 deliği yerlerine teker teker en kısa sürede yerleştirmeleri

ve daha sonrasında çıkarmaları istendi. Görevi tamamlama süresi test skoru olarak saniye cinsinden kaydedildi [15,16]. Alt ekstremite motor performansı değerlendirmek için ise 30-saniye Otur-Kalk Testi (30-sn OKT) kullanıldı. Çocuklar kol tutunma yeri olmayan bir sandalyede dizleri 90° fleksiyonda oturur pozisyonda teste başlatıldı. Çocukların bu pozisyondan başlayarak ayağa kalkıp geri oturması ve bunu 30 saniyelik sürede mümkün olduğunca çok sayıda tekrarlama istendi. Toplam ayağa kalkma sayısı, test skoru olarak kaydedildi [17].

2.3.GYA

Çocukların günlük yaşamdaki bağımsızlık düzeyleri Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (WeeFIM) ile değerlendirildi. Bu ölçek temel GYA başlığı altında incelenen kendine bakım, sfinkter kontrolü, mobilite, lokomasyon, iletişim ve sosyal iletişim aktivitelerini değerlendirir. Ölçek toplam 18 maddeden oluşur ve her bir madde, 1 (tam bağımlı) ile 7 (tamamen yardımsız) puan arasında skorlanır. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği, Küçükdeveci ve ark. tarafından yapılmıştır [18,19].

2.4.Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesini değerlendirmek için Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) 3.0 Kanser Modülü kullanıldı. Bu ölçeğin 2-4, 5-7, 8-12 ve 13-18 yaşlarındaki çocuklar için ayrı formları vardır. Ölçeğin 2-4 yaş formu dışında diğer yaş grupları için hem çocuğa hem de ebeveyne çocuğunun yaşam kalitesi ile ilgili sorular soran iki ayrı formu bulunmaktadır. Ağrı ve acı, bulantı, işlemsel kaygı, tedavi kaygısı, endişe, bilişsel sorunlar, algılanan fiziksel görünüm ve iletişim olmak üzere toplam 8 alt başlık ve toplam 27 maddeden oluşur. Anketin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [20,21].

2.5.İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS Versiyon 23 kullanılarak yapıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (n, %) veya Ortalama \pm Standart Sapma olarak gösterildi. Kolmogorov-Smirnov testi bulguların normal dağılıma uygunluğunu test etmede kullanıldı. Bulgular normal dağılıma uygunluk göstermediği için korelasyon analizleri Spearman correlation coefficient test kullanılarak yapıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1.Bulgular

Çalışmamıza toplam 32 ALL tanısı alan çocuk dahil edildi. Çocukların demografik ve medikal bulguları Tablo 1'de gösterildi. Tanıdan sonra geçen süre ortalama 2 yıldır. Çocukların GYA skorları genel olarak yüksekti. Yaşam kalitesi skoruna bakıldığında çocuktan çocuğa değişkenlik göstermekteydi.

Ölçülen parametreler arasındaki korelasyon düzeyleri Tablo 2'de gösterildi. Korelasyon analizi sonuçlarına göre, çocukların GYA düzeyi BOT-2 motor yeterlilik testi ve kavrama kuvveti ile kuvvetli ölçüde pozitif yönde ilişkiliydi ($p < 0,05$).

Tablo 1. Çocukların Demografik ve Medikal Bulguları

Kaydedilen Parametreler	Ort. \pm S.S. (Min-Max) (n=32)
Yaş, yıl	8,64 \pm 3,38 (4,5-15,5)
Cinsiyet, (Kız/Erkek) sayı	15/17
Tanıdan Sonra Geçen Süre, ay	25,64 \pm 8,40 (12-38)
Vücut Kütle İndeksi, kg/m ²	18,65 \pm 3,19 (13,63-25,43)
Wee-FIM Toplam Puan	122,22 \pm 4,67 (109-126)
ÇİYKÖ-Kanser Çocuk Raporu	75,21 \pm 14,49 (48,07-100)
BOT-2 SF Toplam Puan	46,43 \pm 14,69 (19-71)
30-sn Otur-Kalk Testi, sayı	15,68 \pm 3,65 (10-24)
Kavrama Kuvveti, kgf	9,62 \pm 6,92 (0-27,36)
9-delikli Peg Test, saniye	25,62 \pm 5,19 (17,91-36,70)

WeeFIM: Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği, ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği, BOT-2 SF: Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi-İkinci Versiyon Kısa Formu, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Örneklem sayısı.

Tablo 2. Çocukların Yaşam Kalitesi ve Günlük Yaşam Aktiviteleri ile Motor Fonksiyonların İlişkisi

Korelasyonlar	R değeri
PedsQL & 30-sn otur-kalk testi	0,433*
PedsQL & Bilateral koordinasyon	0,407*
Wee-FIM & BOT-2 SF Toplam Puan	0,723*
Wee-FIM & Kavrama kuvveti	0,545*
Wee-FIM & 9-delikli Peg Test	-0,685*

WeeFIM: Çocuklar İçin Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği, ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği, BOT-2 SF: Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi-İkinci Versiyon Kısa Formu. Spearman Correlation Coefficient Test, * $p < 0,05$.

Çalışmamızda ALL’li çocuklar tedavilerini ayaktan aldıkları dönemde fizyoterapist tarafından değerlendirildi ve motor fonksiyonların GYA ve yaşam kalitesi ile ilişkisi araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre; ALL’li çocukların alt ekstremit motor performansı ve bilateral koordinasyon becerisinin yaşam kalitesi ile orta düzeyde ilişkili olduğu bulundu. Motor beceri toplam puanı, kavrama kuvveti ve ince motor becerileri ise GYA’da bağımsızlık düzeyi ile orta-yüksek düzeyde ilişkili olduğu gösterildi.

ALL’li çocuklar hastalık ve alınan tedavilere bağlı pek çok fiziksel problemler ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu problemlerin yanı sıra, tedavi ve uygulanan işlemlere bağlı emosyonel problemler, yorgunluk, kusma ve bulantı gibi kemoterapinin yan etkileri sonucu çocukların fiziksel aktivite düzeyleri azalmakta ve daha sedanter bir hayat tarzını benimsemektedirler [22]. Bütün bu problemler çocuklarda fonksiyonel kayıplara yol açmakta, günlük aktivitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Fonksiyonel problemler özellikle hastanede yatış döneminde maksimum seviyede olup, taburculuk sonrası da görülmeye devam edebilmektedir [23]. Çalışmamızda hastanede yatış sonrası ayaktan tedaviye gelindiği dönemde ALL’li çocuklarda bu problemler incelendi. Motor fonksiyonların GYA ve yaşam kalitesi ile ilişkisi özellikle bu dönemde incelenerek çocukların uygun rehabilitasyon yaklaşımlarına yönlendirilmesi hedeflendi.

Çocukların kaba ve ince motor fonksiyonlarına bakıldığında, bu konuda daha önce yapılan çalışmaların skorları ile benzer sonuçlar elde edildi. Bu çalışmalarda BOT-2 motor yeterlilik testinde ALL’li çocukların sağlıklı çocuklara göre daha düşük skora sahip olduğu bildirilmiştir [24]. Çalışmamıza katılan ALL’li çocukların neredeyse hiçbiri daha önce bir fizyoterapi ve/veya rehabilitasyon hizmeti almamıştı. Bu durum bize ALL’li çocukların daha erken dönemden başlayarak motor fonksiyonları açısından değerlendirilmesi ve buna uygun egzersiz uygulamaları ile takip edilmesinin önemli olduğunu düşündürmüştür.

Çocukların GYA’daki bağımsızlık düzeyleri incelendiğinde genel olarak yüksek puan aldıkları tespit edildi. Literatürde ALL’li çocukların GYA’daki fonksiyonelliğini inceleyen sadece bir çalışmaya rastlandı. Bu çalışma hastanede yatış döneminde yapılmış ve Wee-FIM toplam skoru bizim çalışmamızdan daha düşük bulunmuştur [25]. Kemik iliği nakli uygulanan çoğunluğu lösemili çocuklardan oluşan ve hastaneden taburculuk sonrası dönemde yapılan bir başka çalışmamızda ise bu çalışmaya benzer bir Wee-FIM toplam skoru elde edilmişti [26]. Buna göre, hastanede yatış döneminde çocukların çevresel kısıtlılıktan dolayı GYA’da problemler yaşayabildiği, taburculuk sonrası ise GYA’da genel olarak bağımsızlık düzeylerinin iyi durumda olduğu söylenebilir.

Yaşam kalitesi açısından ALL’li çocukların aldıkları puanlar ülkemizdeki ÇYKÖ kullanan çalışmalar ile kıyaslandığında, benzer bir sonuç elde edildiği görülmüştür [21]. Tedaviler döneminde yapılan diğer çalışmalarda da ALL’li çocukların tipik gelişim gösteren

çocuklara göre daha düşük yaşam kalitesi skorlarına sahip olduğu kaydedilmiştir. Özellikle tedavilerin devam ettiği dönemde ALL’li çocukların yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yönelik yaklaşımlar önem kazanmıştır. Bu dönemde çocukların semptomlarını en aza indiren müdahaleler ile egzersiz yaklaşımları çocukların kendilerini daha iyi hissetmelerine yardımcı olabilmektedir. Çalışmamızda bu konuya dikkat çekmeyi hedeflenerek yaşam kalitesi ile motor fonksiyonların ilişkisi araştırıldı. Lösemi çoğunlukta olmak üzere farklı çocukluk çağı kanser tanılarının dahil edildiği bir çalışmada kas kuvveti yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur [27]. Çalışmamızda benzer şekilde özellikle alt ekstremit motor fonksiyonlar ve bilateral koordinasyon becerisi gelişikçe yaşam kalitesinin arttığı tespit edildi. Buna göre bu alanda çalışan sağlık profesyonellerinin motor fonksiyonların değerlendirilmesi ve artırılması yönünden ALL’li çocukların fizyoterapi ve rehabilitasyona yönlendirmesinin önemli olduğu düşünülmüştür.

Yaşam kalitesine benzer olarak çalışmamızda çocukların GYA’daki bağımsızlık düzeyleri de motor fonksiyonlar ile ilişkili bulundu. Özellikle üst ekstremit motor becerileri ölçen kavrama kuvveti ve 9- Delikli Peg Testi ile Wee-FIM skorlarının ilişkili olması, GYA’da pek çok aktivitenin (giyinme, yemek yeme, kendine bakım gibi) üst ekstremit becerisi gerektirmesi sebebiyle olabilir. Buradan yola çıkarak, GYA’da sorunlar yaşayan ALL’li çocukların özellikle üst ekstremit kas kuvvetinin geliştirilmesi ve ince motor becerileri artırmak açısından aktivitelerin tedavi programlarına dahil edilmesinin önemli olduğu düşünülmüştür. Literatürde GYA ile ilgili sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz başka bir çalışma olmaması sebebiyle, ALL’li çocukların motor fonksiyonlarının ve GYA’daki fonksiyonellik düzeylerinin daha fazla çalışmada araştırılmasına ihtiyaç olduğu görüldü.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olması sebebiyle kontrol grubu dahil edilemedi. ALL’li çocuklarda motor fonksiyonlar, GYA ve yaşam kalitesi düzeyinin tipik gelişim gösteren çocuklar ile kıyaslanarak ileriki çalışmalarda araştırılması daha kesin sonuçlar elde edilmesi açısından önemlidir. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen çocukların fiziksel aktivite düzeylerinin kaydedilmesi sonuçlarımızın yorumlanması açısından önemli olabilirdi. İleriki çalışmalarda ALL’li çocukların tedavi aldıkları dönemde fiziksel aktivite düzeyli detaylı olarak incelenmelidir. Buna ek olarak, çalışmamızda örneklem sayısının yetersiz olması kaydedilen sonuçların regresyon analizi ile daha detaylı incelenmesini engellemiştir. İleriki çalışmalarda daha fazla örneklem sayısı ile motor fonksiyonlar ile ilişkili faktörlerin detaylı analiz edilmesi gereklidir.

4.Sonuç

Çalışmamız sonucunda idame tedavisi alan ALL’li çocukların kaba ve ince motor fonksiyonları ile yaşam kalitesinin daha önce yapılmış çalışmalar ile kıyaslanarak tipik gelişim gösteren çocuklardan daha düşük olduğu, GYA’daki fonksiyonel düzeylerinin ise

nispeten iyi düzeyde olduğu tespit edildi. Korelasyon analizine göre çocukların alt ekstremit motor fonksiyonlar ve bilateral koordinasyon becerilerinin geliştirilmesi ile yaşam kalitelerinin de artırılacağı düşünüldü. Ayrıca, GYA'da fonksiyonel düzeyin özellikle üst ekstremit kas kuvveti ve ince motor beceriler geliştirilerek artırılacağı bulundu. Bu alanda çalışan sağlık profesyonellerinin tanı sonrası en erken dönemde ALL'li çocukların motor fonksiyonlar açısından değerlendirilmesinin ve fizyoterapistlere yönlendirilmesi hem çocukların günlük aktivitelerini sürdürebilmesi hem de yaşam kalitelerinin yükseltilmesi açısından önemlidir.

5. Teşekkürler ve Bilgilendirme

Etik kurul izni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 15.10.2019 tarihinde alınmıştır. Etik kurul izin belge numarası: GO 19/840.

References

- Johnston, W.T, Erdmann, F, Newton, R, Steliarova-Foucher, E, Schuz, J, Roman, E, Childhood cancer: Estimating regional and global incidence, *Cancer Epidemiology*, 2020, 101662.
- Hunger, S.P, Loh, M.L, Whitlock, J.A, Winick, N.J, Carroll, W.L, Devidas, M, Raetz, E.A, Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia, *Pediatric Blood & Cancer*, 2013, 60, 957-63.
- Gatta, G, Botta, L, Rossi S, Aareleid, T, Bielska-Lasota, M, Clavel, J, Dimitrova N, et al., Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5--a population-based study, *The Lancet Oncology*, 2014, 15, 35-47.
- Hanna, S, Elshennawy, S, El-Ayadi, M, Abdelazeim, F, Investigating fine motor deficits during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia, *Pediatric Blood & Cancer*, 2020, 67, e28385.
- Ness, K.K, Hudson, M.M, Pui, C.H, Green, D.M, Krull, K.R, Huang, T.T, Robison, L.L, Morris, E.B, Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses, *Cancer*, 2012, 118, 828-38.
- Pui, C.H, Relling, M.V, Sandlund, J.T, Downing, J.R, Campana, D, Evans WE, Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia, *Annals of Hematology*, 2004, 83, 124-6.
- Reinders-Messelink, H, Schoemaker, M, Snijders, T, Goeken, L, van Den Briel, M, Bokkerink, J, Kamps, W, Motor performance of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia, *Medical Pediatric Oncology*, 1999, 33, 545-50.
- Söntgerath, R, Eckert, K, Impairments of Lower Extremity Muscle Strength and Balance in Childhood Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review, *Pediatric Hematology and Oncology*, 2015, 32, 585-612.
- Yıldız Kabak, V, Calders, P, Duger, T, Mohammed, J, van Breda, E, Short and long-term impairments of cardiopulmonary fitness level in previous childhood cancer cases: a systematic review, *Supportive Care in Cancer*, 2019, 27, 69-86.
- Rueegg, C.S, Michel, G, Wengenroth, L, von der Weid, N.X, Bergstraesser, E, Kuehni, C.E, Physical performance limitations in adolescent and adult survivors of childhood cancer and their siblings, *PLoS one*, 2012, 7, e47944.
- Punyko, J.A, Gurney, J.G, Scott Baker, K, Hayashi, R.J, Hudson, M.M, Liu, Y, Robison, L.L, Mertens, A.C, Physical impairment and social adaptation in adult survivors of childhood and adolescent rhabdomyosarcoma: A report from the Childhood Cancer Survivors Study, *Psycho-oncology*, 2007, 16, 26-37.
- Götte, M, Kesting, S.V, Winter, C.C, Rosenbaum, D, Boos, J, Motor performance in children and adolescents with cancer at the end of acute treatment phase, *European Journal of Pediatrics*, 2015, 174, 791-9.
- Wind, A.E, Takken, T, Helders, P.J, Engelbert, R.H, Is grip strength a predictor for total muscle strength in healthy children, adolescents, and young adults? *European Journal of Pediatrics*, 2010, 169, 281-287.
- Deitz, J.C, Kartın, D, Kopp, K, Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2), *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 2007, 27, 87-102.
- Wang, Y.C, Magasi, S.R, Bohannon, R.W, Reuben, D.B, McCreath, H.E, Bubela, D.J, Gershon, R.C, Rymer, W.Z, Assessing dexterity function: a comparison of two alternatives for the NIH Toolbox, *Journal of Hand Therapy*, 2011, 24, 313-20.
- Smith, Y.A, Hong E, Presson C, Normative and validation studies of the Nine-hole Peg Test with children, *Perceptual and Motor Skills*, 2000, 90, 823-43.
- Jones, C.J, Rikli, R.E, Beam, W.C, A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults, *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 1999, 70, 113-9.
- Voll, R, Krumm, B, Schweisthal, B, Functional independence measure (FIM) assessing outcome in medical rehabilitation of neurologically ill adolescents, *International Journal of Rehabilitation Research*, 2001, 24, 123-31.
- Küçükdeveci, A.A, Yavuzer, G, Elhan, A.H, Sonel, B, Tennant, A, Adaptation of the Functional Independence Measure for use in Turkey, *Clinical Rehabilitation*, 2001, 15, 311-9.
- Varni, J.W, Burwinkle, T.M, Katz, E.R, Meeske, K, Dickinson, P, The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module, *Cancer*, 2002, 94, 2090-106.
- Yıldız Kabak, V, Yakut, Y, Çetin, M, Düger, T, Reliability and Validity of the Turkish Version of the PedsQL 3.0 Cancer Module for 2- to 7-Year-Old and the PedsQL 4.0 Generic Core Scales for 5- to 7-Year-Old: The Hacettepe University Experience, *Turkish Journal of Haematology*, 2016, 33, 236-43.
- Tan, S.Y, Poh, B.K, Chong, H.X, Ismail, M.N, Rahman, J, Zarina, A.L, Juraida AR, Tahir A, Ruzita AT, Roslee R, Shanita SN, et al., Physical activity of pediatric patients with acute leukemia undergoing induction or consolidation chemotherapy, *Leukemia Research*, 2013, 37, 14-20.
- Green, J.L, Knight, S.J, McCarthy, M, De Luca, C.R, Motor functioning during and following treatment with chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia, *Pediatric Blood & Cancer*, 2013, 60, 1261-6.
- Ness, K.K, Kaste, S.C, Zhu, L, Pui, C.H, Jeha, S, Nathan, P.C, et al., Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia Lymphoma*, 2015, 56, 1004-11.
- Akbaş, A.N, Uysal, M.F, Özengin, N, Akut lenfoblastik lenfomalı çocuklarda hospitalizasyon sürecinde kas iskelet sisteminin durumu, uyku ve yaşam kalitesi: tanımlayıcı pilot çalışma, *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2018, 2, 31-38.
- Yıldız Kabak, V, Duger, T, Uçkan Cetinkaya, D, Investigation of the Effects of an Exercise Program on Physical Functions and Activities of Daily Life in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *Pediatric Blood & Cancer*, 2016, 63, 1643-8.
- Deisenroth, A, Söntgerath, R, Schuster A.J, von Busch, C, Huber, G, Eckert, K, Kulozik, A.E, Wiskemann, J, Muscle strength and quality of life in patients with childhood cancer at early phase of primary treatment, *Pediatric Hematology and Oncology*, 2016, 33, 393-407.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 431-436

Türkiye’de Yaşayan Suriyeli Mülteci Transtibial ve Transfemoral Amputelerde Protez Memnuniyetinin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Çalışma

Evaluation of Prosthesis Satisfaction in Syrian Refugee Transtibial and Transfemoral Amputees Living in Turkey: A Multicenter Study

Nilüfer Kablan^{1*}, Fatmagül Varol¹, Yaşar Tatar²

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye.

²Marmara Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Beykoz, İstanbul, Türkiye.

e-mail: niluferkablan@yahoo.com, fatmagulvarol87@gmail.com, ytatar@marmara.edu.tr

ORCID: 0000-0002-3135-4608

ORCID: 0000-0003-2808-9732

ORCID: 0000-0001-6815-301X

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Nilüfer Kablan

Gönderim Tarihi / Received: 15.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 23.02.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 841388

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışma uluslararası bir sivil toplum örgütü aracılığıyla Türkiye’de protez hizmeti verilen Suriye savaşı mağduru transtibial ve transfemoral amputelerin protez memnuniyetlerini değerlendirmek ve protez memnuniyetine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma Mart, 2019- Eylül, 2020 tarihleri arasında xxxx Derneği Protez merkezlerinden protez hizmeti alan Suriye Savaşı mağduru unilateral transtibial (n=55) ve transfemoral (n=56) amputeler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Protezle ilişkili memnuniyet değerlendirilmesi Orthotics Prosthetics Users Survey- Cihaz Memnuniyeti Modülü (OPUS-CMM) ile yapılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel teknikler (ortalama ve standart sapma), ikili karşılaştırmalarda Bağımsız t Test, çoklu karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Test kullanılmıştır.

Bulgular: Amputelerin cinsiyet, amputasyon seviyesi, amputasyon yılı, amputasyon nedeni, protez kullanım süresi ve süspansiyon tipine göre oluşturan alt gruplardaki OPUS-CMM puanlarının benzer olduğu görülmüştür (p>0,05).

Sonuç: Türkiye’de yaşayan Suriyeli mülteci transtibial ve transfemoral amputelerde amputasyon seviyesi, cinsiyet, amputasyon yılı, protez kullanım süresi ile süspansiyon tipinin protez memnuniyetini belirleyici bir etken olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ampute, Orthotics Prosthetics Users Survey, Protez, Suriye Savaşı.

Abstract

Objective: This study was conducted to evaluate the prosthesis satisfaction of transtibial and transfemoral amputees who were victims of the Syrian war, and to determine the factors affecting prosthesis satisfaction, through an international non-governmental organization.

Materials and Methods: The research was carried out on unilateral transtibial (n=55) and transfemoral (n=56) amputees who were victims of the Syrian War, and who received prosthesis service from xxxx Association Prosthetic Centers between March, 2019- September, 2020. Prosthesis-related satisfaction was evaluated with the Orthotics Prosthetics Users Survey-Device Satisfaction Module (OPUS-CMM). Descriptive statistical techniques (mean and standard deviation), Independent t-Test for pairwise comparisons, Kruskal Wallis Test for multiple comparisons were used in the analysis of the data.

Results: OPUS-CMM scores of amputees were found to be similar in subgroups according to gender, amputation level, amputation year, amputation reason, prosthesis usage time and suspension type (p>0.05).

Conclusion: It was determined that amputation level, gender, amputation year, prosthesis usage time and suspension type were not a determining factor for prosthesis satisfaction in Syrian refugee transtibial and transfemoral amputees living in Turkey.

Keywords: Amputee, Orthotics Prosthetics Users Survey, Prosthesis, Syrian war.

1. Giriş

Protez rehabilitasyonunda, yapılan girişimlerin sonuçlarının ölçülmesi ve değerlendirilmesi klinik uygulamaları kanıta dayalı veriler üzerinden gerçekleştirmek ve geliştirebilmek için gereklidir [1]. Yapılan tekrarlı değerlendirmeler klinisyenlere, hastanın sorunlarını zamanında tespit etme ve kaliteyi artırmak için gerekli girişimlerde bulunabilme imkânı sunmaktadır [2]. Burada önemli nokta, değerlendirmenin sadece protezin mekanik özelliklerini değil hasta tarafından nasıl algılandığını da içermesidir [3]. Proteze yönelik alginın göz önünde tutulması, hastanın tedavi programına daha iyi uyum gösterebilmesi ve programın devamlılığının sağlanabilmesi için çok önemlidir [4]. Günümüz Arap coğrafyasında, amputasyon nedeni olarak diyabet birinci sırada olmasına rağmen savaşa bağlı amputasyon görülme sıklığı da her geçen gün artmaktadır [5,6]. Türkiye, Suriye Savaşı nedeniyle çok sayıda savaş mağduru amputenin protez hizmeti aldığı bir ülke konumundadır. Savaş mağdurlarına verilen hizmet kalitesinin artırılması ve devamlılığının sağlanmasında proteze ilişkin hasta memnuniyetinin değerlendirilmesi önemlidir. Bu nedenle çalışmanın amacı uluslararası bir sivil toplum örgütü aracılığıyla Türkiye’de protez hizmeti verilen Suriye savaşı mağduru transtibial (TTA) ve transfemoral (TFA) amputelerin protez memnuniyetlerini değerlendirmek ve protez memnuniyetine etki eden faktörleri belirlemektir.

2. Materials ve Methods

Çok merkezli yapılan çalışma, uluslararası bir sivil toplum örgütü (xxxxx) bünyesinde faaliyet gösteren ve 3 ayrı bölgede (İstanbul, Şanlıurfa, Reyhanlı) kurulmuş protez-ortez merkezlerinden Mart, 2019- Eylül, 2020 tarihleri arasında protez hizmeti alan Suriye savaşı mağduru amputeler üzerinde yapılmıştır. Bu tarihlerde ilgili merkezlerde protez yapılan 469 amputeden, bilateral veya değişik seviyelerde ayak amputasyonuna sahip olanlar, üst ekstremité amputasyonu, kalça dezartikülasyonu ve nörolojik sebeplere bağlı ortez kullanmak zorunda olanlar amputeler (n=211) değerlendirmeye alınmamıştır.

Arap dilini anlayıp, cevaplayabilecek algı ve zihinsel yeterliliğe sahip, 18-72 yaş arası, en az 6 aydır protez kullanan 258 transtibial (TTA) ve transfemoral (TFA) amputeden çalışmaya katılmayı kabul eden 111 ampute (ort yaş:36,27±13,04) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma 55 TTA (ort yaş:40,03±13,56) ve 56 TFA (ort yaş:32,57±11,45) ampute ile tamamlanmıştır. Hastalar aynı hekim ve fizyoterapist tarafından planlanan (ortalama 6-8 seans süren) benzer protez rehabilitasyonu programına dahil edilmiştir.

Çalışma için etik kurul onayı xxxxx Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik

Kurulu’ndan (xxxx) alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklerasyonu’na uygun olarak yürütülmüştür.

Katılımcılar çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgilendirilmiştir ve her bir katılımcıdan imzalı onam alınmasını takiben verilerin toplanmasına başlanmıştır. Değerlendirme katılımcıların dikkatinin dağılmasını önlemek amacıyla, ses izolasyonu sağlanmış bir odada yapılmıştır. Katılımcılar ile iletişim ana dili arapça olan, iyi düzeyde Türkçe bilen ve protez terminolojisine hâkim bir tercüman ile sağlanmıştır. Yüzyüze görüşme ile katılımcıların demografik verileri (yaş, medeni durum, eğitim düzeyi vb.) ile amputasyon (amputasyon nedeni/yılı/seviyesi vb.), güdük (fantom hissi/ağrısı, güdük yarası vb) ve protezle ilişkili (protez süspansiyon/eklem/ayak tipi, protez kullanım süresi vb.) tanımlayıcı verileri kaydedilmiştir.

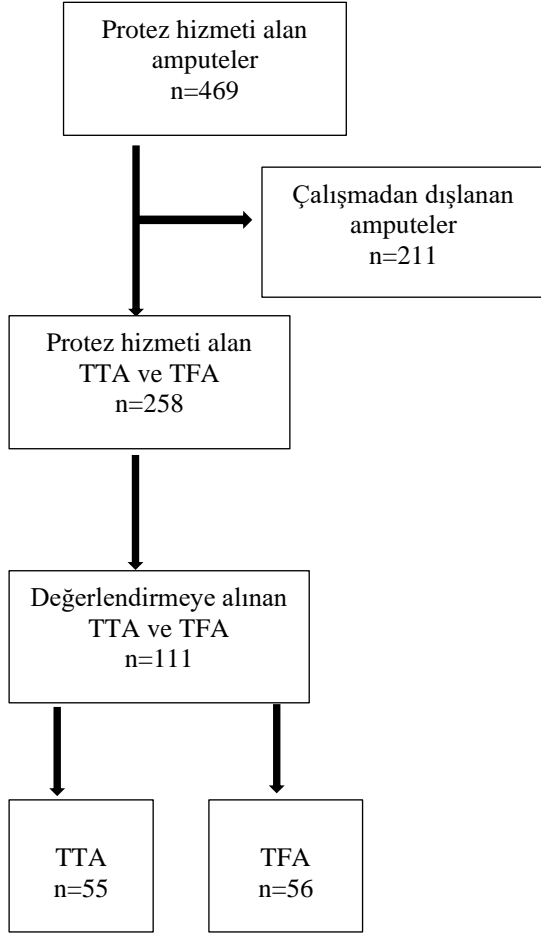
Protezle ilişkili memnuniyet düzeyi **Orthotics Prosthetics Users Survey-** Cihaz Memnuniyeti Modülü (OPUS-CMM) Arapça versiyonu ile değerlendirilmiştir. OPUS, Heinemann ve ark. [7] tarafından İngilizce olarak geliştirilen, protez-ortez kullanıcılarını değerlendirmek amacıyla kullanılan ve hastanın kendisinin doldurduğu bir ölçüm aracıdır. Alt Ekstremité Fonksiyonel Durum, Üst Ekstremité Fonksiyonel Durum, Yaşam Sağlık Kalitesi, Hizmet Memnuniyeti, ve Cihaz Memnuniyeti olmak üzere toplam 5 modülden oluşmaktadır. Puanlandırma Likert Skalasına göre 1 (Kesinlikle Katılıyorum) ile 4 (Kesinlikle Katılmıyorum) arasında yapılmaktadır [8].

Bu çalışmada katılımcının OPUS-CMM modülünde bulunan ve protezin uyumu, ağırlığı, konforu, giyim kolaylığı, dayanıklılığı, görüntüsü, ağrı ve irritasyon oluşturma etkisinin sorgulayan 8 soruya verdiği cevapların toplamından elde edilen puan OPUS-CMM puanı olarak kaydedilmiştir. Minimum 8 maksimum 32 puanın alındığı modülden, düşük puan protez memnuniyetinin yüksekliğini göstermektedir. OPUS-CMM’nin Arapça geçerlik çalışması Baksh ve ark. [9] tarafından ortez kullanıcıları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Modülün bu çalışmada kullanımı için Baksh ve ark.’dan gerekli izin alınmıştır.

2.1. İstatistiksel analiz

Örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.7 Programı (Kiel University, Kiel, Almanya) kullanılarak hesaplanmış ve ön görülen minimum olgu sayısı her bir grup için 51 (80% güç, 0.5 etki büyüklüğü ve $\alpha=0.05$ Tip I hata olasılığı) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada tüm değerlendirmeler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlenmiş ve istatistiksel işlemler Windows için hazırlanmış SPSS (Version 21.0. IBM Corp., Armonk, NY, USA) programında yapılmıştır. Grupları betimlemeye yönelik tanımlayıcı istatistiksel teknikler (ortalama ve standart sapma) kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogrov-Smirnov Testi ile

değerlendirilmiştir. İkili karşılaştırmalarda Bağımsız t Test, çoklu karşılaştırmalarda Kruskal Wallis Test kullanılmıştır.



Şekil 1. Ampute olguların seçimi (TTA:Transtibial ampute, TFA: Transfemoral ampute)

3. Bulgular ve Tartışma

3.1.Bulgular

TFA grubun yaş ortalamasının TTA grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0,002). Ampute bireylerin diğer sosyo-demografik ve protez özellikleri Tablo 1’de verilmiştir

Çalışmaya aldığımız amputelerin % 19,8’zi fantom hissi, % 25,2’si güdük hassasiyeti, % 9’u ise güdük yarısı olduğunu beyan etmiştir.

Amputelerin genel OPUS-CMM puanı 16,21±5,31 (min-max;8-32) olarak tespit edilmiştir.

Amputasyon seviyesi, cinsiyet, amputasyon yılı, amputasyon nedeni, protez kullanım süresi ve süspansiyon tipine göre bireylerin OPUS-CMM puanlarında istatistiksel bir fark gözlemlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 2).

3.2. Tartışma

Türkiye’de sığınmacı olarak barındırılan Suriye Savaşı mağduru unilateral transtibial ve transfemoral amputelerde protez memnuniyetini değerlendirmek ve

Tablo 1. Amputelerin sosyo-demografik ve protez ile ilişkili özellikleri

Demografik Özellikler		n (%)
Medeni Durum	Bekar	29 (26,1)
	Evli	82 (73,9)
Eğitim Düzeyi	Okur-Yazar Değil	11 (9,9)
	İlköğretim	29 (26,1)
	Ortaöğretim	61 (55,0)
	Üniversite	10 (9,0)
İş Durumu	İşsiz	80 (72,1)
	Öğrenci	6 (5,4)
	Çalışan	25 (22,5)
Diz Tipi (TFA’de)	Mnsent-Mekn Diz	18 (32,1)
	Pnömatik	27 (48,2)
	Hidrolik	10 (17,9)
	Mikroişlemcili	1 (1,8)
Ayak Tipi	Sach	9 (8,1)
	Dinamik	34 (30,6)
	Mafsalsal	53 (47,7)
	Karbon	15 (13,5)

Mnsent-Mekn: Monosentrik-Mekanik;

protez memnuniyetine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, genel olarak protez memnuniyetinin iyi düzeyde olduğu, amputasyon ve protez ile ilişkili özellikler açısından da farklılık göstermediği tespit edilmiştir.

Alt ekstremitte amputeleri, günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmek için çoğunlukla proteze bağımlıdır. Bu nedenle, protezden duyulan memnuniyet, ambulasyonun yeniden kazanılmasında anahtar rol oynar ve protez kullanımının optimize edilmesi, reddinin önlenmesi ve rehabilitasyona uyumun sağlanması için oldukça önemlidir. Protezden kaynaklı memnuniyetsizlikler sebebiyle protez kullanımının bırakılması istenilmeyen bir durumdur [10]. Bu doğrultuda memnuniyetsizliği ve ilişkili olduğu faktörleri saptamak gerekmektedir. Memnuniyet nicelleştirilmesi oldukça zor bir kavramdır. Protezin kullanım konforu, kolaylığı, kozmetik yeterliliği, dayanıklılığı ve rahatlığı gibi faktörlerin yanı sıra; amputelerin protezden beklentilerinin sağlık profesyonelleri ve merkezler tarafından ne kadar iyi karşılandığı da memnuniyet düzeyini ilgilendiren faktörlerdendir [10-12].

Elde ettiğimiz bulgular değerlendirilen amputelerin genel protez memnuniyetinin iyi düzeyde olduğunu göstermektedir. Araştırma bünyesinde değerlendirilen

Tablo 2. Amputelerin alt grup özelliklerine göre OPUS-CMM puanları.

Alt Gruplar		n (%)	OPUS-CMM Ort±SS	p
Cinsiyet	Kadın	12 (10,8)	16,83±7,18	0,751*
	Erkek	99 (89,2)	16,14±5,08	
Amputasyon Seviyesi	Transtibial	55 (49,5)	15,89±5,45	0,525*
	Transfemoral	56 (50,5)	16,53±5,20	
Amputasyon Yılı	2015-2020 arası	65 (58,6)	16,03±5,18	0,522**
	2010-2015 arası	37 (33,3)	16,10±5,58	
	2010 öncesi	9 (8,1)	18,00±5,40	
Amputasyon Sebebi	Kaza	12 (10,8)	16,58±6,17	0,818**
	Savaş	83 (74,8)	16,33±5,04	
	Kronik Hastalık	16 (14,4)	15,31±6,24	
Protez Kullanım Süresi	<1 Yıl	48 (43,2)	16,02±5,40	0,737*
	≥ 1 Yıl	63 (56,8)	16,36±5,28	
Süspansiyon Tipi	Aktif/Distal/Pasif/P. Vent	19 (17,1)	17,73±4,60	0,172*
	Shuttle Lock	92 (82,9)	15,90±5,42	

P. Vent: Pasif Venti; *Bağımsız t Test; **Kruskal Wallis Test; p<0.05

Suriye’li mülteci amputelere protez ve rehabilitasyon hizmeti benzer bir program çerçevesinde ve aynı ekibin (hekim-fizyoterapist) kontrolü altında sağlanmıştır. Bu sayede protez memnuniyetini etkileyecek farklı servis hizmetlerinin etkisi büyük oranda devre dışı bırakıldığından, elde edilen ortalama OPUS-CMM puanlarının sadece protez ve amputasyon ile ilişkili özelliklerden kaynaklandığı sonucuna ulaşılabilir.

Araştırma bulgularımız bütüncül olarak ele alındığında; protez memnuniyetinin cinsiyete göre anlamlı düzeyde farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Murray ve ark., çalışmalarında demografik özellikler ile protez memnuniyeti arasında ilişkiye çalışmamıza benzer şekilde rastlamamıştır [13]. Geertzen ve ark., yaptıkları

çalışmada, cinsiyetin protez memnuniyetiyle anlamlı ilişkisi olmadığını bildirmiştir [12]. Bulgularımız geçmiş çalışmalardan elde edilen bulgularla uyumlu olsa da, araştırmamızda kadın olgu sayısının kısıtlayıcı unsur olduğu gözönünde tutulmalıdır.

Bu çalışmada protez memnuniyeti açısından her iki amputasyon seviyesindeki olguların benzer memnuniyet düzeyine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın aksine, protez memnuniyetinin amputasyon seviyesinden etkilendiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [14,15]. Amputasyon seviyesi yükseldikçe, protezin işlev ve ağırlığı ile ilişkili olarak memnuniyet düzeyinin düştüğü bildirilmiştir [16]. Çalışmamızda yer alan TFA grubun, TTA gruba göre

daha genç bireylerden oluşması, amputasyon seviyesi yüksekliğinin protez memnuniyeti üzerine olumsuz etkisini azaltmış olabilir. Bununla birlikte yaş unsurunun doğuracağı beklentilerin değerlendirmeye yansımalarının olmaması da bu çalışmanın kısıtlılığıdır

Diğer taraftan savaş kaynaklı amputasyonlarda görülen tibial kırıkların parçalı ve tamirinin zor olması, yumuşak doku yetersizliğinden kaynaklanan güdük hassasiyeti ve güdük yara oranlarının TTA gruplarda TFA grubuna nazaran fazla olması amputasyon seviyesinin memnuniyet ile ilişkisine etki edecek bir başka faktör olarak öngörülmektedir [17]. Çalışmamızda TTA grupta 8, TFA grupta ise 2 olmak üzere sadece 10 amputede güdük yarası olduğu tespit edilmiştir. TTA’de güdük yarası görülme oranının TFA gruba göre yüksek olması geçmiş çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, tüm örneklem grubu içinde düşük oranda olması, bu çalışmada güdük yarasının amputasyon seviyesine göre protez memnuniyeti üzerinde fark oluşturacak bir etkiye sahip olmadığını düşündürmektedir.

Protez kullanımının ilk yılı, protez kullanım alışkanlığının yerleşmemesinden dolayı, protezin kendisinden çok güdük-socket uyumuna ilişkin sorunların sık görüldüğü bir dönemdir [18]. Diğer taraftan daha uzun süre protez kullananlarda tecrübenin artması ile birlikte protezden beklentileri yükselmektedir [13]. Bu çalışmada protez memnuniyetinin amputasyon yılına bağlı olarak anlamlı düzeyde değişmediği görülmektedir. Katılımcıların %58,9’unda amputasyon yılı olarak son 5 yıllık period işaret edilirken, amputelerin %96,5’sinin protez kullanım süresinin 5 yılın altında olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç azımsanmayacak sayıda amputenin protez hizmetine amputasyonu takiben hemen ulaşamadığını göstermektedir. Buna ek olarak, katılımcıların savaş mağduru amputelerden oluşması ve mülteci amputelerin içerisinde bulunduğu yaşam koşulları göz önüne alındığında protezden beklentinin düşük olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmalarda, hem TTA hemde TFA gruplarda, travmatik kökenli amputelerin protez ile ilgili memnuniyetlerinin vasküler kaynaklı amputelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [19]. Bu çalışmada amputelerin %74,1’nde savaş kaynaklı amputasyonun olması ve kronik hastalık kaynaklı amputasyon sayısının düşüklüğü, amputasyon sebebinin protez memnuniyeti üzerine etkisini tespit etmede kısıtlayıcı bir faktör olarak düşünülebilir.

Üst ekstremitte amputasyonlarından farklı olarak alt ekstremitte güdüğe doğrudan ağırlık aktarımı olduğundan protezin yük altındaki stabilitesi, güdük ile uyumu ve süspansiyonu çok önemlidir [20]. Protez komponentlerinin, socket yerleşiminin ve süspansiyon sisteminin protez memnuniyetini doğrudan etkilediği

kabul edilmektedir [21]. Bulgularımızda TTA grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta da süspansiyon tipi olarak genellikle shuttle lock’un tercih edildiği görülmektedir. Berke ve ark., Vietnam gazilerinde yaptıkları çalışmada azalmış protez memnuniyetini zayıf socket süspansiyonu, kötü protez uyumu, onarım gerekliliği ve protez değiştirme zorluğu ile ilişkilendirmiştir [22]. Bu çalışmada Berke ve ark.’nın görüşlerine paralel olarak, amputelerin en güncel süspansiyon sistemlerine erişebilmeleri, ücretsiz ve sürekli kontrollerle takip edilmeleri ve rehabilitasyon süreçlerinin yer alması, gerektiğinde yenileme haklarının olması memnuniyet açısından davranışlarını olumlu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. Aynı şekilde çalışmamızda yer alan amputelerin tamamının aynı protez ve hizmet kalitesi altında aynı uzmanlar tarafından değerlendirilip takip edilmesinin proteze ilişkin özelliklere göre oluşturduğumuz alt grupların protez memnuniyetlerinin anlamlı farklılık göstermemesini sağladığı düşünülmektedir.

Çalışmamızın sınırlılıkları; bazı alt grupların sayıca homojen dağılmaması dolayısıyla ikili karşılaştırmaların yeterince yapılamaması, Suriye’de ikamet eden ve aynı organizasyondan hizmet alan amputelerin değerlendirmelerinin bu çalışmada yer almamasıdır.

4. Sonuç

Sonuç olarak, amputasyon ve protez ile ilgili alt gruplarda protez memnuniyetinin değerlendirildiği bu çalışmada, tüm alt grup OPUS-CMM puan ortalamalarının benzer olduğu ve iyi düzeyde protez memnuniyetine işaret ettiği görülmektedir. Sınırlılıklarımıza rağmen mevcut sonuçlarımız bu alanda yapılacak olan iyileştirme çabalarını yönlendirmeye yardımcı olacaktır. Türkiye’de yaşayan sığınmacı amputelerde protez memnuniyetine ilişkin faktörleri ortaya koymak için alt grup sayılarının yeterli olduğu, büyük ölçekli ve çok merkezli planlanan daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

5. Teşekkür ve Bilgilendirme

Uluslararası Doktorlar Derneğine (www.aidoctors.org) ve data toplama sürecine katkılarından dolayı fizyoterapist Zehra Akpınar’a teşekkür ederiz.

References

- 1.Hill, W, Kyberd, P, Hermansson, L.N, Hubbard, S, Stavadahl, Ø, Swanson, S, Upper Limb Prosthetic Outcome Measures (ULPOM): A Working Group and Their Findings Wendy, *Prosthetics and Orthotics International*, 2009, 21(9), 69–82.
2. Heinemann, A.W, Connelly, L, Ehrlich-Jones, L, Fatone, S, Outcome instruments for prosthetics: Clinical applications. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 2014, 25(1), 179–98.
3. Jarl, G.M, Maria, L, Hermansson, N. Translation and linguistic validation of the Swedish version of Orthotics and Prosthetics Users’ Survey, *Prosthetics and Orthotics International*, 2009, 33(4), 329–38.

4. DeRuyter, F. The importance of outcome measures for assistive technology service delivery systems, *Technology and Disability*, 1997, 6(1), 89–104.
5. Yaghi, K, Yaghi, Y, McDonald, A.A, Yadegarfar, G, Cecil, E, Seidl, J, Dubois, E, Rawaf, S, Majeed, A, Diabetes or war? Incidence of and indications for limb amputation in Lebanon, 2007, *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 2012, 18 (12), 1178-1186.
6. Şişli, E, Kavala, A.A, Mavi, M, Sariosmanoğlu, ON, Oto, Ö. Single centre experience of combat-related vascular injury in victims of Syrian conflict: Retrospective evaluation of risk factors associated with amputation, *Injury*, 2016, 47(9), 1945-50.
7. Heinemann, A.W, Bode, R.K, O'Reilly, C.O, Development and Measurement Properties of the Orthotics and Prosthetics Users' Survey (OPUS): A Comprehensive Set of Clinical Outcome Instruments, *Prosthetics and Orthotics International*, 2003, 27, 191–206.
8. Jarl, G.M, Heinemann, A.W, Norling Hermansson, L.M, Validity evidence for a modified version of the Orthotics and Prosthetics Users' Survey, *Disability and Rehabilitation. Assistive Technology*, 2012, 7(6), 469–78.
9. Bakhsh, H, Franchignoni, F, Bravini, E, Ferriero, G, Giordano, A, Foti, C, Validation of the Arabic version of the client satisfaction with device module of the “orthotics and prosthetics users” survey, *Annals of Saudi Medicine*, 2014, 34(4), 320–7.
10. Peaco, A, Halsne, E, Hafner, B.J, Assessing satisfaction with orthotic devices and services: a systematic literature review, *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics*, 2011, 23(2), 95-105.
11. Bosmans, J, Geertzen, J, Dijkstra, PU, Consumer satisfaction with the services of prosthetics and orthotics facilities, *Prosthetics and Orthotics International*, 2009, 33, 69 –77.
12. Geertzen, J.H, Gankema, H.G, Groothoff, J.W, Dijkstra, P.U, Consumer satisfaction in prosthetics and orthotics facilities, *Prosthetics and Orthotics International*, 2002, 26, 64–71.
13. Murray, C.D, Fox, J, Body image and prosthesis satisfaction in the lower limb amputee, *Disability and rehabilitation*, 2002, 24(17), 925–931.
14. Webster, J.B, Hakimi, K.N, Williams, R.M, et al, Prosthetic fitting, use, and satisfaction following lower-limb amputation: a prospective study, *Journal of rehabilitation research and development*, 2012, 49, 1493-504.
15. Samitier, C.B, Guirao, L, Costea, M, et al., The benefits of using a vacuum- assisted socket system to improve balance and gait in elderly transtibial amputees, *Prosthetics and orthotics international*, 2016, 40, 83–8.
16. Pascore, C.G. Patient satisfaction in primary health care: A literature review and analysis, *Evaluation and program planning*, 1983, 6(3–4), 185–210.
17. Ali, S, Osman, N.A.A, Eshraghi, A, Gholizadeh, H, Razak, N.A.B.A, Abas, W.A.B.B.W. Interface pressure in transtibial socket during ascent and descent on stairs and its effect on patient satisfaction, *Clinical Biomechanics*, 2013, 994-8.
18. Sanders, J.E, Harrison, D.S, Allyn, K.J, Myers, T.R, Clinical utility of in-socket residual limb volume change measurement: Case study results, *Prosthetics and Orthotics International*, 2009, 33(4), 378-90.
19. Hafner, B.J, Amtmann, D, Abrahamson, D.C, Morgan, S.J, Kajlich, A.J, Salem, R, Normative PEQ-MS and ABC scores with lower limb loss, Proceedings of the American Academy of Orthotists & Prosthetists (AAOP) 39th Academy Annual Meeting and Scientific Symposium, February 20-23, 2013, Orlando, FL.
20. Raichle, K.A, Hanley, M.A, Molton, I, et al., Prosthesis use in persons with lower- and upper-limb amputation, *Journal of rehabilitation research and development*, 2008, 45(7), 961-72.
21. Ali, S, Abu Osman, N.A, Naqshbandi, M.M, et al. Qualitative study of prosthetic suspension systems on transtibial amputees' satisfaction and perceived problems with their prosthetic devices. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2012, 93, 1919–23.
22. Berke, G.M, Ferguson, J, Milani, J.R, et al., Comparison of satisfaction with current prosthetic care in veterans and service members from Vietnam and OIF/OEF conflicts with major traumatic limb loss, *Journal of rehabilitation research and development*, 2010, 47, 361–71.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atımtı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 437-442

Evaluation of the Level of Vitamin D and Angiopoetic Factors in Preeclampsia

D Vitamini ve Anjiopoetik Faktörlerin Preeklampside Değerlendirilmesi

Sükeynet Aydın¹, Asuman Deveci Özkan^{2*}, Hilal Uslu Yuvacı³, Fatıma Betül Tuncer⁴, Mehmet Akdoğan⁴

¹Sakarya University, Institute of Health Science, Department of Medical Biochemistry, Sakarya, Turkey.

²Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Sakarya, Turkey.

³Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Sakarya, Turkey.

⁴Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Sakarya, Turkey.

e-mail: sukunetaydin@gmail.com, deveci@sakarya.edu.tr, hilaly@sakarya.edu.tr, makdogan2009@gmail.com,

ORCID: 0000-0003-2150-1376

ORCID: 0000-0002-3248-4279

ORCID: 0000-0001-8067-3165

ORCID: 0000-0002-4034-4188

ORCID: 0000-0003-0169-4588

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Asuman Deveci Özkan

Gönderim Tarihi / Received: 17.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 06.03.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 841840

Öz

Giriş ve Amaç: Patogenezi halen tam olarak aydınlatılmamış bir gebelik komplikasyonu olan preeklampsia, gelişmiş ülkelerde maternal/fetal morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden hastalıklar arasındadır. Literatürde D vitamini eksikliğinin gebe kadınlarda daha sık görüldüğü ve preeklampsili gebelerde D vitamini eksikliğinin değerlendirildiği çalışmaların çelişkili sonuçlara sahip olduğu görülmektedir. Bu çelişkiler göz önünde bulundurularak çalışmamızda preeklampsia ile komplike olmuş gebelerde maternal eksikliği/yetersizliğinde birçok rahatsızlığa sebep olan D Vitamini ve anjiopoetik faktörlerin düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 31 preeklampsia tanısı almış gebe ve 32 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden alınan açlık kan numuneleri santrifüj edilip serum ve plazmalarına ayrılmıştır. Serum 25(OH)Vitamin D düzeyi CLIA yöntemiyle, TNF- α ve PIGF düzeyi ELISA yöntemiyle, PCT düzeyi ise ECLIA yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Preeklampatik gebe grubunda 25(OH)Vitamin D ve PIGF düzeyi kontrol grubuna göre düşük ($p<0,001$), TNF- α ve PCT düzeyleri ise yüksek tespit edilmiştir ($p<0,001$), ($p<0,05$). TNF- α düzeyi ve AST, ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,001$). Ayrıca PCT düzeyi ve PLT sayısı arasında da anlamlı pozitif bir korelasyon ortaya konmuştur ($p=0,000$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları preeklampatik gebelerde serum 25(OH)Vitamin D düzeylerinin sağlıklı gebelere göre düşük olduğunu ve bir inflamasyon belirteci olan TNF- α düzeylerinin de yüksek olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: D Vitamini, Plasental Büyüme Faktörü, Preeklampsia, Prokalsitonin, Tümör Nekrozis Faktör.

Abstract

Objective: Preeclampsia (PE), a pregnancy complication whose pathogenesis is still not fully clarified. Studies in the literature evaluating vitamin D deficiency more frequently in women with PE have conflicting results. Considering these contradictions, we aimed to evaluate the level and predictable potential of Vitamin D and angiogenic factors causing many disorders in maternal deficiency/insufficiency in women with PE.

Materials and Methods: Thirty-one (31) women diagnosed with PE and thirty-two (32) healthy pregnant women were included in this study. Vitamin D levels were measured by the chemiluminescence immunoassay (CLIA) TNF- α and PLGF levels by ELISA and PCT levels by electrochemiluminescence assay (ECLIA) method. ROC curves were created to determine the role of biochemical parameters in the prediction of PE.

Results: Vitamin D and PLGF levels were found lower and TNF- α and PCT levels were found higher in the PE group compared to the control group. The area under the ROC was 0.814, 0.7681, 0.8201, 0.9251 for gestational week (GW), Vitamin D, TNF- α and PLGF, respectively.

Conclusion: Vitamin D, TNF- α , PLGF values are consistent with the literature and they could be important markers in the prediction of PE. Our data revealed that these markers, which are already routinely analyzed, do not require an additional cost and time. Thereby, women with PE could be identified and followed up closely.

Keywords: Preeclampsia, Placental Growth Factor, Procalcitonin, vitamin D, Tumor Necrosis Factor Alpha.

1. Introduction

PE is a condition specific to human pregnancy due to insufficient spiral-arterial remodeling caused by poor trophoblast invasion is based on the presence of abnormal placenta. Additionally, the clinical symptoms of PE are based on the combination of factors released from the placenta into the maternal circulation, in addition to the maternal response and sensitivity to these factors [1]. It has been reported that angiogenesis mechanism is damaged in PE and many pro- and anti-angiogenic proteins are produced in the placenta before PE occurs [2]. High levels of circulating anti-angiogenic factors cause maternal endothelial dysfunction, and it has been reported that these factors increase before the disease becomes clinically evident and correlate with the severity of PE [3]. A recent study has shown that the increase in the amount of placental anti-angiogenic factor soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) antagonizes vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PLGF) and triggers endothelial dysfunction [4]. sFlt-1 is defined as an endogenous anti-angiogenic protein that acts by blocking VEGF and PLGF receptor binding sites and causing endothelial dysfunction [5]. Thus, it has been reported that PE occurs with the increase in circulation of anti-angiogenic factors (sFlt-1, sEng) that antagonize a number of angiogenic factors such as ischemia and abnormal placental location and PLGF [6].

Vitamin D is synthesized in tissues and given into the bloodstream and it is known as a steroid hormone because it affects other tissues in the body and this effect is regulated by the feedback mechanism [7]. Adequate vitamin D level during pregnancy is important to ensure maternal response to the calcium requirement of fetus and newborn [8]. It has been stated that vitamin D has a regulatory role in skeletal metabolism, calcium homeostasis and immune, nervous and cardiovascular systems [9]. Vitamin D deficiency is known to cause many health problems. It has been stated that vitamin D deficiency during pregnancy is associated with PE, gestational diabetes and periodontal diseases [10]. A study showed that the relationship between high gestational hypertension incidence and low vitamin D concentration and vitamin D deficiency may be an independent risk factor for the development of PE [11].

Additionally, TNF- α is a pro-inflammatory cytokine with a wide range of biological activities including regulation of immune functions and inflammatory

reaction process [12]. TNF- α and its receptors regulate many physiological functions in the body, including immune surveillance to combat microbial infections, immune reactions to induce cell death, for example, to eliminate cancer cells, or to pathological conditions such as allergies [13]. Studies have reported that cytokine balance is important in the regulation of pregnancy and cytokines are critical mediators of healthy pregnancy due to their ability of greatly alter cellular functions such as migration, cell-cell communication, proliferation and gene expression [14, 15]. Pro-inflammatory cytokine (TNF- α , IL-6) levels increase and anti-inflammatory cytokine (IL-4, IL-10) levels decrease in placenta and serum of pregnant women complicated with PE. In addition, studies show that there is a significant relationship between increased TNF- α level and the risk of developing PE [2, 16]. In addition to these Procalcitonin (PCT) is an inflammation-related prohormone that has not been sufficiently studied for the pregnancy process. While PCT is expressed at a very low level in normal pregnancy, the increase in PCT level is associated with an inflammatory condition. Whether PCT can be accepted as a marker of PE, a pregnancy disease characterized by systemic inflammation, is being investigated and is still up to date [17].

PE, which is characterized by hypertension and proteinuria, is becoming an increasingly common diagnosis health problem worldwide [18]. In this context, we aimed to determine the potential of vitamin D deficiency and the imbalance caused by some pro-inflammatory markers and angiogenic factors in the placental-centered circulation to cause maternal syndrome in PE and also the role of such biochemical parameters in the prediction of PE.

2. Materials ve Methods

2.1. Patients and study design

In our prospective study, we investigated 31 pregnant women diagnosed with PE with a single live fetus at 24 or more weeks of gestation and 32 normotensive healthy pregnant women without any systemic disease in accordance with the gestational weeks and demographic characteristics of the PE group as the control group. Pregnant women with any systemic disease, multiple pregnancies with hematological disease and GDM (Gestational Diabetes Mellitus) type 1 and type 2 diagnoses with chronic inflammation and above 40 years of age with spot urine analysis findings were not included in the study. The Medical Ethics Committee of the

University of Sakarya approved the study (reference number: E.4245) on April 04, 2019, which conformed to the tenets of the Declaration of Helsinki. Each awake and conscious participant signed the Informed Consent Form approved by the Ethics Committee of the University Hospital Sakarya.

2.2. Whole blood analysis

The blood samples were obtained from the patients and control group into the biochemistry tubes and the blood samples were measured by fully automatic Cell DYN 3700 (Disera, Turkey) blood counting device and aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) measurement was performed on the AU5800 Biochemistry System (Beckman Coulter, USA). The blood samples taken from individuals were centrifuged at 1500 x g for 10 minutes at room temperature (24 °C) and their serum and plasma were separated, and other further analysis were performed.

2.3. Vitamin D analysis

Vitamin D level was measured by CLIA (chemiluminescence immunoassays) method in ADVIA Centaur XPT (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) auto analyzer using ADVIA Centaur Vitamin D kit (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany). The CLIA method is an antibody competitive immunoassay using an anti-fluorescent monoclonal mouse antibody covalently linked to acridinium ester labeled (AE) anti-25 (OH) Vitamin D monoclonal mouse antibody and fluorescently labeled vitamin D analogue paramagnetic particles (PMP).

2.4. TNF- α analysis

TNF- α level was measured by ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method using the TNF- α ELISA kit (DIAsource, Belgium). Absorbance was read at 450 nm at the end of the analysis. TNF- α concentrations in the samples were calculated as pg/mL using the calibration curve drawn with the absorbance values of the standards.

2.5. PLGF analysis

PLGF level was measured by ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method using the PLGF ELISA kit (Cloud-Clone Corp, USA). Absorbances were read at 450 nm at the end of the analysis. PLGF concentrations in the samples were calculated as pg/mL using the calibration curve drawn with the absorbance values of the standards.

2.6. PCT Analysis

Procalcitonin (PCT) measurement was performed on the cobas E-411 (Roche, Germany) analyzer using the Elecsys BRAHMS PCT kit (Roche, Germany) using the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method.

2.7. Statistical analysis

All statistical analysis was assessed with “GraphPad Prism 6.0 software” and “EasyROC: a web-tool for ROC curve analysis (ver. 1.3)” was used for ROC analysis. Whether the groups were suitable for

normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Student's t test was used for comparison of the groups with normal distribution and the Mann Whitney U test was used for comparison of the groups did not show normal distribution. ROC curves were created in the PE group and the area under the curve (AUC) was calculated for each marker. $p < 0.05$ was considered significant. Results are given as mean \pm standard deviation (SD).

3. Results and Discussion

3.1. Results

The study was conducted between May 2019 - December 2019 with a total of 63 cases, 32 of which PE patient group and 31 of them control group. We collected basic demographic parameters such as maternal age and gestational week (GW) and biochemical parameters from the PE and control group. Laboratory parameters included hemoglobin (HB), hematocrit (HCT), platelet (PLT), lymphocyte (LYM), white blood cell (WBC), AST and ALT levels were evaluated for the statistical differences in PE compared with the control group (Table 1).

Table 1. Comparison of demographic features and biochemical parameters in PE and control group

	Control Group (n=32), AM \pm SD	PE Group (n=31), AM \pm SD
Maternal age	29,69 \pm 5,14	27,90 \pm 6,24 ^d
Gestational week	35,87 \pm 4,07	32,00 \pm 4,21 ^a
HB (g/dl)	11,56 \pm 1,19	10,93 \pm 1,60 ^d
HCT (%)	35,22 \pm 3,57	33,30 \pm 4,60 ^d
PLT (K/ μ L)	232,91 \pm 54,18	223,06 \pm 61,08 ^d
LYM (K/ μ L)	1,99 \pm 0,70	2,59 \pm 0,88 ^b
WBC (K/ μ L)	10,607 \pm 3,86	12,12 \pm 3,99 ^d
AST (U/L)	13,84 \pm 4,22	18,32 \pm 8,03 ^c
ALT (U/L)	17,53 \pm 6,76	23,58 \pm 10,75 ^c

*HB: Hemoglobin, HCT: Hematocrit, PLT: Platelet, LYM: Lymphocyte, WBC: White blood cell, AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase, AM: Arithmetic mean, SD: Standard deviation, n: number of individuals, ^a: There is a significant difference compared to the control group; $p < 0.001$, ^b: There is a significant difference compared to the control group; $p < 0.01$, ^c: There is a significant difference compared to the control group; $p < 0.05$, ^d: There is not a significant difference compared to the control group; $p > 0.05$.

Additionally, statistical evaluation showed that there is a significant difference in GW, LYM, AST and ALT parameters ($p < 0.001$, $p < 0.01$ and $p < 0.05$). Nevertheless, there was no statistically significant difference for maternal age, HB, HCT, PLT and WBC between PE and control groups (Table 1).

According to the results of biochemical parameter analysis, the LYM, AST and ALT level was found significantly higher in PE group (2.59 ± 0.88 , 18.32 ± 8.03 and 23.58 ± 10.75) than control group (1.99 ± 0.70 , 13.84 ± 4.22 and 17.53 ± 6.76) respectively (Table 1). However, GW levels were found significantly lower in PE group (32.00 ± 4.21) than control group (35.87 ± 4.07) (Table 1). In considered these data, ROC analysis was performed to determine the roles of statistically significant parameters (GW, LYM, AST and ALT) in the prediction of PE (Table 3). According to the ROC analysis results the area under the ROC curve obtained for GW, LYM, AST and ALT values were 0.814, 0.681, 0.639 and 0.663, respectively (for 95% confidence interval). Consequently, we thought that GW values are could be used in the prediction of patients with the potential of developed PE (Figure 1A).

The results of Vitamin D, TNF- α , PLGF and PCT parameter analysis showed that, Vitamin D and PLGF levels were found significantly lower in PE group (10.93 ± 4.74 and 127.37 ± 27.15) than control group (15.95 ± 6.62 and 179.32 ± 36.25), respectively (Table 2). However, TNF- α and PCT levels were found higher in PE group (102.82 ± 85.34 and $.219 \pm 0.058$) than control group (35.70 ± 38.00 and 0.188 ± 0.027), respectively (Table 2).

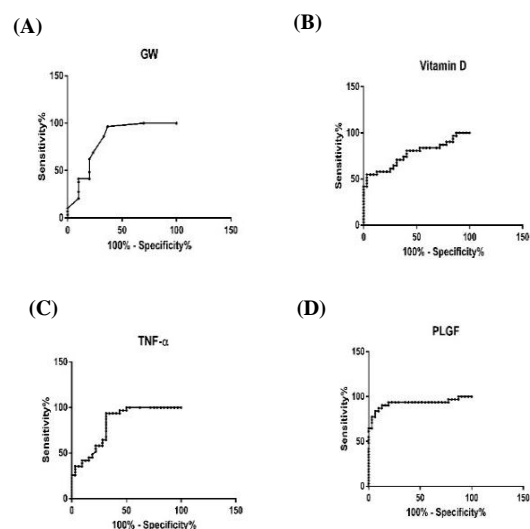


Figure 1. ROC curves obtained for (A) GW, (B) Vitamin D, (C) PLGF and (D) TNF- α in the prediction of PE.

Additionally, ROC analysis was performed to determine the roles of statistically significant parameters (Vitamin D, TNF- α , PLGF and PCT) in the prediction of PE (Table 4). According to the ROC analysis results the area under the ROC curve obtained for Vitamin D, TNF- α , PLGF and PCT values were 0.7681, 0.8201, 0.9251 and 0.6442, respectively (for 95% confidence interval). Consequently, we thought that Vitamin D, TNF- α , and PLGF values could be used in the prediction of patients with the potential of developed PE (Figure 1B, Figure 1C and Figure 1D).

Table 2. Comparison of Vitamin D, TNF- α , PLGF and PCT parameters in PE and control group

	VitD (ng/mL) AM \pm SD	TNF- α (pg/mL) AM \pm SD	PLGF (pg/mL) AM \pm SD	PCT (ng/mL) AM \pm SD
Control Group (n=32)	15,95 \pm 6,62	35,70 \pm 38,00	179,32 \pm 36,25	0,188 \pm 0,027
PE Group (n=31)	10,93\pm4,74^a	102,82\pm85,34^a	127,37\pm27,15^a	0,219\pm0,058^b

*TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha, PLGF: Placental growth factor, PCT: Procalcitonin, ng/mL: nanogram/milliliter, pg/mL: picogram/milliliter, AM: Arithmetic mean, SD: Standard deviation, n: number of individuals, ^a: There is a significant difference compared to the control group; $p < 0.001$, ^b: There is a significant difference compared to the control group; $p < 0.05$.

Table 3. ROC curve data of GW, LYM, AST and ALT parameters

	Area under the ROC curve				
	Area (AUC)	Std. Error	P value	95% confidence interval	
				Upper limit	Lower limit
GW	0,814	0,057	< 0,0001	0,930	0,710
LYM	0,681	0,069	0,015	0,453	0,202
AST	0,639	0,071	0,029	0,504	0,217
ALT	0,663	0,072	0,063	0,479	0,199

*GW: Gestational week, LYM: Lymphocyte, AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase.

Table 4. ROC curve data of Vitamin D, PLGF, TNF- α and PCT parameters

	Area under the ROC curve				
	Area (AUC)	Std. Error	P value	95% confidence interval	
				Upper limit	Lower limit
Vitamin D	0,7681	0,06099	0,0002578	0,8877	0,6486
TNF-α	0,8201	0,05292	< 0,0001	0,9238	0,7163
PLGF	0,9251	0,03853	< 0,0001	1,001	0,8496
PCT	0,6442	0,07215	0,04936	0,7856	0,5027

*TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha, PLGF: Placental growth factor, PCT: Procalcitonin

3.2. Discussion

In our study, for the first time, we compared the determine the potential of vitamin D values and the imbalance caused by some pro-inflammatory markers and angiogenic factors to cause maternal syndrome in PE and also the role of such biochemical parameters in the prediction of PE.

The pathogenesis of preeclampsia includes conditions that may be directly or indirectly affected by vitamin D, including immune dysfunction, placental implantation, abnormal angiogenesis, excessive inflammation, and hypertension. Furthermore, recent studies have shown that vitamin D deficiency during pregnancy has negative effects on maternal, new-born and infant health [19, 20]. Chen et al. [21] reported that serum Vitamin D levels in preeclamptic pregnant women were lower than the control group, consistent with our results. On the other hand, increasing TNF- α levels play an important role in the pathogenesis of preeclampsia. Consistent with our results, it was stated in the literature that the level of TNF- α increased significantly in preeclamptic pregnant women compared to the control group, and anti-inflammatory agents could play a role in the treatment of PE [16, 22]. It has been determined that PLGF levels decrease before the onset of the syndrome in pregnant women diagnosed with preeclampsia. Consistent with our results, the PLGF level in preeclamptic pregnant women was found to be significantly lower than normotensive pregnant women in some studies in the literature [23, 24].

Systemic increase of local and pro-inflammatory cytokines in PE increases the production of PCT in macrophages, which leads to an increase in the pro-inflammatory cytokine production of PCT by macrophages [25]. In a study in which the PCT level was found to be significantly higher in the preeclamptic pregnant group, it was reported that high PCT levels correlated with the severity of PE [26]. Consistent with our results, PCT levels were statistically significantly higher in the PE group compared to the control group. In a study evaluating the biochemical parameters in the serum of preeclamptic pregnant women, it was reported that pregnant women with preeclampsia had statistically significantly higher AST, ALT, LDH and total cholesterol values compared to healthy pregnant women [27]. Similarly, our results revealed that the AST and

ALT values of PE group were statistically significantly higher than healthy pregnant women. In addition, according to the data we obtained from our study, a significant positive correlation was found between AST, ALT and TNF- α level. The ROC analysis of our study showed the Vitamin D value of 10.93 ng/mL or higher, with the sensitivity of 58.1%, specificity of 75,0% , a TNF- α value of 102,82 (pg/mL) or higher, with the sensitivity of 35.48%, specificity of 93.75%, a PLGF value of 127.37 (pg/mL) or higher, with the sensitivity of 51.61%, specificity of 100.0%, and also a GW value of 32,0 (week) or higher, with the sensitivity of 41.38%, specificity of 80.0% could be used to predict PE. Therefore, for the diagnosis of PE these markers that can be used routinely and reduce the cost are needed and considering our data the use of these markers in clinical practice seems adequate [28, 29].

4. Conclusion

Consequently, the most important result obtained from our study is that the results for Vitamin D, TNF-a, PLGF values are consistent with the literature and they could be important markers in the prediction of PE. Our data revealed that these markers, which are already routinely analyzed, do not require an additional cost and time, pregnant women who may be at risk in terms of PE could be identified and followed up closely. Thus, maternal and fetal complications caused by preeclampsia could be reduced. However, we think that our results should be supported by larger studies and that patients with different hematological and biochemical results should be evaluated in terms of PE.

5. Acknowledgment

This study was supported by the Scientific Research Projects Foundation (BAP) of the Sakarya University of Turkey [Projects No: 2019-7-24-117].

References

1. Agarwai, I, Karumanchi, S.A, Preeclampsia and anti-angiogenic state, *Pregnancy Hypertension*, 2011, 1(1), 17-21.
2. Aggarwal, R, Jain, A.K, Mittal, P, Kohli, M, Jawanjaj, P, Rath, G, Association of pro-and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia, *Journal of clinical laboratory analysis.*, 2019, 33(4), e22834.
3. Tahergerabi, Z, Khazaei, M, A review on angiogenesis and its assays, *Iran Journal of Basic Medical Science*, 2012, 15(6), 1110-1126.
4. Tomimatsu, T, Mimura, K, Matsuzaki, S, Endo, M, Kumasawa, K, Kimura T, Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused

- by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors, *International Journal of Molecular Science*, 2019, 20(17), 4246.
5. Collier, A.Y, Zsengeller, Z, Pernicone, E, Salahuddin, S, Khankin, E.V, Karumanchi, S.A, Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia, *Hypertension in Pregnancy*, 2019, 38(3), 193-199.
 6. Chang, X, Yao, J, He, Q, Liu, M, Duan, T, Wang, K, Exosomes from women with preeclampsia induced vascular dysfunction by delivering sFlt (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to endothelial cells, *Hypertension*, 2018, 72(6), 1381-1390.
 7. Tellioglu, A, Başaran, S, Vitamin D in the light of current knowledge, *Archive Medical Review Journal*, 2013, 22(2):259-271.
 8. Neumaier, M, Braun, A, Wagener, C, Fundamentals of quality assessment of molecular amplification methods in clinical diagnostics. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Committee on Molecular Biology Techniques, *Clinical chemistry*, 1998, 44(1), 12–26.
 9. Obi, Y, Hamano, T, Isaka, Y, Prevalence and prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease, *Disease Markers*, 2015, 1-9.
 10. Erbay, E, Mersin, S, İbrahimoglu, Ö, Vitamin D and its effect on body systems, *Journal of Health Scholars*, 2019, 6(3), 201-206.
 11. Walentowicz-Sadlecka, M, Domaracki, P, Sadlecki, P, Siodmiak, J, Grabiec, M, Walentowicz, P, Moliz, M.T.A, Odrowaz-Sypniewska G, Assesment of the sFlt-1 and sFlt-1/25(OH)D ratio as a diagnostic tool in gestational hypertension (GH), preeclampsia (PE), and gestational diabetes mellitus (GDM), *Disease Markers*, 2019, 5870239.
 12. Li, Y, Lin, Y, Tumor necrosis factor alpha-308G/A polymorphism and the risk of multiple myeloma: a meta- analysis of pooled data from twelve case- control studies, *Turkish Journal of Hematology*, 2019, 36(2), 72-80.
 13. Decout, B, Lahiri, K.D, Sabbagh M.N, Targeting tumor necrosis factor alpha for alzheimer's disease, *Current Alzheimer Research*, 2017, 14(4), 412-425.
 14. Aydın, V, Akıcı, A, Infections due to TNF-alpha inhibitor use in rheumatological diseases, *The Journal of Turkish Family Physician*, 2018, 9(1), 13-24.
 15. Yockey, L.J, Iwasaki, A, Role of interferons and cytokines in pregnancy and fetal development, *Immunity*, 2018, 49(3), 397-412.
 16. Mawardi, S, Ganie, R.A, Lumbanraja, S.N, Levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in pregnant patients with preeclampsia and patients with normal pregnancy, *Indonesian J of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 2019, 25(2), 199-201.
 17. Mangogna, A, Agostinis, C, Ricci, G, Romano, F, Bulla, R, Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia, *Clinical and experimental immunology*, 2019, 198(1), 37–46.
 18. Poon, L, Sahota, D, Screening and prevention of preeclampsia, *Maternal-Fetal Medicine*, 2019, 1(1), 25-30.
 19. Bodnar, L.M, Catov, J.M, Simnah, H.N, Holick, M.F, Powers, R.W, Roberts, J.M, Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92(9), 3517-3522.
 20. Evans, K.N, Bulmer, J.N, Kilby, M.D, Hewison, M, Vitamin D and placental decidual function, *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 2004, 11, 263-271.
 21. Chen, X, Xi, X, Cui, F, Wen, M, Hong, A, Hu, Z, Ni, J, Abnormal expression and clinical significance of 25- hydroxyvitamin D and sFlt-1 in patients with preeclampsia, *Journal of International Medical Research*, 2019, 47(10), 4673-4682.
 22. Udenze, I, Amadi, C, Awolola, N, Makwe, C.C, The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia, *The Pan African Medical Journal*, 2015, 20, 219.
 23. Chau, K, Hennessy, A, Makris, A, Placental growth factor and pre-eclampsia, *Journal of Human Hypertension*, 2017, 31(12): 782-786.
 24. Shokry, M, Bedaiwy, M.A, Fathalla, M.M, Alsemary, A, Elwakil, S, Murphy, A, Maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 as early predictors of preeclampsia, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2010, 89(1), 143-6.
 25. Mangogna, A, Agostinis, C, Ricci, G, Romano, F, Bulla, R, Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia, *Clinical and Experimental Immunology*, 2019, 198, 37-46.
 26. Ülkumen, B.A, Güvenç, Y, Göker, A, Gözükara C, The relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and procalcitonin levels with the presence and severity of preeclampsia, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2015, 28(16), 895-90.
 27. Dacaj, R, Izetbegovic, S, Stojkanvic, G, Dreshaj, S, Elevated liver enzymes in cases of preeclampsia and intrauterine growth restriction, *Medical Archives*, 2016, 70(1), 44-47.
 28. Gezer, C, Ekin, A, Ertas, I.E, Ozeren, M, Solmaz, U, Mat, E, Taner, C.E, High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia, *Ginekologia Polska*, 2016, 87(6), 431-5.
 29. Hajian-Tilaki, K, Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation, *Caspian Journal of Internal Medicine*, 2013, 4(2), 627–635.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 443-448

The Effect of Vitamin E Supplements Added to Clomiphene Citrate Treatment on Fertility in Polycystic Ovary Syndrome

Polikistik over sendromunda Klomifen Sitrat Tedavisine Eklenen E Vitamini Takviyelerinin Fertilité Üzerine Etkisi

Derya Kanza Gül^{1*}, Ayça Şolt Kırca²

¹Medipol University School of Medicine Health, Istanbul, Turkey, Turkey.

²Kirklareli University School of Health, Midwifery Department, Kirklareli, Turkey.

e-mail: deryakanza@yahoo.com, aycasolt@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-8879-9299

ORCID: 0000-0001-6733-5348

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Derya Kanza Gül

Gönderim Tarihi / Received: 19.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 06.03.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 843323

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışma, infertil Polikistik Over Sendromu (PKOS) olan kadınlarda klomifen sitrat (KS) ile ovulasyon indüksiyonunda sikluslar sırasında E vitamini desteğinin ovulasyon defekti, endometrium kalınlığı, klinik ve devam eden gebelik artışı üzerindeki rolünü araştırmak için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif vaka kontrol çalışmasında, 1 Ocak 2015 ile 1 Ekim 2020 tarihleri arasında Yenibosna Özel Nisa Hastanesi Kadın Hastalıkları Kliniğine infertilite tedavisi için başvuran PKOS hastaları değerlendirildi. KS ve vitamin E tedavisi alan (Vitamin E grubu) PKOS'lu 139 hasta ve sadece KS tedavisi alan 167 PKOS hastası (Kontrol grubu) olmak üzere toplam 306 hasta değerlendirildi. Birincil sonuç, kümülatif yumurtlama oranının (yani, tüm takip süresi boyunca yumurtlamanın meydana geldiği döngülerin oranı), ikincil sonucun dominant folikül sayısı, HCG'ye uygulama gününde endometriyal kalınlık ve klinik ve devam eden gebelik oranlarıdır.

Bulgular: İki grup arasında dominant folikül sayıları, ovulasyon oranları, klinik ve devam eden gebelik oranları açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). E vitamini grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında endometrial kalınlık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0.000$).

Sonuç: Sikluslar sırasında verilen E vitamini desteğinin PKOS'lu infertil kadınlarda dominant folikül sayısını, ovulasyon oranlarını ve klinik ve devam eden gebelik oranlarını artırmada etkili olmadığı, ancak endometrial kalınlık artışına neden olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: E vitamini, Kısırlık, Klomifen sitrat, Polikistik over sendromu.

Abstract

Objective: This study was designed to investigate the role of vitamin E supplementation during cycles in ovulation induction with clomiphene citrate (CC) in women with infertile Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) on ovulation defect, endometrium thickness, clinical and ongoing pregnancy increase.

Materials and Methods: In this retrospective case control study, PCOS patients admitting to Yenibosna Private Nisa Hospital Obstetrics Clinic between January 1st 2015 and October 1st 2020 for infertility treatment were evaluated. A total of 306 patients were evaluated, including 139 Patients with PCOS receiving CC and vitamin E treatment (Vitamin E group), and 167 patients with PCOS who received CC treatment only (Clomiphene group). The primary result was that the cumulative ovulation rate (i.e. the rate of the cycles in which ovulation occurs during the entire follow-up period), the secondary result was the number of dominant follicles, the endometrial thickness on the day of HCG admission, and the clinical and ongoing pregnancy rates.

Results: No statistical differences were detected between the two groups in terms of dominant follicle counts, ovulation rates, and clinical and ongoing pregnancy rates ($p>0.05$). When the vitamin E group and control group were compared it was determined that there was a statistically significant difference between the groups in terms of endometrial thickness ($p<0.000$).

Conclusion: It was found that vitamin E supplementation given during the cycles was not effective in increasing the number of dominant follicles, ovulation rates, and clinical and ongoing pregnancy rates in infertile women with PCOS, but increased endometrial thickness.

Keywords: Clomiphene citrate, Infertility, Polycystic ovary syndrome, Vitamin E.

1. Introduction

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) was first described by Stein and Leventhal in 1935, having a prevalence of 10% in women of reproductive age [1]. One of the most common causes of oligo-anovulation infertility [2]. Clinically, PCOS has four main features as; (1) polycystic ovaries, (2) hyperandrogenism, (3) clinical features of hyperandrogenism, and (4) ovulation and menstrual dysfunction. Obesity has cardiovascular risk factors like insulin resistance, metabolic syndrome, dyslipidemia, and the presence of endothelial dysfunction [1]. PCOS is a heterogeneous disease with multifactorial etiology like the genetics, environmental factors, and oxidative stress. Oxidative stress, which is defined as the imbalance between pro- and anti-oxidants, was considered to play key roles in the development of PCOS [3]. The most important mechanism initiating oxidative stress in PCOS is insulin resistance and hyperandrogenism [4,5]. The imbalance in follicular fluid environment with increased Oxidative Stress (OS) causes poor oocyte development, embryo development, and pregnancy, which result in miscarriage [6].

Vitamin E (α -tocopherol) is a non-enzymatic and oil-soluble antioxidant molecule, and was first found by Evans and Bishop in 1922 [7]. Vitamin E inhibits phospholipase A and lipoxygenase activity to stabilize cell membrane, regulate the oxidative stress, and antioxidant imbalance, regulating the normal physiological function of reproduction [8]. Vitamin E deficiency can cause infertility in women, miscarriage, premature birth, eclampsia, fetal intrauterine growth restriction and other pregnancy-related diseases [9,10]. Vitamin E might reduce the senile oxidative stress reaction, which can have a harmful effect on the number and quality of oocytes [11]. Several animal and human studies reported that the use of vitamin E at a dose of 400 - 1000 mg/day in infertile patients might be beneficial in increasing the implantation and pregnancy rates by improving in vitro maturation rates, blastocyst rates and oocyte rates [12,13].

Clomiphene Citrate (CC) is a primary treatment option to stimulate ovulation in women with PCOS seeking pregnancy, and shows its effect by preventing the negative feedback cycle mediating the estrogen in the hypothalamus [14]. Due to the CC's antiestrogenic effect on hypothalamus, hypophysis and uterus, it was found to affect endometrial thickness and implantation rates negatively [15]. This study was designed to investigate the role of vitamin E supplementation on ovulation, endometrium thickness, and clinical pregnancy increases in frequency in ovulation induction with CC in infertile women with PCOS, which is a common ovulation defect in the society.

2. Materials ve Methods

The Clinical Research Ethics Committee of Istanbul Medipol University approved the study. The management of Private Nisa Hospital where the study was to be conducted gave its written permission to conduct the study before the data collection phase. (Reference number: 10840098-772.02-E.61617 Date: 17/11/2020).

In this retrospective case control study, the data obtained with the hospital file and computer registration system scanned to investigate the role of vitamin E in ovulation, endometrium thickness increase, and clinical pregnancy increases in ovulation induction of women with PCOS applying for infertility treatment to Yenibosna Private Nisa Hospital Obstetrics Clinic between January 1, 2015 and October 1, 2020.

The diagnosis of PCOS is made to women who meet at least two-thirds of the Rotterdam Criteria (Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored 2006): 1) Oligomenorrhea or amenorrhea, 2) Clinical or biochemical symptom of hyperandrogenism, 3) Polycystic ovaries in ultrasonography: the presence of 12 or more follicles ranging in diameter from 2 to 9 mm in transvaginal ultrasound screening, or ovary volume increase more than 10 cm³ [16].

The patients who were under the age of 40, treated with CC and/or vitamin E admitting to our clinic with anovulatory infertility due to PCOS constituted the criteria for inclusion in our study. Exclusion criteria were male factor infertility, Tubal factor infertility (abnormal hysterosalpingography), hyperprolactinemia, hypothyroid, hyperthyroid, hypertension, kidney and liver disease, smoking and alcohol use, being anti-diabetic, using anti-obesity drugs, and insulin use.

A total of 306 patients were evaluated in this study, including 139 patients with CC and E vitamin treatment who met the inclusion and exclusion criteria, and 167 patients with PCOS and who received CC therapy only were included as the Clomiphane group.

The demographic and clinical data of the patients were obtained by using the patient files and hospital database. Two different protocols are applied in our hospital in ovulation induction in patients with PCOS treated for anovulation and infertility. In the first protocol, CC (Klomen:Kocak pharmaceutical, Turkey) treatment is applied as only 150 mg/day for 5 days starting from the 3rd day of menstruation. In the second protocol, vitamin E is added to 400 mg capsule treatment for 28 days starting from the 1st day of menstruation in addition to the CC treatment (Evicap fort:Kocak pharmaceuticals, Turkey). The number of dominant follicles (≥ 18 mm) and endometrial thickness are evaluated with transvaginal ultrasonography on the 12th and 14th days of the cycles. When at least one dominant follicle is detected, 250 micrograms/0.5 mL (equivalent to 6500 IU) of chorionic gonadotropin alpha subcutaneously (Ovitrelle: Merck

Serono, Italy). Ovulation is evaluated with ultrasonography (i.e. corpus luteum). Couples are instructed to have scheduled sexual intercourse 36 hours after the alpha injection of chorionic gonadotropin. Serum HCG is determined for pregnancy diagnosis 15 days after alpha injection of chorionic gonadotropin without menstruation. In patients without dominant follicles, a new ovulation induction process is started the following month. Patients are given training on the expected side effects of vitamin E.

The primary result is the cumulative ovulation rate (i.e. the rate of the cycles in which ovulation occurs in the follow-up period), the secondary result is the number of dominant follicles, the endometrial thickness on the day of HCG admission, and the clinical and ongoing pregnancy rate.

Statistical Analysis

The SPSS 22.0 Software Program was used in the analysis of the study data. Shapiro-Wilk Test was used to examine whether the distribution of variables was normal in this study. The Student t test was used to compare the normally-distributed data by groups, and the Mann-Whitney U-test was used to compare the data that did not show normal distribution by groups. The results of the analysis were given as mean, deviation, median, minimum and maximum values for the quantitative data. The p value of less than .05 was accepted as statistically significant.

3. Results and Discussion

3.1. Results

As seen in Table 1, it was found that the study groups had similar characteristics in terms of age, height, weight, Body Mass Index (BMI) values and infertility durations ($p>.05$, Table 1). It was also found that the groups were homogeneous in terms of FSH, LH, Estradiol, TSH and prolactin values, and >18 mm dominant follicle count ($p>.05$). When the groups were compared by taking and not taking vitamin E, it was determined that there were statistically significant differences between the groups in terms of endometrial thickness ($p<0.05$).

It was found in the study that the groups had similar characteristics in terms of ovulation, clinical pregnancy, ongoing pregnancy, previous-ovarium, count and previous live birth count characteristics among the groups ($p>.05$, Table 2). A total of 43.2% ($n=60$) of vitamin E group had ovulation and 49.7% ($n=83$) ovulation occurred in the group that did not take vitamin E. Clinical pregnancies were determined in 8.6% ($n=12$) and 8.4% ($n=14$) in groups who were taking and not taking vitamin E. The continued status of pregnancy was 7.2% ($n=10$) and 7.6% ($n=12$) in the groups who were taking and not taking vitamin E. In the group who was taking vitamin E, the number of ovarium stimuli was 51.1%, and it was found to be 49.7% in the group that did not take vitamin E.

Table 1. The comparison of the groups in terms of demographic, clinical and hormonal status

	Vitamin E group (n=139) Mean±sd	Clomiphane group (n=167) Mean±sd	P
Age (years)	31.29±5.2	30.91±5.9	0.547*
Height(cm)	162.3±4.42	162.6±4.03	0.435
Weight(kg)	65.53±5.83	66.48±4.59	0.062
BMI(kg/m ²)	28.25 ± 2.08	27.1 ± 2.03	0.101
Duration of Infertility (years)	2.10±0.81	1.97±0.71	0.144
FSH(mIU/mL)	6.73±2.03	6.99±1.65	0.09**
LH(mIU/mL)	14.30±2.23	14.03±1.88	0.181
Estradiol	48.09±7.39	47.57±7.54	0.675
Prolactin(ng/mL)	16.93±4.29	17.29±2.96	0.068
TSH(mIU/mL)	1.83±0.62	2.00±0.52	0.063**
No. of dominant follicles (≥ 18 mm)	1.00±0.80	1.10±0.69	0.071
Endometrial thickness(mm)	10.69±1.43	7.47±2.19	0.000

*Mann-Whitney U Test, **Student t test. BMI: Body Mass Index, LH: luteinizing hormone, FSH: follicle-stimulating hormone, TSH: thyroid stimulating hormone.

Table 2. The clinical outcomes of PCOS women in ovulation induction with or without vitamin E

	Vitamin E group (n=139)		Clomiphane group (n=167)		p
	n	%	n	%	
Ovulation					
Yes	60	43.2	83	49.7	0.254**
No	79	56.8	84	50.3	
Clinical pregnancy					
Yes	12	8.6	14	8.4	0.938**
No	127	91.4	153	91.6	
Ongoing pregnancy					
Yes	10	7.2	11	6.6	0.834**
No	129	92.8	156	93.4	
Menstrual cycles					
Oligomenorrhea	90	64.7	64	38.3	0.000**
Amenore	29	20.9	37	22.2	
Regular	20	14.4	66	39.5	
Previous ovarian stimuli count					
0 count	71	51.1	83	49.7	0.811*
1 count	68	48.9	84	50.3	
Previous live birth count					
0	114	82	125	74.9	0.132*
1	25	18	42	25.1	

**Chi-Square Test, *Mann-Whitney U Test

The previous number of live births was 18% in the group taking vitamin E, and 25.1% in the group that did not take vitamin E. When the groups were examined in terms of menstrual status, it was determined that there were differences between the groups ($p < .05$, Table 2). Oligomenorrhea was 64.7% in the group taking vitamin E, and 38.3% in the group that did not take vitamin E (Table 2).

3.2. Discussion

In this study, vitamin E supplementation added to CC during ovulation induction was not effective in increasing the number of dominant follicles, ovulation rates, clinical and ongoing pregnancy rates in infertile women with PCOS. However, it was found that the increase in endometrial thickness, which is important in implantation and in the continuity of pregnancy, was more common in patients who used vitamin E. The fact that the study groups had similar characteristics in terms of the findings that negatively affected fertility (i.e. age, height, weight, Body Mass Index (BMI) values, FSH, LH, Estradiol, TSH and prolactin values and infertility duration) makes the study results more significant.

PCOS is one of the most common causes of oligo-anovulatory infertility in women in reproductive period [2]. The most important reason of PCOS-related infertility was that there were high oxidative stress levels defined as an imbalance between pro- and anti-oxidants [3]. Antioxidants play major roles as intercell and intracellular messengers in the ovary, providing communication between ovarian tension and stromal cells. They have serious importance for ovulation, and

can increase the rate of pregnancy [17]. A systematic review showed that serum and follicular antioxidant levels were associated with better oocyte quality and maturation. The imbalance in the follicular fluid environment because of increased oxidative stress (OS) in PCOS might cause poor oocyte development, embryo development, and pregnancy, which result in miscarriage [6].

Insulin resistance and hyperandrogenemia are the most important mechanisms initiating oxidative stress in PCOS [4]. When the literature was reviewed, numerous studies were detected emphasizing that vitamin E can positively affect reproductive physiology by protecting the ovary from reactive oxygen species during luteolysis. Its use with vitamin E and Omega-3 was found to have beneficial effects on total antioxidant capacity, malondialdehyde concentrations, glutathione levels, and catalases activity [18]. In their study conducted by Izadi et al. in patients with PCOS, they found that serum total testosterone levels decreased when compared to the placebo group and significantly improved sex hormone binding globulin (SHBG) levels in patients who receive vitamin E and CoQ10 (Coenzyme Q)[19]. Also, CoQ10 reduces the Visceral Adiposity Index (VAI) values in women with vitamin E PCOS, and increase the cardiac protective effects as well as lowering insulin resistance [20]. Another study reported that the supplementation of magnesium and vitamin E for 12 weeks might bring benefits for women with PCOS in hirsutism, serum hs-CRP, plasma NO (Nitric oxide), and Total Antioxidant Capacity (TAC) levels [21].

When the effects of vitamin E supplementation on clinical pregnancy success in infertile women with PCOS and ovulation induction were examined, different results were detected in the literature. In their study conducted with 200 patients that had PCOS, Panti et al. found that antioxidant treatment (e.g. Vitamin A, C, D, zinc and copper) increased clinical pregnancy rates at statistically significant levels[22]. In a meta-analysis that analyzed 28 randomized controlled trials, which included a total of 3548 women, it was found that antioxidants were not associated with the increase in live birth rates or in clinical pregnancy rates[23]. Fatemi et al. reported that D and E vitamin supplementation increased pregnancy rates in 105 women with PCOS who underwent infertile intrastoplasmic insemination (ICSI) in different non-antioxidant ways[13].

It was found in Chen et al.'s study conducted on 321 infertile women with PCOS that short-term vitamin E supplementation in follicular phase reduced oxidative stress and exogenous HMG dosage, might reduce the malondialdehyde (MDA) and oxidative stress serum markers on the day of HCG administration, increase total antioxidant capacity measurements (TAC), endometrium thickness and E2 levels, but did not change the pregnancy rates[24]. It was seen that CC, which is frequently used in patients with PCOS, negatively affected the endometrial thickness and implantation rates with its antiestrogenic effects on the hypothalamus, pituitary and uterus [15]. For this reason, additional treatments are required that increase endometrial thickness for CC. For this reason, vitamin E treatment is promising. In their study conducted on 90 CC resistant women with PCOS, Morsy et al. found that the addition of vitamin E to CC did not affect the number of dominant follicles, ovulation rates, midluteal progesterone level, and pregnancy rates; however, positively affected the increase in endometrial thickness, which played important roles in implantation [25]. Çiçek et al. found that the application of vitamin E improved endometrial response in infertile women whose infertility could not be explained with possible antioxidant and anticoagulant effects [26]. In another study, it was detected that vitamin E supplement applied for 12 weeks had beneficial effects on endometrial thickness, MDA values, and LDLR, IL-1 (interleukin 1), and TNF- α (tumor-necrotizing factor alpha) gene expression [27]. Similarly, in this study, no differences were detected in terms of >18 mm dominant follicle count, ovulation, and pregnancy rates in the group that received vitamin E but endometrial thickness was more.

The present study is one of the few studies that investigate the effects of vitamin E treatment applied during cycles on ovulation and pregnancy success in women with PCOS receiving CC treatment. The small size of the sampling, and the lack of power calculation are the internal limitations of this study. Also, the use of a retrospective design, and the data obtained from a third-line hospital limited the generalization of results to general population.

4. Conclusion

As a conclusion, vitamin E supplementation, which is given in addition to CC used in cycles as an ovulation induction, was not found to be effective in increasing the number of dominant follicles, ovulation rate, and clinical and ongoing pregnancy rate in infertile women with PCOS. Prospective studies are needed with large number of participants to investigate the benefits of vitamin E on fertility by neutralizing the endometrium-thinning effect of CC, which increases endometrial thickness.

5. Acknowledgements and Disclosures

The authors have no conflicts of interest to declare. No funding received.

References

1. Goodarzi, M.O, Dumestic, D.A, Chazenbalk, G, Azziz, R, Polycystic ovary syndrome; etiology, pathogenesis and diagnosis, *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, 7, 219-31.
2. Joham, A.E, Teede, H.J, Ronasinha, S, Zanges, S, Boyle, J, Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome; data from a large community based study, *Journal of Women Health*, 2015, 24(4), 299-307.
3. Kurdoglu, Z, Ozkol, H, Tuluze, Y, Koyuncu, I, Oxidative status and its relation with insulin resistance in young non-obese women with polycystic ovary syndrome, *Journal of Endocrinology Investigation*, 2012, 35(3), 317-21.
4. Victor, V.M, Rucha, M, Banuls, C, Alvarez, A, De- Pablo, C, Sacher-Ssrrano, M, et al., Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, 96(10), 3115-22.
5. Muni, M, Luque-Mirez, M, Insenser, M, Ojede-Ojede, M, Escobar-Morrede, H.F, Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome; a systemic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, 2013, 19(3), 268-88.
6. Miyamoto, K, Sato, E.F, Kasahare, E, Jikumaru, M, Hiramoto, K, Tabate, H, et al., Effect of oxidative stress during repeated ovulation on the structure and function of the ovary, oocyte and the mitochondria, *Free Radical Biology and Medicine*, 2010, 49(4), 674-81.
7. Evans, H.M, Bishop, K.S, On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction, *Science*, 1922, 56(1458), 650-1.
8. Traber, M.G, Atkinson, J, Vitamin E, antioxidant and nothing more, *Free Radical Biology and Medicine*, 2007, 43, 4-15.
9. Wahid, S, Khan, R.A, Feroz, Z, Reduction in mortality and teratogenicity following simultaneous administration of folic acid and vitamin E with antiepileptic, antihypertensive and anti-allergic drugs, *Journal of Pharmacy Bioallied Science*, 2014, 6(3), 185-91.
10. Hubalek, M, Buchner, H, Mortl, M.G, Schlembach, D, Huppertz, B, Firulovic, B, Kohler, W, Hafner, E, Dieplinger, B, Wildt, L, et al., The vitamin E-binding protein afamin increases in maternal serum during pregnancy, *Clinica Chimica Acta*, 2014, 434, 41-7.
11. Tarin, J.J, Perez-Albala, S, Cano, A, Oral antioxidants counteract the negative effects of female aging on oocyte quantity and quality in the Mouse, *Molecular Reproduction and Development*, 2002, 61(3), 385-97.
12. Farzollahi, M, Tayefi-Nasrabadi, H, Mohammadnejad, D, Abedelahi, A, Supplementation of culture media with vitamin E improves mouse antral follicle maturation and embryo development from vitrified ovarian tissue, *Journal of Obstetrics Gynaecology Research*, 2016, 42(5), 526-35.
13. Fatemi, F, Mohammadzadeh, A, Sadeghi, M.R, Akhondi, M.M, Mohammadmoradi, S, Kamali, K, Lackpour, N, Jouhari, S, Zafadoust, S, Mokhtar, S, et al., Role of vitamin E and D3 supplementation in intra-cytoplasmic sperm injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: a double blinded randomized placebo-controlled trial, *Clinical Nutrition ESPEN*, 2017, 18, 23-30.
14. Bjelica, A, Trninić-Pjević, A, Mladenović-Segedi, L, Cetković, N, Petrović, D Comparison of the efficiency of clomiphene citrate

- and letrozole in combination with metformin in moderately obese clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome patients, *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, 2016, 144(3-4), 146-50.
15. Gerli, S, Gholami, H, Manna, C, Di Frega, A.S, Vitiello, C, Unfer, V, Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: A comparative, randomized study, *Fertility and Sterility*, 2000, 73, 85-89.
 16. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003, Consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS), *Human Reproduction*, 2004, 19(1), 41-7.
 17. Rosselli, M, Keller, R, Dubey, R.K. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction, *Human Reproduction Update*, 1998, 4, 3-24.
 18. Sadeghi, F, Alavi-Naeini, A, Mardanian, F, Ghazvini, M.R, Mahaki B, Omega-3 and vitamin E co-supplementation can improve antioxidant markers in obese/overweight women with polycystic ovary syndrome, *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 2020, 90(5-6), 477-483.
 19. Izadi, A, Ebrahimi, S, Shirazi, S, Taghizadeh, S, Parizad, M, Farzadi, L, Gargari, B.P, Hormonal and Metabolic Effects of Coenzyme Q10 and/or Vitamin E in Patients With Polycystic Ovary Syndrome.. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2019, 104(2), 319-327.
 20. Izadi, A, Shirazi, S, Taghizadeh, S, Gargari, B.P, Independent and Additive Effects of Coenzyme Q10 and Vitamin E on Cardiometabolic Outcomes and Visceral Adiposity in Women With Polycystic Ovary Syndrome, *Archives of Medical Research*, 2019, 50(2), 1-10.
 21. Shokrpour, M, Asemi, Z, The Effects of Magnesium and Vitamin E Co Supplementation on Hormonal Status and Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome, *Biological Trace Element Research*, 2019, 191(1), 54-60.
 22. Panti, A, Shehu, C, Saidu, Y, Tunau, K, Nwobodo, E, Jimoh, et al., Oxidative stress and outcome of antioxidant supplementation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 2018, 7(5), 1667-1672.
 23. Showell, M.G, Mackenzie-Proctor, R, Jordan, V, Hart, R.J, Antioxidants for female subfertility, *Cochrane Database Systemical Review*, 2017, 7, CD007807.
 24. Chen J, Guo Q, Pei Y, Ren Q, Chi L, Hu R and Tan Y Effect of a short-term vitamin E supplementation on oxidative stress in infertile PCOS women under ovulation induction: a retrospective cohort study *BMC Women's Health*. 2020;20:69,1-9.
 25. Morsy, A, Sabri, N, Mourad, A, Mojahed, E, and Shawki, M, Randomized controlled open-label study of the effect of vitamin E supplementation on fertility in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2020, 1-8.
 26. Cicek, N, Eryilmaz, O.G, Sarikaya, E, Gulerman, C, Genc, Y, Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women, *The Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2012, 29(4), 325-8.
 27. Hashemi, ZSN, Khani, B, The effects of vitamin E supplementation on endometrial thickness, and gene expression of vascular endothelial growth factor and inflammatory cytokines among women with implantation failure, *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine*, 2017, 32(3), 1-19.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 449-458

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Adli Tıp Polikliniği'ne 2015-2019 Arasında Başvuran Kadın Adli Olgularımızın Değerlendirilmesi

Evaluation of Female Forensic Cases Applied to the Forensic Medicine Outpatient Clinic of Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hospital Between 2015-2019

Gökmen Karabağ¹, Mehmet Sunay Yavuz¹, Ufuk Akın², Faruk Aydın¹, Yusuf Aydın^{1*}

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye,

²Bingöl Devlet Hastanesi Adli Tıp Polikliniği, Bingöl, Türkiye

e-mail: gkmnkrbg@gmail.com, sunayyavuz@yahoo.com, akinufuk8990@gmail.com, dr.aydinfaruk@gmail.com, aydinzyusuf@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-8069-3462

ORCID: 0000-0002-1131-596X

ORCID: 0000-0003-1525-0494

ORCID: 0000-0002-2602-6407

ORCID: 0000-0003-1899-8422

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yusuf Aydın

Gönderim Tarihi / Received: 08.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 23.02.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.856608

Öz

Giriş ve Amaç: Dış etkenler sonucu kişilerin beden veya ruh sağlığında bozulmaya hatta ölümüne neden olabilen her türlü olay adli olgu olarak kabul edilmektedir. Kadınların modern hayatın bir parçası olarak iş hayatına katılımı ve ev dışında geçirdikleri zamanın artması, trafik kazası ve iş kazası gibi yaralanmalar neticesinde adli olgu olarak karşımıza daha sık çıkmalarına neden olmaktadır. Çalışmamızda adli rapor düzenlenmek üzere kliniğimize yönlendirilen kadın olgular incelenerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 01.01.2015-31.12.2019 tarihleri arasında polikliniğimize adli rapor düzenlenmesi amacıyla yönlendirilen 443 kadın olgu, geriye dönük olarak değerlendirilerek; yaş, olay türü, yaralanmanın niteliği, olayın gerçekleşme zamanı ile polikliniğe müracaat zamanı ve adli rapor sonuçları yönünden incelenmiştir.

Bulgular: Polikliniğimize beş yıllık süre içerisinde başvuran 1450 olgunun %30,6 (n=443)'sı kadın olup, yaş ortalaması 29,36±15,91 bulunmuştur. Olay türleri incelendiğinde; en sık %35,2 ile trafik kazası, ikinci sıklıkta ise %30,2 ile etkili eylem olgularının olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızdaki beş yıllık süre içerisinde polikliniğimize başvuruların yaklaşık üçte birini kadınlar oluşturmaktadır. Ülkemiz nüfusunun yaklaşık yarısını oluşturan kadın bireylerin travmalar nedeniyle mağdur olmaları sonucu bireysel ve toplumsal kayıplar ile maddi ve manevi zararlar oluşmaktadır. Bu zararların önlenmesinde; koruyucu hekimliğin gereği olarak bireysel dikkat göstermek, toplumsal önlemlerin alınmasına kılavuzluk etmek, olaylar meydana geldiğinde de olguların adli tıbbi değerlendirmelerini hızlı ve eksiksiz bir şekilde yapmak, hukuki sürecin işlenmesi için son derece önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Adli olgu, Aile içi şiddet, Kadın.

ABSTRACT

Objective: All kinds of events that cause physical or mental health deterioration or even death as a result of external factors are accepted as a forensic case. As a part of modern life, the participation of women in business life and the

increase in the time they spend outside the home cause them to appear more often as forensic cases as a result of injuries such as traffic accidents and occupational accidents. In our study, we aimed to examine and evaluate female cases referred to our clinic for forensic reports.

Materials and Methods: 443 female cases who were referred to our department to prepare a forensic report between 01.01.2015-31.12.2019 were evaluated retrospectively; age, type of event, nature of injury, time of event, time of application to clinic, and results of forensic report were examined.

Results: 30.6% of 1450 people who applied to our department in five years were female cases and mean age was found to be 29.36±15.91. When event types are examined; traffic accidents were the most frequent with 35.2% and assault-battery cases were the second most common with 30.2%.

Conclusion: In the five-year period in our study, approximately one-third of applications to our outpatient clinic are women. As a result of the victimization of female individuals, who make up about half of the population of our country, due to traumas, individual and social losses, and pecuniary loss, and intangible damages occur. In preventing these damages; As a requirement of preventive medicine, it is extremely important to show individual attention, to guide the taking of social precautions, to make forensic medical evaluations of cases quickly and completely when events occur, for the functioning of the legal process.

Keywords: Domestic violence, Forensic case, Woman.

1. Giriş

Dış etkenler sonucu kişilerin beden veya ruh sağlığında bozulmaya veya ölümüne neden olan her türlü olay adli olgu olarak kabul edilmektedir [1]. Bu kapsamda her türlü etkili eylem, trafik kazası, iş kazası, ateşli silah ve patlayıcı madde yaralanması, kesici delici alet yaralanması, yanık, elektrik çarpması, asfiksiye neden olan durumlar, işkence ve kötü muamele, cinsel saldırı, çocuk istismarı, düşme, zehirlenme, intihar girişimleri gibi tüm olgular adli olgu niteliği taşımaktadır [2].

Adli olgularla en sık karşılaşılan yer acil servislerdir [3]. Ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda acil servis başvurularının %1,8-%7,01 arasında değişen oranlarda adli olgu niteliği taşıdığı gösterilmiş [1,3-5], yine bu çalışmalarda bu olguların yaklaşık %30'unun kadın olduğu belirtilmiştir [1,3-6]. Pratikte bu olgulara kesin raporun yanı sıra geçici raporlarda düzenlenebilmekte, daha sonra adli merciler tarafından kesin rapor düzenlenmesi için üniversite hastanelerindeki adli tıp anabilim dallarına, adli tıp şube müdürlüklerine veya devlet hastanelerinde çalışan adli tıp uzmanlarına kadın adli olgular yönlendirilmektedir. Yine ülkemizdeki çeşitli bölgelerdeki adli tıp anabilim dalları ve adli tıp polikliniklerince yapılan çalışmalarda kadın adli olgu oranı %15 ile %35 arasında değiştiği bildirilmiştir [7-12].

Modernleşmenin bir etkisi olarak iş hayatına katılımın artması; kadınların, ev dışında geçirdikleri zamanın da artmasına neden olmuştur. Bu ise dış etkenlere maruz kalma ihtimallerini de artırarak trafik kazası, iş kazası gibi yaralanmalar sonucu kadınların adli olgu olarak karşımıza daha sık çıkmasına neden olmaktadır [13]. Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) verilerine göre 2014 yılında kadınların %35,5'i yaşamının herhangi bir döneminde aile içi fiziksel şiddete, %12'si cinsel şiddete maruz kaldığını ifade etmiştir [14].

Çalışmamızda adli rapor düzenlenmek üzere kliniğimize yönlendirilen kadın olgular incelenerek, adli nitelikli kadın olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

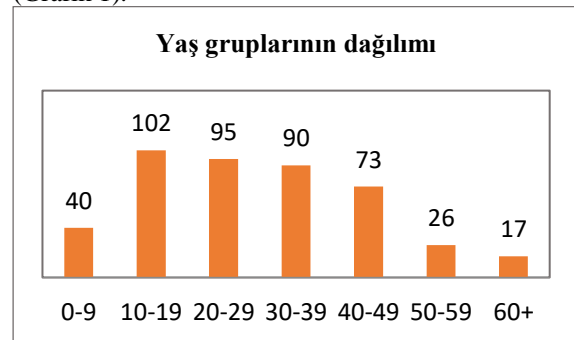
2. Materyal ve Metot

01.01.2015 ile 31.12.2019 tarihleri arasında polikliniğimize adli rapor düzenlenmesi amacıyla yönlendirilen 443 kadın olgu, geriye dönük olarak değerlendirilerek; yaş, olay türü, yaralanmanın niteliği, yaralanan vücut bölgesi, yaralanmanın gerçekleştiği yer, olayın gerçekleşme zamanı ile polikliniğe müracaat zamanı ve adli raporda verilen kararlar yönünden incelenmiştir. IBM SPSS versiyon 22 programı kullanılarak veriler değerlendirilmiştir. Veri analizinde; yüzde, oran ve frekans analizi yapılmış olup veriler tablo ve grafikler halinde sunulmuştur. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan (11.03.2020 tarih ve 20.478.486 sayılı karar) çalışma için onay alınmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

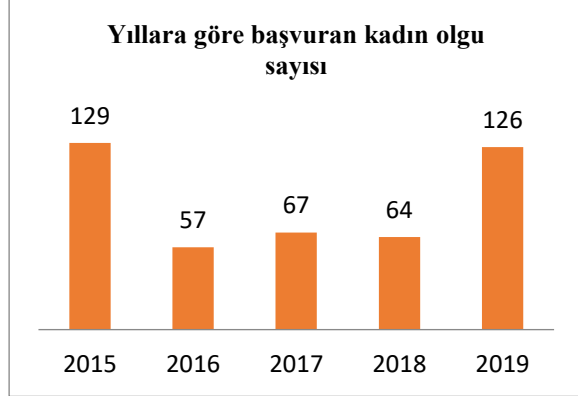
3.1. Bulgular

Polikliniğimize 01.01.2015 ile 31.12.2019 tarihleri arasında toplam 1450 olgu adli rapor düzenlenmesi amacıyla başvuru yapmıştır. Bu başvuruların %30,6 (n=443)'sının kadınlara ait olduğu görülmüştür. Bu 443 olgudan en küçük olanı 11 aylık bir bebek iken, en yaşlı olgu ise 90 yaşında olup, yaş ortalaması 29,3±15,9 bulunmuştur. Olguların yaş dağılımını incelediğimizde; en fazla başvuru 102 olgu (%23,0) ile 10-19 yaş grubunda yapılmıştır. Bunu sırasıyla 95 olguyla (%21,4) 20-29 yaş grubu, 90 olguyla (%20,3) 30-39 yaş grubu takip etmiş olup, en az başvurunun ise 60 yaş üzeri kadın olgularda olduğu görülmüştür (Grafik 1).



Grafik 1. Yaş gruplarının dağılımı

Başvuran kadınlar arasında 13 (%2,9) yabancı uyruklu (6 İran, 3 Suriye, 2 Irak, 1, Afganistan, 1 Özbekistan uyruklu) olgu bulunmaktadır. Yıllara göre başvuran kadın olgu sayısına bakıldığı zaman en çok başvurunun 2015 yılında olduğu izlenmiştir (Grafik 2).



Grafik 2. Yıllara göre başvuran kadın olgu sayısı

Olguların %88,5'inin (n=392) polikliniğimizde muayenesi yapılmışken, 51 olgu dosya üzerinden değerlendirilmiştir.

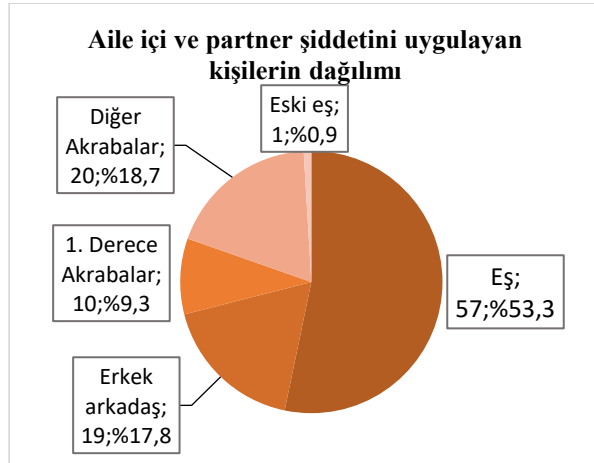
Olay türleri sıklığında; en fazla %35,2 (n=156) ile trafik kazalarının olduğu görülmektedir. Trafik kazaları kendi içinde değerlendirildiğinde, 117 olgunun araç içi trafik kazasına, 29 olgunun ise araç dışı trafik kazasına ve 10 olgunun da motosiklet kazasına maruz kaldığı görülmektedir. İkinci sıklıkta izlediğimiz olay türü ise %30,2 (n=134) ile etkili eylemler olarak tespit edilmiştir. Kadın adli olgularda üçüncü sıklıkta izlediğimiz olay türünün ise %19,4 (n=86) ile cinsel saldırı-istismar eylemleri olduğu görülmüştür.

Kadın adli olguların yaşları ile olay türleri ve başvuru nedenlerinin dağılımına baktığımızda; 0-9 yaş grubunda en sık trafik kazası, 10-19 yaş grubunda en sık cinsel istismar, 20-49 yaş grubunda en sık etkili eylem olayları, 50 ve üzeri yaş grubunda ise en sık trafik kazası nedeniyle başvuru yaptıkları görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Olay türleri ve yaş grubu dağılımı tablosu

	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60+	TOPLAM (n)	YÜZDE (%)
Trafik kazası	23	19	31	27	31	14	11	156	35,2
Etkili eylem	2	12	42	40	30	6	2	134	30,2
Cinsel saldırı/istismar	4	55	16	6	2	2	1	86	19,4
İş kazası	0	1	2	8	6	1	0	18	4,1
Kesici-delici alet yaralanması	0	5	1	0	2	2	0	10	2,2
Ateşli silah yaralanması	0	0	1	5	1	1	0	8	1,8
Zehirlenme	2	3	0	1	0	0	1	7	1,6
İntihar	0	1	1	2	0	0	1	5	1,1
Koroziv madde içimi	3	1	0	0	0	0	0	4	0,9
Düşme	1	1	0	0	1	0	0	3	0,7
Yaş tayini	0	3	0	0	0	0	0	3	0,7
Ezilme	2	0	0	0	0	0	0	2	0,5
Hayvan saldırısı	1	0	0	0	0	0	1	2	0,5
Tıbbi malpraktis	1	0	0	1	0	0	0	2	0,5
Göze yabancı cisim penetrasyonu	0	1	0	0	0	0	0	1	0,2
Yabancı cisim yutma	1	0	0	0	0	0	0	1	0,2
Yanık	0	0	1	0	0	0	0	1	0,2
TOPLAM	40	102	95	90	73	26	17	443	100

Toplam kadın olguların 106'sı (%23,9) aile içi veya partner şiddetine maruz kalma sonucu tarafımıza yönlendirilmiştir. Bu olgular karşımıza etkili eylem sonucu künt travma yaralanmasıyla çıkabildiği gibi cinsel saldırı, ateşli silah ve kesici-delici alet ile yaralanma şeklinde de tarafımıza yönlendirilebilmektedir. 106 olgunun 57'si evli olduğu eşi, 1'i eski eşi, 19'u beraber olduğu partneri ve 30'u aile içindeki diğer bireyler tarafından şiddete maruz kalmıştır. Kesici-delici alet ile yaralanan 2 olgu oğlu, 1 olgu annesi tarafından, ateşli silah ile yaralananlar arasında 1 olgu eski eşi, 2 olgu eşi tarafından bu şiddetin meydana geldiğini belirtmiştir (Grafik 3).



Grafik 3. Aile içi ve partner şiddetini uygulayan kişilerin dağılımı

Etkili eylem nedeniyle künt travmaya maruz kalmış 134 olguya baktığımızda, saldırının en sık eş veya partner (n=61, %47,2), tanımadığı kişiler (n=19, %14,1) ve akrabalar (n=15, %11,6) tarafından gerçekleştirildiği görülmüştür. Etkili eylem nedeniyle künt travmaya maruz kalınan olay yerlerine baktığımızda en sık karşımıza %58,2 ile ev çıkmaktadır. Evde meydana gelen olaylarda failler en sık eş veya partnerler (%66,6) olmaktadır. Ev dışında en fazla karşılaşılan olay yerlerinin, açık alanlar (%20,9) ve işyerleri (%10) olduğu görülmüştür. Ev dışındaki alanlarda şiddet uygulayıcılar ise sırasıyla yabancılar ve iş arkadaşları olmuştur. Bu künt travmalar sonucu oluşan yaralanma bölgelerini incelediğimizde; 82 olguda baş, 31 olguda toraks ve üst ekstremiteler, 13'er olguda ise alt ekstremiteler ve dörtten fazla vücut bölgesinin etkilendiği görülmektedir. 14 olgumuzda ise kemik kırığı geliştiği görülmüştür. Bu kırıkların 10'u yüz kemiklerinde, 2'si kollarda, 2'si kotalarda meydana gelmiştir. Etkili eylem nedeniyle künt travmaya maruz kalmış 3 olgumuzda ise yaşamsal tehlike niteliğinde yaralanma saptanmıştır.

Etkili eylem mağduru kadınların 5'i travma esnasında gebe olduğu tespit edilmiştir. İki olgu özellikle batin bölgesine darbe aldığı ifade ederken, 3 olgu yüz, üst ekstremiteler ve göğüs bölgelerine darbeler aldıklarını

belirtmişlerdir. Travma sonrasında kadın hastalıkları ve doğum hekimleri tarafından yapılan muayeneler sonucunda intrauterin etkilenmeyi gösterir herhangi bir bulgu bulunmamıştır.

Trafik kazası nedeniyle başvuran olguların %75'ini (n=117) araç içi trafik kazaları, %18,6'sını (n=29) araç dışı trafik kazaları ve %6,4'ünü (n=10) motosiklet kazaları oluşturmaktadır.

İntihar girişimi sonucunda polikliniğimize yönlendirilen olgu sayısı 5'dir. 4 olgu tıbbi amaçlı ilaçlarla, 1 olgu kemerle boğma yöntemiyle intihar girişiminde bulunmuştur. 5 olgunun da intihar girişimini evlerinde denedikleri görülmüştür. İntihar girişiminde bulunan olgularımızın ortalama yaşı 36 olup, en genç olgumuz 17 yaşında, en yaşlı olgumuz 68 yaşındadır. Adli rapor sonuçlarımızda 5 olguda meydana gelen intihar girişiminin basit tıbbi bir müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif olduğu belirtilmiştir. İntihar girişimi olmayan, zehirlenme nedeniyle başvuran 7 olgumuza baktığımızda, bunların 4'ünün soba kaynaklı karbonmonooksit, 3'ünün akşam yemeğinde yedikleri mantar zehirlenmesi olduğu görülmüştür.

Türk Ceza Kanunu'nun (TCK) 86-89. maddelerince değerlendirilmesi istenen 352 olgudan tıbbi belgelerindeki eksiklikleri giderilen ve tarafımızca adli rapor yazılan 301 olgumuz bulunmaktadır. Bu kadın adli olgulardaki yaralanmaların %59,8'i (n=180) basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif olduğu, %34,9'u (n=105) de hafif olmadığı şeklinde raporlanırken, %5,3'ü (n=16) ise ilk muayenesinde ve bizim muayenemizde travmatik lezyon tanımlanmadığı adli raporlarımızda belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Türk Ceza Kanunu'nun 86-89. maddelerince değerlendirilen kadın olgular

	n	%
BTM* ile giderilebilen	180	59,8
BTM* ile giderilemeyen	105	34,9
Travmatik lezyon saptanmayan olgular	16	5,3

(*BTM: Basit tıbbi müdahale)

Basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif olmayan şekilde yaralanan 105 olgunun 80'inde TCK 87 ve 89. maddelerinde belirtilen cezayı ağırlaştırıcı unsurlar olduğu tespit edilmiştir. 34 olguda (%11,2) olay sonrası meydana gelen yaralanmanın kişinin yaşamını tehlikeye sokan bir duruma neden olduğu tespit edilmiştir. 63 kişide (%20,9) kemik kırığı ya da birden fazla kemik kırıkları olduğu saptanmıştır. 5 olgunun (%1,6) yaralanmasının, kişinin duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması niteliğinde olduğu, 5 olgunun (%1,6) ise işlev yitirilmesi niteliğinde olduğu kanaatine varılmıştır. Maruz kaldığı travma sonucunda yüzde

sabit iz niteliği olan yaralanması bulunan olgu sayısı 7'dir (%2,3) (Tablo 3).

Tablo 3. 86-89. maddelerince değerlendirilen 301 olgunun ağırlaştırıcı unsurlar açısından dağılımı

	n	%
Yaşamsal tehlike bulunan	34	11,2
Kemik kırığı bulunan	63	20,9
Yüzde sabit ize neden olan	7	2,3
DO* işlevinde sürekli zayıflama bulunan	5	1,6
DO* işlevinde yitirilme bulunan	5	1,6

(*DO: Duyu organ)

Kişinin yaşamını tehlikeye sokan yaralanmalara baktığımızda; bu yaralanmaların %58,9 ile en sık trafik kazalarına bağlı meydana geldiği, ikinci sırayı ise %11,8 ile zehirlenmelerin aldığı, ardından %8,8'er oranla ateşli silah ve kesici-delici alet yaralanmalarının olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. Yaşamsal tehlikeye neden olan olay türleri

Olay türü	Yaşamsal tehlike bulunan olgular	
	n	%
Araç içi trafik kazası	11	32,4
Araç dışı trafik kazası	6	17,7
Karbonmonooksit zehirlenmesi	4	11,8
Motosiklet kazası	3	8,8
Ateşli silah yaralanması	3	8,8
Kesici-delici alet yaralanması	3	8,8
Etkili eylem	3	8,8
İş kazası	1	2,9
TOPLAM	34	100

Basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif olmayan 105 olgunun, 64'ünde kemik kırığı meydana geldiği görülmüştür. Kemik kırıklarının lokalizasyonları değerlendirildiğinde; %26,5'inde (n=17) kafa bölgesinde, %18,7'sinde (n=12) toraks veya omurga (gövde) bölgesinde, ayrıca %10,9'unda (n=7) üç veya daha fazla bölgede kırık olduğu saptanmıştır.

Yaralanma neticesinde kemik kırığı oluşan olay türlerine baktığımız zaman; en sık trafik kazaları (%68,8), ikinci sıklıkta etkili eylemler (%17,1) sonucu kemik kırığı meydana geldiği görülmüştür. 1'er olguda ise ateşli silah ve kesici-delici alet ile kemik kırıkları oluşmuştur.

Kadın adli olgulardaki yaralanmaların, duyularından veya organlarından birinde sürekli zayıflama ya da yitirilme saptanan 10 olguyu olay türlerine göre incelediğimizde; en sık trafik kazaları sonucu bu neticenin ortaya çıktığı görülmüştür. Yüzünde sabit ize neden olan yedi olgunun olay türlerine baktığımızda 3'ünün araç içi trafik kazası, 2'sinin kesici-delici alet ile yaralanma, 1'er olgunun ise motosiklet kazası ve etkili eyleme maruz kalma sonucu meydana geldiği görülmüştür.

Yatış yapılarak takip edilen olgu sayımız 66 (%14,8)'dir. Bu olguların 37'si çeşitli nedenlerle opere edilmiştir. 25 olguya kırık onarımı, 5 olguya yara yeri debridmanı ve kas onarımı, 3 olguya organ onarımı, 2 olguya organ çıkarılması, 2 olguya göz cerrahisi, 1 olguya ise plevral sıvı boşaltımı ve kurşun çekirdeği çıkarılması işlemi uygulanmıştır.

Cinsel saldırı/istismar nedeniyle yönlendirilen 86 olgudan, 72 olgu muayeneye gönderilmiş olup bunlardan 23 olguda sadece genital muayene, 4 olguda genital muayenenin yanısıra ruhsal muayenenin yapılması istenmiş olup kalan kısmında ise sadece adli psikiyatrik kurul değerlendirilmesinin yapılması istenmiştir. Olgularımızın hepsi iddia edilen olay tarihinden en az on gün geçtikten sonra muayeneye gelmiştir. Yapılan genel beden muayenesinde 27 olguda da olayla ilişkili travmatik lezyon saptanmamıştır. Bu olguların 12'sinde himenin intakt görünümde olduğu, 9 olguda eski yırtık izlendiği, 3 olguda ise eski ya da yeni lezyon görülmediği ancak himenin duhule müsait izlendiği belirtilmiştir. Anal muayenesi yapılan 17 olguda ise akut ya da kronik travmatik bulguya rastlanmamıştır.

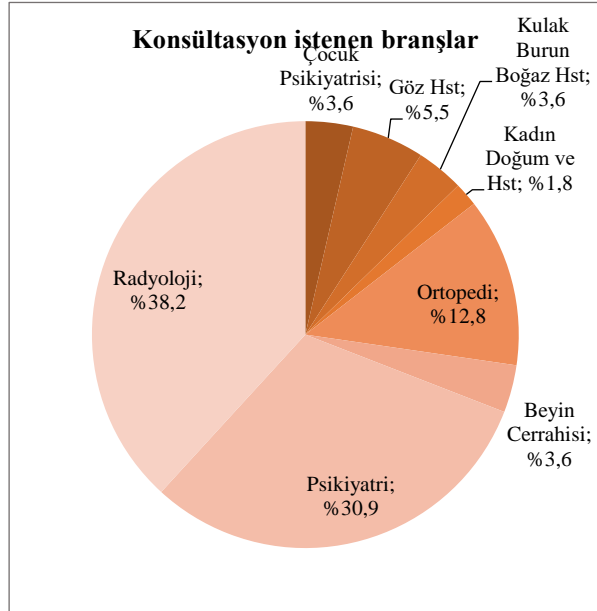
Cinsel saldırı/istismar nedeniyle muayeneye gönderilen 72 olguda, şüpheli saldırgan ile mağdurun yakınlık durumuna baktığımızda; %25 ile aynı okuldaki 18 olgunun okul ortamıyla ilişkili bir kişi tarafından cinsel istismara uğradığı, ikinci olarak %19,5 (n=14) ile daha önce tanıdığı akraba ve arkadaşı olmayan kişiler (patron, komşu, mahalledeki insanlar vb.) tarafından cinsel saldırı/istismara maruz kaldığı görülmüştür. Olguların %13,9'u (n=10) daha önce tanımadıkları kişiler tarafından saldırıya uğradığını ifade ederken, yine %6,9'u (n=5) bunu baba, üvey baba veya kardeşlerinin gerçekleştirdiğini belirtmiştir. Mağdur şüpheli arasındaki ilişki ve yaş dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Polikliniğimize adli rapor istemiyle başvuran tüm olguların %11,6'sının (n=51) travmalarını değerlendirmek için diğer branşlardan konsültasyon istenmiştir. En sık %38,2 ile radyoloji ve %30,9 ile psikiyatri kliniklerinin görüşlerine başvurulmuştur (Grafik 4).

Yapılan 17 psikiyatri muayenesinin sonucunda; 8 olguya travma sonrası stres bozukluğu, 2 olguya akut stres bozukluğu, 1 olguya anksiyete bozukluğu tanıları konulmuş olup, bir olguda patolojinin travma ile ilgili olmadığı, 4 olguda ise herhangi bir psikiyatrik patoloji saptanmadığı belirtilmiştir.

Tablo 5. Mağdur şüpheli arasındaki ilişki ve yaşa göre dağılımı

Mağdur şüpheli arasındaki ilişki	12 yaş altı	13-15 yaş arası	16-18 yaş arası	19 yaş ve üzeri	TOPLAM n (%)
Okul ortamıyla ilişkili kişi (bir kişi tarafından)	15	0	3	0	18 (%25)
Sosyal çevrelerindeki tanıdıklar	1	3	1	9	14 (%19,5)
Eş veya partner	0	2	6	5	13 (%18,1)
Yabancı	3	2	2	3	10 (%13,9)
2. derece akrabalar	1	2	2	2	7 (%9,7)
Ensest	1	1	2	1	5 (%6,9)
Arkadaş	0	1	3	1	5 (%6,9)
TOPLAM	21 (%29,2)	11 (%15,2)	19 (%26,4)	21 (%29,2)	72 (%100)



Grafik 4. Konsültasyon istenen branşlar

3.2. Tartışma

Bu çalışmamızda, adli rapor düzenlenmesi için polikliniğimize başvuran tüm olguların %30,6'sı kadın olarak tespit edilmiştir. Adli tıp veya acil tıp polikliniklerine başvuran adli olguları inceleyen çeşitli çalışmalara baktığımızda, Ketenci ve ark. nın çalışmasında bu oran %15,6 [7], Güven ve ark. nın çalışmasında %23,2 [9], Tıraşçı ve ark. nın çalışmasında %35 [12], Seviner ve ark. çalışmasında %36,2 [6] olarak bulunduğu bildirilmiştir. Bu açıdan çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur. Kadın adli olgu oranının erkek adli olgu oranına göre düşük olması, kadınların toplumsal eşitlikten yoksun olmaları nedeniyle güvenli bölge kabul edilebilecek ev dışında geçirdikleri sürenin, toplumdaki erkeklere göre kısıtlı olmasından ötürü dış etkenlere daha az maruz kalmalarıyla açıklanabilir.

Ancak bu defa da toplumsal eşitsizliğin ev içerisindeki bir uzantısı olarak, kadınların aile içi şiddetin maruz kalma yerinin en sık ev olması şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda başvuran olguların en sık 10-19 yaş grubunda, ikinci sıklıkta 20-29 yaş grubunda olduğu görüldü. Her iki cinsiyet için adli olguların başvurularını inceleyen çeşitli çalışmalarda, Ketenci ve ark. nın çalışmasında en fazla olgunun 21-30 yaş grubu [7], Tuğcu ve ark. nın çalışmasında 20-29 yaş grubu [15], Seviner ve ark. çalışmasında 26-33 yaş grubunda [6] görüldüğü belirtilmiştir. Kadın adli olguların yaş aralıklarını değerlendiren Korkmaz ve ark. nın çalışmasında en sık 20-40 yaş grubu [5], Kapçı ve ark. nın çalışmasında 21-30 yaş grubu [4], literatürdeki başka çalışmalarda [11,12,16] ise bizim çalışmamızla uyumlu bir biçimde 11-20 yaş grubu en sık olgu izlenen yaş aralığı olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 10-19 yaş grubundaki olgu sayısının fazla olmasının nedeni olarak, polikliniğimize cinsel istismar sonucu beden ve ruh sağlığının değerlendirilmesi için yönlendirilen 10-19 yaş aralığındaki olgu sayısının fazla olması sebebiyle bu sonucun ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki kadın adli olgularda en sık olay türü trafik kazası (%35,2), ikinci olarak da etkili eylem (%30,2) olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki adli olguların değerlendirildiği her iki cinsiyeti içeren çeşitli çalışmalarda, en sık karşılaşılan olay türü olarak Güven ve ark. nın çalışmasında %30,9 [9], Tıraşçı ve ark. nın çalışmasında %31,7 [12], Tuğcu ve ark. nın çalışmasında %43,6 [15], Demirel ve ark. nın çalışmasında %47,4 [16], Yavuz ve ark. nın çalışmasında %49,3 [1], Korkmaz ve ark. nın çalışmasında %53,7 [5] ile trafik kazaları bulunmuştur. Kapçı ve ark. nın çalışmasında en sık %40,4 ile darp, ikinci sırada %33,8 ile trafik kazaları [4], Çakır ve ark. nın çalışmasında en sık %61,2 ile darp, ikinci sırada %27,4 ile trafik kazalarıyla [10] karşılaşıldığını belirtilmiştir. Seviner ve ark. çalışmasında kadın adli olguların en sık %42,0 ile

zehirlenme, ikinci sıklıkta %23,1 ile trafik kazası nedeniyle başvurduklarını ifade edilmiştir [6]. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de trafik kazalarına bağlı ölümler ve yaralanmalar ciddi sorun teşkil etmektedir. İnsanların trafiğe dahil olmasından sonra, her iki cinsiyette de trafik kazaları sonucu adli olgu sayısının yaygın olduğunu görmekteyiz.

Kadına yönelik aile içi şiddet toplumsal bir sorundur. Toplum ve aile hayatında “kadınların rolü”, “erkeklerin rolü” gibi kavramların sorgulanmaması kadın-erkek arasındaki mevcut güç dengesizliğini gizlemekte, bu nedenle çatışmaların varlığı görmezden gelinmektedir. Böylece aile kurumu, güç dengesinin erkek lehine bozulduğu ve erkeklerin kadınlar üzerinde hâkimiyet kurmayı denedikleri bir yapı haline gelebilmektedir [17]. Aynı etki, evli olmasalar bile kadın-erkek ilişkileri üzerinde görülebilmekte, partnerler arasında erkeğin kadına “problem çözümü olarak” şiddet uygulamasına yol açabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2013 yılında açıkladığı verilere göre dünya üzerinde neredeyse her 3 kadından 1’i hayatları boyunca partnerleri tarafından fiziksel ve/veya cinsel şiddete, ya da herhangi biri tarafından cinsel saldırıya maruz kalmaktadır [18]. Poliklinik başvurularımız incelendiğinde çalışmamızda aile içi şiddete maruz kalan kadın oranı %23,9’dur. Çakır ve ark. nın çalışmasında olguların %7,9’unun aile içi şiddet nedeniyle yönlendirildiğini, bu olgularında daha sık kadın olgular olduklarını bildirmiştir [10]. Kurt ve ark. nın psikiyatri polikliniğine başvuran 18 ve üzeri yaş grubundaki kadınlarla yapılan çalışmada kadınların %49,0’unun eşinden fiziksel şiddet gördüğü belirtilmiştir [19]. Özer ve ark. fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine başvuran kadın fibromiyalji hastalarıyla yaptıkları çalışmada %55,8’inin hayatının bir döneminde aile içi şiddete maruz kaldığını bildirmiştir [20]. 316 tıp fakültesi öğrencisiyle yapılan bir çalışmada, olguların %47,2’sinin aile içi şiddetin bir türüne maruz kaldığını, şiddete uğrayan grupta ise bunun %57,0’sinin fiziksel, %15,4’ünün cinsel istismar olduğu belirtilmiştir [21]. Kadınlar, şiddetle ilgili başvurularının sonuçsuz kalmasından veya aile birliğinin dağılabileceğinden endişeleniyor ve resmi kurumlara başvurmadan kaçınıyor olabilirler. Bu yüzden aile içi şiddete maruz kalan kadınların, adli makamlara başvurusunun düşük olduğunu, literatüre ve verilere yansıyan sayıların gerçek rakamlardan daha az olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda etkili eylem sonucu yönlendirilen 134 olgunun 129’unda saldırganın kim olduğu belirtilmiştir. Bu olgulara baktığımızda bunun yalnızca %14,7’sinin kişilerin tanımadıkları kişiler tarafından, çoğunlukla açık alanlarda (sokak, park, trafik vb.) saldırıya uğramış olduğu görülmüştür. Saldırganlar arasında en büyük payı %47,2 ile mağdurların eşi, nişanlısı veya sevgilisi olan şahısların oluşturduğu, bu olayların genellikle mağdurların evlerinde meydana geldiği görülmüştür. Serinken ve ark. çalışmasında acil servise başvuran fiziksel şiddet mağduru olguların %17,6’sı bunun bir yabancı tarafından, %41,8’i eş veya erkek arkadaşı tarafından gerçekleştirildiğini belirtmiştir [22]. Öcal ve ark. çalışmasında acil servise şiddet sonucu başvuran evli

kadınların hepsinin eşleri tarafından, geri kalan grubun da erkek arkadaşları, eski eşleri ya da akrabaları tarafından şiddete maruz kaldığını ifade etmiştir [23]. Polikliniğimizde 2003-2008 yılları arasında aile içi şiddet nedeniyle yönlendirilen olguları inceleyen çalışmada olguların %71,7’sinin partnerleri tarafından şiddete uğradığı belirtilmiştir [24]. Başka bir çalışmada yine kadınların en sık eşi, erkek arkadaş veya nişanlısı gibi tanıdığı kişilerden fiziksel şiddet uygulandığı bildirilmiştir [10]. Şiddet uygulanan yerleri incelediğimizde ilk sırayı evin aldığını ve burada en sık şiddet uygulayan kişinin ise eşler olduğu tespit edildi. Açık mekanların ikinci sırada olduğu, burada ise en sık yabancılar tarafından yaralandıkları görülmüştür. İş yerleri, eğlence mekanları, adliye, hastane dikkat çeken diğer olay yerleridir. Kadın erkek ilişkilerinde bir sorunun çözümü sırasında erkeklerin, kadın-erkek arasındaki fiziksel güç farkını gözeterek meselenin çözümü noktasında şiddete başvurduklarını sıklıkla görmekteyiz. Bu şiddet olaylarının, kadın-erkek tartışmalarının sıklıkla baş başa kaldıkları ortamlarda olması, şiddet sırasında kadının yardım alabileceği kimsenin olmaması ve en sık zaman geçirilen yerler olması nedeniyle genelde ev gibi kapalı ortamlarda meydana geldiğini düşünmekteyiz.

TÜİK verilerine göre 2018-2019 yıllarında Türkiye’de 1593 kadın intiharı gerçekleşmiş, bunun 26’sı Manisa ilinde meydana gelmiştir [25]. Beş yıllık dönem içerisinde polikliniğimize 5 olgu intihar girişimi nedeniyle rapor düzenlenmesi için yönlendirilmiştir. 4 olgu intihar yöntemi olarak ilaç kullanmayı tercih etmiştir. Olguları intihara sürükleyen etkenler tam olarak öğrenilememiştir. Önsüz ve ark. çalışmasında, kadınların intihar girişimlerinde en sık ilaç ve toksik madde kullandığını tespit etmiştir [26]. Devci ve ark. nın toplum tabanlı 15-65 yaş grubunda ilimizde yaptığı çalışmada, 594 kadın içerisinde 17’sinin intihar girişiminde bulunduğunu, intihar girişiminde bulunmuş olan bütün olguların %24’ünde önceden intihar girişimi olduğunu, intihar girişimlerinin %64’ünün aşırı doz ilaç alımıyla, %16’sının kesici aletle, %8’inin ateşli silahla, %8’inin yüksekten atlamayla, %4’ünün asiyle meydana geldiğini ifade etmiştir [27]. Kişilerin ilaçlara kolay ulaşabilmesi, bu yöntemin tercih edilmesine neden olduğunu düşünmekteyiz. Tamamlanmamış intihar (başarısız intihar girişimi), daha sonra gerçekleşebilecek intihar girişimleri [28] ve ölümle sonuçlanan intiharlar için önemli bir risk faktörüdür [26]. İntihar girişimlerinin sayısı da riski yükselten bir değişkendir [28]. İntihar girişimi nedeniyle yönlendirilen adli olgularda alta yatan psikopatolojinin gerekli psikiyatrik muayeneyle tespiti ve kişinin ihtiyaç duyduğu tedaviye yönlendirilmesinin, adli raporumuzun sonucuna etkisinin yanı sıra koruyucu hekimlik açısından önemli olduğu kanaatindeyiz.

TCK’nın 86-89. maddelerince değerlendirilen olgularımızın %34,9’unun yaralanmasının basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif olmadığı belirtilmiştir. Bu hususta değerlendirme yapılan, Seviner ve ark. nın çalışmasında kadın adli olguların %11,3’ünde [6], Tıraşçı ve ark. nın çalışmasında her iki cinsiyetin

%28,6'sında [12], Çakır ve ark. nın çalışmasında her iki cinsiyetin %32,8'inde [10], Güven ve ark. nın çalışmasında her iki cinsiyetin %47,4'ünde [9], Akbaba ve ark.nın çalışmasında her iki cinsiyetin %49,5'inde [8] yaralanmaların basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif olmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda kadın adli olguların %11,2'sinde yaralanmanın yaşamlarını tehlikeye sokan bir duruma neden olduğu tespit edilmiştir. Her iki cinsiyetten adli olguların değerlendirildiği çalışmalarda, Tuğcu ve ark. %17,2 [2], Güven ve ark. %17,4 [9], Seviner ve ark. %21,1 [6], Akbaba ve ark. %25,5 [8], Tıraşçı ve ark. %31,0 [12] olarak belirtmiştir.

Çalışmamızda yaşamı tehlikeye sokan yaralanmalara en sık %58,7 ile trafik kazalarının yol açtığı görülmüştür. Her iki cinsiyetteki adli olguları değerlendirilen çalışmalarda, Güven ve ark. en sık trafik kazaları [9], Akbaba ve ark. en sık kesici-delici alet yaralanmaları, ikinci sırada trafik kazaları [8] olduğu bildirilmiştir. Tuğcu ve ark. nın çalışmasında ateşli silah, kesici-delici alet ve patlayıcı madde yaralanmalarının, trafik kazası ve darp olgularına göre daha yüksek oranda hayati tehlike oluşturduğunu [15], Seviner ve ark. nın çalışmasında ateşli silah yaralanmalarında yaşamsal tehlike oranını %41,4, kesici-delici alet yaralanmalarında %28,0, trafik kazalarında %17,0 olduğunu belirtmişlerdir [6]. Tıraşçı ve ark. nın çalışmasında yaşamsal tehlikeye neden olma oranı olarak en yüksek elektrik çarpması, yüksekten düşme ve kesici-delici alet yaralanmaları izlendiğini bildirmiştir [12]. Polikliniğimize başvuran kadın adli olguların yaralanmasının basit tıbbi müdahale ile giderilip giderilemeyeceği hususundaki sonuçlarımız literatürdeki her iki cinsiyeti ilgilendiren çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu bulunmuş, ancak yaralanmanın yaşamsal tehlikeye neden olup olmadığı hususundaki sonuçların her iki cinsiyeti ilgilendiren çalışmalardaki sonuçlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Trafik kazalarında yaşamsal tehlike oluşturan yaralanmalar her iki cinsiyette de fark etmese de kadınlarda çalışmamızda en sık görülen ikinci olay türü olan etkili eylem olaylarında; yaşamsal tehlike oluşturma ihtimali daha yüksek olan ateşli silah ve kesici-delici aletlerden ziyade kadınların daha çok künt travmalara maruz kaldıklarını düşünmekteyiz.

Gerekli iyileşme sürelerini tamamlanarak düzenlenebilen adli raporlar içerisinde, olguların yaralanmalarının %1,6'sında duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması, %1,6'sında ise yitirilmesine neden olduğu görülmüştür. Her iki cinsiyetteki adli olguları inceleyen Güven ve ark. nın çalışmasında duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması oranı %2,9, yitirilmesi oranı %3,2 [9], Tıraşçı ve ark.nın çalışmasında duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması oranı %3,5, yitirilmesi oranı %3,96 olarak bulunmuştur [12]. Çalışmamızdaki kayıp olgularının çoğunluğunun trafik kazaları sonucunda oluşması, %30'unun ise doğrudan motosiklet kazalarına bağlı olması dikkat çekicidir. Bunun nedeni olarak trafik kazalarının yüksek enerjili travmalar olması, buna karşılık ülkemizde motosiklet

sürücülerinin yeterli ve gereken kalitede kişisel koruyucu ekipman kullanmamalarına bağlı büyük kemik kırıkları, sinir yaralanmalarının daha sık görülmesi olduğu kanaatindeyiz.

Yüzde sabit iz açısından değerlendirilen olguların %2,3'ünde, yaralanmanın yüzde sabit iz neden olduğu belirtilmiş olup, kesici-delici alet yaralanmaları ve motosiklet kazalarına bağlı oluşan yara izlerinin oransal olarak daha sık yüzde sabit iz neden olduğu görülmüştür. Her iki cinsiyetteki adli olguları inceleyen Güven ve ark. nın çalışmasında bu oran %2,6 [9], Tıraşçı ve ark. nın çalışmasındaysa %3,4 olarak bulunmuştur [12]. Akbaba ve ark. nın her iki cinsiyetteki adli olguları inceleyen çalışmasında olguların %13,7'sinde yaralanmanın yüzde sabit iz neden olduğu, en sık karşılaşılan olay türünün de kesici-delici alet ile yaralanma, trafik kazaları olduğu belirtilmiştir [8]. Çalışmamızda kesici-delici alet ile yaralanmaların sayıca az olmasının bu sonuca yol açtığını düşünmekteyiz.

Cinsel şiddet vakalarını incelediğimizde de mağdurların tanımadığı kişilerden daha fazla (%13,8), sosyal çevrelerinde bulunan kişiler tarafından şiddete uğradıkları görülmektedir. Bu verimiz literatürle uyumlu bulunmuştur [29–34]. Çalışmamızda saldırganın %25 ile aynı okuldaki 18 olguya cinsel istismar uygulayan okul ortamıyla ilişkili bir kişi olduğu görülmüştür. Erbaş ve ark.nın Muğla'da Haziran 2012-Aralık 2016 arası dönemde 15-24 yaş grubunda cinsel şiddete maruz kalma öyküsü bulunan olgularla yapılan çalışmada içerisinde saldırganın okul ortamıyla ilişkili kişiler oranı %4,6 bulunmuştur [35]. Demirci ve ark. Haziran 2005-Aralık 2017 arası dönemde cinsel istismar nedeniyle yönlendirilen 18 yaş altındaki olguları incelemiş ve öğretmeni tarafından saldırıya uğradığı iddia edilen olguların %2,9 olduğunu belirtmişlerdir [34]. Bizim çalışmamızdaki bu yüksek oran, okul ortamıyla ilişkili bir kişinin birden fazla öğrencisine cinsel istismarda bulunması ve bütün bu olguların tarafımıza yönlendirilmesi nedeniyle olduğu görülmüştür. 5 olgumuz (%6,9) ensest kapsamına girmektedir. Literatürde Muğla'da yapılan bir çalışmada ensest oranı %17,4, Denizli'de yapılan bir çalışmada %8, Konya'da yapılan bir çalışmada %4 olarak bulunmuştur [31,32,34]. Cinsel şiddet içerisinde dahil olan ensest ilişki, her iki cinsiyette de görülebilmekteyse de genellikle kız çocuklar bu duruma maruz kalmaktadır [34]. Çocuk bireylerin en yakın çevresinden, kolaylıkla tekrarlanabilir, saklı tutulmaya çalışılan böyle bir travmaya maruz kalması toplumsal bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.

Çalışmamızda adli tıp polikliniğimize başvuran kadın adli olgu sayısının az olması nedeniyle elde edilen veriler bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar ile desteklenmelidir. Bölgemizdeki kadın adli olgular değerlendirilerek travmaya maruz kalan kadınlar konusunda farkındalık oluşturulmuştur.

4. Sonuç

Bu beş yıllık süre içerisinde polikliniğimize başvurularının yaklaşık üçte birini kadınlar

oluşturmaktadır. Ülkemiz nüfusunun yaklaşık yarısını oluşturan kadın bireylerin, azımsanamayacak oranda, travmalar nedeniyle mağdur olmaları, bireysel ve toplumsal kayıplar, maddi ve manevi zararlar oluşturmaktadır. Koruyucu hekimliğin gereği olarak bu kaybın önüne geçmek ve bunun için bireysel dikkat göstermek, toplumsal önlemlere de yol göstermek gerekmektedir. Kadınların, iş ve sosyal hayata katılımlarının artışının sonucu olarak dış etmenlerle etkileşimlerinin artması olumsuz olaylarla karşılaşmalarını sağlıyor gibi görünmesine rağmen halen esas sorun “ev içinde” kalmaktadır. Toplumsal hayattaki eşitsizliği sonlandırmak, şiddetin önüne geçmek için gerekli eğitimlerin temel eğitim olarak çocuklarımıza verilmesi ve bu tarz şiddet olaylarıyla karşılaşıldığında gerekli bildirimlerin yapılmalıdır.

5. Teşekkürler ve Bilgilendirme

Bu çalışmanın bir bölümü 12-15 Kasım 2020 tarihlerinde çevrimiçi düzenlenen 1. Uluslararası 17. Ulusal Adli Bilimler Kongresi’nde sözel bildiri olarak sunulmuştur. Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder. Bu makale ile ilgili herhangi bir mali destek kullanımı bulunmamaktadır.

Referanslar

- 1.Yavuz, M.S, Özgüner, İ.F, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi’ne 1999-2001 yılları arasında müracaat eden adli olguların değerlendirilmesi, *Adli Tıp Dergisi*, 2003, 17(1), 47–53.
- 2.Tuğcu, H, Acil olgularda hekim sorumluluğu, *Klinik Gelişim Dergisi*, 2009, 22(*Adli Tıp Özel Sayısı*), 85–88.
- 3.Türkçüer, İ, Gözlükaya, A, Serinken, M, Özen, M, Aydın, B, Application times of forensic cases to emergency department, *Akademik Acil Tıp Dergisi*, 2010, 2, 89–92.
- 4.Kapçı, M, Türkdoğan, K.A, Akpınar, O, Duman, A, Bacakoğlu, G, Acil serviste değerlendirilen adli olguların demografik incelenmesi, *Adli Tıp Dergisi*, 2015, 29(2), 67–74.
- 5.Korkmaz, T, Kahramansoy, N, Erkol, Z, Sarıçil, F, Kılıç, A, Acil servise başvuran adli olguların ve düzenlenen adli raporların değerlendirilmesi, *Haseki Tıp Bülteni*, 2012, 50(1), 14–20.
- 6.Seviner, M, Kozacı, N, Ay, M, Açıkalin, A, Çökük, A, Gülen, M, ve ark. Acil tıp kliniğine başvuran adli vakaların geriye dönük analizi, *Cukurova Medical Journal*, 2013, 38(2), 250–60.
7. Ketenci, H.Ç, Kir, M.Z, Başbulut, A.Z, Beyhun, N.E, Evaluation of cases referred to Division of Council of Forensic Medicine in Erzurum, *Adli Tıp Dergisi*, 2013, 27(2), 87–93.
- 8.Akbaba, M, Baransel, Isır, A, Karaarslan, B, Dülger, H, Gaziantep Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı’nda düzenlenen adli raporların değerlendirilmesi (2005-2011), *Adli Tıp Bülteni*, 2012, 17(2), 10–18.
- 9.Güven, F, Bütün, C, Beyaztaş, F, Eren, S, Korkmaz, İ, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran adli olguların değerlendirilmesi, *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2009, 10(3), 23–28.
10. Çakır, G, Şenol, E, Assessing the forensic reports documented by Forensic Medicine Polyclinic of Karşıyaka State Hospital in 2015, *İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 2017, 27(382), 114–120.
11. Karanfil, R, Zeren, C, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına 2009-2010 yıllarında başvuran olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Adli Tıp Dergisi*, 2011, 25(3), 183–190.
12. Tıraşçı, Y, Durmaz, U, Altınal, A, Bulut, K, Özdemir, Y, Cengiz, D, ve ark. Dicle Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalınca 2012-2015 yılları arasında düzenlenen adli raporların retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Dicle Tıp Dergisi*, 2016, 43(3), 424–430.
13. Öztürk, M, The relationship between previous victimization and fear of crime among women and men, Mersin example, *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences*, 2018, 15(2), 66–79.
14. Türkiye İstatistik Kurumu, Yaş gruplarına göre fiziksel veya cinsel şiddet yaygınlığı. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/DownloadIstatistikselTablo?p=MHPiTMntiVE59c5cM7fMffG9xnk6KYU22zBAUkVoA7qp1YeKa26lkV3H3Zc/pMx>, (accessed 03.06.2020).
15. Tuğcu, H, Özdemir, Ç, Dalgıç, M, Ulukan, M.Ö, Celasun, B, GATA Adli Tıp Anabilim Dalı’nda 1995-2002 yılları arasında düzenlenen adli raporların yeni Türk Ceza Kanunu açısından değerlendirilmesi, *Gülhane Tıp Dergisi*, 2005, 47, 102–105.
16. Demirel, M, Yavuz, M.S, Baydar, C.L, Küpeli, A, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı’na müracaat eden adli olgular, proceedings of 12. Ulusal Adli Tıp Günleri, Antalya, Türkiye, 28 Eylül-02 Ekim 2005.
17. Ecevit, Y, Aile, Kadın ve devlet ilişkilerinin değerlendirilmesinde klasik ve yeni yaklaşımlar, *Kadın Araştırmaları Dergisi*, 1993, (1), 9–34.
18. World Health Organization, London School of Hygiene & Tropical Medicine, South African Medical Research Council, Global and regional estimates for violence against women, Prevalence and health burden of intimate partner violence and non-partner sexual violence, WHO Press: Geneva, Switzerland, 2013, 20.
19. Kurt, E, Yorguner, Küpeli, N, Sönmez, E, Bulut, N.S, Akvardar, Y, Psikiyatri polikliniğine başvuran kadınlarda aile içi şiddet yaşantısı, *Archives of Neuropsychiatry*, 2018, 55, 22–28.
20. Özer, Ü, Selimoğlu, E, Badur, E, Uygun, E, Karşıdağ, Ç, Fibromiyalji olgularında aile içi fiziksel şiddetin ağrı şiddeti, depresyon ve anksiyete düzeyleri ile ilişkisi, *Nobel Medicus*, 2015, 11(1), 27–32.
21. Aydın, S.D, Yavuz, M.S, Aşirdizer, M. Bir grup tıp fakültesi öğrencisinin aile içi şiddet yaşantıları, proceedings of VI. Ulusal Aile Hekimliği Kongresi Uluslararası Katılımlı, Bursa, Türkiye, 04-07 Mayıs 2004, 120.
22. Serinken, M, Şengül, C, Karcıoğlu, Ö, Acar, K, Türkçüer, İ, Violence against women, analysis of emergency department presentations, *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 2007, 7(4), 163–166.
23. Öcal, O, Özdemir, S, Demir, H, Eroğlu, S.E, Onur, Ö.E, Öztürk, T.C, Acil servise başvuran kadına şiddet olgularının değerlendirilmesi, *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 2013, 13(3), 133–137.
24. Yavuz, M.S, Aşirdizer, M, Analyze of female cases which exposed to domestic violence and applied to Forensic Medicine Polyclinic of Medical Faculty of Celal Bayar University, *Adli Tıp Dergisi*, 2009, 23(1), 15–23.
25. Türkiye İstatistik Kurumu, İntihar istatistikleri. <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=nufus-ve-demografi-109&dil=1>, (accessed 03.06.2020).
26. Önsüz, M.F, Demir, F, Kaya, A, Şahin, A, Çatalbaş, Y, Bektaş, H, Evaluation of suicide attempts in Sakarya, *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*, 2012, 10(3), 141–150.
27. Deveci, A, Taşkın, E.O, Erbay, Dündar, P, Demet, M.M, Kaya, E, Özmen, E, ve ark. Manisa İli kent merkezinde intihar düşüncesi ve girişimi yaygınlığı, *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2005, 16(3), 170–178.
28. Goldstein, R.B, Black, D.W, Nasrallah, A, Winokur, G, The prediction of suicide, sensitivity, specificity, and predictive value of a multivariate model applied to suicide among 1906 patients with affective disorders, *Archives of General Psychiatry*, 1991, 48(5), 418–422.
29. Gölge, Z.B, Yavuz, M.F, Korkut, S, Kahveci, S, Psychological and social problems of adult female victims after sexual assault, *Adli Tıp Bülteni*, 2013, 18(3), 82–91.
30. Karbeyaz, K, Gündüz, T, Balcı, Y, Akkaya, H, The sexual abuse cases assessment after the new Turkish Criminal Code, in Eskişehir, *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences*, 2009, 6(1), 1–8.
31. Balcı, Y, Erbaş, M, Işık, Ş, Karbeyaz, K, Evaluation of the sexual assault crimes in Muğla Forensic Medicine, *Adli Tıp Bülteni*, 2014, 19(2), 87–95.
32. Yazar, M.E, 2010-2016 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başvuran cinsel istismar ve cinsel saldırı olgularının adli tıp yönünden değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Denizli, 2018.
33. Şenol, E, Meral, O, Sertöz, Ö.Ö, Altıntoprak, A.E, Coşkunol, H, Güler, H. Cinsel saldırı olguları için düzenlenen adli psikiyatrik raporların incelenmesi, *Adli Tıp Bülteni*, 2016, 21(3), 159–166.
34. Demirci, Ş, Doğan, K.H, Erkol, Z, Deniz, İ, Konya’da cinsel istismar yönünden muayenesi yapılan çocuk olguların değerlendirilmesi,

Turkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences, 2008, 5(2), 43-49.

35. Erbaş, M, Kadı, G, Balcı, Y, Ünıvar, Göçeođlu, Ü, Evaluation of sexual assault cases among youths appealed to Muğla Directorate of Forensic Medicine Council, *Adli Tıp Bülteni*, 2019, 24(1), 9-16.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 459-468

Karpal Tünel Sendromunun Cerrahi Tedavisinde Sınırlı İnsizyon Uygulamalarımız

Our Limited Incision Applications in the Surgical Treatment of Carpal Tunnel Syndrome

Anvar Ahmedov^{1*}

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul, Turkey.

e-mail: anvar.ahmedov@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-5100-4672

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Anvar Ahmedov

Gönderim Tarihi / Received: 22.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 866345

Öz

Giriş ve Amaç: Klasik açık teknik ile yapılan karpal tünel ameliyatlarında, uygulanan insizyona bağlı olarak, ameliyat sonrası pılar bölgede ağrı ve hassasiyet, el bileğinde sertlik, palmar kütanöz dal kesilmesine bağlı nöroma şikayetleri görülmektedir. Ameliyat insizyonunun sınırlı tutularak, pılar bölgesinin belirli derecede korunduğu olgularda, bahsedilen şikayetlerin azaltılacağı düşünüldüğümüz için bu çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntemler: 2010 Ocak -2011 Aralık tarihleri arasında kliniğimizde seçilmiş karpal tünel sendromu tanısı alan 40 hastaya, sınırlı insizyonla karpal tünel cerrahi tedavisi uygulandı. Hastalarda preoperatif EMG ile sinirlerin hasar derecesine bakıldı. Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand-Türkçe semptom skorlaması (Quick DASH-T) ve Boston Karpal Tünel Sorgulama Anketi (BKTSA) kullanılarak hastalığın şiddeti ve üst ekstremitenin fonksiyonel durumu değerlendirildi. Tüm hastalarda Tinel ve Phalen testleri yapıldı.

Bulgular: Postoperatif dönemdeki takiplerde hastalar değerlendirildi. Pılar bölgesinde ağrı ve hasiyet hiçbir hastada görülmedi. Hiçbir hastada skar sertliği şikayeti ve nöroma gelişimine rastlanmadı. Tinel ve Phalen testlerinin postoperatif negatiflik oranı literatür verilerine yakın olarak hesaplandı. Quick DASH-T ve BKTSA sonuçları preoperatif sonuçlarla karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatür ve benzer yayınlarda değerlendirilmesi önerilen yüzeysel ark yaralanmasının tespiti amacıyla 5 kişilik randomize grup oluşturuldu. Yapılan ultrason incelemesinde hiçbir hastada yüzeysel palmar ark hasarına rastlanmadı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda, uygun olgularda sınırlı insizyon uygulanarak yapılan karpal tünel cerrahisinin olumlu sonuçlar verdiği, özellikle mesleği gereği pılar bölgesine bası uygulanan olgularda tercih edilebilecek bir yöntem olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Karpal tünel sendromu, Median sinir, Palmar kütanöz dal, Pılar bölge, Sınırlı insizyon.

Abstract

Objective: The type of incision made is very important in carpal tunnel surgery. The classic open technique in carpal tunnel syndrome surgery leads to specific complaints of pain and tenderness in the pilar region, stiffness of the wrist, and neuroma complaints when the palmar cutaneous branch has been cut during surgery. With the aim of reducing these postoperative complaints, this study was planned to evaluate cases where a limited operation incision had been made and the pilar region was protected to a certain extent.

Materials and Methods: Between January 2010 and December 2011, 40 selected patients with carpal tunnel syndrome were treated with limited incision carpal tunnel surgery in our clinic. The degree of nerve damage was evaluated with preoperative EMG. The severity of the disease and the functional state of the upper limb was assessed with the Disease of the Arm, Shoulder, and Hand Scale -Turkish version, and the Boston Carpal Tunnel Inquiry Questionnaire. Tinel and Phalen tests were performed in all patients.

Results: In the postoperative follow-up examinations, no pain or sensitivity in the pilar region was determined in any patient. No patient complained of scar stiffness and neuroma development. The postoperative negative rate of Tinel and Phalen tests was close to findings in literature. A statistically significant improvement was determined in the

Quick DASH-T and BKTSA results from preoperative to postoperative. A group of 5 patients were selected at random for the detection of superficial artery arch injury, the evaluation of which has been recommended in the literature and similar publications. In the ultrasound examination, no superficial palmar artery arch damage was observed in any patient.

Conclusion: From the results of this study, it was concluded that carpal tunnel surgery applied with a limited incision in appropriate cases, provides positive results. This method could be preferred especially in cases where there is greater pressure on the pilar region required by their profession.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, Limited incision, Median nerve, Palmar cutaneous branch, Pilar region.

1. Giriş

Karpal tünel sendromu en sık görülen periferik tuzak nöropatisidir. Karpal tünel sendromu, median sinirin karpal tünel içerisinde sıkışmasıyla gelişen, periferik tuzak nöropati sonrası, ellerde uyuşma, hissizlik, karıncalanma ve ağrı gibi şikayetlerle başlar. Hastalığın son evrelerinde ise geri dönüşü olmayan periferik sinir hasarına bağlı olarak başparmak oppozisyonunun kaybı, buna bağlı olarak başparmak kavrama gücünün azalması ve ciddi motor fonksiyon kaybı gelişir [1].

Günümüzde karpal tünel sendromu farklı cerrahi tekniklerle tedavi edilmektedir:

Karpal Tünel Sendromunun tedavisinde uygulanan klasik açık ameliyat tekniği: Distalde Kaplan'ın kardinal çizgisinin tenar krizi kestiği yerin 4-6 mm ulnar bölgesinden başlayarak, tenar krize paralel olacak şekilde proksimalde distal bilek krizine kadar uzanan curvilinear insizyon sonrası, distal bilek krizinden 45 derecelik açı yaparak proksimale ve ulnara doğru, yaklaşık 1,5 cm uzunluğunda ikinci insizyon yapılır. Fleksör karpal retinakulumun açılması, antebrakial ve palmar fasyaların kesilmesi ile median sinir serbestleştirilir. Bu yöntem median sinirin (eksternal ve internal) nörolizine, karpal tünel içinin olası ek lezyonlar (ganglion, kist vb.) açısından kontrol edilmesine, sinovial hipertrofi varsa sinovektomi yapılmasına imkan veren bir tekniktir. Postoperatif dönemde, cerrahi insizyonun uzun olması, pilar bölgede ağrı ve hassasiyetin oluşması, uzun skar sebebiyle sertlik oluşması, palmar kütanöz dal kesilirse nöroma oluşması gibi sorunlar tekniğin belli başlı komplikasyonlarını oluşturur [1,2].

Sınırlı insizyon ile ameliyat tekniği: Distal el bileği krizinin 1- 1,5 cm distalinden başlayan insizyon, tenar kriz 2 mm unlarından, krize paralel olarak devam eder ve Kaplan'ın kardinal çizgisine kadar uzanır. Karpal tünel, fleksör karpal retinakulum distali kesilerek açılır ve median sinir ortaya konur. Bölgenin proksimalinde fleksör retinakulum proksimali ve antebrakial fasya, retinakulum üzerinden yapılan disseksiyonla ortaya konur ve alttaki yapıların görülerek korunmasıyla kesilerek açılır. Median sinir nörolizi, karpal kanal içinin eksplorasyonu, sinovektomi yapılır ve serçe parmakla fleksör retinakulum, antebrakial fasya ligamanlarının iyice gevşetilir gevşetilmediği kontrol edilir [2].

Sınırlı insizyon cerrahi tekniği ile, pilar bölgesinin korunabileceği, özellikle pilar bölgede rastlanılan ağrı ve hassasiyet gibi bazı komplikasyonların azaltılabileceği düşünülmektedir [2].

Karpal tünel sendromu cerrahi tedavisinin altın standart yöntemi, açık klasik cerrahi tedavi yöntemidir. Her yöntemin olduğu gibi, bu yöntemin de belli oranda

komplikasyonları mevcuttur. Karpal tünel sendromunun klasik açık teknik ile cerrahi tedavisinin komplikasyonları arasında yer alan pilar bölgesinde ağrı ve/veya hassasiyet oluşması ve uzun skar sebebiyle sertlik gelişmesinin önüne geçilmesi için insizyonun daha kısa tutularak pilar bölgesinin korunması etkili olabilmektedir. Bu çalışmada el bileğinin pilar bölgesi korunarak 2,5 cm'lik sınırlı insizyonla yapılan karpal tünel sendromu cerrahisinin komplikasyon, cerrahi alan açıklığı ve disseksiyon imkanı açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Bazı araştırmacılar açık cerrahide insizyon tipi ile komplikasyonlar arasında ilişki olduğunu açıklamışlardır. Standart insizyonla yapılan cerrahi sağaltımlarda fleksör tendonlarda gerginlik, aşırı skar dokusu oluşumu, duyarlılıkta artış gibi komplikasyonların oluşabileceği vurgulanmıştır. Das ve Brown 170 vakalık serilerinde operasyon sonrası erkenden mobilizasyona izin verdikleri halde sinir ve tendonların prolapsusu veya sinirin skar dokusunda sıkışması gibi komplikasyonlarla karşılaşmadıklarını açıklamışlardır [3]. Broomley KTS dekompresyonu için mini insizyon tekniğini uygulamış ve bu yöntem ile daha küçük skar dokusu oluştuğunu, lokal anestezi ile yapılabildiğini, operasyon zamanının çok kısa olduğunu ve postoperatif rahatsızlıkların daha az görüldüğünü bildirmiştir. Lee ve Strickland sınırlandırılmış palmar insizyon tekniği ile yapmış oldukları operasyonlar sonrasında hastalarının şikayetlerinin % 92 oranında tamamen geçtiğini ya da minimal olduğunu saptamışlardır. Karakurum ve arkadaşları minipalmar insizyonla yaptıkları KTS operasyonu sonucunda Lee'nin çalışmasına benzer şekilde % 91 oranında etkili sonuçlar elde ettiklerini belirtmişlerdir. Ziyal ve arkadaşları yaptıkları araştırmada standart insizyonla sağaltılan olguların üçünde bilek hareketlerinde rahatsızlık hissi bulmuşlardır. Otörler, serilerinde ise dönüş süresini standart insizyonda 4 hafta ve küçük insizyonda ise 3 hafta olarak saptamışlardır. Shapiro ise mikrocerrahi ile karpal tünel gevşetme adını verdiği operasyon sırasında bazen cerrahi mikroskop bazen de lup kullanarak mini insizyonla yaptığı serisinde %96 oranında iyileşme olduğunu açıklamıştır [4].

2. Materials ve Methods

Çalışma, XXXXX Üniversitesi XXXXX Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2011 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma için XXXXX Üniversitesi XXXXX Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı izin alındı. Çalışma Helsinki

Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı. Bu dönemde, El Cerrahisi polikliniğine başvuran, karpal tünel sendromu tanısı konmuş, cerrahi tedavi endikasyonu olan ve hastalığı çok ileri evrede olmayan (Bland sınıflamasına göre; evre 2, 3 ve 4) ve daha önceden aynı sebepten dolayı ameliyat olmayan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Örneklem seçimi basit rastgele sayılar tablosu kullanılarak yapıldı. Çalışma grubundaki hastalar rastgele seçilmiş olup, yaş aralığı 38 ile 68 yaş olup hastaların yaş ortalaması 51 ± 7 idi. Bu çalışmaya sadece çalışmayı yürüten hekime başvuran hastalar dahil edildi. Tüm hastalarda anamnez, duyu ve motor değerlendirilmesi, Tinel ve Phalen testleri, preoperatif ve postoperatif EMG değerlendirilmesi yapıldı. Cerrahi hazırlığı eksiksiz tamamlanan hastalara anestezi muayenesi sonrası ameliyat planlaması yapıldı. Ameliyat tarihinden bir gün önce hastaların İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği'ne yatışı yapıldı. Aynı gün hastalar yatağında ziyaret edilerek operasyon planlanan eli işaretlendi, her hastaya çalışma ve yöntem hakkında detaylı bilgi verilerek aydınlatılmış onam formunun içeriği anlatıldı, onamları alındı. Quick-DASH-T ve BKTSA formları verilerek, operasyon planlanan elinin duyu ve motor fonksiyon değerlendirilmesi puan bazında yapıldı.

Çalışma grubundaki hastaların hepsi rejyonel anestezi altında ameliyat edildi, anksiyetesi yüksek hastalara, sakinleştirmek amacıyla Dormicum 1-2 mg intravenöz (iv) premedikasyon ve gerekli durumlarda peroperatif sedatif ilaç takviyesi anestezi ekibince yapıldı. Hastaların opere edileceği ekstremitesine kol turnikesi bağlanmasını takiben, povidoneks (%10 povidon-iyot) ile silinip steril örtüldü, çizim yapıldıktan sonra profilaktik antibiyotik (Sefazol 1 gr)iv olarak verildi. Ameliyat başlamadan önce, Esmarch bandajı yüzeyel venleri boşaltmak için sarıldı ve kol turnikesi şişirilmesini takiben turnike saati başlatıldı. Ameliyat süreleri ortalama 30-40 dakika kadar devam etti. Kanama kontrolü sadece cilt altı dokularına uygulandı, ardından halen sızdırmakta olan yaralar için penrose dren ameliyat ertesi sabahına kadar konarak cerrahi yara kapatıldı. Postoperatif pansuman sonrası, kliniğimizde rutin halde olan el bileğini nötral pozisyonda tutan, yarım alçı ateli uygulandı. Medikal tedavide; el elevasyonu, sefazol 1g 4x1, oksamen-L flk. 1x1, perfalgan 500 mg flk. 4x1, ranitab amp. 2x1 kullanıldı. Her hasta ameliyat olduğu günü hastanede geçirdi.

Hastalara ameliyat sonrası aksiller bloğun 4 ile 8 saat süreceği belirtilerek, diğer eliyle operasyon yapılan kolunun (istemli hareket yapamayacağından dolayı) desteklemesi vurgulandı.

Postoperatif 1. gün sabahı, opere el pansumanı açılarak elin duyu ve fonksiyonu değerlendirildi; hematoma, yara ayrışması ve enfeksiyon açısından kontrolü yapıldı. Eğer uygulanmışsa; penrose dreni çıkartıldı, daha sonra pansuman yapılarak ateli tekrar yerleştirildi. Tüm hastalara, 3 gün arayla kliniğimiz el cerrahisi polikliniğinden takipleri yapıldı. Postoperatif 12. gün sütürleri alınan hastalar, 21. gün için kontrole çağırıldı ve

el bileği ateli çıkarılarak, el cerrahisi fizik tedavi ünitesine el rehabilitasyonu için sevk edildi.

Postoperatif takiplerde hastaların ameliyatla ilgili herhangi bir şikayeti olmadı. Elleriindeki karıncalanma ve uyuşma postoperatif 1. haftada geriledi. Nokturnal parasteziden dolayı gece kalkma ve el sallama şikayetleri ortadan kalktı. Erken postoperatif dönemde, hiçbir hastada hematoma ve enfeksiyon görülmedi.

Cerrahi yakın takip sonlandırıldıktan sonra hasta grubu postoperatif 6. ile 9. ayda kontrole çağırıldı ve ameliyattan sonraki iyileşme süreçlerinin nasıl geçtiği ve şikayetleri sorgulandı. BKTSA ve Quick DASH-T anketleri verilerek şikayetlerinin derecelerine göre doldurulmaları istendi, el muayeneleri yapıldı, provokasyon testleri (Tinel, Phalen) tekrar edildi. Hastalardan kontrol EMG tetkikleri istendi. Takip süresi en az 6 ay olan hastalar çalışmaya dahil edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0,001$ düzeyinde değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma ve median, min, max ile belirtilmiş ve istatistiksel analiz için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Veriler SPSS V21.0 programı ile değerlendirildi.

2.1. Cerrahi Teknik

Hasta ameliyat masasına prone pozisyonunda yatacak şekilde alındı. Opere olacak tarafta el operasyon masası kullanıldı. Aksiller blok yapıldıktan sonra, cerrahi alan silindi ve steril örtüldü. Esmarch bandaj sarıldıktan sonra, pnömotik turnike 250-270 mmHg basıncında şişirildi. Distal bilek krizinden 1-1,5 cm distalde başlayan ve Kaplan kardinal çizgisine kadar tenar krizin 2 mm ulnarında kalacak şekilde krize paralel 2,5 cm insizyon yapıldı (Şekil 1).

Cilt ve cilt-altı dokusu geçildikten sonra, palmar fasya ve fleksör retinakulum insize edildi, daha sonra 15 nolu bisturiyle dikkatlice derinleşmeye devam edilerek, karpal kanala ulaşılınca koyu gri renkte sinovyum görüldü. Hemostatla alttaki yapılar fleksör retinakulumdan ayrıldıktan sonra bisturiyle retinakulum distali gevşetildi. Metsenbaum makasıyla ciltaltı planda proksimale doğru vertikal düzlemde yapılan disseksiyon hareketleriyle fleksör retinakulum ve distal antebrakyal fasya yumuşak dokudan ayrılarak ciltaltı tünel oluşturuldu.

Catspaw ekartörüyle cilt ve cilt altı eleve edilerek, hemostatla fleksör retinakulum altındaki yapılar ayrıldı, metsenbaum makasıyla dikkatlice retinakulum ve fasya, el masasının kendi tarafındaki uzak ucuna geçilerek ve hastanın kolu dirsekten hafif fleksiyona getirilerek (median sinir görülür), transvers karpal ligaman ve antebrakyal fasya kesildi. Islatılmış sol el serçe parmağıyla, karpal tünel eksplorasyonu yapıldı ve önkol distalinin gevşetildiği iyice anlaşıldı.

Median sinir, etrafındaki sinovyumdan serbestleştirilerek askıya alındı ve median sinire eksternal nöroliz yapıldı. Sinire hafifçe distal traksiyon uygulanarak proksimal nöroliz ve proksimale traksiyon yapılarak distal nöroliz yapıldı.

Median sinirin rekküran dalı ortaya konarak nöroliz yapıldı. Sinovyal hipertrofi için sinovyektomi yapıldı. Turnike açılıp hemostaz sağlandı (sadece cilt altı planında). Yeterli hemostazın sağlanmadığı olgularda 1



Şekil 1. Cerrahi teknik

adet penrose dren yerleştirildi ve cilt altı ile cilt dokuları uygun şekilde kapatıldı. Pansumamı takiben el atele alındı.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Hastalar 6. ile 9. postoperatif aylarda telefonla aranarak kontrole çağrıldı, Araştırmaya 40 kişilik örneklem ile

başlanmış olup süreçte 4 kişiye ulaşılamadı ve 1 kişinin hayatını kaybettiği öğrenildi. Araştırmamıza 35 kişi ile devam edildi. Takiplerimize düzenli olarak devam eden hasta sayısı 35 idi. Hastalar en az 13 ay, en fazla 36 ay ve ortalama 24 ay takip edildi (Tablo 1). Bu süreçte hastalık nüksü görülmedi.

Tablo 1. Hastaların Yaş Ortalaması ve Takip Süre Ortalaması

Değişken	n	ort
Yaş	35	51±7 yaş
Takip süresi	13-36 ay	24 ay

Hastalarımızın rutin takiplerinde; muayeneleri yapıldı, Tinel, Phalen testleri değerlendirildi. Cerrahi insizyon yerinin ağırlı olup olmadığı sorgulandı ve muayene edilerek kontrol edildi. Hiçbir hastada aşırı duyarlılık, hipertrofik skar yada ağrı şikayeti olmadığı ortaya çıktı. Memnuniyet sorgulaması yapıldı, 1 hasta hariç (hastanın elindeki şikayetler azalmış, fakat tamamıyla iyileşmediğini ifade etmesi üzerine memnun olmadığı kabul edildi) tüm hastalarda memnuniyet sağlanmış olduğu öğrenildi. Literatürde endoskopik ve sınırlı insizyon tekniklerinin, yüzeysel palmar ark yaralanmasına sebep olduğu bilgisinden yola çıkarak, 35 hastadan random olarak seçilen 5 hastaya postoperatif takip süreçlerinde, palmar ark USG tetkiki yapılarak arkin derinliği ve patensi görüldü. Hastaların postoperatif dönemde rutin olarak EMG değerlendirilmesi yapıldı.

Tablo 2. Quick DASH-T ölçeğinin 1. ve 2. modüllerinin preop ve postop dönemdeki ilişkinin belirlenmesi

	Median	Minimum	Maximum	p
PREOP 1	<u>70,45</u>	<u>29,54</u>	<u>100,00</u>	
POSTOP1	<u>.00</u>	<u>.00</u>	<u>75,00</u>	<0,001
PREOP 2	<u>75,00</u>	<u>43,75</u>	<u>100,00</u>	
POSTOP2	<u>.00</u>	<u>.00</u>	<u>100,00</u>	<0,001

Tablo 2'e göre, Quick DASH-T ölçeğinin preop ve postop değerleri arasında istatistiksel bir ilişki olup olmadığının test edildiği Wilcoxon testi sonucunda, Quick DASH-T ölçeğinin pre op ve post op değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlendi (p<0,001).

Tablo 3. BKTSA'nın duyu modülünün preop ve postop istatistiksel ilişkisinin belirlenmesi

	<u>Semptom şiddet skalası</u>			
	Median	Minimu m	Maxim um	P
Preop	<u>3,72</u>	<u>1,90</u>	<u>5,00</u>	
Postop	<u>1,00</u>	<u>1,00</u>	<u>4,00</u>	<u><0,001</u>

Tablo 3'e göre yapılan istatistiksel analiz sonrası, BKTSA'nın preoperatif ve postoperatif duyu modülü değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Tablo 4. BKTSA'nın motor modülünün preoperative ve postoperatif istatistiksel farkı

	<u>Fonksiyonel durum skalası</u>			
	Media n	Minimum	Maximu m	P
Preop	<u>3,62</u>	<u>1,25</u>	<u>5,00</u>	
Postop	<u>1,00</u>	<u>1,00</u>	<u>4,00</u>	<u><0,001</u>

Tablo 4'e göre, Yapılan istatistiksel analiz sonucunda BKTSA'nın preoperatif ve postoperatif motor modülü değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0,001).

Tablo 5. Tinel ve Phalen preop ve postop yüzdeleri

TİNEL	VAR	YOK
PREOPRATİF	31(%88,57)	4(%11,43)
POSTOPERATİF	5(%14,28)	30(%85,71)
PHALEN	VAR	YOK
PREOPERATİF	32(%91,43)	3(%8,57)
POSTOPERATİF	1(%2,86)	34(%97,14)

Tablo 5'e göre, Tinel ve Phalen bulguları pre op-post op sayı frekansları verildi, Tinel bulgusu post op %85,71 hastada negatif bulunurken, Phalen bulgusu ise post op %97,14 hastada negatif saptandı. Tinel ve Phalen bulgularının post op dönemde yüksek oranda gerilemesi hastalığın ve bulgularının net olarak gerilediği anlamı taşımaktadır, yani hastalarda iyileşme görüldü. Bland sınıflamasının Evre 2, 3 ve 4 çalışmaya dahil edilmiş olup, evre 0-1-5-6 çalışma dışı tutuldu (Tablo 6).

Tablo 6. Bland Sınıflaması

Normal (evre 0)
Çok hafif (evre 1), KTS sadece en hassas testlerle gösterilebilir (çok hafif, median sinir motor distal latans (MDL) <4,5 ms iken median ve ulnar sinir duyuşal distal latansları arasında $\geq 0,4$ ms fark olması)
Hafif (evre 2), duyuş siniri iletim hızı yavaş parmak / bilek ölçümü, normal terminal motor gecikmesi; (hafif, MDL <4,5 ms ve median sinir duyuşal ileti hızı (DİH) <40m/s)
Orta (evre 3), motor yavaşlaması ile korunan duyuşal potansiyel, abdükör pollicis brevis (APB) için distal motor gecikmesi <6.5 ms (orta, DİH <40 m/s ve 4,5< MDL <6,5 ms)
Şiddetli (evre 4) motor gecikmesi MDL>6.5 ms olarak değeriendirildi

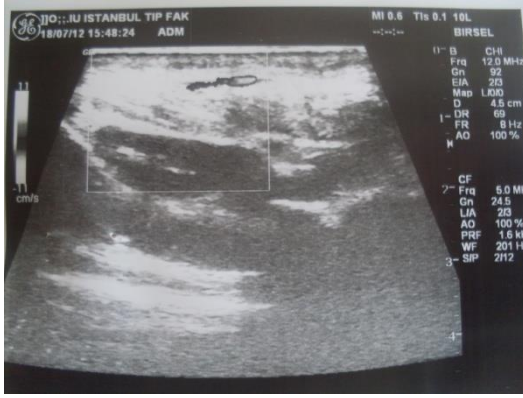
Tablo 7. Random seçilmiş hastaların preoperative ve postoperative EMG değeriendirmeleri

Hasta Adı Soyadı	Preoperatif	Postoperatif
1. 8 nolu hasta Sağ el KTS (evre 3)	İki yanlı duyuşal ve motor bilek kanalı sendromu. (2010)	Duyuşal ve motor bilek kanalı sendromu var, ama düzelme saptandı. Sağ median sinir duyuşal cevap alınabilir olmuş fakat yavaştı. Median sinir motor dalın distal cevapları kısaldı, yani ileti hızlandı (2012)
2. 13 nolu hasta Sağ el KTS (evre 4)	Sağda duyuşal ve motor, solda duyuşal bilek kanalı sendromu(2010)	Sağda motor tutulum düzeldi, duyuşal tutulum hafifledi, solda duyuşal etkilenme minimal düzeldi (2012)
3. 38 nolu hasta Sağ el KTS (evre 4)	İki yanlı duyuşal ve motor bilek kanalı sendromu. (2011)	Sağ taraf anlamlı değerişiklik yoktu , biraz daha kötüye gittiği belirlendi. Sol taraf duyuşal düzelme vardı. (2012)

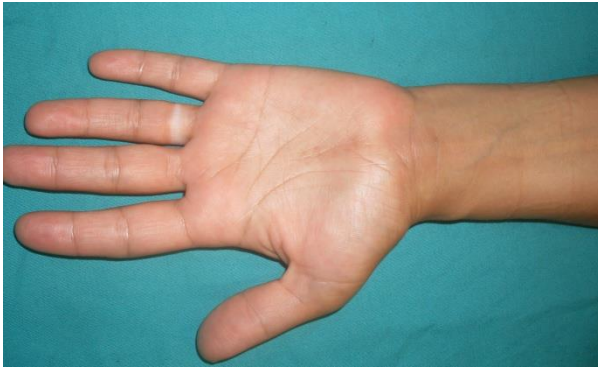
Tablo 7'ye göre; elektrofizyolojik hasta değeriendirilmesi preoperatif ve postoperatif EMG çektilirerek tüm hastalarda yapıldı. Postoperatif dönemde çekilen EMG bulgularında hastalarımızda anlamlı takip bulguları elde edilemedi. Literatür taramasında İyigün ve ark. (1988) preoperatif ve postoperatif her ne kadar klinik iyileşme olsa da, EMG 'de bu bulguların çok geç geldiğini ve hatta kimi vakalarda eski EMG değerilerinde kaldığını gösterdiler, dolayısıyla bu takibin istatistiksel anlam taşımadığını vurguladılar. Bir diğeri çalışmada zaten yavaş düzelebilen EMG bulgularının ileri

yaşlardaki hastalarda yaşla gelen ek hastalıklarının (diyabet, renal yetmezlik, tiroid hastalıkları vs.) etkisiyle daha da yavaş düzelme gösterdiğini ve buna rağmen yine ameliyat edilmeleri önerildi [2].

Randomize seçilmiş hastalardan birinin postoperatif yüzeysel palmar ark USG değeriendirmesi sunuldu. Hastalarımız arasından random seçilen hastanın yüzeysel palmar arkları incelendi, arterlerin patensleri mevcut olduğu görüldü. Yüzeysel arkları derinliği ölçüldü (Şekil 2).



Şekil 2. Sağ el yüzeysel palmar ark; arter patensi (+), derinliği 3,98 mm



Şekil 3. Postoperatif görüntü 18 ay (Hasta No:5) ; pılar bölgesinde postoperatif nedbenin olmaması, hastaya avantaj sağlamaktadır

3.2. Tartışma

Karpal tünel sendromu, sinirin karpal tünelde basıya uğraması sonucu gelişir. Bu bası sonrası mekanik olarak median sinir hasar görür, ayrıca zamanla iskemi nedeniyle de median sinir geri dönüşümsüz zarar görebilir. Deneysel çalışmalar basınç miktarı ve süresi arttıkça sinirin fonksiyonel bozulmasının da artacağını göstermektedir. Median sinir tekrarlayıcı mekanik strese maruz kaldığında demiyelinizasyon gelişmektedir, zamanla kan sinir bariyerinde bozulma ve aksonal hasar meydana gelir. Bası uzun sürdüğünde hasar geri dönüşümsüz olabilir.

Literatürde cerrahi tedavi için açık, sınırlı açık ve endoskopik kapalı yöntemler tarif edildi ve bu yöntemler karşılaştırıldı [4,5,6].

1924 yılında Galloway'ın karpal tünel cerrahisini gerçekleştirdiğinden bu yana bir çok cerrah farklı cerrahi insizyonlar üzerinde çalışarak daha sorunsuz bir cerrahi yöntem arayışında bulundular. Endoskopik (kapalı) karpal tünel cerrahisinin cerrahi tedavi uygulamaları arasına girdiği 1989 yılına kadar, klasik (açık) karpal tünel cerrahisi tek tedavi seçeneği oldu. Günümüzde karpal tünel cerrahi tedavisi 3 farklı yöntem ile

uygulanmaktadır: Klasik (açık) karpal tünel teknik, halen altın standart cerrahi seçenek olarak kullanılmakta, bununla birlikte endoskopik karpal tünel ve sınırlı insizyonlar uygulanarak gerçekleştirilen karpal tünel gevşetilmesi teknikleri de uygun olgularda klasik yöntem alternatif olarak tercih edilebilmektedir. Standart insizyonlardan sonra hastaların yaşadıkları el bilek ağrıları, palmar bölge hassasiyeti gibi subjektif şikayetler farklı teknikler arayışına doğru cerrahları itti. Bu nedenle, 1989 yılında Okutsu ve Chow endoskopik tekniği tanımladılar [6]. Teknik uzun öğrenme eğrisi, yetersiz dekompresyona bağlı nüksler, yaşanabilecek sinir yaralanmaları ve maliyet yüksekliği nedeniyle çok yaygın kullanım sahası bulamadı [7,8,9].

Klasik karpal tünel gevşetilmesi ameliyatlarında, tenar ve hipotenar bölgeler arasında oluşturulan uzun bir cerrahi insizyon kullanılarak girilip, ön kol distalinde ve karpal kanal içinde bulunan median sinir ortaya konarak serbestleştirmek mümkündür. Geniş disseksiyon cerrahi bölge içindeki tüm anatomik yapıları görebek her türlü işlemi gerçekleştirmeyi mümkün kılmaktadır (karpal tünel içi lezyon eksizyonunu; ganglion kisti, tendon tümörü, sinovyektomi, median sinirin eksternal nörolizi). Postoperatif dönemde, cerrahi yaranın iyileşmesinin uzun sürmesi, pılar bölge ağrısı ve hassasiyeti, sert nedbe oluşması, işe geri dönme süresinin uzaması ve bow string oluşması tekniğin zayıf yönlerini oluşturmaktadır [8].

Standart insizyonla sınırlı insizyonları karşılaştıran çalışmalarda her iki teknikte de yeterli dekompresyon sağlandığını, fonksiyonel ve semptomatik iyileşme açısından etkili olduğu belirlenmiştir. Tekniklerde farkı oluşturanın hızlı yara yeri iyileşmesi, hızlı fonksiyonel geri dönüş yara yeri ve pılar bölgesinde oluşan ağrı duyusu farklılıklarıdır [10,11]. Sonuçta standart insizyonun morbidite oranlarının yüksekliği endoskopik tekniklerin ise çok az cerrah tarafından etkili olarak uygulanır olabilmesi, sınırlı insizyonları popüler hale getirdi. Bizim çalışmamızda da iyileşmenin hızı ve kalitesi

literatür ile benzer özelliktedir. Masa başı çalışan hastalarda pillar bölgesinin distal bilek krizin 1,5 cm'lik alanın masa ile temas ettiği gözlenmiştir ve bu bölgenin korunması skarların daha distalde yerleştirilmesi özellikle bu hasta grubunda postoperatif dönemde daha komforlu çalışma hayatı sunmaktadır.

Çalışmamızda postoperatif dönemde ağrı şikayetinin azaldığı saptandı. Das ve Brown 170 olguluk mini insizyon kullanılarak yapılan karpal tünel sendromu cerrahi serisinde, operasyon sonrası hastalarda skar dokusuna bağlı ağrı ve fleksör tendon yapışıklığına rastlamadıklarını bildirdi [12].

Karakurum ve ark. çalışmasında ise, sınırlı palmar insizyonda %91 oranında etkili sonuçlar aldıklarını belirttiler [13,14,15].

Şavk ve ark. çalışmasında; 24 olgu 2 gruba ayrıldı. Birinci grup standart insizyon, ikinci grup ise sınırlı distal insizyonla opere edildi. Sınırlı insizyon yapmanın az doku harabiyeti oluşturup skar dokusu ağrısını azalttığı ve fleksör tendonda gerginliği azalttığını belirttiler. Ancak, sınırlı insizyon tekniğinin dekompresyonda yetersiz kalabileceği ve sinir hasarı riskini artırabileceğini göz önünde tutmak gerektiğini belirttiler [14].

Balkarlı ve ark. serisinde ise sınırlı palmar insizyon orta palmar bölgeye yapılmış cerrahi uygulanan 74 eli değerlendirerek, sınırlı insizyon cerrahisinin etkili, ucuz ve kolay uygulanabilir olduğunu belirttiler [16]. Sınırlı insizyonlarda ortalama kesi boyu 1,5- 2 cm arasında değişmektedir. Kesinin küçük olması yetersiz dekompresyona, sinir zedelenmesine, kanama kontrolü zorluğuna neden olabilir. Cerrahi için mini ekartörler gerekebilmektedir. Görüş alanı kısıtlılığı nedeniyle olgularda operasyon mikroskobundan yararlanmak cerrahi süresini bir miktar artırsa da etkili görüş açısı ile olası sinir yaralanmalarını engelleyebilir. İyi bir ekartmanla standart insizyonla sağlanabilecek ölçüde yeterli ekspozur ve median sinirin karpal tünelde tamamen dekompresyonu sağlanabilir. Çalışmamızda da literatürü destekleyen sonuçlar bulundu.

Çalışmamızda sunulan, 2,5 cm'lik sınırlı insizyon uygulanarak yapılan karpal tünel cerrahisi olgularımızda, klasik karpal tünel cerrahisinde uygulanan işlemler gerçekleştirildi. Palmar bölgedeki insizyon, yüzeysel palmar arkı disseksiyon esnasında görülebilir ve korunabilir kılmalıdır. Fleksör retinakulum distalinden yapılmaya başlayan gevşetme median sinirin künt disseksiyonla korunmasını sağlamaktadır. Fleksör retinakulumun hemen üzerinden makasla yapılan disseksiyon ile cilt altı dokusu ve ligaman ayrıştırılarak net görüş imkanı sağlanmaktadır. Ligaman el hafif ekstansiyondayken sinir görülerek kontrollü şekilde kesilmektedir. Cerrah sol el serçe

parmağıyla insizyondan girerek kolaylıkla fleksör retinakulum ve antebrakiyal fasyanın tam olarak gevşetilip gevşetilmediğini kontrol edebilmektedir. Wright ve ark. kadavra çalışmalarında omuz, dirsek ve parmak hareketlerine bağlı olarak median sinirin karpal tünel içine 19,6 mm kadar kayarak girebildiğini gösterdiler. Bu çalışmada disseksiyon sırasındaki median sinirin askılanmasıyla hafif traksiyon altında 2 cm'e yakın bir segmentin distale doğru kayma yapabildiği gösterildi. Bu durum median sinire eksternal nöroliz yapabilme imkanı sağlar. Bununla beraber, insizyon hattından median sinir rekürren dalı disseke edilerek nöroliz yapılabilmektedir. Median sinirin radial tarafa ekarte edilmesi ile derin fleksör loj ve karpal tünel tabanı kolaylıkla serçe parmakla kontrol edilmektedir. Son olarak, sinovyal hipertrofinin mevcut olduğu olgularda belirli ölçüde sinovyektomi yapılabilmektedir [17,18,19].

Çalışmamızda olguların postoperatif değerlendirmesinde, Tinel bulgusu %85,7 hastada negatif, Phalen bulgusu ise %97,1 hastada negatif bulundu. Yapılan endoskopik median sinir serbestleştirilmesi araştırmalarında, Tinel bulgusunun postoperatif dönemde negatifliği %92,5 ve Phalen bulgusunun negatifliği %97,2 olarak verilmektedir. Çalışmamızda Tinel bulgusunun negatifliği literatür verilerine göre yaklaşık %7 daha az olarak değerlendirilirken, Phalen bulgusu literatür bulguları ile paralellik göstermektedir [20]. Bu oranların farklılık göstermesinin vaka sayısının 40 ile sınırlı olması ile açıklandı.

Araştırmamızda, elektrofizyolojik hasta değerlendirilmesi preoperatif ve postoperatif EMG çektilererek tüm hastalarda yapıldı. Çalışmamızda postoperatif yakın dönemde (6. ayda) çekilen EMG bulgularında anlamlı ve hızlı düzelleme bulguları saptanmadı. Literatür taramasında İyigün ve ark. (1988) preoperatif ve postoperatif her ne kadar klinik iyileşme olsa da EMG 'de bu bulguların çok geç geldiğini ve hatta kimi vakalarda eski EMG değerlerine kaldığını göstermişlerdir, dolayısıyla bu takibin istatistiksel anlam taşımadığını vurgulamışlardır. Bir diğer çalışmada zaten yavaş düzelebilen EMG bulgularının ileri yaşlardaki hastalarda yaşla gelen ek hastalıklarının (diyabet, renal yetmezlik, tiroid hastalıkları vs.) etkisiyle daha da yavaş normalleştiği ve buna rağmen yine de ameliyat edilmeleri önerilmektedir [18,21].

Çalışmamızda Bland sınıflamasının Evre 2, 3 ve 4 çalışmaya dahil edilmiş olup, evre 0-1-5-6 çalışma dışı tutuldu. Bland sınıflaması; normal (evre 0); Çok hafif (evre 1),KTS sadece en hassas testlerle gösterilebilir (çok hafif, median sinir motor distal latans (MDL) <4,5 ms iken median ve ulnar sinir duyu distal latansları

arasında $\geq 0,4$ ms fark olması); Hafif (evre 2), duyu siniri iletim hızı yavaş parmak / bilek ölçümü, normal terminal motor gecikmesi; (hafif, MDL $< 4,5$ ms ve median sinir duysal ileti hızı (DİH) < 40 m/s); Orta (evre 3), motor yavaşlaması ile korunan duysal potansiyel, abdükör pollicis brevis (APB) için distal motor gecikmesi < 6.5 ms (orta, DİH < 40 m/s ve $4,5 < MDL < 6,5$ ms); Şiddetli (evre 4) motor gecikmesi MDL > 6.5 ms olarak değerlendirildi (Tablo 6). Başka bir araştırmaya göre Hafif KTS: Median duysal yanıt distal latansı ile ulnar duysal yanıt distal latansı arasındaki farkın > 1 msn olması veya 4. parmak kayıtlı medyan-ulnar sinir tepe latansları arasındaki farkın > 0.5 msn olması Orta KTS: Yukarıdakilere ek olarak median motor sinirin distal latansının uzaması (> 4.0 msn) Ağır KTS: Sıklıkla duysal potansiyel amplitüd düşüklüğü/yokluğu ve motor yanıt amplitüdünün düşmesi (5.5 msn) [20].

Karpal tünel sendromu ve EMG bulguları arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan bir çalışmada, şikayeti devam eden hastaların median motor latans ortalaması $6,63$ msn (min $3,04$ - max $11,04$), ileti hızı ise ortalama $42,91$ m/sn (min $36,88$ - max $51,8$) idi. Hiçbir şikayeti olmayan hastaların median motor latans ortalaması $4,32$ msn (min $2,9$ - max $5,6$), median motor hızı ortalamasının $53,1$ m/sn (min 45 - max $58,7$ m/sn) olduğunu gördüler. Hastaların 86 'sında ameliyat öncesi yapılmış olan elektrofizyolojik incelemelerinde median sinir duyu iletimi elde edilemedi. Şikayetleri devam eden hastaların 16 'sında median sinir duyu potansiyeli, 2 'sinde hem duyu hem motor potansiyeli elde edilemedi. Şikayeti olmayan hastaların ise 70 'inde median sinir duyu iletimi elde edilemezken, tamamında motor potansiyel elde edilemedi. Hastaların karpal tünel sendromu nedeniyle konservatif tedavi aldığı dönemdeki iş güç kaybı ortalama 17 gün ($10-23$) iken, cerrahi sonrası ortalama işe başlama zamanı 12 gün ($8-16$) olduğu gösterildi [22]. Literatür ile araştırmamız arasında benzer bulgular tespit edildi..

4.Sonuç

Kliniğimizde standart cerrahi tedavi yöntemi olarak klasik açık teknik, karpal tünel cerrahisi uygulanmaktadır. Sınırlı insizyon tekniğinin diğer cerrahi tekniklere göre avantaj ve dezavantajlarının daha objektif verilerle ortaya konabilmesi için karşılaştırmalı klinik çalışmaların yapılması gerektiği aşikârdır. Ancak, literatür bilgileri ve bu çalışmamızdan elde edilen subjektif ve objektif sonuçlar, $2,5$ cm'lik sınırlı insizyonlu açık karpal tünel cerrahisinin seçilmiş olgularda yeterli görüş alanı ve disseksiyon imkanı sunmaktadır ve tercih edilebilir bir cerrahi yöntem olabileceğini vurgulamaktadır. Özellikle elini daha fazla kullanmak zorunda olan kişilerde sınırlı insizyon ile

yapılan cerrahi tavsiye edilmektedir. Bu teknik ile bu tip hastalar; erken işe dönme, ağrının azalması ve elini postop dönemde daha kısa sürede aktif kullanabilmeleri açısından avantajlıdır.

References

1. Bland, J.D, A neurophysiological grading scale for carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*, 2000, 23 (8), 1280-3.
2. İyigün, Ö, Rakunt, C, Çelik, F, Şahin, C, Preoperative and postoperative evaluation of patients with carpal tunnel syndrome, *19 May University Medical Faculty Journal*, 1988, 5(2), 163-172.
3. Szabo, R.M, Entrapment and compression neuropathies. In: Green DP, Hotchkii RN, Pederson WC, editors. *Green's Operative Surgery*, New York etc: Churchill Livingstone, 1999, Vol 2. 4 ed, 1404-1447.
4. Ziyal, Y.M, Döşoğlu, M, Duman, H, Öztürk, A, Gezen, F, Karpal tünel sendromu: 36 olgunun (50 el) cerrahi sonuçlarının literatür ile karşılaştırılması, *AYBÜ Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 1999, 1, 55-62.
5. Mondelli, M, Padua, L, Reale, F, Carpal tunnel syndrome in elderly patients: results of surgical decompression, *Journal of Peripheral Nerve Syst*, 2004, 9(3), 168-176.
6. Cokluk, C, Senel, A, İyigün, O, Celik, F, Rakunt, C, Open median nerve release using double mini skin incision in patients with carpal tunnel syndrome: technique and clinical results, *Neurologia medico-chirurgica*, 2003, 43(9), 465-468.
7. Tetik, B, Erol, B, Comparison of alternative methods used in the surgical treatment of carpal tunnel syndrome, *Journal of Arthroplasty & Arthroscopic Surgery*, 2002, 13 (1), 5-9.
8. Cellocco, P, Rossi, C, Bizzarri, F, Patrizio, L, Costanzo, G, Mini-open blind procedure versus limited open technique for carpal tunnel release: a 30-month follow-up study, *Journal of Hand Surgery*, 2005, 30 (3), 493-499.
9. Hankins, C.L, Brown, M.G, Lopez, R.A, Lee, A.K, Dang, J, Harper, R.D, A 12-year experience using the Brown two-portal endoscopic procedure of transverse carpal ligament release in 14,722 patients: defining a new paradigm in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Plastic Reconstructive Surgery*, 2007, 120(7), 1911-1921.
10. Chen, Y.T, L, Williams, M. J, Fredericso, M, Review of ultrasonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome and a proposed scanning protocol, *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2016, 35, 11, 2311-2324.
11. Da Silva, M.F, Single portal endoscopic carpal tunnel release, *Tech orthopaedics*, 2006, 21, 35-41.
12. Serra, J.M, Benito, J.R, Monner, J, Carpal tunnel release with short incision, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1997, 99 (1), 129-135.
13. Wongsiri, S, Liawrungrueang, W, Minimally Invasive Carpal Tunnel Release (CTR) Using the Wongsiri Technique with MiniSURE, *Hindawi Advances in Orthopedics*. 2020, Article ID 6273723, 6 pag.

14. Şavk, Ö, Turgut, M, Çullu, E, Akyol, A, Alpraslan, B, Comparison of standard and mini-incision techniques in surgical decompression of carpal tunnel syndrome, *ADÜ Faculty of Medicine Journal*, 2002, 3 (2), 9 - 13.
15. Karakurum, G, Güleç, A, Kalender, M, Loosening the carpal tunnel with a mini palmar incision that does not exceed the batteries, Ege R (ed), XVI. National Turkish Orthopedics and Traumatology Congress Book, Ankara: Sargın Offset, 1999, 488-489.
16. Balkarlı, H, Öztürk, I, Çakıcı, İ, Our surgical treatment results in the carpal tunnel syndrome with a mini incision from the middle palmar region, *Hand and Microsurgery*, 2012, 1(3), 79-83.
17. Yüce, İ, Kahyaoğlu, O, Çavuşoğlu, H, Aydın, Y, Minimally Invasive Open Surgical Approach and Outcomes for Carpal Tunnel Syndrome, *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 2019, 53 (3), 247-251.
18. Wright, T.W, Glowczewskie, F, Wheeler, D, Miller, G, Cowin, D, Excursion and strain of the median nerve, *J Bone Joint Surgery*, 1996, 78 (12), 1897-1903.
19. Chow, J.C, Hantes, M.E, Endoscopic carpal tunnel release: thirteen years' experience with the Chow technique, *Journal of Hand Surgery*.2002, 27 (6), 1011-1018.
20. Ghaly, B, Ghaly, S, The Use of Neuromuscular Ultrasound and NCS/EMG Testing in the Differential Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome and Radiculopathy. *Neurodiagnostic Journal*, 2019, 59 (1), 23-33.
21. Tunç, A, Doğan Güngen, B, Karpal Tünel Sendromu Hastalarında Elektrodiagnostik Evreleme ile Klinik Evre, Semptom Süresi ve Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, *Dicle Medical Journal*, 2017, 44 (2), 159-166.
22. İnce, B, Baycar, Z, Çolak, T.S, Uyar, M, Dadacı, M, Koruyucu, İ.H, The role of EMG in the timing of carpal tunnel syndrome surgery, *Selcuk Medical Journal*. 2019, 35 (2), 147-53.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE

CBU-SBED, 2021, 8(3): 469-477

Sağlık Alanında Öğrenim Gören Lisans ve Ön lisans Öğrencilerinin Stres Düzeyleri ile Zaman Yönetimi Becerileri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Investigation of the Relationship Between Stress Levels and Time Management Skills of Undergraduate and Associate Degree Students Studying in the Field of Health

Kamile Öner^{1*}, Selma Arslantaş²

¹Çankırı Karatekin Üniversitesi Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü/Evde Hasta Bakımı Pr., Çankırı, Türkiye.

²Çankırı Karatekin Üniversitesi Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü/Evde Hasta Bakımı Pr., Çankırı, Türkiye.

e-mail: kamileoner@karatekin.edu.tr, sarslantas@karatekin.edu.tr,

ORCID: 0000-0002-8596-1432

ORCID: 0000-0003-2514-6834

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Kamile Öner

Gönderim Tarihi / Received: 22.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.06.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.870052

Öz

Giriş ve Amaç: Çalışma, sağlık hizmetleri alanında öğrenim gören lisans ve ön lisans öğrencilerinin stres düzeyleri ve zaman yönetimi becerileri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla kesitsel olarak yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bir devlet üniversitesinde okuyan 462 lisans ve ön lisans öğrencilerinden oluşturulmuştur. Araştırma verileri, Kişisel Bilgi Formu, Stres Değerleme Ölçeği, Stresle Başa Çıkma Ölçeği ve Zaman Yönetimi Envanteri ile toplanmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin %70,6'sı kadın, %29,4'ü erkektir. Stres Değerleme Ölçeğinde yer alan seçeneklerin ortalamasının 2,94, Stresle Başa Çıkma Ölçeğinde yer alan seçeneklerin ortalamasının 3,32, Zaman Yönetimi Envanteri puan ortalaması ise 65,29±22,84 olarak bulunmuştur. Öğrencilerin cinsiyetlerinin stresle başa çıkma ve zaman yönetimi becerisinden etkilendiği, kardeş ilişkisinin algıladıkları stres düzeyleri ve stres ile başa çıkma becerisinden etkilendiği bulunmuştur. Öğrencilerin algıladıkları stres düzeyleri, stresle başa çıkma becerileri ve zaman yönetimi becerileri değişkenleri arasında anlamlı çok zayıf bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$). Lisans ve ön lisans öğrencileri karşılaştırıldığında algıladıkları stres düzeyleri, stresle başa çıkma becerileri ve zaman yönetimi becerileri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Sonuç: Öğrencilerin algıladıkları stres düzeyleri arttıkça stresle başa çıkma becerilerinin arttığı, stresle başa çıkma becerileri arttıkça zaman yönetimi becerilerinin arttığı ve algıladıkları stres düzeyleri arttıkça zaman yönetimi becerilerinin azaldığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lisans öğrencileri, Ön lisans öğrencileri, Stres, Zaman yönetimi.

Abstract

Objective: This study was carried out in a cross-sectional manner to determine the relationship between stress levels and time management skills of bachelor degree and associate degree students studying in the field of health services.

Materials and Methods: This is a cross-sectional study consisting of 462 bachelor and associate degree students studying at a state university. The research data were collected by Personal Information Form, Stress Evaluation Scale, Stress Coping Scale and Time Management Inventory.

Results: 70.6% of the students are women and 29.4% are men. The average of the options in the Stress Evaluation Scale was 2.94, the average of the options in the Stress-Coping Scale was 3.32, and the mean score for the Time Management Inventory was 65.29 ± 22.84 . It was found that students' gender was affected by their ability to cope with stress and time management, and sibling relationship was affected by their perceived stress levels and their ability to cope with stress. A very weak relationship was found between students' perceived stress levels, stress coping skills and time management skills variables ($p = <0.01$). When the undergraduate and associate degree students were compared, no significant relationship was found between perceived stress levels, stress coping skills and time management skills.

Conclusion: It was found that as the students perceived stress levels increased, their stress-coping skills increased, their time management skills increased as their stress-coping skills increased and their time management skills decreased as their stress perception levels increased.

Keywords: Associate degree students, Bachelor students, Stress, Time management.

1. Giriş

Stres yaşamın her anını etkileyebilir. Stres her zaman bizimdir, sadece duruma ve olaya göre yoğunluğu değişmektedir. Günlük uğraşlar, ilişkiler, hastalıklar, hatta mutlu anlar bile strese neden olabilmektedir. Her bireyin strese verdiği yanıt farklıdır. Baltaş ve Baltaş stresi herhangi bir canlı varlığın fiziksel ve ruhsal sınırlarının tehdit edilmesi ve zorlanmasıyla meydana gelen bir durum olarak ifade etmektedirler [1-2]. Stresin birçok zararı olmasına karşın tüm stresler olumsuz değildir. Uygun miktarda stres, iş tutkusunu tetikleyebilir, gizli yetenekleri ortaya çıkarabilir, hatta bireye ilham verebilir. Kısaca tüm stresler yıkıcı değil yapıcı da olabilmektedir [3]. Stres düzeyi yüksek olan hemşirelik öğrencilerinde hafıza, konsantrasyon ve problem çözme becerilerinin etkilendiği saptanmıştır [4].

Üniversite öğrencileri, yakın arkadaş varlığı, öğrenim gördüğü okulun türü, akademik iş yükü, akademik yaşama uyum sağlama, madde bağımlılığı, duygusal sorunlar gibi stres ile ilişkili durumlar yaşayabilmektedirler [5-6-7]. Sağlık hizmetleri tarafından sağlanan tıbbi bakımdaki eksikliklerin sıklıkla stresle ve sağlık alanında çalışan uzmanlarda meydana gelen psikolojik sorunların fark edilememesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Stresin öğrencilerin ruh sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği ve tıp fakültesi öğrencileri arasında tükenmişliğin sık görüldüğü saptanmıştır [8-9]. Öğrenciler streslerinin çoğunu, akademik talepler, mali yükümlülükler, yeni bir akademik ortama uyum sağlama, yeni görev ve yetkilerin baskısı, müfredatın yoğunluğu, beklenti ve gereksinimlerin yüksek olması, sosyal ve ekonomik faktörlerin oluşturduğunu belirtmektedir [10-11]. Klinik ortam, öğrencilerin akademik taleplerine ek olarak endişe ve strese katkıda bulunmaktadır. Stresin öğrencilerin sağlığını ve refahını etkilediği ve eğitim performansının düşmesine neden olduğu belirtilmiştir [12]. Hemşirelik öğrencileri ile yapılan çoğu araştırma da stres, psikolojik sıkıntı olarak ifade edilmiştir. Hemşirelik programlarının ek talepleri ve meydana gelen rekabet nedeniyle öğrenciyi çok daha fazla baskı altına aldığına dair bir endişe var. Bu nedenle öğrencilerin ruh sağlıklarını beslemek ve desteklemek mesleğin geleceği için çok önemlidir [13-14].

Hayatı kontrol edememek, zamanı kontrol edememektir [15]. Kimi insana göre günün yirmi dört saat olması yeterli gelmezken kimi insana göre de zaman bir türlü geçmek bilmemektedir. Bu bağlamda, zaman görecelidir ve zaman yönetimi kavramı karşımıza çıkmaktadır [16]. Zamanı iyi yönetebilmek üniversitede başarılı olmak için gereklidir. Fakat yaşamın içerisinde öğrencilerin zamanı verimli bir şekilde kullanamadıkları görülmektedir [17].

Zaman tuzakları olarak, kişinin kendisinden kaynaklanan tuzaklar; kararsızlık, plansızlık, öncelik belirleyememe, hayır kelimesini kullanamama, erteleme davranışı dergileme, dağınık masa ve dosyalama sistemi, beklenmeyen ziyaretçiler, iletişim araçlarının etkili kullanılmaması ve ergonomik olmayan çalışma ortamı şeklinde söylenebilir [18]. Alay ve Koçak'ın üniversite öğrencileriyle yaptıkları çalışmalarında zamanı daha iyi yöneten ve zaman harcatırıcı aktivitelerden uzak duran öğrencilerin akademik yaşamlarında daha başarılı olabileceklerini ortaya koymaktadırlar [19]. Etkili zaman yönetimi becerileri, üniversite öğrencilerinin iyi bir akademik performans sürdürmek için sahip olmaları gereken temel bir özelliktir. Öğrencilerin zamanlarını doğru yönetebilmeleri, daha yüksek akademik performans ve daha düşük stres seviyeleri gibi birçok olumlu sonuçla bağlantılıdır [20]. Zaman ve stres yönetimi birbirinden bağımsız gibi görünse de aslında birbirine bağlı zincirin iki halkasıdır [21].

Özellikle stres ve zaman yönetimi araştırmalarının daha çok hemşirelik ve tıp alanında olması ve diğer sağlık alanındaki üniversite öğrencileri ile ilgili fazla çalışmanın olmaması, bu çalışmanın yapılmasında önemli bir faktördür. Bu çalışma da; sağlık alanında öğrenim gören lisans (hemşirelik) ve ön lisans (İlk ve acil yardım, çocuk gelişimi) öğrencilerinin stres düzeyleri ile zaman yönetimi becerileri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Sağlık bölümlerinde eğitim gören üniversite öğrencilerinin stres düzeyleri, stresle başa çıkma becerileri ile zaman yönetimi becerileri arasındaki ilişki sorgulanmıştır. Araştırmanın bu açıdan literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. Materyal ve Metot

Araştırma kesitsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır. Araştırmanın evrenini, bir devlet üniversitesinde 2016-2017 bahar yarıyılında öğrenim gören 540 üniversite öğrencisi, örneklemi ise araştırmayı kabul eden 255'i Hemşirelik (lisans) ve 143'ü İlk ve Acil Yardım ve 64'ü Çocuk Gelişimi (ön lisans) öğrencileri olmak üzere toplam 462 gönüllü üniversite öğrenci oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklem seçiminde evrenin tamamına ulaşılması hedeflendi. Araştırmaya sadece gönüllü öğrenciler dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki veri toplama araçlarının uygunluğu Çankırı Karatekin Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu tarafından incelenmiş ve 22.12.2016 tarih ve 30915 sayılı kararıyla etik yönden uygunluğu belirtilmiştir. Araştırmaya katılan gönüllü öğrencilerin sözlü olarak onamları alınmıştır.

2.1. Veri toplama araçları

Araştırmada veri toplama araçları olarak araştırmacıların oluşturduğu 'Kişisel Bilgi Formu' ile Paşa (2007) tarafından uyarlanması yapılan 'Stres Değerleme Ölçeği', 'Stresle Başa Çıkma Ölçeği' ve Seher İşcan (2008) tarafından uyarlanan 'Zaman Yönetimi Envanteri'nden oluşmaktadır [22-23].

2.1.1. Kişisel Bilgi Formu: Literatür (kaynak) ışığında hazırlanan bu form öğrencilerin cinsiyetini, yaşını, kaçınıcı sınıf olduğu, aile yapısı, barınma, aile yapısı, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, kardeş ilişkisi, medeni durumunu ve ekonomik durumunu sorgulayan 11 sorudan oluşmaktadır.

2.1.2. Stres Değerleme Ölçeği: Paşa (2007) tarafından geçerliliği ve güvenilirliği test edilen stres değerlendirme ölçeğinden yararlanılmıştır. Araştırma her bir ölçekte "kesinlikle katılmıyorum-1", katılmıyorum-2", kararsızım-3", katılıyorum-4", kesinlikle katılıyorum-5" seçeneklerinden birini işaretlemeleri istenmekte ve 20 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin Cronbach Alfa değeri 0,85 olduğu tespit edilmiştir.

2.1.3. Stresle Başa Çıkma Ölçeği: Paşa (2007) tarafından geçerliliği ve güvenilirliği test edilen stresle başa çıkma ölçeğinden yararlanılmıştır. Araştırma her bir ölçekte "kesinlikle katılmıyorum-1", katılmıyorum-2", kararsızım-3", katılıyorum-4", kesinlikle katılıyorum-5" seçeneklerinden birini işaretlemeleri istenmekte ve 15 sorudan oluşmaktadır. Stresle başa çıkma ölçeğinde ise yönetsel faktörler-5, psikolojik faktörler-7 ve fizyolojik faktörler-3 sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin Cronbach Alfa değeri 0,84 olarak tespit edilmiştir.

2.1.4. Zaman yönetimi envanteri: Britton ve Tesser (1991) tarafından geliştirilen [24] ve Seher İşcan (2008) tarafından Türkçe'ye çevrilerek uyarlanmıştır. Orijinal Zaman Yönetimi Envanteri'nde 37 madde bulunmasına rağmen, araştırmacı Seher İşcan tarafından geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılarak 25 maddeye indirgenerek tekrar oluşturulmuştur. Cronbach-Alfa değeri 0.75 olduğu ve güvenilir olduğu tespit edilmiştir. Zaman Yönetimi Envanteri'ndeki her

Tablo 1. Öğrencilerin Özelliklerine Göre Dağılımı (n=462)

Öğrencilerin özellikleri	n	%
Cinsiyet		
Kız	326	70,6
Erkek	136	29,4
Yaş		
18-20	279	60,4
21-24	176	38,1
25-29 ve üzeri	7	1,5
Barındığı yer		
Evde	195	42,2
Yurtta	233	50,4
Diğer	34	7,4
Aile yapısı		
Çekirdek aile	362	78,3
Geniş aile	84	18,2
Tek ebeveynli aile	10	2,2
Diğer	6	1,3
Kaçınıcı çocuk		
Bir	158	34,2
İki	135	29,2
Üç	104	22,5
Dört	35	7,6
Beş	14	3,0
Altı ve üzeri	16	3,5
Kaç kardeş (kendisi dahil)		
Tek çocuk	14	3,0
İki kardeş	130	28,2
Üç kardeş	159	34,4
Dört ve üzeri kardeş	159	34,4
Kardeş ilişkisi		
Kötü	7	1,5
Orta	85	18,4
İyi	356	77,1
Diğer (tek çocuk-ilişki yok)	14	3,0
Aile yaşadığı yer		
Köy	64	13,8
Kasaba	53	11,5
Şehir	207	44,8
Büyükşehir	138	29,9
Aile gelir düzeyi		
Gelir giderden az	80	17,3
Gelir gidere denk	318	68,8
Gelir giderden fazla	64	13,9
Aylık geliri (harçlığımız) yeterli mi		
Evet	203	43,9
Hayır	83	18,0
Kısmen	176	38,1
Program		
Hemşirelik	255	55,1
Çocuk gelişimi	64	13,9
İlk ve acil yardım	143	31,0
Sınıf		
1. sınıf	223	48,3
2. sınıf	134	29,0
3. sınıf	47	10,2
4. sınıf	58	12,5

maddenin karşısında “her zaman”, “sık sık”, “ara sıra”, ve “hiçbir zaman” seçenekleri mevcuttur ve sırasıyla 4-3-2-1 şeklinde puanlandırılmıştır. Bu Envanterden alınabilecek en düşük puan 25, en yüksek puan ise 100’dür. 2.2.İstatistiksel analiz Verilerin çözümlenmesinde SPSS 23 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanarak analiz edilmiştir. Araştırmada ortalama, standart sapma, yüzde, tek yönlü varyans analizi (ANOVA), korelasyon ve faktör analizi istatistik tekniklerinden yararlanılmıştır. Verilerin normal dağıldıkları saptanmıştır; basıklık ve çarpıklık değerleri; -1,5 ile

+1,5 değerinde tespit edilmiştir. Bu nedenle parametrik istatistiksel yöntemler kullanılmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

Araştırmaya katılan öğrencilerin özelliklerine göre dağılımı Tablo 1’de sunulmuştur.

Stres değerlendirme ölçeğinde yer alan seçeneklerin ortalamasının 2,94 olduğu bulunmuştur. Bu seçenekler arasında ‘Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiğine inanıyorum’ 3,69 ile en yüksek ortalamaya; 2,34 ile ‘Alkol kullanırım’ seçeneği ise en düşük ortalamaya sahiptir (Tablo 2).

Tablo 2. Öğrencilerin Stres Değerleme Ölçeğinden Aldıkları Puanlar

Stres Değerleme Ölçeği	X	Ss
1.Başım zaman zaman ağrır.	3,45	1,168
2.Enerjimde bir azalma olduğunu fark ediyorum.	3,53	1,153
3.Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiğine inanıyorum.	3,69	1,225
4.Aşırı yemek yiyorum.	3,10	1,211
5.Yalnızlık hissediyorum.	2,98	1,184
6.Her şeye karşı ilgisizlik duyuyorum.	2,97	1,190
7.Yaptığım işleri birkaç kez kontrol etme gereği duyarım.	3,31	1,163
8.Uyumakta ve uykumu kesintisiz sürdürmekte zorlanırım.	3,04	1,230
9. Midemle ilgili rahatsızlık duyuyorum.	2,89	1,262
10.Zihnimi bir iş üzerinde toplamakta zorlanıyorum.	3,04	1,218
11.Aspirin, yatıştırıcı ilaçları, uyku hapları ve mide ilaçlarından birini veya birkaçını zaman zaman kullanırım.	2,72	1,363
12.Sinirli bir insanımdır.	2,93	1,187
13.Sabahları kendimi yorgun hissederim.	3,11	1,193
14.Kendimi istediklerimi yapacak kadar güçlü hissetmem.	2,81	1,168
15.Bazen hiçbir işe yaramadığım hissine kapılıyorum.	2,76	1,167
16.Gelecek konusunda ümitsizim.	2,66	1,179
17.Sosyal ilişkilerimi güçlendirmek veya sürdürmek konusunda isteksizlik duyuyorum.	2,75	1,207
18.Daha önceleri zevk veren faaliyetler artık sıkıcı geliyor.	2,82	1,195
19.Anlaşılmadığımı ve sevilmediğimi hissediyorum.	2,59	1,230
20.Alkol kullanırım.	2,34	1,400

Stresle başa çıkma ölçeğinde yer alan seçeneklerin ortalamasının 3,32 olduğu bulunmuştur. Bu seçenekler arasında ‘Performansım hakkında geri bildirim aldığımda kendimi mutlu hissederim’ 3,70 ile en yüksek ortalamaya; 2,65 ile ‘Stresli bir günün sonunda meditasyon veya yoga yaparak rahatlamaya çalışırım’ seçeneği ise en düşük ortalamaya sahiptir (Tablo 3). Öğrencilerin zaman yönetimi envanterinin

toplam puan ortalamasının 65,29±22,84 olduğu ve genel olarak orta düzeyde bulunmuştur. Zaman yönetimi ölçeğinde yer alan seçenekler arasında ‘Günlük sigara kullanımınız bir paketi geçer mi?’ 3,25 ile en yüksek ortalamaya; 2,05 ile ‘Her gün yapmak zorunda olduğunuz işlerin listesini yapar mısınız?’ seçeneği ise en düşük ortalamaya sahiptir (Tablo 4).

Tablo 3. Öğrencilerin Stresle Başa Çıkma Ölçeğinden Aldıkları Puanlar

Stresle Başa Çıkma Ölçeği		X	Ss
Yöneltil Faktörler	1.Yaptığım işin takdir edilmesi beni rahatlatır.	3,48	1,285
	2.Sorumluluklarımı arkadaşlarımla paylaşarak stres düzeyimi azaltmaya çalışırım.	3,41	1,210
	3.Arkadaşlarımla etkin bir iletişim içinde olmaya gayret ederim.	3,55	1,143
	4.Okulda beni rahatlatacak sosyal etkinliklerin olması stresimi azaltır.	3,53	1,113
	5.Okulda arkadaşlarımdan ve öğretmenlerimden beni rahatsız edecek bir davranış görmem.	3,44	1,158
Psikolojik Faktörler	1.Öğretmenlerimin beni her zaman dinlemeye hazır olduklarını bilmek beni rahatlatır.	3,53	1,194
	2.Arkadaşlarımdan ve ailemden duygusal destek almaya çalışırım.	3,64	1,126
	3.Okul içinde psikolojik danışmanlık alabileceğim bir birimin bulunması beni rahatlatır.	3,58	1,134
	4.Performansım hakkında geri bildirim aldığımında kendimi mutlu hissederim.	3,70	1,144
	5.Arkadaşlarım ve öğretmenlerimle yaşayacağım çatışmaları en aza indirmeye çalışırım.	3,50	1,144
	6.Performansımın adil bir şekilde belirlendiğine ve ölçüldüğüne inancım tamdır.	3,18	1,221
	7.Her sabah okula seerek ve motive olmuş bir şekilde gelirim.	2,94	1,218
Fizyolojik Faktörler	1.Stresli bir günün sonunda meditasyon veya yoga yaparak rahatlamaya çalışırım.	2,65	1,318
	2.Sık sık egzersiz yapmak beni stresten uzaklaştırır.	2,91	1,222
	3.Beslenmeme dikkat etmeye çalışırım.	2,77	1,291

Tablo 4. Öğrencilerin Zaman Yönetimi Envanteri Sorularından Aldıkları Puanlar

Zaman Yönetimi Envanteri	X	Ss
1.Günlük olarak belirlediğiniz amaçları bir ajandaya not alırsınız mı?	3,20	0,822
2.Dersi ve sosyal etkinlikleri birbirinden ayrı tutabiliyor musunuz?	2,75	0,838
3.Güne zamanınızı planlayarak mı başlarsınız?	2,34	0,924
4.Bir günün sonunda o gün zamanı nasıl kullandığınızı değerlendirir misiniz?	2,35	0,922
5.En zor işlerinizi günün ilk saatlerinde mi yaparsınız?	2,46	0,892
6.Bir okul gününde yapmanız gereken tüm etkinlikleri adım adım programlar mısınız?	2,17	0,877
7.Bir hafta sonra yapacaklarınızı önceden kafanızda netleştirir misiniz?	2,52	0,890
8.Bir işe başlamadan önce "Bu iş en geç şu tarihte bitmelidir." der misiniz?	2,75	0,932
9.Hangi sıklıkla kendi zamanınızı kendinizin kontrol ettiğini düşünürsünüz?	2,71	0,865
10.Yeni bir haftaya başlarken o hafta için belirlediğiniz amaçlar hazır mıdır?	2,45	0,857
11.Genellikle bir hafta için belirlediğiniz bütün amaçları gerçekleştirir misiniz?	2,40	0,781
12.Her gün yapmak zorunda olduğunuz işlerin listesini yapar mısınız?	2,05	0,915
*13.Bir okul gününde, kişisel bakımınıza derslerinizden daha fazla zaman ayırır mısınız?	2,76	0,921
14.Kısa vadede işinize yaramayan ancak gelecekte yararlı olacağını düşündüğünüz basılı kaynakları saklar mısınız?	2,57	1,022
*15.Günlük sigara kullanımınız bir paketi geçer mi?	3,25	0,970
16.Ayrıntılı okumaya karar vermeden önce, materyalleri hızlı bir şekilde gözden geçirir misiniz?	2,55	0,993
*17.Her gününüzü, hiçbir şey yapmadan sadece plan yaparak mı geçirirsiniz?	3,00	0,961
18.Yapacağınız birden fazla iş olduğunda, bunları önem sırasına hangi sıklıkla koymaya çalışırsınız?	2,57	0,909
*19.Kafanızda bir fikir olduğunda bir yere yazmak yerine onu aklınızda tutmaya çalışır mısınız?	2,45	0,943
*20.Bir öğrencinin günlük, haftalık ya da dönemlik plan yapmasını lüzumsuz bir davranış olarak görür müsünüz?	2,92	0,969
*21.Ders çalışırken genellikle müzik dinler ya da televizyon izler misiniz?	2,85	0,990
*22.Çalışma masanızda çalıştığınız derse ait olmayan materyalleri bulundurur musunuz?	2,66	1,008
*23.Arkadaşlarınıza hayır diyemediğiniz için ders çalışmanızı engelleyen işler yaptığınız oluyor mu?	2,64	0,918
*24."Koca bir gün geçti, hiçbir şey yapmadım" dediğiniz zamanlar oluyor mu?	2,43	0,900
25.Zamanınızı faydalı işlerle mi geçirirsiniz?	2,49	0,827
TOPLAM	65,29	22,84

*ters puanlanan sorular

Araştırma bulgumuza göre öğrencilerin cinsiyetleri ile stresle başa çıkma ve zaman yönetimi arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (F:8,027=0,005 p=<0,05; F:5,122=0,024 p=<0,05). Fakat cinsiyetleri ile algıladıkları stres düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır

(F:1,305=0,254 p=>0,05). Ancak kız ve erkek öğrencilerin stres ve zaman yönetimi ortalamaları incelendiğinde, kız öğrencilerin ortalamalarının erkek öğrencilerden daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5. Cinsiyetin Stres Değerleme, Stresle Başa Çıkma ve Zaman Yönetimi Üzerindeki Etkisi

		n	Ortalama	ANOVA		
				df	F	Sig
Stres Değerleme Ö.	Kadın	326	2,99	1	1,305	0,254
	Erkek	136	2,92			
Stresle Başa Çıkma Ö.	Kadın	326	3,37	1	8,027	0,005
	Erkek	126	3,18			
Zaman Yönetimi Ö.	Kadın	236	2,63	1	5,122	0,024
	Erkek	126	2,56			

Araştırma bulgularına göre öğrencilerin kardeş ilişkilerinin algıladıkları stres düzeylerine ve stres ile başa çıkma puanları arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (F:6,535=0,000 p=<0,05; F:3,471=0,016 p=<0,05). Fakat kardeş ilişki ile zaman yönetimi puanları arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (F:2,281=0,079 p=>0,05). Öğrencilerin algıladıkları stres düzeyleri ile kardeş ilişkisi arasında anlamlı ilişkisi saptanmışken, cinsiyetini, yaşını, kaçınıcı sınıf olduğu, aile yapısı, barınma, aile yapısı, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, medeni durumunu ve ekonomik durumunu ile anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Öğrencilerin öğrenim düzeylerine göre algıladıkları stres düzeyleri, stresle başa çıkma ve zaman yönetimi becerileri arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Ölçeklerin ortalamaları incelendiğinde ön lisans öğrencilerinde stres algıları ortalamasının, lisans öğrencilerinde ise stresle başa çıkma ve zaman

yönetimi becerilerinin ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

‘Stres Değerleme Ölçeği’ toplam puanları ile ‘Stresle Başa Çıkma Ölçeği’ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf pozitif bir ilişki bulunmuştur (r=0,160**, n=462, p=<0,01). Öğrencilerin algıladıkları stres düzeyleri arttıkça stresle başa çıkma becerileri artmaktadır. ‘Stresle Başa Çıkma Ölçeği’ toplam puanları ile ‘Zaman Yönetimi Ölçeği’ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf pozitif bir ilişki bulunmuştur (r=0,191**, n=462, p=<0,01). Öğrencilerin stresle başa çıkma becerileri arttıkça zaman yönetimi becerileri artmaktadır. ‘Stres Değerleme Ölçeği’ toplam puanları ile ‘Zaman Yönetimi Ölçeği’ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı çok zayıf negatif bir ilişki bulunmuştur (r= -0,191**, n=462, p=<0,01). Öğrencilerin algıladıkları stres düzeyleri arttıkça zaman yönetimi becerileri azalmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. Ölçekler Arası Korelasyon

		Stres Değerleme Ölçeği (total)	Stresle Başa Çıkma Ölçeği (total)	Zaman Yönetimi Ölçeği (total)
Stres Değerleme	R		,160**	-,191**
	P		,001	,000
Stresle Başa Çıkma	R	,160**		,191**
	P	,001		,000
Zaman Yönetimi	R	-,191**	,191**	
	P	,000	,000	

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2-tailed)

KMO testi örneklem büyüklüğünün uygunluğuyla ilgili stres değerlendirme; 0,865, stresle başa çıkma; 0,837 ve zaman yönetimi; 0,848 bu veriler için faktör analizinin çok iyi bir biçimde kullanılabileceğini göstermektedir (0,9-1,0 mükemmel, 0,8-0,89 çok iyi, 0,70-0,79 iyi, 0,60-0,69 orta, 0,5-0,59 arası zayıf, kabul edilmekte, en az 0,5 olmalı). 0,5'ten küçükse kabul edilmemekte olup daha fazla veri toplanmalıdır (Tablo 7) [25].

3.2. Tartışma

Çalışmada elde edilen bulgulara göre öğrencilerin zaman yönetimi becerileri orta düzeyde bulunmuştur. Bu rakam, öğrencilerin zaman yönetimi konusunda çok iyi ya da çok kötü olmadıklarını, orta düzeye yakın olduklarını göstermektedir. Literatürde de bulgularımızla paralellik gösteren Yıldız'ın de Eğitim Fakültesi son sınıf öğrencileri, Tektaş ve Tektaş'ın meslek yüksekokulu öğrencileri, Uysal ve arkadaşlarının

Tablo 7. Stres Değerleme, Stresle Başa Çıkma ile Zaman Yönetimi Arasındaki Faktör Analizi

Stres Değerleme	KMO Barlett' sSph. χ^2 Sig.	,865 2346,558 ,000
Stresle Başa Çıkma	KMO Barlett' sSph. χ^2 Sig.	,837 1556,935 ,000
Zaman Yönetimi	KMO Barlett' sSph. χ^2 Sig.	,848 2365,251 ,000

hemşirelik bölümü öğrencileri ve Karatepe ve ark.'nın üniversite öğrencileri üzerinde yaptıkları çalışmalarında zaman yönetimi becerilerinin orta düzeyde olduğu bulunmuştur [26-27-28-29].

Stres değerlendirme ölçeğinde yer alan seçeneklerden en yüksek ortalama '*Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiğine inanıyorum*' iken, en düşük ortalama ise '*Alkol kullanımım*' seçeneği olmuştur. Bu durumda öğrencilerin güven duygusu ile ilişkili faktörlerin stres algılarını etkilediğini düşündürmektedir. Stresle başa çıkma ölçeğinde yer alan seçeneklerden en yüksek ortalama '*Performansım hakkında geri bildirim aldığımda kendimi mutlu hissederim*' iken ile en düşük ortalama ise '*Stresli bir günün sonunda meditasyon veya yoga yaparak rahatlamaya çalışırım*' seçeneği olmuştur. Bu durumda öğrencilerin stresle başa çıkma yöntemleri olarak daha çok psikolojik boyutla ilgilendikleri ve çevre-ilişki aksanında aldıkları olumlu geribildirimlerin stresle başa çıkmada etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca en az meditasyon ve yoga tekniklerine başvurdukları görülmektedir. Bu durumun öğrenci profilinden kaynaklandığı gibi öğrencilerin bu konuda farkındalıklarının ya da ilgilerinin olmamasına da bağlı olabileceği düşündürmektedir. Stresle başa çıkmada kişiler arası iletişimin iyi olması, stresin etkisini azaltmada kişilere avantaj sağlamaktadır [30].

Zaman yönetimi ölçeğinde yer alan seçeneklerden en yüksek ortalama '*Günlük sigara kullanımınız bir paketi geçer mi?*' iken, en düşük ortalama ise '*Her gün yapmak zorunda olduğunuz işlerin listesini yapar mısınız?*' seçeneği olmuştur. Bu durumda öğrencilerin sigara kullanımı zararları hakkında bilgilendirme yapılması gerekliliğini hatırlatmaktadır. Ayrıca öğrencilerin en az dikkat ettikleri konunun güne planlı başlamamaları ya da bilinçli olarak planlama yapmamaları ve yapmayı istedikleri işlerinin zamanında bitiremediklerini düşündürmektedir.

Çalışmada öğrencilerin cinsiyetleri ile stresle başa çıkma ve zaman yönetimi arasında ilişki olduğu görülmüştür. Fakat cinsiyetleri ile algıladıkları stres düzeyleri arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Ancak zaman yönetimi ortalamaları kız öğrencilerin ortalamaları erkek öğrencilerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde bulgularımızla örtüşen Üstün ve Bayar'ın ve Yıldız'ın Eğitim Fakültesi öğrencileri üzerinde yaptığı çalışmalarda cinsiyet ile stres arasında anlamlı ilişki görülmemişken, Batıgün ve Kayış'ın üniversite

öğrencileri ve Alpertonga ve ark.'nın beden eğitimi ve spor yüksekokulu öğrencileri üzerinde yaptıkları çalışmalarda cinsiyet ile stres arasında anlamlı ilişki görülmektedir [26-31-32-33].

Literatür incelendiğinde, cinsiyetin üniversite öğrencilerinin algıladıkları stres düzeyleri ve stresle başa çıkma yöntemlerinde etkili olduğu, genellikle kız ve erkeklerin stresle baş etme becerilerinin aynı olmadığı görülmektedir [34-35-36-37]. Fakat Uluruh'un ortaöğretim öğrencilerinin strese karşı gösterdikleri başa çıkma davranışları ile ilgili görüşlerinde, öğrencinin cinsiyetine göre anlamlı bir fark göstermediği görülmektedir [38].

Çalışmamızda zaman yönetimi becerilerinin cinsiyet değişkenine göre anlamlı olarak farklılaştığı saptanmıştır. Literatürde Eldeleklioğlu'nun ergenler, Kaya ve ark.'nın hemşirelik ve ebelik öğrencileri, Çağlıyan ve Göral'ın meslek yüksekokulu öğrencileri, Yenihan ve Öner'in üniversite öğrencileri ve Hacıbalayeva'nın lisansüstü öğrencileri üzerinde yaptıkları çalışmalar araştırma bulgularımızla paralellik gösterirlerken, Altuntaş ve Kayihan'ın üniversite öğrencileri, Erdem ve ark.'nın üniversite öğrencileri, Uysal ve ark.'nın hemşirelik bölümü öğrencileri, Yıldız'ın eğitim fakültesi öğrencileri ve Karatepe'nin üniversite öğrencileri üzerinde yaptıkları çalışmalarda ise cinsiyet ile zaman yönetimi becerileri arasında ilişki saptanmamıştır [26-28-29-39-40-41-42-43-44-45].

Ayrıca literatürde bizim araştırma bulgumuzla örtüşen Tektaş ve Tektaş'ın meslek yüksekokulu öğrencileri, Durmaz ve ark.'nın turizm eğitimi alan öğrenciler, Kaya ve ark.'nın hemşirelik ve ebelik öğrencileri ve Çağlıyan ve Göral'ın meslek yüksekokulu öğrencileri ile yaptıkları çalışmalarda zaman yönetimi becerisi açısından kız öğrencilerin erkek öğrencilerden daha yüksek puan aldıkları görülmektedir [18-27-40-41]. Bu çalışma bulgumuzun sonucunun kız öğrencilerin yetiştirme tarzlarından kaynaklı olduklarını düşündürmektedir. Alay ve Koçak'ın çalışmalarında kadın öğrencilerin erkeklere göre zamanlarını iyi kullanabilmelerinin nedeni olarak zaman yönetimi tutumlarından, listeleme, planlama ve programlama gibi tutumları daha etkin kullanabilmeleri ve uygulayabilmelerinden kaynaklandığını ifade etmişlerdir [19].

Çalışmamızda kullanılan ölçekler arasında anlamlı ve çok zayıf bir ilişki saptanmıştır. Stres düzeyleri ile zaman yönetimi becerileri arasında çok zayıf ve negatif yönde

bir ilişki görülmüştür. Bu bulgu, stresin zaman yönetimi becerilerinde önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Literatüre baktığımızda bizim bulgularımıza benzer çalışmalar bulunmaktadır [26-46]. Ayrıca Erdul'un üniversite öğrencileriyle yaptığı çalışmada zaman yönetimi becerileri ve kaygı düzeyleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır [47].

4. Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında; Stres Değerleme Ölçeğinde yer alan seçeneklerin ortalamasının 2,94 olduğu, Stresle Başa Çıkma Ölçeğinde yer alan seçeneklerin ortalamasının ise 3,32 olduğu bulunmuştur. Zaman Yönetimi Envanterinin toplam puan ortalaması 65,29 ve orta düzeyde bulunmuştur. Algıladıkları stres düzeyleri yüksek olan öğrencilerin stresle başa çıkma becerileri artmakta, stres ile başa çıkma becerileri yüksek olan öğrencilerin zaman yönetimi becerileri artmakta ve algıladıkları stres düzeyleri yüksek olan öğrencilerin zaman yönetimi becerileri azalmaktadır.

Üniversite öğrencilerinin, özellikle de üniversiteye ilk kez girenlerin karşılaştığı birçok zorluk nedeniyle, stresin ve zaman yönetiminin ele alınması öğrencilerin başarı, sağlık ve refahları için gereklidir. Ayrıca bu konuda tüm sağlık alanlarındaki öğrencilerini içeren daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Stresi azaltmaya ve zaman yönetimi becerilerini geliştirmeye yönelik programlar üniversitelerin müfredatlarına eklenebilir. Öğrencilerin konu ile ilgili eğitim almaları ve farkındalık kazanmalarının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Referanslar

1. Baltas, Z, Baltas, A, Stres ve Başa Çıkma Yolları. Remzi Kitabevi, İstanbul, 37. Basım, 2020.
2. Rowshan, A, Stres Yönetimi Hayatın Sorumluluğunu Almak İçin Stresi Nasıl Yönetebilirsiniz? (Çev. Şahin Cüceloğlu), Agora Kitablığı, İstanbul, 4. Basım, 2020.
3. Forbus, P, Newbold, J.J, Mehta, S.S, A study on stress management and coping strategies with reference to it companies, *Journal Of Information Technology and Economic Development*, 2011, 2(2), 30-48.
4. Goff, A, Stressors, academic performance, and learned resourcefulness in baccalaureate nursing students, *International Journal of Nursing Education Scholarship*, 2011, 5(1), 1-20.
5. Durma, U. Üniversite öğrencilerinin stres düzeylerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 2006, 20(1), 319-343.
6. Chiauzzi, E, Brevard, J, Thurn, C, Decembrele, S, Lord, S, Mstudentbody-stress: An online stress management intervention for college students, *Journal of Health Communication*, 2008, 13, 555-572.
7. Kausar, R, Perceived stress, academic workloads and use of coping strategies by university students, *Journal of Behavioral Sciences*, 2010, 20(1), 31-45.
8. Firth-Cozens, J, Interventions to improve physicians' well-being and patient care, *Social science & medicine*, 2001, 52(2), 215-222.
9. Krokter Kogoj, T, Travnik, Z.C, Kragelj L.Z, Role of stress in burnout among students of medicine and dentistry a study in Ljubljana, Slovenia, Faculty of Medicine, *Collegium Antropologicum*, 2014, 38(3), 879-87.
10. Kuhn, L, Kranz, P.L, Koo, F, Cossio, G, Lund, N.L. Assessment of stress in physician assistant students, *Journal of Educational Psychology*, 2005, 32, 167-77.
11. Nechita, F, Srba, C.T, Vere, C.C, Nechita, D, Rogoveanu, I, Stress in Romanian first year nursing students, *Current Health Sciences Journal*, 2014, 40, 210-13.
12. Wilcox, J, Nursing student stress reduction intervention in the clinical setting DNP scholarly Project. USA, Carlow University, 2014.
13. Timmons, F, Corroon, A.M, Byrne, G, Mooney, B, The challenge of contemporary nurse education programmes. Perceived stressors of nursing students: Mental health and related lifestyle issues, *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 2011, 18, 758-766.
14. Gibbons, C, Dempster, M, Moutray, M, Stress, coping and satisfaction in nursing students, *Journal of Advanced Nursing*, 2011, 67(3), 621-632.
15. Sabuncuoğlu, Z, Tüz, M, Örgütsel Psikoloji, Bursa, 2005, 280.
16. Aydoğan, U.E, Aykora, D, Sağlık kurumları çalışanlarında örgütsel stres ve zaman yönetimi incelemesi: Bitlis ili örneği, *Bitlis Eren Üniversitesi SBE Dergisi*, 2017, 6(1), 41-56.
17. Türe, G, Hazırlık okulu öğrencilerinin zaman yönetimi becerileri ile stres yönetimi becerileri arasındaki ilişkinin araştırılması: Yeditepe Üniversitesi örneği, Yeditepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 2013.
18. Durmaz, M, Hüseyinli, T, Güçlü, C, Zaman yönetimi becerileri ile akademik başarı arasındaki ilişki, *İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi*, 2016, 5(7), 2291-2303.
19. Alay, S, Koçak, S, Üniversite öğrencilerinin zaman yönetimleri ile akademik başarıları arasındaki ilişki, *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetim*, 2003, 35, 326-335.
20. Alshutwi, S, Alkhanfari, H, Sweedan, N, The influence of time management skills on stress and academic performance level among nursing students, *Journal of Nursing Education and Practice*, 2019, 10(1), 96.
21. Demirtaş, H, Özer, N, Öğretmen adaylarının zaman yönetimi becerileri ile akademik başarıları arasındaki ilişki, *Eğitimde Politika Analizleri ve Stratejik Araştırmalar Dergisi*, 2007, 2(1), 1-17.
22. Paşa, M, Stresin bireysel performans üzerindeki etkileri ve bir uygulama. Uludağ Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı, Doktora Tezi. 2007.
23. İşcan, S, Pamukkale Üniversitesi öğrencilerinin zaman yönetimi becerilerinin akademik başarıları üzerindeki etkisi, Pamukkale Üniversitesi, Uzmanlık Tezi. 2008.
24. Britton, B.K, Tesser, A, Effects of time-management practices on college grades, *Journal of Educational Psychology*, 1991, 83(3), 405-10.
25. Akgül, A, Çevik, O, SPSS'te İşletme Yönetimi Uygulamaları, Mustafa Kitabevi, Ankara, 2005.
26. Yıldız, K, Eğitim fakültesi öğrencilerinin zaman yönetimi ve stres algılarının incelenmesi, *Sakarya University Journal of Education*, 2018, 8(3), 80-99.
27. Tektaş, M, Tektaş, N, Meslek yüksekokulu öğrencilerinin zaman yönetimi ve akademik başarıları arasındaki ilişki, Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 2010, 23.
28. Uysal, N, Sözeri, E, Selen, F, Bostanoğlu, H, Hemşirelik bölümü öğrencilerinin zaman yönetimi becerileri ve yaşam doyumlarının belirlenmesi, *G.O.P. Taksim E.A.H. Jaren*, 2017, 3(1), 30-36.
29. Karatepe, H.K, Yıldırım, T.Ö, Yüce, U.Ö, Zaman yönetimi: Üniversite öğrencileri üzerinde bir araştırma, *Bartın Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 2020, 11(21).
30. Ülkü, E, Stres ve stres yönetimi (stresle başa çıkma); sağlık sektöründe bir uygulama, Fırat Üniversitesi, Uzmanlık Tezi. 2017.
31. Üstün, A, Bayar, A, Üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin çeşitli değişkenlere göre incelenmesi, *Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi*, 2015, 4(1), 384-390.
32. Batıgün-Durak, A, Kayış-Atay, A, Üniversite öğrencilerinde stres faktörleri: kişilerarası ilişki tarzları ve problem çözme becerileri açısından bir değerlendirme, *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 2014, 29(2), 69-80.
33. Alpertonga, H, Ünsar, A.S, Akın-Koldere, Y, Beden eğitimi ve spor yüksekokulu öğrencilerinin kaygı ve stres düzeylerinin belirlenmesine yönelik bir alan araştırması, *Sosyal Ekonomik Araştırmalar Dergisi*, 2016, 16(32), 71-83.
34. Aşçı, Ö, Hazar, G, Kılıç, E, Korkmaz, A, Üniversite öğrencilerinde stres nedenlerinin ve stresle başa çıkma biçimlerinin belirlenmesi, *Uşak Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2015, 8/4.
35. Güler, Ö, Çınar, S, Hemşirelik öğrencilerinin algıladıkları stresörler ve kullandıkları baş etme yöntemlerinin belirlenmesi, *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi (Sempozyum Özel Sayısı)*, 2010, 252-255.

36. Savcı, M, Aysan, F. Üniversite öğrencilerinde algılanan stres düzeyi ile stresle başa çıkma stratejileri arasındaki ilişki, *Uluslararası Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*, 2014, (3), 44-56.
37. Murdock, C, Naber J, Perlow, M, Stress level and stress management skills of admitted baccalaureate nursing students, *Ky Nurse*, 2010, 58(2), 8.
38. Uluruh, A, Ortaöğretim öğrencilerinde stres yaratan yönetici davranışları ve öğrencilerde başa çıkma davranışları, Dokuz Eylül Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 2008.
39. Eldeleklioğlu, J, Ergenlerin zaman yönetimi becerilerinin kaygı, yaş ve cinsiyet değişkenleri açısından incelenmesi, *Elementary Education Online*, 2008, 7(3), 656-63.
40. Kaya, H, Kaya, N, Palloş, A.Ö, Küçük, L, Assessing timemanagement skills in terms of age, gender, and anxiety levels: A study on nursing and midwifery students in Turkey, *Nurse Education in Practice*, 2012, (12), 284-88.
41. Çağhyan, V, Göral, R, Zaman yönetimi becerileri: Meslek yüksekokulu öğrencileri üzerine bir değerlendirme, *KMU İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 2009, 11(17), 174-89.
42. Yenihan, B, Öner, M, Zamanı yönetmek: Üniversite öğrencilerinin zaman yönetimi becerilerinin incelenmesi, *Trakya Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi E-Dergi*, 2013, 2(2), 56-68.
43. Hacıbalayeva, A, Lisansüstü öğrencilerinin zaman yönetimi becerilerinin incelenmesi: Ondokuz Mayıs Üniversitesi ve Azerbaycan Devlet İktisat Üniversitesi karşılaştırması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 2017.
44. Altuntaş, O, Kayıhan, H, Üniversite öğrencilerinin zaman yönetimi farkındalıklarının incelenmesi, *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2013, 1(2), 47-54.
45. Erdem, R, Pirinççi, E, Dikmetaş, E, Üniversite öğrencilerinin zaman yönetimi davranışları ve bu davranışların akademik başarı ile ilişkisi, *Manas Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2005, 14(7), 167-177.
46. Al Khatib, A.S, Time management and its relation to students' stress, gender and academic achievement among sample of students at al ain university of science and technology, UAE, *International Journal of Business and Social Research*, 2011, 4(5), 47-58.
47. Erdul, G, Üniversite öğrencilerinin zaman yönetimi becerileri ile kaygı düzeyleri arasındaki ilişki. Uludağ Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. 2005.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 478-486

Effects of Social Support Levels and Caregiver Burden on Quality of Life of Caregivers of Patients with Alzheimer's Disease

Alzheimerlı Hastalara Bakım Verenlerin Sosyal Destek Düzeylerinin ve Bakım Yüklerinin Yaşam Kalitesine Etkisi

Ercüment Erbay¹, Buğra Yıldırım^{2*}, Hakan Baydur²

¹Hacettepe University, Faculty of Economics and Administrative Sciences, Department of Social Work, Ankara, Turkey.

²Manisa Celal Bayar University, Faculty of Health Sciences, Department of Social Work, Manisa, Turkey.

e-mail: ercumenterbay@gmail.com, bugrayildirim58@gmail.com, hakan.baydur@cbu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-3760-0224

ORCID: 0000-0002-2840-3624

ORCID: 0000-0002-4439-3569

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Buğra Yıldırım

Gönderim Tarihi / Received: 31.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 17.07.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.871871

Öz

Giriş ve Amaç: Alzheimerlı hastalara bakım verme fiziksel ve psikiyatrik açıdan önemli negatif sonuçlara sahip olduğu için alzheimerlı hastalara bakım verenlerin yaşam kalitesi üzerine artan bir vurgu vardır. Bu çalışmanın amacı, alzheimerlı hastalara bakım verenlerin sosyal destek düzeyleri ve bakım yüklerinin yaşam kalitesinin her bir alanında sahip olduğu etkiyi açıklamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada basit bir rasgele kolaylık örnekleme tasarımı kullanılmıştır.

Bulgular: Bakım verenlerin büyük çoğunluğu kadın (71.5%), ortalama yaş 41.8±11.5 idi. Bakım verenlerin ortalama sosyal destek skoru 1.80±1.03 idi. Tek değişkenli çözümlemede sosyal destek yaşam kalitesini olumlu yönde etkiledi. Tek değişkenli çözümlemede işlevsel olmasına rağmen sosyal destek çok değişkenli çözümlemede yaşam kalitesine etkisini yitirdi. Tek değişkenli çözümlemede olduğu gibi çok değişkenli çözümlemede de bakım yükü yükseldikçe bakım verenlerin yaşam kalitesi düşmekteydi ($p<0.001$). Bakım yükünde her bir birimlik artışa karşılık yaşam kalitesinin tüm alanlarında 7-9% oranında bir kötüleşme söz konusu idi.

Sonuç: Bakım verme ve yaşam kalitesi ilişkisi birbiri ile uyumlu gözükmektedir. Bu nedenle bakım alanın hastalığının zorluk derecesine bağlı olarak bakım verenin bakım yükünün artması ile yaşam kalitesi etkilenir. Bu fikir, bakım yükünde her bir birimlik artışın yaşam kalitesinde düşmeye neden olduğunu gösteren sonuçlarımızla tutarlıdır. Çalışma bulguları, alzheimerlı hastalara bakım verenlerin yaşam kalitesi ile bazı psikososyal özellikleri arasındaki ilişkileri değerlendirirken öncelikle bakım yükünü azaltmaya yönelik müdahalelere odaklanmak gerektiğinin ve bakım yükünün yaşam kalitesinin tüm boyutlarında göz ardı edilmemesinin önemini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Alzheimerlı hastalar, Bakım verenler, Bakım yükü, Sosyal destek, Yaşam kalitesi.

Abstract

Objective: There is an increasing emphasis on the quality of life of caregivers of Alzheimer's patients since caregiving for Alzheimer's patients has significant negative consequences from physical and psychiatric aspects. The purpose of this study was to explain the effects of social support and caregiving burden on each domain of the quality of life (QOL) of caregivers of patients with Alzheimer's disease.

Materials and Methods: This study employed a simple random convenience sampling design.

Results: The vast majority of caregivers were female (71.5%), and their average age was 41.8±11.5 years. Caregivers' mean social support score was 1.80±1.03. In the univariate analysis, social support positively affected quality of life. However, this effect was not observed in the multivariate analysis. In both the univariate and multivariate analyses, caregivers'

quality of life decreased with an increase in caregiving burden ($p < 0.001$). There was a worsening of 7-9% in all domains of quality of life in response to each unit increase in caregiving burden.

Conclusion: Caregiving and QOL are associated; QOL is affected by the increase in caregiving burden depending on the severity of the disease of the person receiving care. This idea is consistent with the results of the present study showing that each unit increase in caregiving burden causes a decrease in QOL. The findings of this study emphasize the necessity of accounting for caregiving burden in all dimensions of quality of life while evaluating the relationships between quality of life and some psychosocial characteristics of caregivers of patients with Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's, Caregivers, Caregiving burden, Quality of life, Social support.

1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease characterized by the progressive loss of cognitive and functional skills [1]. The global prevalence and incidence of AD are rapidly increasing, and according to the World Alzheimer Report, in 2016, more than 47 million people were living with the disease. This number is projected to exceed 131 million by 2050 [2]. AD is usually observed around the age of 65. While the incidence of the disease is 10.3% at the age of 65 and above, it reaches 30-47% at the age of 85 and above [3-4]. Among 5.5 million people only in the USA, one in every 10 people aged 65 and above has AD [5]. In Turkey, there are 6651503 people aged 65 and above, and 4.3% of all annual deaths (11.997 deaths) are due to AD [6]. While these figures show an increasing threat from and interest in the disease, the global prevalence of undiagnosed AD is estimated to be fairly high. Even when the diagnosis is made, the care provided is often unsatisfactory for both the patients and their caregivers [2]. Therefore, AD places heavy psychosocial and lifestyle-related responsibilities on caregivers.

The difficulty in fulfilling the expected roles within the family, limitation in social activities, and increase in dependence that accompany the progression of the disease lead to a high incidence of depression and anxiety [7] and in caregivers' social support requirements [8-9]. Social support is associated with, on the one hand, psychological distress, depression, and stress, and on the other, self-esteem, adaptation, and positive feelings. Increased social support in caregivers is correlated with improved self-esteem, adaptation, health, and prosocial behaviors and decreased depression, stress, and unhealthy psychological symptoms [10].

The positive effects of social support on physical and psychological health have been reported [11-13]. Social support acts as a buffer against stress [11], and individuals who receive social support are healthier than those who do not [12]. There are positive relationships between the adequate use of social support mechanisms by caregivers of patients with chronic diseases and the reduction rate of attacks patients experience [13]. Family and friends form caregivers' most important social support resource. It is known that social support from these sources is positively related to positive feelings and subjective well-being and negatively related to emotional

distress [14]. Furthermore, caregivers can receive social support from other caregivers they meet during the disease process, as well as non-governmental organizations. The cognitive evaluation of the presence and adequacy of externally provided social support [15] can decrease caregivers' burden and positively affect their quality of life (QOL).

AD poses a significant challenge for both patients and caregivers. Caregivers of patients with AD experience significant negative consequences owing to the physical and psychiatric aspects of providing care [16]. The caregiver is someone the patient is dependent on and who helps the patient meet his/her physical, emotional, and social needs [17]. Previous studies have shown that the process of providing care restricts caregivers' freedom and domestic lives, perhaps even causing them to lose their jobs and leading to the deterioration of their social relationships [18-19]. However, while caregiving may cause difficulties, it also has positive aspects: it can facilitate the development of close relationships, increase love, make the meaning of life clearer through the experience gained, lead to personal development, increase social support, help achieve personal satisfaction, and strengthen self-respect [20-21].

However, caregiving for a family member with AD is a particularly stressful situation because of the patient's unpredictable and unbalanced moods and behaviors. In such a situation, caregivers have been known to report broken family ties and high levels of difficulty in providing the best possible care [21]. A study showed that caregivers of patients with AD had significantly more stress and illnesses compared to caregivers of patients with other chronic diseases [22]. Other studies have emphasized that the disease has an effect on the lives of caregivers and requires long-term care; in addition, the caregiver's advanced age, closeness to the patient, coping skills and beliefs, voluntary nature of caregiving, and support received in the caregiving process shape the caregiving burden [23-26].

The complexity of the process and the number of difficulties they experience clearly contribute to the burden of caregivers of patients with AD [27]. Burden is defined as 'negative objective and subjective consequences' such as social, economic, and physical health problems resulting from the provision of care, deterioration of family relations, psychological distress, and feelings of loss of control [28].

Moreover, caregivers who use emotion-oriented or avoidance coping strategies experience extra burden [29]. Caregivers have to find practical solutions to many problems apart from their own sadness and the duties for which they are responsible, leading them to engage in existential questioning. Therefore, the accurate determination of caregiving burden and the fulfillment of caregivers' needs will improve their QOL.

In conclusion, caregiving burden can be considered an emotional response to care requests. Caregiving burden and social support are two among many indicators of QOL [30]. QOL is difficult to measure because it is not easy to gauge how an individual perceives his/her own physical, psychological, social, and existential functioning. A broad concept that covers all domains of life and that is influenced by various factors, QOL has become a distinctive issue in the treatment of chronic diseases [31-33]. Nevertheless, there is limited information on how the QOL of caregivers of patients with AD changes over time [34]. AD is a non-infectious disease that affects, and is affected by, various factors. The caregiving process, which is potentially changeable, may have positive effects on QOL. For this reason, social support and caregiving burden may play a significant role in the QOL of caregivers of patients with AD.

Study aims

There is an increasing emphasis on the QOL of caregivers of patients with AD. Numerous studies [1, 22, 27, 30-31, 34-38] provide insight into QOL by focusing on concepts such as depression, stress, anxiety, coping, and spirituality in caregivers of patients with AD, the difficulties experienced in the caregiving process, and the effects of caregiving on the health of caregivers and family functioning. Furthermore, the number of studies that focus on the variables of caregiving burden and QOL in caregivers of patients with AD is also increasing [16, 24, 39-45]. However, as far as we know, there is no Turkish study that focuses on the effects of social support levels and caregiving burden on the QOL of caregivers of patients with AD. Therefore, the objective of this study was to explain the effects of social support levels and caregiving burdens on each QOL domain of caregivers of patients with AD.

The specific aims were:

1. To describe the sociodemographic characteristics of caregivers of patients with AD.
2. To describe the relationships of QOL domains with social support levels and caregiving burden.
3. To explain the factors that predict caregivers' QOL.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

In the study, the general screening technique of the quantitative research method was used, and the relational screening approach was adopted. However, this study also had a descriptive aspect. Simple random sampling was adopted. First, the list of

registered caregivers was obtained from the Istanbul and Izmir branches of the Turkish Alzheimer Association. The study was completed with 200 caregivers who were selected from these two lists.

The vast majority of participants were female (71.5%). A significant proportion of the participants belonged to nuclear families (65.2%), and 63% of them were married. Of the remaining participants, 12% were divorced, 14% were single, and the spouses of 11% were deceased. The ratios of those who belonged to extended and single-parent families were 26.8% and 8.1%, respectively. Among the participants, 75.5% had an educational level of high school and above. Caregivers' ages ranged from 20 to 74, and the average age was 41.8 ± 11.5 years. The average monthly income was 2294 ± 1366 ₺. Of all the caregivers, 51% reported having health problems (any disease, disability, or need for psychological support), and 27% of this group reported having a chronic disease. Furthermore, 34.5% of the participants stated that they received psychological support during the caregiving process. Caregivers received the highest support from their families (68%), friends (29.5%), other caregivers (27%), and non-governmental organizations (25.5%). Few (10%) stated that they received support from their neighbors. Caregivers' social support scores ranged from 0 to 5, and the mean social support score was 1.80 ± 1.03 .

2.2. Procedures

Data were collected through questionnaires administered to caregivers of patients with AD who understood the purpose of the study and provided informed consent. The average completion time was 15 minutes. Ethical approval was obtained from the Hacettepe University Ethics Commission followed by the Istanbul and Izmir branches of the Turkish Alzheimer Association. Before final data collection, a pilot application of the questionnaire was performed with participants ($n=15$) who were randomly selected from among the caregivers registered to the Istanbul branch of the Turkish Alzheimer Association. All data collected were based on personal interview reports.

2.3. Instruments

Sociodemographic Information Form. In light of the feedback received from caregivers as part of the pilot study, the researchers revised the sociodemographic information form. The final form consists of nine basic questions (age, gender, monthly income, presence of any chronic disease or disability). Attention was paid to ensuring that the questions were unbiased and clearly stated.

2.4. Social Support

Five dimensions of social support—from family, friends, relatives, neighbors, and non-governmental organizations—were individually examined. The presence of support received from each person or group was encoded as 1, and the absence of it was encoded as 0. The sum of the answers to these questions constitutes the social support score. In the

distribution of scores ranging from 0 to 6, higher scores indicate the presence of social support from an increasing number of dimensions.

2.5. Caregiver Burden Inventory

The Caregiver Burden Inventory is a 24-item scale developed by Novak and Guest [75], which takes a multidimensional view to caregivers' burden. Its suitability for the Turkish context was tested by Küçükgüçlü et al. [28]. Turkish translation, back translation, and preliminary application of the scale were performed to ensure its language equivalence/adaptation. A strong linear correlation was determined as a result of the test-retest that was performed to test the time invariance of the inventory ($r=0.98$). Cronbach's alpha was determined to test internal consistency; the value for the entire scale was 0.94, 0.93 for time-dependence, 0.94 for developmental burden, 0.94 for physical burden, 0.82 for social burden, and 0.94 for emotional burden [28].

2.6. World Health Organization Quality of Life Scale-Short Form (Turkish version).

The World Health Organization Quality of Life Scale-Short Form (WHOQOL-BREF), the Turkish validity and reliability of which was determined by Eser et al. [46], includes 26 questions across four sub-domains—physical, psychological, social, and environmental—and has no separate sections. Since each QOL domain is important in itself, it shows the changes in these domains and evaluates the caregiver in his/her environment. The highest internal

consistency values (Cronbach's alphas) of the WHOQOL-BREF (TR) were found in the physical domain (0.83 and 0.79) and the lowest value was found in the social domain (0.53) in both diseased and healthy individuals [46].

2.7. Statistical Analyses

The findings were first examined in terms of descriptive characteristics. While number and percentage distributions were presented for the values obtained by census, mean±standard deviation and the minimum and maximum values were emphasized in the measured variables. Ordinal logistic regression analysis was applied in the univariate and multivariate analysis of the main factors that determine caregivers' QOL, and the results were reported in the form of odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). The variables that were significant in the univariate analysis were tested in the multivariate analysis. The caregiver burden inventory scale total score (sub-dimensions were not included) was included in the multivariate analysis. SPSS 21.0 and Stata 14.0 were used for analysis.

3. Results and Discussion

3.1. Results

The results of the univariate analysis of the relationship of caregivers' QOL with their social support levels and caregiving burden are presented in Table 1.

Table 1. Relationships between caregivers' social support level, caregiving burden, and quality of life (univariate ordinal logistic regression analysis).

	PHYSICAL	PSYCHOLOGICAL	SOCIAL	ENVIRONMENTAL
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Gender (female)	1.00 (0.59-1.72)	1.43 (0.83-2.46)	1.39 (0.82-2.37)	1.51 (0.88-2.58)
Age	0.95 (0.94-0.98)***	0.98 (0.96-0.99)*	0.98 (0.96-1.00)	0.99 (0.98-1.02)
Family type (extended + fragmented)	1.03 (0.62-1.70)	1.01 (0.61-1.69)	1.51 (0.90-2.52)	1.16 (0.70-1.91)
Educational status (high school and above)	2.60 (1.47-4.59)**	2.13 (1.22-3.74)**	1.26 (0.72-2.21)	1.41 (0.79-2.53)
Monthly income (£) (2301 and above)	4.86 (2.84-8.31)***	5.34 (3.11-9.17)***	2.07 (1.25-3.43)**	2.31 (1.39-3.81)***
Marital status (Married)	1.16 (0.7-1.91)	0.77 (0.47-1.28)	0.8 (0.48-1.33)	0.85 (0.51-1.42)
Presence of health problems	0.19 (0.11-0.33)***	0.20 (0.12-0.34)***	0.32 (0.19-0.52)***	0.33 (0.20-0.54)***
Social support score	2.21 (1.71-2.88)***	1.97 (1.54-2.52)***	1.85 (1.45-2.37)***	1.69 (1.33-2.15)***
Time dependence	0.84 (0.79-0.88)***	0.83 (0.79-0.88)***	0.83 (0.79-0.88)***	0.80 (0.76-0.85)***
Developmental burden	0.75 (0.71-0.80)***	0.71 (0.67-0.76)***	0.73 (0.69-0.78)***	0.70 (0.66-0.75)***
Physical burden	0.76 (0.72-0.81)***	0.73 (0.69-0.78)***	0.79 (0.75-0.83)***	0.77 (0.73-0.81)***
Social burden	0.76 (0.72-0.81)***	0.70 (0.66-0.75)***	0.74 (0.70-0.78)***	0.74 (0.70-0.79)***
Emotional burden	0.80 (0.76-0.85)***	0.73 (0.69-0.77)***	0.83 (0.79-0.87)***	0.81 (0.77-0.85)***
Total caregiving burden score	0.92 (0.91-0.94)***	0.91 (0.90-0.93)***	0.93 (0.92-0.94)***	0.92 (0.91-0.93)***

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

OR (95% CI): Odds Ratio (95% Confidence Interval)

High school education and above positively affected the physical and psychological domains of QOL, and high income and social support levels positively affected all domains. Contrarily, increasing age negatively affected the physical and psychological domains of QOL. Moreover, in the examination of the relationship between caregiving burden and QOL, all domains were negatively affected by increasing caregiving burden ($p < 0.05$). In particular, there was a significant negative relationship between all sub-dimensions and the sum of the caregiving burden and

all domains of QOL. Each unit increase of total caregiving burden led to an 8% decrease in the physical domain of QOL, a decrease of 9% in the psychological domain, a decrease of 7% in the social domain, and a decrease of 8% in the environmental domain ($p < 0.001$). The multivariate ordinal logistic regression model adjusted according to age and gender by taking into account the significant results obtained from the univariate analyses for each QOL domain is depicted in Table 2.

Table 2. Factors predicting caregivers' quality of life (multivariate ordinal logistic regression analysis).

	PHYSICAL	PSYCHOLOGICAL	SOCIAL	ENVIRONMENTAL
	OR (95% CI)	OR 95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Educational status (high school and above)	0.87 (0.43-1.78)	0.94 (0.45-1.95)	NI	NI
Monthly income (₺) (2301-8000)	5.70 (3.05-0.65)***	8.74 (4.49-17.05)***	1.85 (1.08-3.16)*	2.07 (1.21-3.56)**
Presence of health problems	0.44 (0.24-0.81)***	0.31 (0.18-0.58)***	0.73 (0.41-1.31)	0.82 (0.45-1.49)
Social support score	1.16 (0.86-1.54)	1.08 (0.81-1.45)	1.14 (0.86-1.51)	0.88 (0.66-1.17)
Total caregiving burden	0.93 (0.92-0.95)***	0.91 (0.89-0.93)***	0.93(0.92-0.95)***	0.91 (0.89-0.92)***

OR (95% CI): Odds Ratio (95% Confidence Interval)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Each analysis model was adjusted according to age and gender.

NI: Not included in the model.

According to the multivariate ordinal logistic regression analysis, while having health problems negatively affected the physical (OR=0.44; 95% CI 0.24-0.81) and psychological (OR=0.31; 95% GA 0.18-0.58) domains of QOL, higher income had a positive effect on all domains (OR=5.70; 95% CI 3.05-10.65, OR=8.74; 95% CI 4.49-17.05, OR=1.85; 95% CI 1.08-3.16, OR=2.07; 95% CI 1.21-3.56). The significant relationship between high social support score and QOL obtained in the univariate analysis was not found in the multivariate model. However, each unit increase in the total caregiving burden score had a negative effect on all QOL domains ($p < 0.001$). In brief, caregivers' QOL decreases as caregiving burden increases. This decrease is at the level of 7% (physical and social domains) and 9% (psychological and environmental domain) in all

domains of QOL in response to each unit increase in caregiving burden.

3.2. Discussion

Using simple random sampling, this study attempted to determine the effects of social support and caregiving burden of caregivers of 200 patients with AD on their QOL. Although our results were generally consistent with those of previous studies, there were some variations. The vast majority of caregivers had an educational level of high school and above, were female, were at the beginning of middle adulthood, and had a lower-middle economic income level and low social support as per Turkish standards. An educational level of high school and above among caregivers of patients with AD made a positive contribution to their QOL both in the current study and previous ones [44, 47-48]. In previous

studies conducted to determine the expectations and difficulties of caregivers in Turkey [49-50], the majority of caregivers were female, were at the beginning of middle adulthood, had a lower-middle economic level, had difficulties owing to caregiving, and did not receive support in the caregiving process.

In other studies, carried out with relatives who were primary caregivers of patients with AD, the majority of the participants were female [35, 51]. Studies emphasize that social traditions and gender patterns thrust the 'caregiver' role upon women, which is consistent with the present study [36, 52-53]. In collectivist cultures like Turkey, caring for relatives is traditionally expected, and individuals perceive it as their duty and responsibility. Every society differentiates between 'male' and 'female' roles; in

Turkey, women's 'caregiver' role comes to the fore [49]. It is difficult to provide round-the-clock care to an ill family member [54], and the situation is further complicated when the entire burden of caregiving is imposed on a single person, most often women. However, in Turkey, women may not object to this situation because they consider caregiving an extension of their responsibilities, whereas men are strangers to the caregiving process [55]. No effect of gender on caregiving burden was observed in the univariate model in the present study; however, in a study that attempted to reflect the effects of caregivers' gender on their burden [56], females' average scores on the caregivers' burden inventory and all its sub-dimensions were found to be statistically significantly higher compared to male caregivers. Another study emphasized that the developmental burden mainly affected women, and that time-dependent burden was associated with caregivers of advanced aged [41]. Moreover, physical and emotional burdens were more severe both in female caregivers and those of advanced age. Another study indicated that low income, increasing age, and caregiving burden were associated with poor QOL [57]. These results are at least consistent with the findings of the present study, in which we demonstrated that increasing age affected caregivers' QOL.

However, some studies placed particular importance on social support [14, 58-63]. A previous study stated that the lack of social support was among the factors shaping the stressors of caregivers [58]. Another study showed that social support was one of four variables affecting caregivers' QOL (patient and caregiver characteristics, coping, stress, social support) [61]. Although there are studies emphasizing that social support is linearly associated with QOL [14, 59], in one study, social support was one of the important variables that statistically predicted caregivers' stressors [58]. In another study, social support also had an effect in the reduction of depression levels of caregivers of patients with AD and played a mediating role in reducing caregiving burden and increasing QOL [62]. In one study, it was emphasized that the use of family and friend relationships from social support networks should be brought to the forefront to help the caregivers of patients

with AD [63]. Finally, in a different study, caregivers' disease management levels were found to be lower in cases where there was no general or disease-specific social support [60]. This idea was supported by another study that reached the conclusion that caregivers must receive economic, social, and psychological support [64]. The findings of the present study also showed that family type and marital status, apart from gender, in the univariate model, and educational status and social support (social support was functional in the univariate analysis) in the multivariate model, lost their effects on QOL. Although studies have achieved different results [14, 56, 59, 61, 63] the variations could be attributable to our sample and methodology. We cannot surely say that this result does not have a direct effect on QOL since social support refers to the perception of assistance received from the social environment; however, it seems unlikely because of its positive role in the decrease of caregiving burden and its indirect association with QOL. Indeed, in a study [38], the factors improving caregivers' QOL were caregivers' independence, low caregiving burden, and care support. Care support may be correlated with the social support provided by the environment. Our opinion about the correlation between care support and social support was also approved by other studies that found significant relationships between caregiving burden and social support and that directly observed that social support modification reduced caregiving burden [30, 65-66].

One of the most important findings of the present study was the depiction of a decrease of 7-9% in all domains of QOL in response to each unit increase in participants' caregiving burden. This result is important in that it demonstrates that social support, which was effective in univariate analyses, was not as functional as caregiving burden in the multivariate model. In studies describing the relationship between caregiving burden and QOL of caregivers of patients with AD, caregiving burden had significant effects on QOL [48, 67]. In a study comparing the general population and caregivers, caregivers' average QOL score was lower than that of the general population [68]. Similar to the present study, others have shown that increasing caregiving burden has a significant effect on the decrease in caregivers' QOL [39, 42-43]. In previous studies [69-70], it was understood that there were two ways to achieve success in the treatment of AD. The first one was cognitive symptom-focused treatment, and the second was treatment aimed at eliminating the findings occurring during the course of the disease, and improving caregivers' QOL and increasing the support they receive. As the ultimate goal was to resolve caregivers' problems by improving their QOL, it was encouraging to see that caregiving burden in the caregivers of patients with AD affected their QOL. Furthermore, when the QOL was brought to agenda, the biopsychosocial approach to treatment seemed most appropriate because of health system deficits; in other words, professional psychosocial intervention methods are not commonly used in our country, and caregivers

must be treated for their burden while patients undergo treatment for the disease.

Caregivers who have unmet needs or high levels of burden have a low QOL and experience difficulties in providing effective care [40]. In parallel with the results of the present study, Zaybak et al. [71] stated that caregivers' health perception had an effect on caregiving burden. In a study reviewing the scientific research in the literature on AD, it was concluded that the caregivers of patients with AD coped with intense physical and mental health problems [72]. There were also studies suggesting different evidence-based intervention methods to decrease the burden of caregivers of patients with AD and to improve their QOL [73]. It was remarkable that it was indicated in a study that caregiving for a family member with AD might lead to the feeling of living with a burden that could decrease the caregiver's QOL [74].

4. Conclusion

4.1. Research Limitations

This study had some limitations. The first was mediator variables that were not discussed in detail but that can have an effect on QOL (patient and caregiver characteristics, despair, depression, family functionality, stress, anxiety, coping, disease management). The second limitation was related to the self-reporting of all data collected and the evaluation of them within themselves. Caregivers were the relatives of patients with AD in a certain age group. Different results can be obtained when studies are carried out for specific caregivers of patients with AD (e.g., spouses) in a slightly different age group compared to the present study. The third limitation was the exclusively Turkish sample. Future studies should consider samples from other countries to facilitate comparisons. The last limitation is that the findings are not generalizable and must be interpreted with caution. The first reason for this is the simple random sampling design; based on the determination of the sample group, it only allowed for the choosing of participants according to the chance factor. Such a design is suitable only for small-scale studies, although all members of the population were equally likely to be selected. The second reason is the study's limited ability to represent the general population because of the restriction of participants to members of an association. An attempt to partially eliminate this limitation was made by performing the data collection process in two metropolises where 22% of Turkey's population lives. However, the variables affecting the QOL of caregivers of patients with AD should be studied in larger-scale studies that adopt different sampling methods (e.g., in populations where the entire all participants' list is difficult to find).

4.2. Implications for Practice

Caregiving and QOL are associated; QOL is affected by the increase in caregiving burden depending on the severity of the disease of the person receiving care. This idea is consistent with the results of the present study showing that each unit increase in caregiving burden causes a decrease in QOL. When the findings are taken

into account, caregiving burden, which is affected by social support levels, is an important indicator of QOL. Caregiving burden must, therefore, form the focus of efforts to improve the QOL of caregivers of patients with AD.

As AD is still not fully understood, adequate preventive treatment is lacking. Treatment should be aimed at comorbid psychiatric disorders during the course of the disease, the training of the patient and caregiver, and the preservation and improvement of QOL. Indeed, psychosocial support services are needed to improve the QOL of caregivers of patients with AD. Disease management and AD caregiving training programs specific to caregivers with high psychosocial components can decrease their burden in the fight against AD and help improve their QOL. It is a good idea to meet the educational and informational needs of caregivers of patients with chronic illnesses. In conclusion, the present study showed that it is important to focus on interventions to decrease caregiving burden, and that caregiving burden in all dimensions of QOL should be considered while evaluating the relationships between QOL and some psychosocial characteristics of caregivers of patients with AD.

5. Acknowledgements and Disclosure

² Turkish Lira (₺), national monetary unit. As of February 19, 2020, 1 Euro=6.56 TL and 1 Dollar= 6.08 TL, with a fixed daily exchange difference.

The authors thank the Istanbul and Izmir branches of the Alzheimer Association, Hacettepe University Ethics Commission, and Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit. We are grateful for the caregivers who spared their valuable time to participate in our study despite their caregiving duties.

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Spadin, P. The caregiver of a person with Alzheimer's disease. *Giornale Italiano Di Medicina Del Lavoro Ed Ergonomia*, 2008, 30(3 Suppl.), S15–S21.
2. Prince, M, Comas-Herrera, A, Knapp, M, Guerchet, M, Karagiannidou, M, *World Alzheimer Report 2016 Improving Healthcare for People Living With Dementia: Coverage, Quality and Costs Now And in the Future*; Alzheimer's Disease International: London, 2016.
3. Can, H, & Karakaş, S, Alzheimer tipi demans ve birinci basamak nöropsikolojik değerlendirme [The dementia of alzheimer type and neuropsychological assessment in primary health care]. *STED*, 2005, 14(2), 22–25.
4. Dekosky, S, Epidemiology and pathophysiology of Alzheimer's disease, *Clinical Cornerstone Dementia*, 2000, 3(4), 15–26.
5. Alzheimer's Association, 2017 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & Dementia*, 2017, 13(4), 325–373.
6. TÜİK, Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni: İstatistiklerle Yaşlılar 2016. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644>, 2017 (accessed 17.01.2018).
7. Xiaolian, J, Chaiwan, S, Panuthai, S, Yijuan, C, Lei, Y, Jiping, L, Family support and self-care behavior of Chinese chronic obstructive pulmonary disease patients, *Nursing & Health Sciences*, 2002, 4(1–2), 41–49.
8. Alamo, M.M, Artiles, R.M, Santiago, N. P, Bernal, B. I, Aguiar, B.J, Gomez, A.A, Functional social support perceived by patients in a

- program of home care in rural and urban settings, *Atencion Primaria*, 1999, 24(1), 26–31.
9. Coultas, D.B, Edwards, D.W, Barnett, B, Wludyka, P, Predictors of depressive symptoms in patients with COPD and health impact, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2007, 4(1), 23–28.
 10. Doğan, T, Psikolojik belirtilerin yordayıcısı olarak sosyal destek ve iyilik hali [Social support and wellness as predictors of psychological symptoms], *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*, 2008, 3(30), 30–44.
 11. Myers, J.E, Sweeney, T.J, Witmer, J.M, The wheel of wellness counseling for wellness: A holistic model for treatment planning. *Journal of Counseling & Development*, 2000, 78(3), 251–266.
 12. Pahl, R, Some sceptical comments on the relationship between social support and well-being, *Leisure Studies*, 2003, 22(4), 357–368.
 13. Sin, M.K, Kang, D.H, Weaver, M, Relationships of asthma knowledge, self-management, and social support in African American adolescents with asthma, *International Journal of Nursing Studies*, 2005, 42(3), 307–313.
 14. Chou, K. L. Social support and subjective well-being among Hong Kong Chinese young adults. *The Journal of Genetic Psychology*, 1999, 160(3), 319–331.
 15. Park, H.S, (2007). *Effects of social support, coping strategies, self-esteem, mastery, and religiosity on the relationship between stress and depression among korean immigrants in the United States: Structural equation modeling* (Unpublished doctoral dissertation). The University of Texas at Austin, State of Texas.
 16. Garcia-Alberca, J.M, Cruz, B, Lara, J.P, Garrido, V, Gris, E, Lara, A, Castilla, C, Disengagement coping partially mediates the relationship between caregiver burden and anxiety and depression in caregivers of people with Alzheimer's disease: Results from the MÁLAGA-AD study, *Journal of Affective Disorders*, 2012, 136(3), 848–856.
 17. Barker, R.L, *Social Work Dictionary* (3rd ed.); NASW Press: USA, 1995.
 18. Walter-Ginzburg, A, Guralnik, J.M, Blumstein, T, Gindin, J, Baruch, M. Assistance with personal care activities among the old-old in Israel: A national epidemiological study, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2001, 49(9), 1176–1184.
 19. Yin, T, Zhou, Q, Bashford, C, Burden on family members: Caring for frail elderly: A meta-analysis of interventions, *Nursing Research*, 2002, 51(3), 199–208.
 20. Chapman, D. G, Toseland, R.W, Effectiveness of advanced illness care teams for nursing home residents with dementia, *Social Work*, 2007, 52(4), 321–329.
 21. Green, S.E, "We're tired, not sad": Benefits and burdens of mothering a child with a disability, *Social Science & Medicine*, 2007, 64(1), 150–163.
 22. González-Salvador, M.T, Arango, C, Lyketsos, C. G, Barba, A.C, The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1999, 14(9), 701–710.
 23. Ankri, J, Andrieu, S, Beaufils, B, Grand, A, Henrard, J.C, Beyond the global score of the zarit burden interview: Useful dimensions for clinicians. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2005, 20(3), 254–260.
 24. Croog, S.H, Burlinson, J.A, Sudilovsky, A, Baume, R.M, Spouse caregivers of Alzheimer patients: Problem responses to caregiver burden, *Aging and Mental Health*, 2006, 10(2), 87–100.
 25. Nabors, N, Seacat, J, Rosenthal, M, Predictors of caregiver burden following traumatic brain injury, *Brain Injury*, 2002, 16(12), 1039–1050.
 26. Saunders, M.M, Factors associated with caregiver burden in heart failure family caregivers, *Western Journal of Nursing Research*, 2008, 30(8), 943–959.
 27. Jonker, L, Greef, A.P, Resilience factors in families living with people with mental illnesses, *Journal of Community Psychology*, 2009, 37(7), 859–873.
 28. Küçükgüçlü, Ö, Esen, A, Yener, G, Bakım verenlerin yükü envanterinin türk toplumu için geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi [The reliability and validity of the caregiver burden inventory in Turkey]. *Journal of Neurological Sciences* (Turkish), 2009, 26(1), 60–73.
 29. Wilks, S.E, Little, K.G, Gough, H.R, Spurlock, W.J, Alzheimer's aggression: Influences on caregiver coping and resilience. *Journal of Gerontological Social Work*, 2011, 54(3), 260–275.
 30. Heo, G.J, Religious coping, positive aspects of caregiving, and social support among Alzheimer's disease caregivers, *Clinical Gerontologist*, 2014, 37(4), 368–385.
 31. Axelman, K, Lannfelt, L, Almkvist, O, Carlsson, M, Life situation, coping and quality of life in people with high and low risk of developing Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2003, 16(4), 220–228.
 32. Bhatt, J.K, Thomas, S, Nanjan, M.J, Health outcome measures for diabetes mellitus: A review, *Applied Research in Quality of Life*, 2012, 7(4), 413–443.
 33. Koot, H.M, The study of quality of life: Concepts and methods. In H. M. Koot & J. L. Wallander (Eds.), *Quality of life in children and adolescent illness: Concepts, methods, and findings*, Great Britain: Brunner-Routledge, 2001, 3–20.
 34. Selwood, A, Thorgrimsen, L, Orrell, M, Quality of life in Dementia-a one-year follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2005, 20(3), 232–237.
 35. Akyar İ, Akdemir, N, Alzheimer hastalarına bakım verenlerin yaşadıkları güçlükler [Strains of caregivers of alzheimer patients]. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2009, 16(3), 32–49.
 36. Rinaldi, P, Spazzafumo, L, Mastriforti, R, Mattioli, P, Marvardi, M, Polidori, M.C, et al., Predictors of high level of burden and distress in caregivers of demented patients: Results of an Italian multicenter study, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2005, 20(2), 168–174.
 37. Sun, F, Hodge, D.R, Latino Alzheimer's disease caregivers and depression using the stress coping model to examine the effects of spirituality and religion, *Journal of Applied Gerontology*, 2014, 33(3), 291–315.
 38. Vellone, E, Piras, G, Talucci, C, Cohen, M.Z, Quality of life for caregivers of people with Alzheimer's disease, *Journal of Advanced Nursing*, 2008, 61(2), 222–231.
 39. Bell, C.M, Araki, S.S, Neumann, P.J, The association between caregiver burden and caregiver health-related quality of life in Alzheimer disease, *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 2001, 15(3), 129–136.
 40. Deeken, J.F, Taylor, K.L, Mangan, P, Yabroff, K.R, Ingham, J. M, Care for the caregivers: A review of self-report instruments developed to measure the burden, needs, and quality of life of informal caregivers, *Journal of Pain and Symptom Management*, 2003, 26(4), 922–953.
 41. Iavarone, A, Ziello, A.R, Pastore, F, Fasanaro, A.M, Poderico, C, Caregiver burden and coping strategies in caregivers of patients with Alzheimer's disease, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2014, 10, 1407–1413.
 42. Morimoto, T, Schreiner, A.S, Asano, H, Caregiver burden and health-related quality of life among Japanese stroke caregivers, *Age and Ageing*, 2003, 32(2), 218–223.
 43. Riedijk, S.R, De Vugt, M.E, Duivenvoorden, H.J, Niermeijer, M. F, Van Swieten, J.C, Verhey, F.R.J, et al., Caregiver burden, health-related quality of life and coping in dementia caregivers: A comparison of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease, *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2006, 22(5–6), 405–412.
 44. Serrano-Aguilar, P.G, Lopez-Bastida, J, Yanes-Lopez, V, Impact on health-related quality of life and perceived burden of informal caregivers of individuals with Alzheimer's disease, *Neuroepidemiology*, 2006, 27(3), 136–142.
 45. Zucchella, C, Bartolo, M, Pasotti, C, Chiappella, L, Sinforiani, E, Caregiver burden and coping in early-stage Alzheimer disease, *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 2012, 26(1), 55–60.
 46. Eser, E, Fidaner, H, Fidaner, C, Eser, S.Y, Elbi, H, Göker, E, WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF'in psikometrik özellikleri [Psychometric properties of the WHOQOL-100 and WHOQOL-BREF], *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*, 1999, 7(2 Suppl.), S23–S40.
 47. Hebert, L.E, Scherr, P.A, Bienias, J.L, Bennett, D.A, Evans, D. A, Alzheimer disease in the US population: Prevalence estimates using the 2000 census, *Archives of Neurology*, 2003, 60(8), 1119–1122.
 48. Logsdon, R.G, Gibbons, L.E, McCurry, S.M, Teri, L, Quality of life in Alzheimer's disease: Patient and caregiver reports, *Journal of Mental Health and Aging*, 1999, 5(1), 21–32.
 49. Akın, A, Toplumsal cinsiyet (gender) ayrımcılığı ve sağlık [Gender discrimination and health] . *Toplum Hekimliği Bülteni*, 2007, 26(2), 1–9.

50. Çayır, Y, Avşar, Ü.Z, Avşar, Ü, Cansever, Z, Khan, A.S, Evde sağlık hizmetleri alan hastaların özellikleri ve bakım verenlerin beklentileri [Characteristics of patients who receive home health services and expectations of caregivers], *Konuralp Tıp Dergisi*, 2013, 5(3), 9–12.
51. Çınar, E, (2012), *Alzheimer hastalarına bakım verenlerde bakıcı yüküne etki eden faktörlerin değerlendirilmesi* (Tıpta uzmanlık tezi / Unpublished doctoral dissertation), Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
52. Allen, S.M, Goldscheider, F, Ciambone, D.A, Gender roles, marital intimacy, and nomination of spouse as primary caregiver, *The Gerontologist*, 1999, 39(2), 150–158.
53. Kim, Y, Baker, F, Spillers, R.L, Cancer caregivers' quality of life: Effects of gender, relationship, and appraisal, *Journal of Pain and Symptom Management*, 2007, 34(3), 294–304.
54. Öhlen, J, Andershed, B, Berg, C, Frid, I, Palm, C.A, Ternstedt, B, M, Segesten, K, Relatives in end-of-life care—part 2: A theory for enabling safety, *Journal of Clinical Nursing*, 2007, 16(2), 382–390.
55. Atagün, İ.M, Balaban, D.Ö, Atagün, Z, Elagöz, M, Özpolat, Y. A, Kronik hastalıklarda bakım veren yükü [Caregiver burden in chronic diseases], *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2011, 3(3), 513–552.
56. Akpınar, B, (2009), *Alzheimer hastalığı olan bireye bakım verenlerin cinsiyetinin bakım veren yükü üzerine etkisi* (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi / Unpublished master thesis). Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
57. Hughes, S.L, Giobbie-Hurder, A, Weaver, F.M, Kubal, J.D, Henderson, W, Relationship between caregiver burden and health-related quality of life, *The Gerontologist*, 1999, 39(5), 534–545.
58. Haley, W.E, Roth, D.L, Coleton, M.I, Ford, G.R, West, C.A.C, Collins, R.P, Isobe, T.L, Appraisal, coping, and social support as mediators of well-being in Black and White family caregivers of patients with Alzheimer's disease, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1996, 64(1), 121–129.
59. Helgeson, V.S, Social support and quality of life, *Quality of Life Research*, 2003, 12(1 Suppl.), S25–S31.
60. Kolbe, J, Fergusson, W, Vamos, M, Garrett, J, Case-control study of severe life-threatening asthma (SLTA) in adults: Psychological factors, *Thorax*, 2002, 57(4), 317–322.
61. Lim, J.W, Zebrack, B, Caring for family members with chronic physical illness: A critical review of caregiver literature, *Health and Quality of Life Outcomes*, 2004, 2(1), 50–59.
62. Roth, D.L, Mittelman, M.S, Clay, O.J, Madan, A, Haley, W.E, Changes in social support as mediators of the impact of a psychosocial intervention for spouse caregivers of persons with Alzheimer's disease, *Psychology and Aging*, 2005, 20(4), 634–644.
63. Wilks, S.E, Croom, B, Perceived stress and resilience in Alzheimer's disease caregivers: Testing moderation and mediation models of social support, *Aging and Mental Health*, 2008, 12(3), 357–365.
64. Söğüt, Ç, Dündar, P.E, Manisa'da bir toplum sağlığı merkezi bölgesinde evde sağlık hizmeti alan kişilere bakım verenlerin yükünün değerlendirilmesi [Evaluation of caregivers' burden of the patients receiving home health service in Manisa], *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*, 2017, 15(1), 37–46.
65. Barakat, L.P, Linney, J.A, Children with physical handicaps and their mothers: The interrelation of social support, maternal adjustment, and child adjustment, *Journal of Pediatric Psychology*, 1992, 17(6), 725–739.
66. Pinquart, M, Sörensen, S, Associations of stressors and uplifts of caregiving with caregiver burden and depressive mood: A meta-analysis, *The Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 2003, 58(2), 112–128.
67. Markowitz, J.S, Gutterman, E.M, Sadik, K, Papadopoulos, G, Health-related quality of life for caregivers of patients with Alzheimer disease, *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 2003, 17(4), 209–214.
68. Şahiner, T, Kuzu, N, Beşer, N, Zincir, M, Ergin, A, Erdoğan, Ç, Alzheimer hastaları ve yakınlarının yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyetelerinin değerlendirilmesi [Evaluation of quality of life, depression and anxiety of Alzheimer's patients and their relatives], *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*, 2003, 3(1), 13–21.
69. Öztekin, F, Alzheimer hastalığının tedavisi [Treatment of alzheimer's disease]. *Demans Dizisi*, 2000, 2, 66–76.
70. Topçuoğlu, E.S, Selekler, K, Alzheimer hastalığı [Alzheimer disease], *Geriatrı*, 1998, 1(2), 63–67.
71. Zaybak, A, Güneş, Ü, İsmailoğlu, G.E, Ülker, E, Yatağa bağımlı hastalara bakım veren bireylerin bakım yüklerinin belirlenmesi, *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2012, 15(1), 48–54.
72. Baumgarten, M, The health of persons giving care to the demented elderly: A critical review of the literature, *Journal of Clinical Epidemiology*, 1989, 42(12), 1137–1148.
73. Eiters, L, Goodall, D, Harrison, B.E, Caregiver burden among dementia patient caregivers: a review of the literature, *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 2008, 20(8), 423–428.
74. Sales, E, Family burden and quality of life, *Quality of Life Research*, 2003, 12(1 Suppl.), S33–S41.
75. Novak, M, Guest, C, Application of a multidimensional caregiver burden inventory, *The Gerontologist*, 1989, 29(6), 798–803.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 487-494

Ortopedi Hastalarının Malnütrisyon Durumları ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Determination of Malnutrition Status and Risk Factors in Orthopedic Patients

Hale Turhan Damar^{1*}, Ayşegül Savcı², Özlem Bilik³

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yaşlı Bakım Programı, İzmir, Türkiye.

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Kütahya, Türkiye.

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, İzmir, Türkiye.

e-mail: hale.turhan1986@gmail.com, agulsvc@gmail.com, ozlemdeuhf2011@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1218-5319

ORCID: 0000-0002-9176-7420

ORCID: 0000-0002-8372-8974

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Hale Turhan Damar

Gönderim Tarihi / Received: 15.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 19.03.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 880671

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı ortopedi hastalarının malnütrisyon durumlarının ve risk faktörlerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel tipteki çalışma 05/2017 -12/2018 tarihleri arasında XXX hastanesinde Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde toplam 123 hasta ile gerçekleştirildi. Araştırma verileri, Hasta Tanılama ve Klinik Formu, Nutrisyonel Risk Taraması Ölçeği (Nutritional Risk Screening) kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 65,72±20,79'dır. Cerrahi girişim geçiren hastaların aç kalma süre ortalamaları ameliyat öncesi 10,82±3,20 saat, ameliyat sonrası ise 11,01±10,84 saattir. Hastaların %31,7'sinin malnütriyon riski altında olduğu ve tamamının beslenme desteği almadığı saptandı. Malnütrisyon riski olan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti (t=-4,087, p=0,000). Malnütriyon riski olan hastaların ameliyat öncesi aç kalma süreleri, riski olmayanlara göre daha uzundu (t=-3,019, p=0,000). Ameliyat olup malnütrisyon riski olan hastaların ameliyat sonrası ilk mobilizasyonları daha uzun sürede gerçekleşmişti (t=-4,113, p=0,000). Hastaların albumin değerleri ile NRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (t=5,751, p=0,000). Katılımcıların cinsiyet (X²=4,809 p=0,028), eğitim düzeyleri (X²=10,358, p=0,0016), kronik hastalık varlığı (X²=5,890, p=0,015) ve enfeksiyonu durumu (X²=7,566, p=0,006) ile NRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda yaklaşık üç hastadan birinin malnütriyon riski altında olduğu saptanmıştır. Araştırma sonuçları hastaların malnütrisyon riskini etkileyen diğer seçilmiş faktörlerin yaş, cinsiyet, hastaların eğitim düzeyi, komorbid hastalık varlığı, düşük albumin düzeyi, ameliyat öncesi açlık süresi ve ameliyat sonrası enfeksiyon gelişmesi olduğunu göstermiştir. Ayrıca malnütrisyon riski olan hastaların ameliyat sonrası ilk mobilizasyon sürelerinin daha geç olduğu saptanmıştır. Güncel rehberler doğrultusunda, profesyonel bir ekip yaklaşımı ile beslenme desteği yaklaşımları standart haline getirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Beslenme Risk Değerlendirmesi, Malnütrisyon, Ortopedi ve Travmatolojisi.

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the malnutrition status and risk factors in orthopedic patients.

Materials and Methods: The cross-sectional study was conducted between 05/2017 and 12/2018 in a university hospital in the west of Turkey Orthopedics and Traumatology Clinic with 123 patients. Research data were collected using the Patient Diagnosis and Clinical Form, Nutritional Risk Screening (NRS).

Results: The average age of the patients is 65.72 ± 20.79. The average fasting time of patients who underwent surgery was 10.82 ± 3.20 hours before surgery and 11.01 ± 10.84 hours after surgery. It was found that 31.7% of the patients were under the risk of malnutrition and not all of them received nutritional support. The mean age of the patients with

malnutrition risk was higher ($t=-4.087$, $p=0.000$). Patients with malnutrition risk had longer periods of fasting before surgery than those without risk ($t=-3.019$, $p=0.000$). Patients who had undergone surgery and had malnutrition risk had their first mobilization in a longer period after surgery ($t=-4.113$, $p=0.000$). A statistically significant difference was found between the patients' albumin values and NRS scores ($t=5.751$, $p=0.000$). A statistically significant difference was found between the participants' gender ($X^2=4.809$, $p=0.028$), education level ($X^2=10.358$, $p=0.0016$), presence of chronic disease ($X^2=5.890$, $p=0.015$) and infection ($X^2=7.566.5$, $p=0.006$) and their NRS scores.

Conclusion: In our study, it was found that approximately one out of three patients was at risk of malnutrition. Our research results showed that other risk factors affecting the malnutrition risk of patients are age, gender, education level of the patients, presence of comorbid disease, low albumin level, preoperative fasting period and postoperative infection development. In addition, it was found that the first postoperative mobilization period of patients with malnutrition risk was later. Nutritional support approaches should be standardized with a professional team approach in line with current guidelines.

Keywords: Malnutrition, Nutritional Risk Screening, Orthopedics ve Traumatology.

1. Giriş

Ortopedik girişim uygulanan bireylerde malnütrisyon durumu ele alınması gereken ancak ihmale uğrayabilen önemli bir sorundur [1,2]. Yetersiz gıda alınmasına bağlı olarak ortaya çıkan malnütrisyon, bireyde fiziksel ve mental fonksiyonların gerilemesi ve iyileşmenin bozulmasına yol açan, aynı zamanda vücut kompozisyonunda değişikliklerin oluşumuna neden olan bir tablodur [3,4]. Hastalar hastaneye yattıktan sonra malnütrisyon ile karşılaşabildiği gibi var olan bir malnütrisyon ile de hastaneye yatmış olabilir [5,6]. Malnütrisyon, hastanede yatan hastalarda %12 ile %50 oranlarında görülebilmektedir [7,8]. Malnütrisyon hastanede yatan ve cerrahi işlem geçiren hastalarda hastanede yatış süresinin uzamasına, hastaneye tekrar yatışların, enfeksiyon oranlarının ve mortalitenin, artmasına neden olmaktadır [9,10]. Bu sonuçlar hastaların sağlık bakım maliyetlerini artırmaktadır [11]. Geriatrik ortopedi hastalarındaki malnütrisyon insidansı %32 ile %60 arasındadır [1,12]. Kalça kırıkları sonrasında ilk bir yıl içindeki mortalitenin malnütrisyon ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir [2]. Ayrıca, total eklem protezi uygulanmış hastalarda malnütrisyonun belirleyicilerinden olan hipalbumineminin hastanede kalış süresi, yeniden hastaneye yatış, pnömoni ve cerrahi alan enfeksiyonlarını olumsuz etkileyen bir faktör olduğu belirtilmektedir [13]. Malnütrisyon riski belirlenen ortopedi hastalarında hastanede yatış süresinin uzadığı ve mobilizasyonlarının geciktiği de bildirilmiştir [1]. Hastaneye yatıştan itibaren hastaların beslenme durumlarının değerlendirilerek yetersizliğin erken fark edilmesi ile pnömoni, uzamış yara iyileşmesi ve enfeksiyonu, sepsis ve mortalite gibi perioperatif komplikasyon risklerinin azaltılabileceği bildirilmektedir [1,14]. Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği'nin (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) ve Amerika Birleşik Devletleri sağlık kuruluşları hastanın hastaneye kabulünden sonraki ilk 24 saat içinde beslenme durumunun değerlendirilmesi ve beslenmeyle ilgili risklerin belirlenmesini önermektedir [3]. Ancak ameliyata hazırlanan hastalarda nutrisyonel değerlendirme etkin yapılmamaktadır [8]. Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinde de hastalarda malnütrisyon tanınması ve tedavisinde yetersizlikler olabilmektedir [1,2]. Ortopedi hastaları genellikle yaşlı ve majör cerrahi girişim yapılan hastalar olup beslenme

durumlarının değerlendirilmesi cerrahi girişimin ve iyileşmenin etkinliği açısından önemlidir. Ancak kliniklerde geleneksel uygulamalar sürdürülmekte ve hastaneler arasında çok farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Tüm cerrahi kliniklerinde, beslenme yetersizliğinin taranması ve etkileyen faktörlerin ortaya çıkarılmasının, kanıta dayalı standartların geliştirilmesi için bir ön çalışma olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı ortopedi hastalarının malnütrisyon durumlarını ve risk faktörlerinin belirlenmesidir.

2. Materyal ve Metot

Araştırma kesitsel tanımlayıcı olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma, XXX hastanesinin Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde Mayıs 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırmanın örneklemini, araştırma verilerinin toplandığı tarihte XXX hastanesinin Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde tedavi gören ve örnekleme alınma ölçütlerine uyan bireyler oluşturmuştur. Bireylerin örnekleme alınma ölçütleri arasında; 18 yaşından büyük olması, ortopedik ameliyat uygulanması, Türkçe anlayabilmesi ve konuşabilmesi, kişi, yer ve zaman oryantasyonu olması, iştme ve konuşma sorunu olmaması ve araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmesidir. Çalışmadan dışlanma ölçütü ise; bilişsel durumu etkileyen nörolojik (demans/alzhemier gibi) ve psikiyatrik (şizofreni gibi) tıbbi tanısının bulunması ve yoğun bakımda yatışı olmasıdır.

Bu çalışmada örnekleme büyüklüğü hesaplamasında G* powersoftware, version 3.1 kullanılmıştır. İhle ve arkadaşlarının araştırmasındaki [1] veriler kullanılarak ve standart sapmanın 0,2'si en düşük etki olarak belirlenerek örnekleme büyüklüğü, %80 güç, %95 güven aralığında 0,05 hata payı ile NCSS-PASS yazılım programında toplam 116 hasta olarak hesaplanmıştır. Çalışma 123 hastadan alınan veriler ile tamamlanmıştır.

2.1. Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri; Hasta Tanılama ve Klinik Formu, Nutrisyonel Risk Taraması Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Hasta tanılama formunda; hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, tanısı, ameliyat olma durumu, ameliyat tipi, ameliyat sonrası gün sayısı, ek hastalık varlığı, BKİ, diyet uygulama durumu, sigara kullanma durumu, günlük sigara sayısı, sigara kullanma süresi, NRS skoru, preoperatif aç kalma süresi, postoperatif aç

kalma süresi, postoperatif mobilizasyon zamanı, enfeksiyon varlığı, albumin düzeyi, beslenme desteği alma durumuna ilişkin sorular yer almaktadır. Hasta tanılama formu ilgili literatür bilgilerinden yararlanılarak araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir [1,6,13,15].

Hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesinde kullanılan birçok form vardır. Bu formlardan birisi de Nutrisyonel Risk Taraması Ölçeği (NRS-2002) olup, erişkin hastalarda beslenme yetersizliği riskindeki hastayı tanılamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır [4,15–17]. Nutrisyonel Risk Taraması Ölçeği (NRS-2002), Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği'nin [European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN] hastanede yatan hastalarda kullanılmasını önerdiği kapsamlı tarama testlerinden biridir [4]. Yapılan çalışmalarda ortopedi hastalarının nutrisyonel değerlendirilmesinde NRS-2002 yaygın olarak kullanılmaktadır [15,16]. İki bölümden oluşmakta olup, birinci bölümde dört soru vardır. Bu sorulardan herhangi birine evet cevabı verilirse ikinci bölüme geçilir. Eğer dört soruya da hayır cevabı verilirse test hastanede yattığı sürece haftada bir kez tekrarlanır. İkinci bölüm, nutrisyon durumundaki bozulma ve hastalık şiddeti bölümü olarak iki ana başlıktan oluşmaktadır. Her iki başlık altındaki sorular toplamı en fazla 3 puan ve her iki bölüm toplamda 6 puan değerindedir. Eğer hasta 70 yaşın üzerinde ise bu puana bir puan daha eklenerek hastanın toplam NRS puanı elde edilir. Toplam skor ≥ 3 ise hasta nutrisyon riski altındadır ve bir nutrisyon planı başlatılmalıdır anlamına gelmektedir. Toplam skor < 3 ise hasta haftada bir tekrar değerlendirilmesi gerektiği anlamına gelir. Eğer majör operasyon planı varsa yine bir nutrisyon planı geliştirilmesi gerektiği belirtilmektedir [17].

2.2. Araştırmanın Etiği

Araştırmanın yapılabilmesi için XXX girişimsel olmayan klinik araştırmaları etik kurulundan onay alınmıştır. Araştırmanın yürütüleceği kurumdan yazılı izin alınmıştır. Araştırmanın amacı, süresi, uygulanması, verilerin toplanması, araştırmaya katılmanın gönüllülüğe bağlı olduğu, araştırmadan istedikleri zaman ayrılacakları ve isimlerinin saklı tutulacağına dair bilgi verildikten sonra hastalardan yazılı ve sözel onay alınmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $65,72 \pm 20,79$ (min=18, maks=94) olup %50,4'ünün kadın, %64,2'sinin ilkökul mezunu olduğu belirlendi. Katılımcıların %72,4'ünde kırık tanısı bulunuyordu, %52,8'si ameliyat sonrası dönemdeydi ve ameliyat olanlar ile görüşülen günün ortalaması $5,5 \pm 30$ (min=1, maks=30)'du. Hastaların %78'i sigara içmiyordu, %58,5'i komorbiteye sahipti (Diyabet, Hipertansiyon, Kalp yetmezliği), Hastaların hastanedeki kilo ortalaması $73,76 \pm 17,94$, BKİ değeri $27,52 \pm 7,06$ 'ydi. Katılımcılardan ameliyat olan hastaların ameliyat öncesi aç kalma süre ortalaması $10,82 \pm 3,20$ saat olup ameliyat sonrası aç kalma süre ortalamaları ise $11,01 \pm 10,84$ saat olarak saptandı.

Ameliyat olan hastaların ameliyattan ortalama $47,23 \pm 30,33$ saat sonra ilk defa mobilize edildiği belirlendi. Katılımcıların %17,1'inde enfeksiyon geliştiği belirlendi. Çalışmaya katılan hastaların albumin değerlerinin ortalaması $3,29 \pm 0,74$ olarak belirlendi. Hastalarının %31,7'sinin NRS Skorunun (≥ 3) olduğu (Malnütriyon riski), %58,5'sinin ise herhangi bir diyet uygulamadığı saptandı. Veri toplama süresince çalışmaya katılan hastaların tamamı beslenme desteği almıyordu. Hastaların tanıtıcı ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya katılan ortopedi hastalarının NRS skorları ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup ($t=-4,087$, $p=0,000$), malnütriyon riski olan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti. Malnütriyon riski (NRS skoru ≥ 3) olan hastaların ameliyat öncesi aç kalma süreleri, riski olmayanlara (NRS skoru < 3) göre daha uzundu ($t=-3,019$, $p=0,000$). Ameliyat olup malnütriyon riski olan hastaların ameliyat sonrası ilk mobilizasyonları, riski olmayan hastalara göre daha uzun sürede gerçekleşmişti ($t=-4,113$, $p=0,000$). Ayrıca tüm hastaların albumin değerleri ile NRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($t=5,751$, $p=0,000$). NRS skoru ≥ 3 üzerinde olan hastaların albumin değerlerinin ortalamaları daha düşüktü. Hastaların NRS skoru ile ameliyat sonrası aç kaldıkları süre ve BKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($t=-1,397$, $p=0,167$; $t=-0,292$, $p=0,771$) (Tablo 2).

Çalışmaya katılan hastalarda cinsiyete göre NRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($X^2=4,809$ $p=0,028$). Hastaların NRS skorları ile eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($X^2=10,358$, $p=0,0016$). Kronik hastalık varlığı ile NRS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($t=5,890$ $p=0,015$). Çalışmaya katılan hastalardan enfeksiyonu olma durumu ile NRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($X^2=7,566$, $p=0,006$). Ortopedi hastalarının NRS skoru ile tanıları, ameliyat olma durumları, diyetlerinin olmasının ve sigara kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,01$). (Tablo 2).

3.2. Tartışma

ESPEN tek başına açlık, hastalık veya ileri yaşlanma (> 80 yaş) veya bunların kombinasyonları sonucu malnütriyon gelişebileceğini belirtmektedir [4]. Ortopedi hastalarının büyük çoğunluğunun yaşlı olması ve majör cerrahi planlanması bu grubun malnütriyon riski açısından öncelikli olarak değerlendirilmesi gereksinimini ortaya çıkarmaktadır [1,9]. Çalışmamızda ortopedi hastalarının malnütriyon prevalansının yüksek olması (%31,7) diğer çalışmaların sonuçları ile (%15-50) benzerdir [1,7,8,15,18]. Güncel kanıtlarda elektif majör cerrahilerde ameliyat öncesinde mutlaka beslenme durumunun değerlendirilmesini ve beslenme yetersizliği saptanan hastalarda girişimin ertelenerek ([7-10 gün süre ile), beslenme durumunun düzeltilmesini önerilmektedir [12,17].

Tablo 1. Hastaların Tanıtıcı ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı (n=123)

	X±SS	Min-Max
Yaş	65,72±20,79	18-94
Kilo (hastane öncesi)	75,12±18,14	44-120
Kilo (hastanede)		
Boy	73,76±17,94	43-115
BKI	165,07±7,82	152-186
Ameliyat sonrası görüşülen gün	27,52±7,06	15,79-47,87
Ameliyat öncesi aç kalma (saat)	5,58±3	1-30
Ameliyat sonrası aç kalma (saat)	10,82±3,20	6-18
Ameliyat sonra ilk mobilizasyon (saat)	11,01±10,84	5-72
Albumin	47,23±30,33	12-120
	3,29±0,74	1,90-4,40
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	62	50.40
Erkek	61	49.60
Eğitim		
Okur yazar değil	9	7.30
İlkokul	79	64.20
Ortaokul	19	15.40
Lise ve üniversite	16	13.00
Tanı		
Osteoartrit (diz ve kalça)	16	13.00
	89	72.40
Kırık	9	7.30
Skolyoz	9	7.30
Diyabetik ayak		
Kronik Hastalık*		
Yok	51	41.50
Var	72	58.50
Uyguladığı Diyet		
Yok	72	58.50
Var	51	41.50
Sigara Kullanımı		
Yok	96	78.00
Var	27	22.00
Cerrahi Girişim		
Yok	58	52.80
Var	65	47.20
Enfeksiyon		
Yok	102	82.90
Var	21	17.10
Beslenme desteği		
Yok	0	0.0
Var	123	100.0
NRS Skoru		
0	17	13.80
1	32	26.00
2	35	28.50
≥3	39	31.70

DM, HT, Kalp Yetmezliği

Hastaların yatış sırasında bir tarama aracının kullanılması ile malnütriyonlu hastaların %50-80'inin tanımlanabileceği, erken tarama ve tedavi ile hastanede yatış süresinin kısalabileceği belirtilmektedir [19]. Çalışmamızda hastaların beslenme durumları ESPEN ve KEPAN'ın da önerdiği değerlendirme araçlarından birisi olan NRS aracı ile değerlendirilmiş olup, beslenme yetersizliği riski yaş, ameliyat öncesi aç kalma süresi, albümin düzeyleri ve ameliyattan sonra aç kalma süreleri ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur [4,12,17].

Çalışmamızda malnütriyon riski yüksek olan ortopedi hastalarının yaş ortalaması daha yüksektir. Kaiser ve ark [2010], yaşlı yetişkinler arasında malnütriyon sıklığını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, yaşlı yetişkinlerin %23'ünün malnütriyonlu, %46'sının ise malnütriyon riski altında olduğunu belirtmektedirler [20] Ortopedik cerrahi girişimlerin sıklıkla yaşlı bireylerde uygulanıyor olması, ortopedi kliniklerinde yatan yaşlı hastalar arasında da malnütriyon riskinin fazlalığını açıklamaktadır [12,14]. Ihle ve arkadaşları (2017), ortopedik cerrahi geçiren yaşlı hastalarda malnütriyon oranının %32-60 arasında değişmekte olduğunu saptamışlardır. Yaşlılardaki malnütriyon; otonomi kaybına, yaşam kalitesinde azalmaya, hastane başvurularında artışa, hastanede kalış süresinde uzamaya, enfeksiyonlara, yara iyileşmesinde gecikmelere, yürüyüş bozuklukları ile düşme ve kırıklara, zamansız ölümlere neden olan patolojik durumlarla yakından ilişkilidir [1,21]. Çalışmamızda kadın hastaların erkek hastalara göre daha fazla malnütriyon riski altında olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde kadınların erkeklerden daha fazla malnütriyon açısından etkilendiğini belirten çalışmalar olduğu gibi [14,18] cinsiyetin etkilemediğini belirten bir çalışma da bulunmaktadır [22].

Çalışmamızda malnütriyon riski olan hastalar olmayanlara göre anlamlı derecede daha fazla komorbiditeye sahiptir. Prasad ve ark [2010] birden fazla komorbiditesi olan tüm hastaların %86'sının malnütriyon açısından riskli olduğunu göstermiştir [23]. Kronik hastalık çeşitliliği beraberinde polifarmasiyi de getirmektedir [24,25]. Yaşlı bireylerde; mide asit sekresyonunda, mide sıvısı miktarında, mide kan akımında, mide-bağırsak motilitesinde, mide boşaltım hızında, tükürük salgısında azalmalar, ilaçların farmakokinetiğinde değişikliklere neden olabileceği gibi aynı zamanda azalmış rezorpsiyon ve ilacın neden olduğu ishal nedeniyle besinin emiliminde bozulmaya, iştahsızlığa da yol açabilir [22,26]. Yaşlı bireylerde komorbid hastalıkların yönetimi için beslenme düzeni ve diyet gerekmektedir [27]. Çalışmamızda katılımcıların %41,5'i uyguladıkları bir diyetin olduğunu belirtmiştir. Kişilerin komorbid hastalıkları için uyguladıkları bu diyetlerin uygunluğu önemlidir. Çalışmamızda kişilerin diyetlerinin olması ile malnütriyon riskleri arasında anlamlı fark saptanmamış olup, kişilerin diyetine ne kadar uydukları ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmemiştir. Ancak literatürde, kronik hastalığa sahip olan bireylerin diyet uyumlarının eğitim seviyesi düşük olanlarda daha kötü olduğu

Tablo 2. Hastaların NRS Skorlarının Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması (n=123)

DEĞİŞKENLER	NRS		Test (t)	p
	NRS skoru <3 (n=84) X±SS	NRS skoru ≥3 (n=39) X±SS		
Yaş	56,11±3,67	74,47±2,88	-4,087	0,000*
BKI	21,12±6,30	27,53±8,54	-0,292	0,771
Ameliyat öncesi aç kalma süresi	10,24±0,40	12,39±0,72	-3,019	0,000*
Ameliyat sonrası aç kalma süresi	9,71±0,93	13,56±3,41	-1,397	0,167
Mobilizasyon	37,51±3,09	66,26±7,07	-4,113	0,000*
Albumin	3,61±0,09	2,86±0,12	5,751	0,000*
	n (%)	n (%)	Test (x ²)	
Cinsiyet			4,809	0,028*
Kadın	36 (59,0)	25 (41,0)		
Erkek	48 (77,4)	14 (22,6)		
Eğitim			10,358	0,016*
Okur-Yazar değil	3 (33,3)	6 (66,7)		
İlkokul	51 (64,6)	28 (35,4)		
Ortaokul	17 (89,5)	2 (10,5)		
Lise ve üzeri	13(81,3)	3 (18,8)		
Tanı			1,776	0,656
Osteoartrit	9 (60)	6 (40)		
Kırık	63 (70)	27 (30)		
Skolyoz	5 (55,6)	4 (44,4)		
Diyabetik ayak	7 (77,8)	2 (22,2)		
Cerrahi Girişim			0,861	0,354
Var	42 (64,6)	23 (35,4)		
Yok	42 (72,4)	16 (27,6)		
Kronik Hastalık			5,890	0,015*
Yok	41 (80,4)	10 (19,6)		
Var	43 (59,7)	29 (40,3)		
Diyet			1,238	0,266
Yok	52 (61,9)	20 (27,8)		
Var	32 (62,7)	19 (37,3)		
Sigara			0,042	0,837
Yok	66 (68,8)	30 (31,3)		
Var	18 (66,7)	9 (33,3)		
Enfeksiyon			7,566	0,006*
Yok	75 (73,5)	27 (26,5)		
Var	9 (42,9)	12 (57,1)		

belirtilmektedir [28,29]. Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık üçte ikisinin düşük eğitim düzeyine sahip olduğu ve eğitim düzeyine göre NRS skorları arasında anlamlı fark olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bireylerin diyetlerine uygun davranmamış olabilecekleri düşünülmüştür. Bu durum eğitim seviyesi düşük olan bireylerde malnütrisyon riskinin artırılabilir.

Bu çalışmada malnütrisyon riski olan hastaların ameliyat sonrası mobilizasyon süreleri daha uzun sürede gerçekleşmiştir. Hollanda'da huzurevi sakinleri üzerinde yapılan bir çalışmada, yetersiz beslenen hastaların artmış yatağa bağımlılık ve tekerlekli sandalye bağımlılık seviyesine sahip olduğu görülmektedir [30]. Maurer ve arkadaşları çalışmasında da malnütrisyon riski olan

hastaların yardımcı araç kullanma oranının daha yüksek olduğu belirtmektedir [18]. Ayrıca, araştırmalar yetersiz beslenmenin kas kütlelerini azaltabileceğini ve sarkopeni riskini artırabileceğini göstermektedir [31]. Bu olumsuz etkiler ortopedi hastalarının zaten kısıtlı olan mobilizasyonlarını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle malnütrisyon riski saptanan hastaların beslenme desteği almaları önerilmesine [12,17] rağmen, çalışmamızda hastaların tamamının hiç beslenme desteği almadığı saptanmıştır. Wang ve ark. ise çalışmalarında ortopedi kliniğindeki hastaların %80'inin beslenme desteği aldığını ancak bu desteğin uygun şekilde verilmediğini saptamışlardır [7] Aynı çalışmada beslenme desteklerinin profesyonel bir komite tarafından güncel

rehberlere göre yapılması gerektiğinin önemi vurgulanmıştır. Bu sonuçlar ortopedi kliniklerinde gereksinimi olan hastalarda beslenme desteği kullanımı ile ilgili önemli bilgi ve uygulama eksiklikleri olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda malnütrisyon riski yüksek olan hastaların ameliyat öncesi açlık sürelerinin daha uzun olduğu belirlenmiştir. Kanıta dayalı rehberlerde ameliyat öncesi önerilen açlık süresinin belirlenmesine (6 saate kadar hafif yemek, 2 saate kadar berrak sıvılar) rağmen [17,21,32] araştırmanın yürütüldüğü hastanede hastaların ameliyat öncesi dönemde genel olarak 8 saat aç kalması sağlanmaktadır. Bu çalışmada da ameliyat öncesi açlık süresi ortalaması 10.82±3.20 saattir. Çeşitli nedenlerden (ameliyatın herhangi bir nedenle ertelenmesi, ameliyathane yoğunluğundan kaynaklı gecikme vb) dolayı da bu sürenin uzamış olabileceği düşünülmektedir. Kanıtlara rağmen, geleneksel yaklaşımla hastaların aç bırakılması söz konusudur. Ülkemizde üroloji kliniğinde yapılan bir çalışmada hastaların neredeyse tamamının (%95.8) ameliyattan önce en az 8 saatlik bir süre aç bırakıldığı saptanmıştır [33]. Geleneksel yaklaşımda ameliyat öncesi açlığın hedefi bulantı, kusmanın ve aspirasyon pnömonisinin önlenmesi iken, aslında komplikasyonları önlemediği, aksine ameliyat öncesi uzamış açlık süresinin hasta sonuçlarını olumsuz etkileyeceği belirtilmektedir [1,17,34]. Uzamış açlığın aksine son çalışmalar ameliyat öncesi oral karbonhidrat yüklemesi uygulamasının cerrahi stres yanıtı azalttığını bildirilmektedir [4]. Diğer yandan bu çalışmada hastaların ameliyat sonrası açlık süre otalamaları 11,01±10,84 olarak saptanmış olup, beslenme yetersizliği riski için anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Ameliyat sonrası için de kanıtlar, başlanabilecek en erken dönemde enteral beslenmeye geçilmesini önermektedir. Böylece barsak fonksiyonlarının erken geri dönüşü, cerrahi stres yanıtın azalması, erken mobilizasyon, hastanede kalış süresinin azalması gibi yararlar sağlanabilir [17,21].

Malnütrisyonun önemli sonuçları arasında; yara iyileşmesinde gecikme, komplikasyonlarda artış, hastanede kalış süresinde uzama, morbidite, mortalite oranlarında ve bakım maliyetlerinde artma sayılabilir [35,36]. Çalışmamızda da malnütrisyon riski yüksek olan hastaların, riski olmayanlara göre enfeksiyon oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yetersiz beslenmenin, yara iyileşmesi sürecinde, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin yetersiz gerçekleşmesi sonucu inflamasyonu uzatarak hastaları cerrahi alan enfeksiyonuna yatkın hale getirdiği düşünülmektedir [32,37] Peersman ve ark. [2001] 6,489 total diz artroplastisinde 97 cerrahi alan enfeksiyonu geliştiğini ve kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında yetersiz beslenme, obezite ve diyabet faktörlerinin bu riski artırdığını belirtmektedirler. Benzer şekilde çalışmamıza katılan hastaların yaklaşık üçte birinde malnütrisyon riski olması, ek hastalıkları arasında diyabet olması ve hastaların BKİ değerinin 27.52 olması da enfeksiyon gelişimini tetiklemiş olabilir. Ancak çalışmamızda hastaların BKİ ileri ile malnütrisyon

riskleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda beslenme yetersizliği riski saptanan hastaların (NRS≥3), albumin düzeylerinin ortalamasının 2,86±0,12 olduğu (normal değer aralığı 3,4 ile 5,4 g/dL) saptanmıştır. Albumin, beslenme yetersizliği tanılmasında kullanılan biyokimyasal testlerden sadece bir tanesidir [3,13,17]. Albuminin düşük olması da, cerrahi süreçte gelişecek negatif nitrojen dengesi sonucu yara iyileşmesinde rol alacak protein yapısındaki komplemanların yetersizliği sonucu yara iyileşmesinde gecikme ve yara enfeksiyonu ile sonuçlanabilir [2,32,37].

Araştırmamızda hastaların tanılarının malnütrisyon riskini belirlemede etkileyici faktör olmadığı saptanmıştır. Ihle ve arkadaşları (2017) 1055 ortopedi hastasının beslenmelerini değerlendirdikleri çalışmada en yüksek malnütrisyon oranının kırığı olan yaşlı hastalarda saptamışlardır [1]. Bizim çalışmamızda da örneklem grubunun büyük çoğunluğunu (%72,4) kırığı olan hastalar oluşturmakta olup bu hastaların %27'sinde malnütrisyon riski saptanmıştır. Çalışmamızda ameliyat olma durumunun da malnütrisyon riskini için belirleyici faktör olmadığı belirlenmiştir. Wank ve ark [2016] çalışmasında ortopedi kliniğinde yaklaşık her dört hastadan birinde (%24,3) malnütrisyon ya da riskinin yatış anında mevcut olduğunu saptamışlardır [7]. Ayrıca aynı çalışmada hastaların taburculuk aşamasında malnütrisyon ya da risklerinin %40'a yükseldiğini de bildirmişlerdir. Ortopedi hastalarında yaşla ilişkili malnütrisyon riski faktörlerinin değerlendirildiği çalışmada, 70 yaş ve üzerindeki hastalarda, cerrahi girişim geçirmeseler de, komorbid hastalık ve yaşam tarzıyla ilişkili faktörlerin [bakımevinde kalma, daha az sebze ve fazla ekmek tüketimi, düşük fiziksel aktivite ve sigara içme] etkili olduğunu belirtmişlerdir [38]. Bu çalışmada sigara kullanımının, malnütrisyon riskini belirlemede etkileyici faktör olmadığı saptanmıştır.

4. Sonuç

Çalışmamızda yaklaşık üç hastadan birinin malnütrisyon riski altında olduğu saptanmış olup, yaş ortalaması yükseldikçe malnütrisyon riskinin arttığı belirlenmiştir. Araştırma sonuçlarımız hastaların malnütrisyon riskini etkileyen diğer seçilmiş faktörlerin cinsiyet, hastaların eğitim düzeyi, komorbid hastalık varlığı, düşük albumin düzeyi, ameliyat öncesi açlık süresi ve ameliyat sonrası enfeksiyon gelişmesi olduğunu göstermiştir. Ayrıca malnütrisyon riski olan hastaların ameliyat sonrası ilk mobilizasyon sürelerinin daha geç olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ameliyat öncesi ve sonrası açlık sürelerinin de kanıtların önerileriyle uyumadığı ve hastaların tamamının beslenme desteği almadığı belirlendi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda Ortopedi kliniğindeki hastaların beslenmelerinin değerlendirilmesinin önemli olduğunu vurgulayabiliriz. Yaşlı nüfusun artması ile birlikte ortopedik cerrahide yaşlı beslenmesi daha da önemli hale gelmektedir. Bu bağlamda güncel rehberler doğrultusunda, profesyonel bir ekip yaklaşımı ile beslenme desteği yaklaşımları standart haline

getirilmelidir. Cerrahi öncesi kısa açlığın ve sonrası erken enteral beslenmenin klinik rutinlerinde yer alması ve ekibin buna uyum göstermesi için hizmet içi eğitimler planlanması önerilmektedir.

References

1. Ihle, C, Freude, T, Bahrs, C, Zehendner, E, Braunsberger, J, Biesalski, H.K, et al., Malnutrition – An underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients: A prospective evaluation of 1055 patients, *Injury*, 2017, 48(3), 628–36.
2. Bell, J.J, Pülle, R.C, Crouch, A.M, Kuys, S.S, Ferrier, R.L, Whitehouse S.L, Impact of malnutrition on 12-month mortality following acute hip fracture, *ANZ Journal of Surgery*, 2016, 86(3),157–61.
3. Kondrup, J, Ramussen, H.H, Hamberg, O, Stanga, Z, Camilo, M, Richardson, R, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trial, *Clinical Nutrition*, 2003, 22(3), 321–36.
4. Cederholm, T, Bosaeus, I, Barazzoni, R, Bauer J, Van Gossum, A, Klek S, et al, Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement, *Clinical Nutrition*, 2015, 34(3), 335–40.
5. Meijers, J.M.M, van Bokhorst-de van der Schueren, M.A.E, Schols, J.M.G.A, Soeters, P.B, Halfens, R.J.G, Defining malnutrition: Mission or mission impossible? *Nutrition*, 2010, 26(4), 432–40.
6. Geurden, B, Franck, E, Weyler, J, Ysebaert, D, The risk of malnutrition in community-living elderly on admission to hospital for major surgery, *Acta Chirurgica Belgica*, 2015, 115(5), 341–7.
7. Wang, N, Dong, Y.L, Huo, T, Shao, Y, Xing, W, Li, S, Nutritional risk, malnutrition and nutritional support among hospitalized patients in orthopedics/spinal surgery of a Hohhot teaching hospital, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2016, 25(2), 273–82.
8. Deren, M.E, Huleatt, J, Winkler, M.F, Rubin, L.E, Salzler, M.J, Behrens, S.B, Assessment and Treatment of Malnutrition in Orthopaedic Surgery. *JBJS Reviews*, 2014, 2(9), 1.
9. Thomas, M.N, Kufeldt, J, Kissler, U, Hornung, H.M, Hoffmann, J, Andraschko, M, et al., Effects of malnutrition on complication rates, length of hospital stay, and revenue in elective surgical patients in the G-DRG-system, *Nutrition*, 2016, 32(2), 249–54.
10. Felder, S, Lechtenboehmer, C, Bally, M, Fehr, R, Deiss, M, Faessler, L, et al., Association of nutritional risk and adverse medical outcomes across different medical inpatient populations, *Nutrition*, 2015, 31(11–12), 1385–93.
11. Khalatbari-Soltani, S, Marques-Vidal, P, The economic cost of hospital malnutrition in Europe; a narrative review, *Clinical Nutrition ESPEN*, 2015, 10(3), 89–94.
12. Koren-Hakim, T, Weiss, A, Hershkovitz, A, Otrateni, I, Anbar, R, Gross Nevo, R.F, et al., Comparing the adequacy of the MNA-SF, NRS-2002 and MUST nutritional tools in assessing malnutrition in hip fracture operated elderly patients, *Clinical Nutrition*, 2016, 35(5), 1053–8.
13. Bohl, D.D, Shen, M.R, Hannon, C.P, Fillingham, Y.A, Darrith, B, Valle, C.J.D, Serum albumin predicts survival and postoperative course following surgery for geriatric hip fracture, *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 2017, 99(24), 2110–8.
14. Ferhatoglu, S.Y, Dönmez, N.F, The effect of nutritional status on length of hospital stay in adult patients undergoing elective orthopedic surgery: a prospective analysis, *Haseki Tıp Bülteni*, 2020, 58, 228–33.
15. Ihle, C, Weiß, C, Blumenstock, G, Stöckle, U, Ochs, B.G, Bahrs, C, et al., Interview based malnutrition assessment can predict adverse events within 6 months after primary and revision arthroplasty - A prospective observational study of 351 patients, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2018, 19(1), 1–11.
16. Black, C.S, Goltz, D.E, Ryan, S.P, Fletcher, A.N, Wellman, S.S, Bolognesi, M.P, et al., The Role of Malnutrition in Ninety-Day Outcomes After Total Joint Arthroplasty, *Joint Arthroplasty*, 2019, 34(11), 2594–600.
17. Weimann, A, Braga, M, Carli, F, Higashiguchi, T, Hübner, M, Klek, S, et al., ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery, *Clinical Nutrition*, 2017, 36(3), 623–50.
18. Maurer, E, Wallmeier, V, Reumann, M.K, Ehnert, S, Ihle, C, Schreiner, A.J, et al., Risk of malnutrition in orthopedic trauma patients with surgical site infections is associated with increased morbidity and mortality – a 3-year follow-up study, *Injury*, 2020, 51(10), 2219–29.
19. Kruienza, H.M, Van Tulder, M.W, Seidell, J.C, Thijs, A, Ader, H.J, Van Bokhorst-de van der Schueren, M.A, Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 82(5), 1082–9.
20. Kaiser, M.J, Bauer, J.M, Rämisch, C, Uter, W, Guigoz, Y, Cederholm, T, et al., Frequency of malnutrition in older adults: A multinational perspective using the mini nutritional assessment, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010, 58(9), 1734–8.
21. Kehlet, H, Memtsoudis, S.G., ERAS guidelines for hip and knee replacement—need for reanalysis of evidence and recommendations?, *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2020, 91(3), 243–5.
22. Dominguez, R.J, Burden of malnutrition in a tertiary care hospital in baguio city, *SAGE Open*, 2013, 3(3), 1-7.
23. Prasad, N, Gupta, A, Sinha, A, Sharma, R.K, Saxena, A, Kaul, A, et al., Confounding effect of comorbidities and malnutrition on survival of peritoneal dialysis patients, *Journal of Renal Nutrition*, 2010, 20(6), 384–91.
24. Arslan, M, Arslan Keskin, E, Koç, E, Sözmén, M, Kaplan, Y, Altınış beş yaş ve üzeri kişilerde kırılgnlık ile ilaç kullanımı ve polifarmasi arasındaki ilişki, *Haseki Tıp Bülteni*, 2020, 58, 33–41.
25. Elkin, N, Yaşlılarda Polifarmasi ve akılcı ilaç kullanımına aile hekimliği yaklaşımı, *IGUSABDER*, 2020, 11, 279–90.
26. Herr, M, Robine, J.M, Pinot, J, Arvieu, J.J, Ankri, J, Polypharmacy and frailty: Prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people, *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 2015, 24(6), 637–46.
27. Kubat Bakır, G, Akin, S, Yaşlılıkta kronik hastalıkların yönetimi ile ilişkili faktörler, *Sağlık ve Toplum*, 2019, 2, 17-25.
28. Türten Kaymaz, T, Akdemir, N, Diyabetli Bireylerde Hastalığa Psikososyal Uyum, *Psikiyatr Hemşireliği Dergisi*, 2016,7(2),61–7.
29. Baykal, A, Kapucu, S, Tip 2 diyabetes mellituslu hastaların tedavilerine uyumlarının değerlendirilmesi, *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2015,2(2),44–58.
30. Neyens, J, Halfens, R, Spreeuwenberg, M, Meijers, J, Luiking, Y, Verlaan, G, et al, Malnutrition is associated with an increased risk of falls and impaired activity in elderly patients in Dutch residential long-term care (LTC): A cross-sectional study, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2013,56(1),265–9.
31. Tominaga, H, Oku, M, Arishima, Y, Ikeda, T, Ishidou, Y, Nagano, S, et al., Association between bone mineral density, muscle volume, walking ability, and geriatric nutritional risk index in hemodialysis patients, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2018, 27(5), 1062–6.
32. Bozic, K.J, Lau, E, Kurtz, S, Ong, K, Rubash, H, Vail, T.P, et al. Patient-Related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in medicare patients, *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 2012, 94(9), 794–800.
33. Kankiliç, R, Tuna, A, Transüretal rezeksiyon-prostat (tur-p) ameliyatlarında eras protokolü ile ameliyat öncesi ve sonrası yapılması gereken beslenme, ağrı ve erken mobilizasyon uygulamalarının karşılaştırılması, *Kahramanmaraş Sütcü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2019, 14(2), 69-72.
34. Gök, F, Van Giersbergen, M, Ameliyat öncesi aç kalma: Sistematik derleme Preoperative fasting: A systematic review, *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2018, 11(2), 183–94.
35. Shpata, V, Prendushi, X, Kreka, M, Kola, I, Kurti, F, Ohri, I, Malnutrition at the time of surgery affects negatively the clinical outcome of critically ill patients with gastrointestinal cancer, *Medical Archives*, 2014, 68(4), 263–7.
36. Mignini, E.V, Scarpellini, E, Rinninella, E, Lattanzi, E, Valeri, M.V, Clementi, N, et al., Impact of patients nutritional status on major surgery outcome, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018, 22(11), 3524–33.
37. Guo, J.J, Yang, H, Qian, H, Huang, L, Guo, Z, Tang, T, The Effects of different nutritional measurements on delayed wound healing after hip fracture in the elderly, *Journal of Surgical Research*, 2010, 159(1), 503–8.
38. Lambert, C, Nüssler, A, Biesalski, H.K, Freude, T, Bahrs, C, Ochs, G, et al., Age-dependent risk factors for malnutrition in traumatology and orthopedic patients, *Nutrition*, 2017, 37, 60–7.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 495-502

Hepatit Delta Virüsü Enfeksiyonu Seroprevalansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Hepatitis Delta Virus Infection Seroprevalence

Tevhide Ziver Sarp¹, Harika Öykü Dinç², Doğukan Özbey³, Seher Çelik Akkuş³, Merve Cihan³, Beyza Aslan³, Rüveyda Akçin³, Nesrin Gareayaghi⁴, Mert Ahmet Kuşkucu³, Kenan Midilli³, Bekir Kocazeybek^{3*}

¹Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gazimağusa, K.K.T.C.

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İstanbul, Türkiye

email: tevhide_ziver@hotmail.com, oykudinc@gmail.com, dogukanozbey@gmail.com, dr.seher@hotmail.com, merve.cihan@iuc.edu.tr, aslanbeyza1999@gmail.com, ruveydaakcin@gmail.com, nesringareayaghi@hotmail.com, kuskucum@gmail.com, kmidilli@gmail.com, bzeybek@istanbul.edu.tr

ORCID: 0000-0002-7338-1292

ORCID: 0000-0003-3628-7392

ORCID: 0000-0002-0596-1551

ORCID: 0000-0002-9236-2062

ORCID: 0000-0002-0075-051X

ORCID: 0000-0001-5986-4645

ORCID: 0000-0002-6993-0383

ORCID: 0000-0002-0812-1128

ORCID: 0000-0001-8735-5725

ORCID: 0000-0003-3007-3422

ORCID: 0000-0003-1072-3846

*Sorumlu yazar/Corresponding Author: Bekir Kocazeybek

Gönderim Tarihi / Received: 24.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 17.05.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.901563

Öz

Giriş ve Amaç: Hepatit Delta Virüsü, Hepatit B virüs varlığında koenfeksiyon, süperenfeksiyon ve kronik hepatit delta enfeksiyonu yapabilen defektif bir virüsdür. Bu çalışmada, Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına HBV ve/veya HDV enfeksiyonu şüphesi ile başvuran olgularda retrospektif olarak HDV enfeksiyonu seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında HBV ve/veya HDV enfeksiyon şüphesi ile başvuran 1374 hasta kanında HBsAg, anti-HBc IgM, anti HBc(total) HBeAg, anti HBe, anti HBs, anti HDV, HBV DNA ve HDV RNA test sonuçları olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan HBV tanımlı 1374 hastanın yaşları 8-87 arasında olup, 585'inin(%42.6) kadın, 789'unun(%57.4) erkek olduğu belirlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda 1374 hastanın %7.9'unda anti HDV pozitifliği saptanmıştır. 2014 yılında pozitif saptanan hastaların %1.2'sinin akut HBV, %27.3'ünün kronik HBV ve %5.7'sinin inaktif taşıyıcı olduğu belirlenmiştir. 2015-2019 yılları arasında pozitif saptanan hastaların ise %7.2'sinin akut HBV, %8.3'ünün kronik hepatit ve %9.9'unun kronik enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. Anti HDV pozitif saptanan olgular içerisinde kadın bireylerde anti-HDV pozitifliği erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmakla birlikte(p<0,05), yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız son yıllarda batı bölgesinde yapılan prevalans çalışmalarının sonuçlarına benzer bulunmakla birlikte, anti HDV prevalansının az da olsa yükseliş eğiliminde olduğunu göstermektedir. Güncel prevalans verilerinin ortaya koyulabilmesi için geniş çaplı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: HDV, HDV seroprevalansı, Koenfeksiyon, Süperenfeksiyon

Abstract

Objective: Hepatitis Delta Virus is a defective virus that can cause co-infection, superinfection and chronic hepatitis delta infection with Hepatitis B Virus. In this study, it was aimed to retrospectively determine the seroprevalence of HDV infection in patients who applied to Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty Microbiology Laboratory with suspected HBV and / or HDV infection between January 2014 and September 2019.

Material and Method: HBsAg, anti-HBc IgM, anti HBc (total) HBeAg, anti HBe, anti HBs, anti HDV, HBV DNA and HDV RNA test results were evaluated in the blood of 1374 patients who were admitted with the suspicion of HBV and / or HDV infection between January 2014 and September 2019.

Results: The age range of 1374 patients diagnosed with HBV was to 8 to 87 years and 585(%42.6) were female and 789(%57.4) were male. As a result of the analysis, anti HDV positive was detected in 7.9% of 1374 patients. In 2014, it was determined that 1.2% of the patients with positive were acute HBV, 27.3% were chronic HBV and 5.7% were inactive carriers. Between 2015-2019, it was determined that 7.2% of the patients with positive were acute HBV, 8.3% had chronic hepatitis and 9.9% had chronic infection. Although anti-HDV positive was significantly higher in females than males ($p < 0.05$), it was found that there was no statistically significant difference between age groups.

Conclusion: Although our study results are similar to the results of prevalence studies conducted in the western region in recent years, they show that the prevalence of anti HDV is in an upward trend, albeit slightly. We think that large-scale studies should be conducted in order to reveal current prevalence data.

Keywords: Coinfection, HDV, HDV seroprevalance, Superinfection

1. Giriş

Hepatit Delta Virüsü(HDV), 1977 yılında ilk kez Rizetto ve ark. tarafından İtalya'nın Torino şehrindeki kronik Hepatit B Virüsü(HBV) enfeksiyonlu bir olgunun hepatosit çekirdeklerinde, delta antijeni ve hastanın serumunda bu antijene karşı oluşan antikoru varlığının tespit edilmesi sonucu ortaya çıkarılmıştır[1]. HDV, tek zincirli, sirküler, RNA virüsü olup, taksonomide satelit virüsler içerisinde kabul edilmektedir. HDV, replikasyon bakımından defektif bir virus olup, virus partikülünün diseminasyonu için HBV'nin yüzey antijenine(HBsAg) ihtiyaç duymaktadır. Bu sebeple HDV enfeksiyonu, HBsAg pozitif olan bireylerde görülmektedir[2].

HDV, HBV'ye benzer şekilde, parenteral, horizontal, vertikal ve cinsel yol ile bulaşmaktadır. HDV, HBV ile birlikte, koenfeksiyon, süperenfeksiyon ve kronik enfeksiyon olmak üzere üç farklı klinik seyir göstermektedir. Koenfeksiyon, HBV ve HDV'nin kişiyi aynı anda enfekte etmesi ile ortaya çıkan eşzamanlı bir klinik bir tablodur. Buna karşılık süperenfeksiyon kronik HBV enfeksiyonu olan hastada takiben HDV enfeksiyonunun gelişmesi olarak tanımlanıp, yüksek oranda kronikleşme ve fulminan hepatit gelişmesine sebep olup, hepatit tablosunu ağırlaştırmaktadır. Kronik Hepatit Delta ise, viral hepatitlerin en şiddetli formu olup, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişimini hızlandırmaktadır[3, 4].

HDV, tüm dünyada görülebilen, ancak farklı coğrafyalarda prevalans, insidans ve klinik özellikleri değişkenlik gösteren bir etkendir[5, 6].Dünya çapında yaklaşık 20 milyon kişinin HDV ile enfekte olduğu tahmin edilmekle birlikte son yıllarda uygulanan etkili

HBV aşılması ile enfeksiyonunun görülme sıklığının azalış gösterdiği bildirilmektedir[7]. Akdeniz ülkeleri, Afrika ve Güney Amerika'nın Amazon bölgesi HDV için yüksek endemik bölgeler iken, Türkiye orta endemik bölgeler arasında yer almakta ve bölgelere göre %16-33 arasında değişen HDV prevalansı saptanmaktadır[6, 8, 9]. Her ne kadar son yıllarda ülke genelinde HBV ve HDV prevalansı düşüş gösterse de Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgelerinde HDV Batı bölgelerine göre halen önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır[10].

HDV enfeksiyonu, HBsAg testi pozitif olan bireylerde delta antijenine karşı oluşan antikoru saptanması (Anti HDV) ve takibinde HDV RNA tespiti ile belirlenmektedir[7]. Son yıllarda insan hareketliliğinin çok olduğu, sık göç alan ve sosyoekonomik dengesizliğin yoğun olduğu metropol şehir olan İstanbul'da HDV prevalansının belirlenmesi oldukça önemlidir.

Bu çalışmada Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniveritesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarına klinik olarak HBV ve/veya HDV enfeksiyonu şüphesi ile başvuran olgularda retrospektif olarak HDV enfeksiyonu seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot

Çalışmamız Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'ne HBV ve/veya HDV enfeksiyon şüphesi ile başvuran ve Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Seroloji/ELISA ve Viroloji ve Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına gönderilen kan örneklerinde HBsAg, anti-HBc IgM, anti

HBc(total) HBeAg, anti HBe, anti HBs, anti HDV, HBV DNA ve HDV RNA test istemi yapılan 1374 hasta ile yürütülmüştür. Hastaların laboratuvar sonuçları İshop Otomasyon Kayıt Sistemi'nden retrospektif olarak elde edilmiştir.

2014 yılında hastanemize HBV ve/veya HDV enfeksiyon şüphesi ile başvuran hastalara ait HBV DNA test sonuçlarına elektronik ortamdan ulaşılamadığından ötürü bu dönemdeki hastalar, serolojik test sonuçlarına, alanin aminotransferaz(ALT) düzeyi ve karaciğer histolojilerine göre akut, kronik ve inaktif taşıyıcı olarak 3 gruba ayrılarak incelenmiştir.

2015-19 yılları arasında hastanemize HBV ve/veya HDV enfeksiyon şüphesi ile başvuran hastalar ise Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği(EASL) 2017 Klinik Uygulama Kılavuzu'nda belirtildiği şekilde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre kronik hepatit B 5 ayrı faza ve kronik enfeksiyon/kronik hepatit olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Kronik enfeksiyon ve kronik hepatit durumu; HBV DNA, HBsAg, ALT düzeyi, HBeAg pozitif/negatiflik durumu ve karaciğer histolojisine göre değerlendirilmiştir[11].

Hastalardan alınan serum örneklerinde HBV ile ilişkili; HBsAg, anti HBc IgM, anti HBc(total), HBeAg, anti HBe, ve anti HBs testleri için GBC,General Biologicals Corporation, Taiwan test kitleri, HDV ile ilişkili; anti HDV testi için Dia.Pro, Diagnostic Bioprobes, Milano İtalya ticari kiti kullanılmıştır. Bu ticari kitler mikro ELISA cihazında (Triturus, Grifols, İtalya) üretici firmaların talimatlarına uygun olarak analiz edilmiştir.

Hastalardan alınan kan örneklerinde HBV DNA(Cobas AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV test v.2, Roche Molecular Systems, ABD) ve HDV RNA(Fluorion HDV QNP 1.0 Real-Time PCR Kiti, Iontek) tespit etmek için Real Time PCR yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmaya anti HDV testi pozitif saptanan 109 hasta dahil edilmiştir. Bunların sadece 84'ünün HDV RNA sonuçlarına elektronik kayıt sisteminde ulaşılabilmektedir.

Araştırma verilerinin analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24.0 yazılımı kullanılmıştır. Verilerin analizinde frekans ve ki kare testi kullanılmış, $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.07.2020 tarih ve 64414572-604.01.01-92771 sayılı karar doğrultusunda "Etik Kurul Onayı" alınarak uygulanmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1.Bulgular

Bu çalışma, HBV ve/veya HDV şikayetleri ile Ocak 2014-Eylül 2019 tarihleri arasındaki 5 yıllık sürede hastanemize başvuran ve retrospektif olarak değerlendirilen 1374 hasta ile yürütülmüştür. Çalışmaya alınan HBV tanılı hastaların, yaşları 8-87 arasında olup, 585'inin(%42.6) kadın, 789'unun(%57.4) erkekti. HBsAg'si pozitif olan 1374 hastanın 109'unda (%7.9) anti HDV pozitifliği saptanmıştır. Anti HDV pozitif saptanan 109 hastanın 84'ünün HDV RNA sonucuna ulaşılmış ve bu 84 hastanın antikor ve RNA sonuçlarının %100 korele olduğu belirlenmiştir.

Araştırma kapsamına alınan 2014 yılına ait hastaların Klinik HBV gruplarında anti HDV pozitifliğinin cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1. incelendiğinde 2014 yılındaki hastaların klinik HBV gruplarında cinsiyete göre anti HDV pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$). Yaş grubuna göre anti HDV pozitifliğinin karşılaştırılması ki kare testinin varsayımları sağlanmadığından dolayı yapılamamıştır(Tablo 1).

Tablo 1. 2014 Yılına Ait Hastaların Klinik HBV Durumlarına göre Anti HDV Pozitifliğinin Cinsiyete ve Yaşa Göre Dağılımı

	Akut HBV		Kronik HBV		İnaktif		Toplam		X ²	p									
	P	N	P	N	P	N	P	N											
	n	%	n	%	n	%	n	%											
Cinsiyet																			
Kadın (147)	1	1,2	82	98,8	3	27,3	8	72,7	3	5,7	50	94,3	7	4,8	140	95,2	0,97	0,755	
Erkek (173)	2	2,0	99	98,0	3	50,0	3	50,0	2	3,0	64	97,0	7	4,0	166	96,0			
Yaş grubu																			
<15 (6)	0	0,0	4	100,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	6	100,0			
16-26(37)	0	0,0	20	100,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	16	100,0	0	0,0	37	100,0			
27-37(92)	0	0,0	44	100,0	2	33,3	4	66,7	3	7,1	39	92,9	5	5,4	87	94,6			
38-48(70)	2	4,5	42	95,5	1	33,3	2	66,7	1	4,3	22	95,7	4	5,7	66	94,3	-	-	
49-59(73)	1	2,1	46	97,9	1	33,3	2	66,7	1	4,3	22	95,7	3	4,1	70	95,9			
60-70(33)	0	0,0	19	100,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	11	100,0	2	6,1	31	93,9			
71>(9)	0	0,0	6	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	9	100,0			

*P: Pozitif N: Negatif

2015-2019 yılları arasında araştırma kapsamına alınan hastaların Klinik HBV gruplarına göre anti HDV pozitifliğinin yıllara göre dağılımı ve anti HDV pozitifliğinin yıllara göre karşılaştırılmasına ilişkin ki

kare testi sonuçları Tablo 2’de verilmiştir. Hastaların yıllara göre anti HDV pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$)(Tablo 2).

Tablo 2. Klinik HBV Gruplarında Anti HDV Pozitifliğinin Yıllara Göre Dağılımı (2015-2019)

	Akut HBV		Kronik Hepatit Faz 2				Kronik Enfeksiyon Faz 3				Kronik Hepatit Faz 4				Toplam				P		
	P		N		P		N		P		N		P		N		χ^2				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%					
2015(224)	2	4,5	42	95,5	2	18,2	9	81,8	17	14,4	101	85,6	9	17,6	42	82,4	30	13,4	194	86,6	
2016 (167)	0	0,0	18	100,0	1	12,5	7	87,5	7	6,9	95	93,1	6	15,4	33	84,6	14	8,4	153	91,6	
2017(316)	2	7,1	26	92,9	0	0,0	10	100,0	14	7,5	173	92,5	4	4,4	87	95,6	20	6,3	296	93,7	6,498
2018(102)	4	26,7	11	73,3	0	0,0	5	100,0	8	15,1	45	84,9	2	6,9	27	93,1	14	13,7	88	86,3	
2019(245)	3	6,4	44	93,6	0	0,0	4	100,0	11	9,5	105	90,5	3	3,8	75	96,2	17	6,9	228	93,1	

*P: Pozitif N: Negatif

2015-2019 yılları arasındaki hastaların klinik HBV gruplarında anti HDV pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı ve klinik HBV gruplarında anti HDV pozitifliğinin karşılaştırılmasına ilişkin Ki kare testi

bulguları Tablo 3’de gösterilmiştir. Cinsiyete göre klinik HBV gruplarında anti HDV pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$)(Tablo 3).

Tablo 3. Klinik HBV Gruplarında Anti HDV Pozitifliğinin Cinsiyete Göre Dağılımı (2015-2019)

Klinik HBV Grupları (n)	Anti HDV				χ^2	p
	Pozitif		Negatif			
	n	%	n	%		
Akut HBV (152)	11	7,2	141	92,8		
Kadın (62)	6	9,7	56	90,3		
Erkek (90)	5	5,6	85	94,4		
Kronik Hepatit (326)	27	8,3	299	91,7		
Kadın (128)	16	12,5	112	87,5	1,344	0,511
Erkek (198)	11	5,6	187	94,4		
Kronik Enfeksiyon (576)	57	9,9	519	90,1		
Kadın (248)	31	12,5	217	87,5		
Erkek (328)	26	7,9	302	92,1		

2015-2019 yılları arasındaki hastaların klinik HBV gruplarında anti HDV pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4’de gösterilmiştir. Hastaların yaş

gruplarına göre anti HDV pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$)(Tablo 4).

Tablo 4. Klinik HBV Gruplarında Anti HDV Pozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı (2015-2019)

	Anti HDV				χ^2	p
	Pozitif		Negatif			
	n	%	n	%		
Akut HBV (152)	11	7,2	141	92,8		
<15(3)	0	0,0	3	100,0		
16-26(15)	1	6,7	14	93,3		
27-37(36)	2	5,6	34	94,4		
38-48(43)	3	7,0	40	93,0		
49-59(31)	2	6,5	29	93,5		
60-70(18)	2	11,1	16	88,9		
71>(6)	1	16,7	5	83,3		
Kronik Hepatit (326)	27	8,3	299	91,7		
<15(8)	0	0,0	8	100,0		
16-26(26)	1	3,8	25	96,2		
27-37(80)	9	11,3	71	88,8	9,076	0,169
38-48(83)	4	4,8	79	95,2		
49-59(75)	7	9,3	68	90,7		
60-70(43)	5	11,6	38	88,4		
71>(11)	1	9,1	10	90,9		
Kronik Enfeksiyon (576)	57	9,9	519	90,1		
<15(7)	0	0,0	7	100,0		
16-26(50)	5	10,0	45	90,0		
27-37(113)	14	12,4	99	87,6		
38-48(152)	9	5,9	143	94,1		
49-59(159)	22	13,8	137	86,2		
60-70(73)	6	8,2	67	91,8		
71>(22)	1	4,5	21	95,5		

2014-2019 yılları arasındaki hastaların Anti HDV pozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı ve karşılaştırılmasına ilişkin Ki kare testinden elde edilen bulgular Tablo 5’de gösterilmiştir. Tablo 5.’e göre kadın ve erkek bireylerde Anti HDV pozitifliği oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kadın bireylerde Anti HDV pozitifliği, erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yaş gruplarına göre anti HDV pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$)(Tablo 5).

Tablo 5. Anti HDV Pozitifliğinin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı (2014-2019)

	Anti HDV				χ^2	p
	Pozitif		Negatif			
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın (585)	60	10,3	525	89,7	7,529	0,004*
Erkek (789)	49	6,2	740	93,8		
Yaş grubu						
<15 (24)	0	0,0	24	100,0		
16-26 (128)	7	5,5	121	94,5		
27-37 (321)	30	9,3	291	90,7		
38-48 (348)	20	5,7	328	94,3	8,816	0,184
49-59 (338)	34	10,1	304	89,9		
60-70 (167)	15	9,0	152	91,0		
71> (48)	3	6,3	45	93,8		

* $p<0,05$

3.2. Tartışma

HDV, HBV enfeksiyonlarında siroz ve hepatoselüler karsinom riskini arttıran önemli bir viral hepatit formudur. Dünyanın tüm coğrafik bölgelerinde görülebilen HDV enfeksiyonu, coğrafik ve sosyokültürel farklılıklar nedeni ile heterojen dağılım göstermektedir[6]. Dünyada HBV enfekte hastaların %5'i HDV ile ko-enfektedir. HDV enfeksiyonu, Akdeniz ülkeleri, Doğu Avrupa, Batı ve Güney Pasifik Adaları, Ortadoğu, Orta Asya, Orta ve Batı Afrika ve Güney Amerika gibi bölgelerde insanlar arasında yakın temas olması nedeni ile endemik olarak görülmektedir. Avrupa ülkelerinde HDV sıklığı kademeli olarak azalış eğilimi gösterirken halen kötü hijyen koşullarına sahip olan ülkelerde ağır enfeksiyonlar bildirilmektedir [6, 8, 10]. Kuzey Afrika'da 7 ülkeye ait(Mısır, Tunus, Sudan, Moritanya, Cezayir ve Libya) 312 çalışmanın sonuçlarının irdelendiği bir meta analizde genel popülasyona ait HDV prevalansı %5.01 bulunurken, karaciğer hastalığı olanlarda ise %20.7 bulunmuştur[12]. Küresel prevalansın belirlenmesi için 2020 yılında yapılan, 95 ülkeyi içeren 282 çalışmanın irdelendiği metaanalizde tüm HBsAg pozitif bireylerin %4.5'inde, hepatoloji kliniğine başvuranların ise %16.4'ünde anti-HDV pozitifliği saptanmıştır. Metaanaliz sonuçları ışığında dünyada yaklaşık 12 milyon kişinin HDV enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. Buna göre; HBsAg pozitif genel popülasyonun Afrika'da %5.97'sinde, Amerika'da %5.91'inde, Doğu Akdeniz ülkelerinin %3.54'ünde, Avrupa'nın %3'ünde, Doğu-Batı Asya'nın %3.2'sinde ve Batı pasifik ülkelerin %4.09'unda, Türkiye'de ise %2-5 arasında olduğu belirlenmiştir[13]. Türkiye, HDV enfeksiyonu açısından orta endemik kuşak içerisinde yer alan bölgelerden birisidir. Ülkenin doğu ve batı bölgeleri arasında yapılan analizlerde farklı prevalans sonuçları bildirilmektedir. Son yıllarda dünya verileri ile birlikte ülkemizde de HDV enfeksiyon prevalansında düşüş gözlenirse de doğu bölgesindeki pozitiflik batı bölgesine göre halen önemini korumaktadır [6, 10,14].

Ülkemizde Değertekin ve ark.'nın HDV prevalansı ile ilgili geniş kapsamlı değerlendirme yaptıkları bir metaanalizde anti-HDV pozitiflik oranları İstanbul'un da içinde bulunduğu Batı bölgesinde %4.8, Güneydoğu Anadolu bölgesinde ise %27.1 saptanmıştır[15]. Türkiye'de 2008-2011 yılları arasında Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından geniş ölçekli yapılan epidemiyoloji çalışmasında 23 bölgenin köy ve kent popülasyonlarından toplanan 5471 kişinin %2.7'sinde anti-HDV pozitifliği saptanmıştır[16]. 2013 yılında Türkiye'nin 15 merkezinden elde edilen HBsAg'si pozitif saptanan 7366 hastada anti HDV %4.5 oranında saptanmıştır[17]. 2015 yılında yine Türkiye nüfusunu temsilen 5460 kişide yapılan araştırma sonucunda HBsAg'si pozitif bulunan 218 kişinin %2.8'inde anti HDV pozitif bulunmuştur[18]. Türkiye'de Sağlık

Bakanlığı Viral Hepatiti Önleme Programı 2018-2023'ün istatistiki verilerine göre ise Türkiye'de 1995 öncesi ve sonrası veriler kıyaslandığında kronik Hepatit B ve sirozlu olgularda hepatit delta prevalansının ülke genelinde azalma gösterdiği ve Batı Anadolu'da %38'den %20'ye düştüğü saptanmıştır[10]. Çalışmamızda HBV ve/veya HDV enfeksiyon şüphesi ile laboratuvarımıza başvuran 1374 HBsAg'si pozitif olan hastada %7.9 oranında anti HDV pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuç Türkiye temsili çalışma verileri ile yakın bulunmuş ancak batı bölgesindeki prevalansın yükseliş eğiliminde olduğu sonucuna varılmıştır.

Güdücüoğlu ve arkadaşlarının 2006 yılında 184 HBsAg pozitif hasta ile yürüttükleri çalışmada; 39 akut HBV'li olgunun %7.7'sinde, 145 kronik HBV'li olgunun %24.8'inde anti HDV pozitifliği saptanmıştır[19]. Güney doğu bölgesinde Çelen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada asemptomatik taşıyıcıların %6'sında, kronik vakaların ise %27.5'inde anti HDV pozitif saptanmıştır[20]. Türkiye'nin batı bölgesinde yapılan araştırmada antiHDV pozitifliği %2.5 oranında saptanırken, 2011 yılında İstanbul'dan bildirilen farklı bir araştırmada ise %7 oranında anti-HDV pozitifliği bildirilmiştir[21,22]. Son yıllarda uygulanan etkili HBV aşılması ile HDV enfeksiyonunun görülme sıklığının azalış eğiliminde olduğu bildirilse de, Marmara merkezli İstanbul bölgesine ait prevalans verilerimiz beklenenin aksine bu bölgede az da olsa yükseliş göstermiştir. Bu yükselişin Marmara merkezli kozmopolit şehir olan İstanbul'un sık iç ve dış göç alması, göçlerle birlikte aşısız ve duyarlı insanların topluma karışması, toplumda sosyoekonomik ve kültürel değişimlerin ortaya çıkması, korunmasız cinsel ilişki ve madde bağımlılığının artış göstermesi gibi nedenlere bağlı olarak geliştiği kanaatindeyiz.

2011 yılında İzmirli ve ark.'nın Marmara merkezli İstanbul'da yapmış oldukları benzer çalışmada HBsAg pozitif 6707 kişinin %4.5'inde, akut HBV'li olguların %3.2'sinde, kronik HBV'li olguların %4.4'ünde ve asemptomatik kişilerin %5.1'inde anti HDV pozitif saptanmıştır[23]. İzmir'de Yurserver ve ark.'nın yaptığı çalışmada kronik Hepatit B olgularında %6.3 oranında anti-HDV pozitifliği saptanırken[24], 2012 yılında Ankara'da yapılan benzer çalışmada 348 HBsAg pozitif hastanın %2'sinde, HBsAg taşıyıcılığı olanların %2.6'sında, kronik olguların %0.6'sında ve sirozu bulunan vakaların %7.3'ünde anti-HDV pozitifliği tespit edilmiştir[25]. Ağrı'da 787 HBsAg pozitif hasta ile yapılan araştırmada %7, Elazığ'da 2018 yılında yapılan benzer çalışmada 554 HBV enfeksiyonu bulunan bireylerin %9.6'sında, 2019 yılında yine aynı bölgede 250 kronik hepatitli bireyin %9.6'sında, 205 kronik enfeksiyonu olan bireyin %7.8'inde antiHDV pozitifliği tespit edilmiştir[5, 15, 26].

5 yıllık verilerin incelendiği çalışmamızda; 2015-19 yılları arasındaki hastalar klinik HBV durumlarına göre

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin 2017 Klinik Uygulama Kılavuzunda belirtilen şekilde değerlendirmeye alınmış ancak 2014 yılına ait hastaların HBV DNA verilerine ulaşamadığından ötürü bu hastalar serolojik, ALT düzeyi ve karaciğer histolojisine göre kategorilere ayrılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 2014 yılına ait 184 Akut HBV'li hastanın %1.6'sinde, 17 kronik HBV'li hastanın %35.2'sinde ve 119 inaktif taşıyıcı olan hastanın ise %4.2'sinde anti HDV pozitifliği saptanmıştır. 2015-2019 yıllarına ait veriler incelendiğinde 152 Akut HBV'li hastanın %7.2'sinde, 326 kronik hepatitli hastanın %8.3'ünde ve 576 kronik enfeksiyonlu hastanın %9.9'unda anti HDV pozitifliği saptanmıştır.

Ulusal düzeyde yapılan bir çok literatür verisi ile paralel olarak çalışmamızda süperenfeksiyon oranının koenfeksiyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır[20, 21]. Her ne kadar süperenfeksiyon verilerimiz Güdücüoğlu ve Çelen'in bulgularına göre düşük bulunsada[20, 21], 2011 yılında İstanbul bölgesinde çalışmamız ile aynı merkez ve aynı birimden yapılan İzmirli ve ark'nın çalışma bulgularına göre dikkat çekici şekilde yüksek bulunmuştur[23].

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda cinsiyet ile HDV seroprevalansı arasında istatistiksel olarak ilişki olmadığı bildirilmiş olsa da Şahin, Doğan, Altınbaş ve Karlıdağ'ın çalışmalarında HDV enfeksiyonunun erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda saptandığı, buna karşın 2011 yılında çalışmamız ile aynı merkezden yapılan İzmirli ve ark'nın çalışmasında ise kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir[5, 22, 23, 25, 26]. Literatür verilerinden farklı olarak çalışmamızda klinik HBV olgularında anti HDV pozitifliği kadın olgularda erkek olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Bu sonuç; her ne kadar cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da, aynı merkezden yapılan İzmirli ve ark'nın çalışma bulgularına benzerlik gösterirken, Şahin, Doğan, Altınbaş ve Karlıdağ'ın çalışma bulgularına göre farklı bulunmuştur. Sonucumuzun literatür verilerinden farklılık göstermesinin, hastaların farklı tarihlerde, farklı coğrafi bölgelerden ve tesadüfi olarak hastaneye başvurmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yaş gruplarına göre anti-HDV pozitifliğinin dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak yaş grupları arasında anlamlı düzeyde fark bulunmadığı ancak erişkin orta yaş grubunda gençlere göre daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda <15 yaş altı çocukların hiç birinde, 16-26 yaş arası gençlerde ise diğer yaş gruplarına göre daha düşük oranda Anti HDV pozitifliği saptanmıştır. Bu sonuç, Türkiye'de 1998 yılından itibaren Hepatit B aşısının rutin, doğumdan itibaren uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Araştırmamızda 49-59 yaş aralığında anti HDV pozitifliğinin diğer yaş gruplara kıyasla daha yüksek

olduğu belirlenmiştir. İzmirli'nin İstanbul bölgesinde çalışmamız ile aynı merkezde yaptığı çalışmasında antiHDV pozitifliği 38-48 yaş aralığında en fazla görülürken[23], benzer bölgede yapılan Yaşar'ın çalışmasında ise en yoğun 25-45 yaş aralığında saptanmıştır[22].

2014 yılında hastanemize HBV ve/veya HDV enfeksiyon şüphesi ile başvuran hastalara ait HBV DNA test sonuçlarının hiçbirine elektronik ortamda ulaşamamıştır. Bu durum, elektronik kayıt sistem bilgilerinin çeşitli sebepler ile eksik olduğunun bir göstergesidir. Öte yandan 2014-2019 yılları arasında hastanemize HBV ve/veya HDV enfeksiyon şüphesi ile başvuran hastalardan 109'unun anti HDV'si pozitif saptanmış ancak yine kayıt sisteminde bunların 84'ünün HDV RNA sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Bu durumun elektronik kayıt sisteminde eksik veya hastaların farklı merkezlerde test yaptırmasına bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir. Ancak anti HDV'si pozitif bulunan 84 hastanın tamamının sonuçlarının RNA ile uyumlu ve korele olduğu belirlenmiştir. HBV DNA ve HDV RNA verilerine elektronik kayıt sisteminde ulaşamaması çalışmamızın sınırlılığı olarak değerlendirilmiştir.

4. Sonuç

Çalışma sonuçlarımız, Marmara merkezli İstanbul bölgesinden retrospektif olarak bildirilen prevalans çalışmalarına yakın bulunmakla birlikte, anti HDV prevalansının beklenenin tersine az da olsa yükseliş eğiliminde olduğunu göstermektedir. Olgu sayılarındaki yükselişin; Marmara merkezli İstanbul'un insan hareketlerinin çok olduğu metropol bir şehir olması, son yıllarda farklı kültürlerden iç ve dış sık göç alması ve buna bağlı olarak toplumda sosyoekonomik ve kültürel değişimlerin ortaya çıkması, madde bağımlılığı ve korunmasız cinsel ilişkideki artışa bağlı olarak ortaya çıktığı kanaatindeyiz. Toplumun bulaş yollarına karşı bilinçlendirilmesi ve kampanyalar şeklinde duyarlı bireylere aşı uygulamalarının yapılması ile birlikte bu yükselişin önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca HBV enfeksiyonunun HDV ile ilişkili olması ve HDV enfeksiyonunun klinik tabloya ağırlaştırıcı etki etmesi sebebi ile ülkemizdeki güncel prevalans verilerinin oluşturulabilmesi için geniş çaplı çalışmalar yapılmasının ve HBV olgularda izlem stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Rizetto, M, Canese, M.G, Arico, S, Crivelli, O, Treppe, C, Bonino, F. et al, Immunofluorescencedetection of new antigen-antibody system(delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers, *Gut*, 1977, 18(12), 997-1003.
2. Us, D, Ergünay, K, Moleküler, Tamısal ve Klinik Viroloji, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2012.
3. Wedemeyer, H, Manns, M.P, Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead, *Nature Reviews. Gastroenterology ogy Hepatol*, 2010, 7(1), 31-40.
4. Romeo, R, Role of the hepatitis Delta virus on the pathogenesis of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma, *Recent advances, Recenti Progressi in Medicina*, 2010, 101, 52-56.

5. Şahin, A, Gürocak, S, Tunç, N, Demirel, U, Poyrazoğlu, O.K, Anti HDV seroprevalance among patients with previous HBV infection, *Northern. Clinics of Istanbul*, 2018, 5(2), 132-138.
6. Tosun, S, Hepatit delta virus enfeksiyonu epidemiyolojisinde değişim ve ülkemizdeki güncel durum, *Ankem Dergisi*, 2013, 27, 128-134.
7. World Health Organisation(WHO), Global Hepatitis Report, 2017
8. Tülek, N, Hepatit D: Viroloji, epidemiyoloji, patogenezi, Klimik Hepatit Akademisi, Hatay, 2016.
9. Rizetto, M, Hepatitis D virus: Introduction and Epidemiology, *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*, 2015, 5(7), a021576.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiyede Viral Hepatit Önleme Programı 2018-2023.
11. European Association for the Study of the Liver, EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, *Journal of Hepatology*, 2017, 67(2), 370-398.
12. Daw, M.A, Daw, A.M, Sifennasr, N.E.M, Draha, A.M et al., The epidemiology of Hepatitis D virus in North Africa: A systematic Review and Meta Analysis, *The Scientific World Journal*, 2018(Article ID: 9312650), 1-11.
13. Stockdale, A, Kreuels, B, Henrion, M.Y.R, Giorgi, E, Kyomuhangi, I. et al., The global of hepatitis D virus infection: Systemic review and meta analysis, *Journal of Hepatology*, 2020, 73, 523-532
14. Doğan, M, Güneş, H, Mete, R, Taş, T, Mengeloğlu, F.Z, Küçükbayrak, A. Kronik Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda anti HDV ve HDAg prevalansı, *Dicle Tıp Dergisi*, 2013, 40(1), 50-53.
15. Değertekin, H, Yalçın, K, Yakut, M, Yurdaydin, C, Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta analysis, *Liver International*, 2008, 28(4), 494-498.
16. Tözün, N, Özdoğan, O, Çakaloğlu, Y, İdilman, R, et al., A Nationwide Prevalance Study and Risk Factors for Hepatitis A, B,C and D infections in Turkey. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2010, *Hepatology*, 2010, 52, 697.
17. Ayaz, C, Tekin, S.K, Yalçı, A, Yamazhan, T, Aygen, B., Epidemiology and risk factors of hepatitis delta infection in Turkey, *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 2013, 7(4), 2809-2813.
18. Tozun, N, Ozdogan, O, Cakaloglu, Y, Idilman, R, Karasu, Z, Akarca, U, Kaymakoglu, S, Ergonul, O, Seroprevalance of hepatitis b and c virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study, *Clinical Microbiology and Infection*, 2015, 21(11), 1020-1026.
19. Gündüçoğlu, H, Altınbaş, S, Bozkurt, H, Baykal, S, Berktaş, M, Van Askeri Hastanesinde HBsAg pozitif askerlerde delta antikorunun araştırılması, *Van Tıp Dergisi*, 2006, 13, 118-120.
20. Çelen, M.K, Ayaz, C, Hosoğlu, S, Geyik, M.F, Ulug, M, Anti hepatitis delta virus seroprevalance and risk factors in patients with hepatitis B in South-east Turkey, *Saudi Medical Journal*, 2006, 27(5), 617-620.
21. Kose, S, Ece, G, Gozaydin, A, Turken M., Study on seroprevalance of hepatitis delta in a regional hospital in western Turkey, *Journal of Infection in Developing Countries*, 2012, 6(11), 782-785.
22. Yaşar, K.K, Pehlivanoglu, F, Şengöz, G, Sekiz aylık dönemde laboratuvarımızda saptanan hepatit B ve hepatit D seroprevalansı, *Viral Hepatit Dergisi*, 2011, 17(1), 22-26.
23. İzmirli, S, Çelik, D.G, Güngördü, Z, Ziver, T, Aslan, M, Sarıbaş, S, Çalışkan, R ve ark., Hepatit Delta Virüsü ,enfeksiyonu seroprevalansı: retrospektif temelli seroepidemiyolojik bir değerlendirme, *Flora*, 2011, 16(3), 120-126.
24. Yurtsever, S.G, Er, H.H, Güngör, S,Uzun, B, Hepatit B virus enfeksiyonunda delta antikor sıklığı ve klinik önemi, *Viral Hepatit Dergisi*, 2011, 17, 69-73.
25. Altınbaş, A, Yılmaz, B, Ekiz, F, Aktaş, B, Çoban, Ş, Başar, Ö, Yüksel, O, HBsAg pozitif hastalarda delta hepatit seropozitiflik sıklığı, *Cumhuriyet Tıp Dergisi*, 2012, 34, 56-59.
26. Karlıdağ, G.E, Kronik Hepatit B hastalarında Hepatit Delta sıklığı, *Klinik Derg.*, 2019, 32(3), 281-284.



<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 503-510

Tip 2 Diyabetli Bireylerde Seyahat Zevk mi? Yoksa Eziyet mi? Kalitatif Bir Yaklaşım

Is Travel Pleasure for Individuals with Type 2 Diabetes? or Torment? A Qualitative Approach

Sibel Şentürk^{1*}, Nurten Terkeş¹, Derya Akça²

¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bucak Sağlık Yüksekokulu Bucak-Burdur, Türkiye
²Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bursa, Türkiye

e-mail: sibelsenturk@mehmetakif.edu.tr, nterkes@mehmetakif.edu.tr, deryaakca@uludag.edu.tr

ORCID: 0000-0002-5634-174X

ORCID: 0000-0002-1644-8382

ORCID: 0000-0001-7040-2732

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Sibel Şentürk

Gönderim Tarihi / Received: 26.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 05.04.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.903560

Öz

Giriş ve Amaç: Bu araştırmanın amacı, tip 2 diyabetli bireylerin seyahatleri sırasında yaşadıkları zorlukları belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı ve fenomenolojik desene sahip olan bu araştırma, en az bir yıldır tip 2 diyabet tanısı almış, çalışmanın yapıldığı tarihlerde dahiliye servisinde yatmakta olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 14 birey ile tamamlanmıştır. Veriler, araştırmacılar tarafından geliştirilen yarı yapılandırılmış form ile yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak 35-40 dakikada toplanmıştır. Görüşmeler boyunca tip 2 diyabetli bireylerin ifadeleri ses kayıt cihazı ile kayıt altına alınmıştır. Veriler, içerik analizi yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmada “seyahatin anlamı”, “seyahat sırasında yaşanan zorluklar” ve “baş etme stratejileri” olmak üzere üç tema belirlenmiştir. Araştırmaya katılan tip 2 diyabetli bireyler seyahati, savaşa hazırlanma, zorlu bir dağa tırmanış ve panik atak geçirmesine neden olabilecek bir kavram olarak tanımlamışlardır. Tip 2 diyabetli bireyler seyahatleri sırasında ilaçları ve insülini muhafaza etme, şeker ölçümü ve insülin uygulama, ayak problemleri, diyet programına uyum ve hipoglisemi/hiperglisemi atakları gibi zorluklar yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Seyahat ile ilgili problemlerle başa çıkmak için seyahat öncesi ihtiyacı olabilecek tüm malzemeleri hazır bulundurdıkları, gidecekleri yeri araştırdıkları, seyahat öncesi rutin kontrollerini yaptırıp hekim ve diyabet hemşiresinden bilgi aldıklarını belirtmişlerdir.

Sonuç: Araştırma sonucunda tip 2 diyabetli bireylerin seyahat sırasında uygulanan tedavi, diyet, ayak sağlığı ve insülin regülasyonu ile ilgili sorunlar yaşadıkları tespit edilmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerin seyahat uygulamaları sırasında hekim ve diyabet hemşireleri tarafından diyabetik bakıma yönelik detaylı bir şekilde bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Tip 2, Kalitatif çalışma, Seyahat.

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the difficulties that people with type 2 diabetes experience during their travels.

Materials and Methods: This research has a descriptive and phenomenological pattern. It was completed with a total of 14 individuals who were diagnosed with type 2 diabetes for at least one year, were hospitalized in the internal medicine service at the time of the study and agreed to participate in the study. The data were collected in 35-40 minutes using the face-to-face interview technique with the semi-structured form developed by the researchers. Throughout the interviews, the expressions of individuals with type 2 diabetes were recorded with a tape recorder. The data were evaluated using the content analysis method.

Results: In the research, three themes were determined as "the meaning of travel", "difficulties experienced during travel" and "coping strategies". Individuals with type 2 diabetes who participated in the study defined travel as a concept that could cause preparing for war, climbing a difficult mountain and having a panic attack. Individuals with type 2 diabetes stated that they experienced difficulties such as preserving medications and insulin, glucose measurement and insulin administration, foot problems, compliance with diet program and hypoglycemia / hyperglycemia attacks during their travels. They stated that in order to cope with travel-related problems, they kept all the materials they might need before the travel, searched their destination, had their routine checks before the travel and received information from the doctor and diabetes nurse.

Conclusion: As a result of the research, it was determined that individuals with type 2 diabetes have problems with treatment, diet, foot health and insulin regulation while traveling. Individuals with type 2 diabetes should be informed in detail about diabetic care by their physicians and diabetes nurses during their travel practices.

Keywords: Diabetes, Type 2, Qualitative study, Travel.

1. Giriş

Yaşamının ayrılmaz bir parçası olan seyahat, insanların kişisel veya ticari / mesleki amaçlarla ülkelere veya olağan ortamlarının dışındaki yerlerde bulunmasına neden olan sosyal, kültürel ve ekonomik bir olgudur. Farklı amaçlarla milyonlarca insan her yıl yurt içine ve yurt dışına seyahat etmektedir [1, 2]. 2019 yılında dünyada uluslararası seyahat edenlerin sayısı yaklaşık 1,4 milyardır ve bu sayı her geçen yıl artmaktadır. Bu seyahatlerin %56'sı eğlence ve tatil; %27'si sağlık ve din; %12'si iş amaçlıyken %5'i spesifik olmayan seyahatlerdir [2]. Amacı ne olursa olsun yolcular seyahatleri sırasında veya sonrasında bir sağlık sorunuyla karşılaşabilmektedir. Seyahat ile ilgili hastalık riskleri; gidilecek yere, kişinin alışkanlıklarına ve altta yatan hastalıklara göre değişiklik göstermektedir. Seyahat edenlerinde seyahat sırasında meydana gelen bu değişikliklere uyum sağlaması gerekmektedir. Bu değişiklikler tüm yolcuların sağlık durumunu etkilemekle birlikte kronik hastalığı olan yolcular üzerinde daha fazla etkiye sahiptir [1, 3].

Dünya çapında en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıkların başında gelen diyabet, seyahat eden bireylerde en sık görülen ikinci kronik hastalık olarak bildirilmektedir [4]. Diyabet, seyahat ettikleri yerlerde evde alıştıkları rutinleri yerine getirmekte güçlük çeken bireyler için zorlu bir durum olarak kabul edilmektedir [5]. Gün geçtikçe diyabet görülme sıklığının ve seyahat eden kişi sayısının artmasına paralel olarak diyabetli yolcu sayısı da artmaktadır [3, 6]. Bu artış ile birlikte yolculuğa her zaman yeni ve çeşitli deneyimler eşlik etmekte, özellikle uzun mesafeli yolculuklar günlük yaşamdaki değişikliklerle birlikte seyahat ile ilişkili sorunların artmasına neden olmaktadır [7, 8].

Diyabet, büyük ölçüde kişinin kendisi tarafından yönetilen bir hastalık olmasına rağmen diyabetliler seyahat sırasında diyet ve fiziksel aktivite ile ilgili rutinlerinde değişiklikler, insülin dozunu ayarlamadaki zorluklar ve bulaşıcı hastalık riski dahil olmak üzere glisemik kontrollerini etkileyebilecek birçok problem yaşayabilmektedir [1, 7, 9–11]. Hızlı trans-meridyen hava yolculuğu, standartların altında yiyecek ve su kalitesi, aşırı sıcaklar ve alışılmadık doğa ortamlarının tümü, özellikle insülin tedavisine bağımlı olan diyabetlilerde metabolik acil durumlar

ve zayıf glisemik kontrol riskini artırmaktadır [5]. İnsülin kullanan diyabetlilerin sürekli yaşayabilecekleri zorluklar arasında; yolculuk sırasında diyabet malzemelerinin bagajlara dağıtımı, bagaj kaybı, farklı saat dilimine geçiş, dehidratasyon, havayolu yemek seçenekleri, havaalanı güvenliğinden geçiş, rakım, iklim ve insülin saklama koşulları yer almaktadır [12]. Araba ile seyahat eden diyabetlilerde insülin doğrudan güneş ışığına maruz kalabilir ve beklenmedik hipoglisemiler ile glisemik denge bozulabilir [7, 13]. Ayrıca diyabetlilerin seyahat yeri seçiminin diyabet tanısından ve insülin kullanımından etkilenebileceği ve bu hastaların bir kısmının seyahatten tamamen kaçınabildiği bildirilmektedir [1, 9].

Seyahat sırasında optimum diyabet yönetimini sürdürmek zor olabilmektedir. Günlük rutinler değişebilmekte ve düzensiz olabilmektedir. Bu da diyabetin yönetimi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir [14]. Diyabetliler için güvenli ve sağlıklı seyahat, fiziksel aktivite seviyesi, beslenme ve risk ile ilgili rutinlerde meydana gelen değişiklikler nedeniyle özellikle zorlayıcı olabilecek koşullar altında glikoz seviyelerini yönetmeyi gerektirmektedir [15]. Diyabette seyahatin önlenmesi çözüm olmamakla birlikte diyabetliler tıpkı diğer kişiler gibi keyifli bir seyahat deneyimi yaşayabilmeleri için daha fazla dikkat ve bakıma ihtiyaç duymaktadır [7]. Dikkate alınması gereken çok şey var gibi görünse de iyi bir planlama ile optimal diyabet yönetimi sürdürülebilmektedir. Diyabet hemşirelerinin uygun diyabet yönetimini sürdürmeye çalışırken seyahat etmenin potansiyel tehlikeleri hakkında seyahat edecek olan diyabet hastalarına tavsiyelerde bulunmaları önemlidir [14]. Tüm diyabet hastaları için genel tavsiyeler benzer olmakla birlikte, her hastanın fizik ve sağlık düzeyine göre özel gözlemlere ihtiyacı vardır [7]. Böylelikle diyabetli bireyler yeterli hazırlık ve kendi kendine yönetim becerileriyle güvenli bir şekilde seyahat edebilir [9, 11].

Literatürde diyabetli bireylerin seyahatleri sırasında insülin uygulama ve saklama, diyet programına uyum, hipoglisemi/hiperglisemi atakları yaşama ve ayak problemlerine ilişkin yaşadıkları zorluklarla ilgili kantitatif çalışmalar bulunmakla birlikte kalitatif yapılmış olan bir çalışmaya rastlanmamıştır

[1, 3-5, 8, 10, 12, 14]. Bu nedenle tip 2 diyabetli bireylerin seyahatleri sırasındaki yaşadıkları sorunlara ilişkin derinlemesine deneyimlerin incelenmesi, bu süreçte gerçek ihtiyaçların belirlenmesi ve bu ihtiyaçlara yönelik bakım hizmetlerinin planlanması açısından önemlidir.

Bu araştırma, tip 2 diyabetli bireylerin seyahatleri sırasında yaşadıkları zorlukları belirlemek amacıyla yapılmıştır.

2. Materyal ve Metot

2.1.Araştırmanın Tipi: Araştırma, betimsel veri analizine dayalı niteliksel bir araştırma olarak planlanmıştır.

2.2.Araştırmanın Evren ve Örneklemi: Bu araştırmanın evrenini Ekim-Aralık 2019 tarihleri arasında Bucak Devlet Hastanesi'nin dahiliye polikliniğine muayene olmaya gelip yatış kararı verilen tip 2 diyabetli bireyler oluşturmuştur. Niteliksel araştırmalarda örneklem sayısı ile ilgili herhangi bir kural belirlenmemiştir. Araştırmanın örnekleme alınan katılımcıların sorulara verdikleri cevaplar birbirine benzer olmaya başlayınca doyum noktasına ulaşıldığı ifade edilmekte ve veri toplama işlemi sonlandırılmaktadır [16]. Örneklemi (a) en az bir yıldır tip 2 diyabet tanısı almış, (b) çalışmanın yapıldığı tarihlerde dahiliye kliniğinde yatarak tedavi gören, (c) 40 yaş ve üzeri, (d) iletişim ve algılama sorunu olmayan (e) Türkçe anlayabilen ve konuşabilen ve (f) çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 14 tip 2 diyabetli birey oluşturmuştur.

2.3.Veri Toplama Formu: Bu çalışmada veriler, araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanan tip 2 diyabetli bireylerin özelliklerini irdeleyen yarı yapılandırılmış görüşme formu ile toplanmıştır [3, 4, 6-9, 11-15]. Görüşme formunun ilk bölümü tip 2 diyabetli bireylerle ilgili 8 sorudan (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, mesleği, hastalık yılı, eşlik eden hastalıklar, tedavi şekli) oluşmaktadır. Diğer bölümde ise tip 2 diyabetli bireylerin seyahatleri sırasında zorluk yaşayıp yaşamadıklarını belirlemek için yönlendirici olmayan, geneli kapsayan 3 adet açık uçlu soru yöneltilmiştir. Çalışmada tip 2 diyabetli bireylere yöneltilen açık uçlu sorular, 'Tip 2 diyabetli bir insanın seyahati nasıl olur? Tanımlar mısınız', 'Tip 2 diyabetli bir insan olarak seyahatiniz sırasında Tip 2 diyabet bakımı ile ilgili yaşadığımız zorluklar var mı? Nasıl?' ve 'Seyahatiniz sırasında yaşadığımız zorluklarla baş edebilmek için neler yapıyorsunuz? Nasıl? Neden?' şeklinde sıralanmıştır. Veri toplama formunun anlaşılabilirliği açısından nitel araştırma alanında uzman bir akademisyenden sorular hakkında görüş alınmış ve anket formuna son hali verilmiştir.

2.4. Verilerin Toplanması: Veriler, yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak yarı yapılandırılmış soru formu aracılığıyla derinlemesine bireysel görüşme yapılarak toplanmıştır. Görüşmeler, Ekim-Aralık 2019 tarihleri arasında, tip 2 diyabetli bireylerin klinikte olduğu ve tedavi programına herhangi bir nedenle engel

olmayacağı saatlerde yapılmıştır. Görüşmelerin sağlıklı bir şekilde yürütülmesi için görüşmeyi yapan araştırmacıya tahsis edilen odada görüşmeler ortalama 35-40 dakika arasında gerçekleştirilmiştir. Görüşme sırasında tip 2 diyabetli bireylerin ifadeleri ses kayıt cihazı ile kaydedilmiş ve gerekli yerlerde notlar alınmıştır.

2.5.Etik İzin: Araştırmanın yapılabilmesi için Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 07.11.2018 toplantı tarihli ve GO 2018/111 karar no ile etik kurul izni, tip 2 diyabetli bireylerden de sözlü ve yazılı onam alınmış, ses kayıt cihazının kullanılacağı hakkında bilgilendirme yapılmış ve ses kaydının gizliliği konusunda da güvence verilmiştir. Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi İyi Klinik Uygulamaları gözetilerek yapılmıştır.

2.6.Verilerin Analizi: Araştırmanın veri analizi, betimleme, analiz ve yorumlama olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Yapılan tüm görüşmelerin ses kayıtları ve tip 2 diyabetli bireylerin yazılı olarak vermiş olduğu beyanlar manuel olarak deşifre edilmiştir. Veriler NVivo8 programı kullanılarak kodlanmıştır. Yapılan kodlamalar sınıflandırılarak tip 2 diyabetli bireyler için seyahatin anlamı, seyahat sırasında yaşanan zorluklar ve baş etme stratejileri olmak üzere 3 tema belirlenmiştir. Çalışmada Tip 2 diyabetli bireylerin görüşmelerinin kağıda aktarılmış şeklini okumaları ve doğruluğunu onaylamaları sağlanmıştır. Bu şekilde katılımcı teyidi sağlanarak çalışmanın iç geçerliliği ve güvenilirliği sağlanmıştır. Ayrıca, kâğıda aktarılmış olan verilerle ilgili yapılmış olan çözümlenmeler (kodlar ve kodların temalara atanması) için nitel araştırma alanında tecrübe sahibi olan iki akademisyenden kodlamalar ile ilgili görüş alınmıştır. Bu şekilde meslektaş yardımını olarak ifade edilen güvenilirlik çalışması da yerine getirilmiştir [17].

3. Bulgular ve Tartışma

3.1.Bulgular

Araştırmaya katılan tip 2 diyabetli bireylerin yaş ortalaması 56,8 (Min:43-Max:69), %64,2'si ilköğretim mezunu, %85,7'si evli, %57,1'i 1-5 yıl arasında tip 2 diyabet hastası olduğunu, %78,5'i eşlik eden bir veya daha fazla hastalığının olduğunu ve tedavi şeklinin insülin olduğunu belirtmiştir (Tablo 1).

Tip 2 diyabetli bireylerle yapılan bireysel görüşmeler sonucunda "seyahatin anlamı", "seyahat sırasında yaşanan zorluklar" ve "baş etme stratejileri" olmak üzere 3 tema ve 6 alt tema belirlenmiştir. Görüşmelerden elde edilen tema ve alt temalar Tablo 2'de verilmiştir.

Tema 1: Seyahatin Anlamı

Araştırmaya katılan tip 2 diyabetli bireylerin bir kısmı seyahatin anlamını ölüm korkusu ile eşleştirdikleri, bazıları seyahatin savaşa hazırlanma, zorlu bir dağa tırmanma, özürlü gibi hissetme ve panik atağı

tetikleyen bir kavram olarak nitelendirdikleri tespit edilmiştir. Yapılan açıklamalardan bazıları aşağıdaki gibidir:

- Diyabetli bir insan için seyahat, savaşa hazırlanma gibidir. Çünkü ortaya çıkabilecek tüm sorunlara yönelik ilaçlarınızı, insülinlerinizi, şeker ölçüm cihazınızı, buz akülerini, raporlarınızı, yiyeceklerinizi, yedek kıyafetlerinizi yani her şeyinizi yanınıza ekstra bir çanta olarak almanız gerekiyor (D1, K, 69 yaşında).
- Seyahat, gözümde tırmanılması zor bir dağ gibi benim için. Yolculuk sırasında başıma ne geleceğini bilmediğim için seyahatimin ne zaman biteceğini bilmemek beni endişelendirir (D3, E, 55 yaşında).

- Seyahat, çıkmadan önce 10 kere düşündüğüm, dikkat etmemem durumunda ölümle sonuçlanabilecek bir durum olarak algıladığım için panik atak yaşıyordum hissi oluşturan ve çoğunlukla vazgeçtiğim bir deneyimdir (D10, E, 54 yaşında).

Tema 2: Seyahat Sırasında Yaşanılan Zorluklar

Seyahat sırasında yaşanan zorluklar teması 4 alt tema altında incelenmiştir. Bunlar, “şeker ölçümü, insülin uygulama ve muhafaza etme”, “ayak problemleri”, “diyet programına uyum” ve “hipoglisemi/hiperglisemi atakları”dır.

Tablo 1: Tip 2 diyabetli bireylerin demografik özellikleri

Kod	Yaş	Cinsiyet	Eğitim Durumu	Medeni durumu	Hastalık Yılı	Eşlik Hastalık	Eden	Tedavi Şekli
1	49	E	Lise	Evli	1-5 yıl	-		İnsülin
2	69	K	Lise	Evli	11-15 yıl	HT		Oral antidiyabetik
3	55	E	İlköğretim	Evli	1-5 yıl	Pankreas CA		İnsülin
4	50	E	İlköğretim	Evli	11-15 yıl	KOAH		Sadece diyet
5	52	K	Okur-yazar	Evli	5-10yıl	-		İnsülin
6	67	K	İlköğretim	Bekar	1-5 yıl	KBY		İnsülin
7	43	E	Fakülte	Evli	1-5 yıl	Anemi		İnsülin
8	62	E	İlköğretim	Evli	5-10 yıl	KBY		İnsülin
9	58	K	İlköğretim	Evli	1-5 yıl	Meme CA		İnsülin
10	54	E	İlköğretim	Evli	1-5 yıl	Pankreas CA		İnsülin
11	60	K	İlköğretim	Evli	1-5 yıl	HT		İnsülin
12	48	K	İlköğretim	Bekar	1-5 yıl	-		Oral antidiyabetik
13	66	E	Okur-yazar	Evli	5-10 yıl	HT		İnsülin
14	63	K	İlköğretim	Evli	11-15 yıl	HT		İnsülin

*E: Erkek; K: Kadın; HT: Hipertansiyon; CA: Kanser; KOAH; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

Tablo 2: Görüşmelerden elde edilen tema ve alt temalar

Kategori	Temalar	Alt Temalar
	Seyahatin Anlamı	
	Seyahat Sırasında Yaşanılan Zorluklar	<ul style="list-style-type: none"> • Şeker ölçümü, insülin uygulama ve muhafaza etme • Ayak problemleri • Diyet programına uyum • Hipoglisemi/hiperglisemi atakları
Seyahat Deneyimi	Baş etme Stratejileri	<ul style="list-style-type: none"> • Hazırlıklı olma-Araştırma • Kontrole gitme-Eğitim alma

Tema 2.1. Şeker ölçümü, insülin uygulama ve muhafaza etme

Araştırmaya katılan tip 2 diyabetli bireylerin tamamı seyahatleri sırasında şeker ölçümü ve insülin uygulaması yaparken insanların rahatsız edici ya da acıyan gözlerle baktığını, insanların bakışlarından rahatsız oldukları için insülin uygulaması yaparken o alanı kapatmaya çalıştıkları, insülinleri muhafaza ederken buz akülerini soğutuculara koymalarını istediklerinde muavinler tarafından bazen azarlanı

tarzda durumlara maruz kaldıklarını ifade etmişlerdir. Yapılan açıklamalardan bazıları aşağıdaki gibidir: Seyahat sırasında şeker ölçümü ya da insülin uygulaması yaparken insanların sanki bulaşıcı hastalığı varmış gibi davranmaları ya da üzülen gözlerle bakmaları beni rahatsız ediyor (D5, K, 52 yaşında). İnsülin uygulaması sırasında başka kişilerin gözleri üzerimde olduğu için göbekten yapmıyorum. Sürekli kollarıma yapmak zorunda kalıyorum (D11, K, 60 yaşında)

- Bir keresinde muavinden yedek buz aküsünü soğutucuya koymasını istediğimde soğutucunun dolu olduğunu ve koyamayacağını belirttiğini hiç unutmam (D8, E, 62 yaşında)

Tema 2.2. Ayak Problemleri

Araştırmaya katılan tip 2 diyabetli bireylerin bir kısmı uzun seyahatler sonrasında ayaklarının şiştiğini, ayakkabı giymekte zorlandıklarını, yanma ve karıncalanma oluştuğunu, geceleri uyurken ayaklarını sürekli karınlarına doğru çekmek zorunda kaldıklarını, ayak ağrıları nedeniyle uyuyamadıklarını, seyahat sonrasında da bu problemlerin belli bir süre devam ettiğini belirtmişlerdir. Yapılan açıklamalardan bazıları aşağıdaki gibidir:

- Seyahatte en fazla ayaklarım şişiyor. Bir keresinde ayaklarım iki katına çıkmıştı neredeyse. Sürekli masaj yaptık, şişlik inmeyince acile gitmek zorunda kalmıştık. Ayağım şiş olunca benim yüzümden evdekilerde gezmeye gidememişti (D14, K, 63 yaşında).
- Ayaklarımda seyahat süresince çok fazla yanma ve karıncalanma meydana geliyor. Ayaklarımı nereye koyacağımı bilemiyorum (D2, K, 69 yaşında; D8, E, 62 yaşında).

Tema 2.3. Diyet Programına Uyum
Araştırmaya katılan tip 2 diyabetli bireylerin büyük çoğunluğu seyahat sırasında diyetle uyum sağlamakta zorlandıklarını, yemek saatlerini kaçırdıkları için ana ve ara öğünlerin birbirine karıştığını, öğün atladıklarını ya da atıştırmalıklarla geçiştirdiklerini, yanlarında yemek taşıdıklarında ise seyahat sırasında otobüste yemek yerken diğer yolcuların rahatsız olduklarını ve muavinlerin uyarıda bulduklarını belirtmişlerdir. Yapılan açıklamalardan bazıları aşağıdaki gibidir:

- Seyahat sırasında yediklerime maalesef dikkat edemiyorum. Onun için sürekli yanımda bir şeyler taşımak zorunda kalıyorum (D7, E, 43 yaşında).
- Seyahat sırasında diyetime uymakta zorlanıyorum. Uzun yolculuklarda ana ve ara öğünler birbirine karışıyor ve en az bir hafta toparlanmakta zorluk çekiyorum (D9, K, 58 yaşında).

Tema 2.4. Hipoglisemi/Hiperglisemi Atakları

Araştırmaya katılan tip 2 diyabetli bireylerin büyük çoğunluğu yolculuk süresinin uzamasının stresini artırdığını ve şekerinin yükseldiğini, uykusuzluk, yorgunluk, düzensiz beslenme gibi durumlarda da hipoglisemi atakları yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Yapılan açıklamalardan bazıları aşağıdaki gibidir: Seyahat sırasında yolculuğun gereksiz yere uzaması stres nedeniyle şekerimin yükselmesine neden oluyor (D13, E, 66 yaşında).

- Yolculuk sırasında yanıma yiyecek bir şeyler almayı unuttuğumda hipoglisemi atağı yaşıyorum. Hemen yanımdakilerden ya da muavinden şeker istiyorum. Bu ataklar dengemi mahvediyor, elimden-ayağımdan güç kuvvet kesiliyor, ölü gibi oluyorum (D6, K, 67 yaşında).

Tema 3: Baş etme Stratejileri

Seyahat sırasında yaşanan zorluklarla baş etme stratejileri teması 2 alt tema altında incelenmiştir.

Bunlar, “hazırlıklı olma-araştırma” ve “kontrolle gitme-egitim alma”dır.

Tema 3.1. Hazırlıklı Olma-Araştırma

Araştırmaya katılan tip 2 diyabetli bireylerin tamamı seyahat öncesi gerekli olan tüm malzemeleri bir gün öncesinden hazırlayıp stres düzeylerini azalttıklarını ve eksik malzeme götürme durumunu yaşamadıklarını, gidecekleri yerlerde en yakın hastanenin nerede olduğunu ve hava durumunu araştırdıklarını, duruma göre yanlarına yedek kıyafet, yiyecek, yastık ve tabure aldıklarını, insülin uygularken göbeğine yapacaksa üzerine bir örtü örttüğünü, ferahlamak için yanında kolonya bulundurduğunu, aşırı terleme durumları için vücudunu ve yüzünü silmek için bez bulundurduğunu, kusma nedeniyle hipoglisemi atağı yaşamamak için bulantıyı önleyici ilaç aldığını, bir kısmı da yanlarına diyabet kartını aldıklarını ve yanında seyahat ettikleri kişilere diyabet hastası olduklarını söylediklerini belirtmişlerdir.

- Seyahat öncesi tüm eşyaları eksik olmaması için bir gün öncesinden hazırlayıp defalarca kontrol ediyorum. İlaçlarımı, insülin kalemimi ve şeker ölçüm cihazımı mutlaka yanıma alıyorum (D10, E, 54 yaşında; D5, K, 52 yaşında).
- Ayaklarımın şişmemesi için dar ayakkabı kesinlikle giymiyorum. Bazen ayaklarımın sallanmaması için tabure kullanıyorum (D2, K, 69 yaşında).
- Eğer tek başıma seyahat edeceksem yanıma oturan kişiye şeker hastası olduğumu, şekerim düştüğünde bana şeker vermesini tembihliyorum (D3, E, 55 yaşında).

Tema 3.2. Kontrolle Gitme-Eğitim Alma

Araştırmaya katılan tip 2 diyabetli bireylerin bir kısmı seyahatten bir hafta önce hastaneye kontrole gittiğini, rutin olarak tüm tahlillerini yaptırıp seyahate çıkmaya bir engelinin olup olmadığını hekimiyle konuştuğunu, hekimin önerisi doğrultusunda hareket ettiğini, hekimi ve diyabet hemşiresi ile görüşerek seyahat sırasında dikkat edilmesi gerekenler hakkında bilgi aldığını belirtmişlerdir.

- Seyahatten en az bir hafta önce hekimim ile görüşüp rutin kontrollerimi yaptırırım (D7, E, 43 yaşında)
- Şehir dışına seyahat edeceksem diyabet hemşireme mutlaka görüşüp neler yapmam gerektiği konusunda bilgi alırım, kendisinin telefonu da olduğu için acil bir durumla karşılaştığımda hemen kendisiyle irtibat kurarım (D9, K, 58 yaşında).

3.2. Tartışma

Diyabetli bireylerde seyahat deneyimi, hastalığın seyri ve gelişebilecek komplikasyonlar, uygulanan tedavi, diyet programı, gidilecek yerin mesafesi, hava durumu, ulaşım aracının tipi gibi çeşitli nedenlerden dolayı birçok zorlukla karşı karşıya kalmalarına neden olmaktadır [1, 5, 7, 9-13]. Bu bağlamda çalışmamızda tip 2 diyabetli bireylerin seyahatleri sırasında yaşadıkları zorluklar “seyahatin anlamı”, “seyahat sırasında yaşanan zorluklar” ve “baş etme stratejileri” olmak üzere üç ana temayla ortaya konmuştur.

Tema 1. Seyahatin Anlamı

Seyahate her zaman yeni ve çeşitli deneyimler eşlik etmektedir. Özellikle uzun mesafeli yolculuklar kişilerin günlük yaşamında değişikliklere sebep olur. Ortaya çıkan yeni koşullar stresli olabilir ve olumsuz sonuçlar doğurabilir [7]. Diyabet gibi kronik hastalığı olan kişiler seyahat ederken birçok zorlukla karşılaşmaktadır [10]. Diyabet, seyahat etmeyi engellemez sadece daha fazla dikkat gerektirir. Diyabetliler seyahatlerini planlarken temin etmeleri gereken araçları, yapmaları gereken düzenlemeleri ve istenmeyen durumlara karşı almaları gereken her türlü önlemi göz önünde bulundurmalıdır. Bu planlama, hastalar için büyük bir öneme sahiptir [7]. Bu çalışmada tip 2 diyabetli bireylerin çoğunluğu seyahatin anlamını ölüm korkusu ile eşleştirdikleri, bazıları seyahatin savaşa hazırlanma, zorlu bir dağa tırmanma, özürlü gibi hissetme ve panik atağı tetikleyen bir kavram olarak nitelendirdikleri tespit edilmiştir. Diyabetlilerin bu düşüncelerinin değişen koşullar ile nasıl başa çıkacağını bilmeme, seyahatleri sırasında insülin dozlarını ayarlamada ve kan glikoz düzeyini dengede tutmada zorluklar yaşayabilme olasılıklarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Tema 2. Seyahat Sırasında Yaşanılan Zorluklar

Seyahat sırasında diyabetli bir yolcu için meydana gelebilecek olası zorluklar arasında değişken öğün saatindeki gecikmeler, diyet ve alışılmadık yiyeceklerden kaynaklanan zayıf glisemi kontrolü, insülin taşımak ve saklamak, iklim ve yaşam koşulları değişiklikleri, fiziksel eforun artması veya azalması ve stres yer alır [7, 9, 18]. Bu çalışmada seyahat sırasında yaşanan zorluklar, “şeker ölçümü, insülin uygulama ve muhafaza etme”, “ayak problemleri”, “diyet programına uyum” ve “hipoglisemi/hiperglisemi atakları” olarak belirlenmiştir.

Seyahat eden diyabetliler insülin uygulamak, taşımak ve muhafaza etmek, glisemi kontrolünü sağlamak için şeker ölçümü yapmak gibi ek yüklerle karşı karşıyadır [5]. Pinsky ve ark.’nın 503 tip 1 diyabetli hasta ile yaptıkları bir çalışmada sürekli subkutan insülin infüzyonu kullanan diyabetlilerin birincil kaygıları malzemelerikaybetmek iken, kullanmayanların dengesiz kan glikoz düzeyi (hipoglisemi ve hiperglisemi) ile ilgili endişeleri olduğu bildirilmiştir [19]. Levy ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada, seyahat sırasında tip 1 diyabet hastalarının yalnızca % 38’inin şeker takibini arttırdığı ifade edilmiştir [15]. Elkins ve ark. yaptıkları bir çalışmada seyahat sırasında diyabet yönetimi hakkında danışmanlık arayan diyabetliler, insülin dozu ve kan şekeri izleme ile ilgili endişelerinin olduğunu bildirmişlerdir [18]. Bu çalışmada tip 2 diyabetli bireylerin tamamı seyahatleri sırasında şeker ölçümü ve insülin uygulaması yaparken insanların rahatsız edici ya da acıyan gözlerle baktığını ve insülinleri muhafaza etmekte zorlandıklarını ifade etmişlerdir. Bu ifadelerin toplumun diyabet hakkında farkındalığının gelişmemiş olması, insülin uygulamasının diyabetli hastalar için önemli olduğu

konusunda bilinçsiz olmalarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Diyabetlilerde ayak değerlendirmesi ve ayak bakımının güçlendirilmesi oldukça önemlidir [10]. İskemik veya nöropatik ülserler, selülit veya osteomyelit gibi komplikasyonların gelişmesini önlemek için diyabetliler için iyi bir ayak bakımı şarttır. Diyabetlilere seyahat sırasında kendi kendine ayak bakımı uygulamaları yapmaları ve alt ekstremitte enfeksiyonu veya yaralanmasının erken belirtilerini tespit etmeleri için ayaklarını kontrol etmeleri tavsiye edilebilir [5]. Diyabetlilere kaç gün seyahat edecekleri ve katılmayı planladıkları aktiviteler sorulmalı, ardından sıkmayan uygun ayakkabılar önerilmelidir. Seyahatte yeni ayakkabılar giyilecekse, bu ayakkabılar yolculuktan 2 ila 3 hafta önce satın alınmalı ve kullanılmalıdır. Uygun olmayan ayakkabılar, sıkı çoraplar ve hareketsizlik ayaklarda ödeme sebep olabilir [6]. Bu çalışmada tip 2 diyabetli bireylerin bir kısmı uzun seyahatler sonrasında ayaklarının şiştiğini, ayakkabı giymekte zorlandıklarını, yanma ve karıncalanma oluştuğunu, geceleri uyurken ayaklarını sürekli karınlarına doğru çekmek zorunda kaldıklarını, ayak ağrıları nedeniyle uyuyamadıklarını, seyahat sonrasında da bu problemlerin belli bir süre devam ettiğini belirtmişlerdir. Diyabetlinin uçağa, trene, arabaya veya otobüse binmeden önce birkaç dakika yürütmesi ve seyahat sırasında oturduğu koltuğun rahat olması önemlidir. Kan dolaşımına yardımcı olması ve ödemi önlemek için seyahat ettiği araçta otururken ayak bileklerini ve parmaklarını bükmeleri ve ayaklarını esnetmeleri tavsiye edilebilir [7]. Diyabet hastalarında nöropatiye bağlı hasar riskinin daha yüksek olması nedeniyle, ayak bakımı konusunda sürekli dikkatli olmaları önerilmelidir [6, 14].

Glikoz ihtiyacı seyahat sırasında değişebilir. Özellikle uzun mesafeli seyahatler glisemik kontrolü etkileyebilecek şekilde değişen yemek saatlerine, sınırlı ve farklı yemek seçeneklerine, sınırlı fiziksel aktiviteye ve strese yol açabilir. Diyabetlilerin seyahat ederken hipoglisemiden kaçınmaları için öğün atlamamaları ve önceki yeme düzenlerini sürdürmeleri önemlidir [10, 18]. Seyahatte her şey normal rutinimizden farklı olabilir. Farklı yiyecekler yemenin yanı sıra yeme miktarı artabilir [14]. Lin ve ark.’nın çalışmasında diyabetlilerin %36,7’sinin seyahatte yiyecek alımını arttırdığı bildirilmiştir [3]. Seyahat sırasında beslenme alışkanlığı devam ettirilmeye çalışılmalı, yeni yiyecekler mümkün olduğu kadar düşük miktarlarda denenmelidir [13]. Diyabetliler için yemek seçenekleri seyahat sırasında sınırlı olabilir, bu nedenle önceden planlama yapmak önemlidir. Kara ve deniz yolculuğu tipik olarak yemek seçimlerinde daha fazla esneklik sunduğundan, bu daha çok hava yolculuğu sırasında geçerlidir [20]. Lin ve ark. 139 tip 2 diyabetli ile yaptıkları bir çalışmada diyabetlilerin yalnızca %3,6’sının uçağa binmeden önce diyabetik yemek rezervasyonu yaptırdığını bildirmişlerdir [3].

Bu çalışmada tip 2 diyabetli bireylerin büyük çoğunluğu seyahat sırasında diyetle uyum sağlamakta

zorlandıklarını, yemek saatlerini kaçırdıkları için ana ve ara öğünlerin birbirine karıştığını, öğün atladıklarını ya da atıştırma ile geçtirdiklerini belirtmişlerdir. Seyahatleri sırasında yiyeceklerini yanlarında taşıdıklarında ise otobüste yemek yerken diğer yolcuların rahatsız olduklarını ve muavinlerin uyarıda bulduklarını belirtmişlerdir. Seyahat etmek her zaman plan doğrultusunda gitmeyebilir. Trafikte kalınabilir veya seyahat edilecek araç gecikme yapabilir. Hipoglisemik olayları önlemeye veya tedavi etmeye yardımcı olmak için sağlıklı atıştırma, kolayca ulaşılabilen bir el çantasında taşınmalıdır [6, 7, 20]. Seyahat sırasında el çantasında taşınan yiyeceklerin yoğun bir kokuya sahip olan baharatlı, sarımsaklı ya da yerken fazla ses çıkaran yiyeceklerden oluşmaması çevredeki insanların rahatsız olmasını engelleyebileceği için önerilebilir. Yolculuk sırasında araçta görevli kişilere durum ile ilgili bilgi verilmesinin diyabetlilerin imkânlarla daha kolay ulaşabilmelerini ve yiyeceklerini tüketirken daha rahat olmalarını sağlayacağı düşünülebilir.

Diyabette, seyahat sırasında düzensiz kan glikozu önemli bir sorundur. Diyabetli hipoglisemiyi tahmin etme ve bununla başa çıkma gibi ek yüklerle karşı karşıyadır [5]. Seyahatte beslenme, aktivite ve stres düzeyinin değişmesi gibi önemli değişikliklerle birlikte kan glikoz düzeyini kontrol etmek kolay olmayabilir [15, 21, 22]. Lin ve ark. 'nın yapmış oldukları çalışmada, 134 tip 2 diyabetli birey değerlendirilmiş ve % 8,6'sının seyahat sırasında hipoglisemi yaşadığı bildirilmiştir [3]. Levy ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada, seyahat sırasında tip 1 diyabet hastalarının %11'inin glisemik durumunun kötüleştiğini bulmuşlardır [15]. Pinsker ve ark. yaptıkları bir çalışmada hastaların %74'ünün seyahat ederken daha fazla hipoglisemi ve/veya hiperglisemi yaşadığını bildirmişlerdir. Diyabetlilerin %9'unun diyabet nedeniyle uluslararası seyahatlerden kaçındığı belirtilmektedir [19].

Bu çalışmada tip 2 diyabetli bireylerin hipoglisemi/hiperglisemi atakları yaşadıkları belirlenmiştir. Hipogliseminin ve hipergliseminin önlenmesi, erken tanınması ve yönetimi hakkında vurgu yapmak önemlidir. Diyabetli yolculara, her zaman karbonhidrat içeren atıştırma ile yan sıra glikoz tabletleri, jelleri veya sıvıları taşımaları konusunda öneride bulunulmalıdır. Kas içi glukagon kitleri, insülin kullananlarda, özellikle hipoglisemi riski yüksek olanlarda çok faydalıdır [10]. Hiperglisemiye yol açmamak için hipoglisemi durumu dışında, mümkün olduğunca meyve suyu gibi kan şekerini hızla yükseltebilecek içecekler içmekten kaçınması önerilmelidir [7].

Tema 3: Baş Etme Stratejileri

Seyahat öncesi hazırlık, planlamayı ve hepsinden önemlisi de güvenlik hususlarının her zaman dikkate alınmasını gerektirmektedir [21]. Diyabetli kişiler seyahatten önce sağlığını sürdürmeye hazırlanmalı ve diyabeti yönetmek için donanımlı olmalıdır. Diyabetlilerin kan glikoz düzeyini regüle etmek

amacıyla nasıl seyahat edeceklerini, temin etmeleri gereken araçları, gerçekleştirmeleri gereken eylemleri ve almaları gereken tedbirleri dikkatlice organize etmeleri gerekir [7]. Çalışmamızda tip 2 diyabetli bireylerde seyahatten bir gün öncesi gerekli olan tüm malzemeleri hazırladıklarını ve gidilecek yerle ilgili araştırma yaptıklarını belirtmişlerdir. Pinsker ve ark. diyabetliler ile yaptıkları çalışmada ise seyahatin en zorlu kısmının yolculuk hazırlığı olduğunu belirtmişlerdir [19]. Önceden planlama, sorunları ve acil durumları en aza indirmede önemli bir rol oynayabilir [14, 18]. Seyahat etmek, stresli olabilirken stres kan şekerini yükseltebilir. Gidilecek yer hakkında bilgi toplamak ve seyahatin tümünü planlamak stresi azaltabilir [7]. Seyahat sırasında diyabetliler durumları hakkında yolculuk yaptığı kişileri, otel personelini ve rehberleri bilgilendirmelidir. Böylelikle ilgili kişiler hipoglisemi gibi durumlara yardımcı olmak için daha donanımlı olacaktır [6].

Diyabetliler için genel seyahat tavsiyeleri glikoz düzeyindeki dalgalanmaları en aza indirmek ve seyahatle ilgili diğer riskleri azaltmak için seyahatten önce yeterli hazırlık, uygun malzemelerin temini, komplikasyonlara karşı uyanık olma, diyet ve ilaçlar hakkında danışmanlığı içerir [8, 22]. Genel öneri seyahatten en az 4-6 hafta önce sağlık uzmanlarını görmeleri yönündedir [18, 23]. Çalışmamızda tip 2 diyabetli bireylerde seyahat öncesi kontrollere gittiğini, hekim ve diyabet hemşiresinden eğitim aldıklarını belirtmişlerdir. Lin ve ark. 'nın yaptıkları bir çalışmada seyahat planı olan tip 2 diyabetlilerin yalnızca %21,6'sının birinci basamak sağlık hizmetlerine başvurup seyahat planlamasını anlattığı ve seyahat öncesi danışmanlık istediği bildirilmiştir [3]. Flatherty ve ark. yaptıkları bir çalışmada tip 1 diyabetlilerin seyahat sırasında hipoglisemiden kaçınma ile ilgili konularda farkındalığının yüksek olduğunu fakat seyahat öncesi danışmanlık alma olasılıklarının daha düşük olabileceğini açığa çıkarmışlardır [5]. Elkins ve ark. 'nın yaptıkları bir çalışmada hastaların % 69'unun seyahatten önce herhangi bir danışmanlık aramadığı belirtilmiştir [16]. Bu bağlamda seyahat öncesi kontrole gitme ve eğitim almanın diyabetliler arasında yaygınlaştırmanın önemli olduğu düşünülmektedir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışma, nitel araştırma tekniği ile yapılması nedeniyle elde edilen bulgular sadece araştırmaya katılan 14 tip 2 diyabetli birey görüşü ile sınırlı olup, genellenemez. Ayrıca, küçük hasta sayılarıyla yapılan nitel çalışmalar, bulguların genel popülasyona aktarılmasında önemli önyargılara ve zorluklara tabidir; ancak, literatürde diyabetli bireylerin seyahatleri sırasında yaşadıkları zorlukları ifade eden nitel bir çalışmanın bulunmaması ileride yapılacak olan çalışmalar için güçlü tavsiyelerde bulunmaktadır.

4. Sonuç

Araştırma sonucunda tip 2 diyabetli bireylerin seyahati zevkten ziyade bir eziyet olarak tanımladıkları, seyahat

sırasında uygulanan tedavi, diyet, ayak sağlığı ve insülin regülasyonu ile ilgili sorunlar yaşadıkları tespit edilmiştir. Bu sorunlarla baş etmek için ihtiyacı olabilecek tüm malzemeleri hazır bulduklarını, gidecekleri yeri araştırdıklarını, seyahat öncesi rutin kontrollerini yaptırıp hekim ve hemşiresinden bilgi aldıkları tespit edilmiştir. Diyabetli hastaların seyahatleri sırasında bu zorluklarla karşılaşmaması amacıyla diyabette seyahat konusunun diyabet eğitimi içerisinde yer alması, seyahat öncesi sağlık taramalarının rutin olarak yapılmasının gerekliliğinin vurgulanması, toplumun diyabet konusunda farkındalığının geliştirilmesi ve diyabetlilerin seyahat hazırlığını bir kontrol listesi doğrultusunda yapmaları önerilebilir.

Referanslar

1. Alduraibi, R, Almgib, T, Alrasheed, A, Batais, M.A. Knowledge, attitudes, and practices of primary health care physicians regarding the pre-travel counselling of patients with type 2 diabetes in Riyadh, Saudi Arabia, *BMC Family Practice*, 2020, 21(1), 1-9.
2. The World Tourism Organization (UNWTO). Global and regional tourism performance (2020). <https://www.unwto.org/global-and-regional-tourism-performance>. (accessed 22.02.2021).
3. Lin, I.W, Chang, H.H, Lee, Y.H, Wu, Y.C, Lu, C.W, Huang, K.C, Blood sugar control among type 2 diabetic patients who travel abroad: A cross sectional study, *Medicine*, 2019, 98(13), 1-4.
4. Gagneux-Brunon, A, Andriat, C, Fouilloux, P, Daoud, F, Defontaine, C, Charles, R, Lucht, F, Botelho-Nevers, E, Pre-travel advice seeking from GPs by travellers with chronic illness seen at a travel clinic, *Journal of Travel Medicine*, 2016, 23(3), 1-5.
5. Flatherty GT, Leong SW, Finn Y, Sulaiman LH, Noone C. Travellers with type 1 diabetes: questionnaire development and descriptive analysis of knowledge and practices. *Journal of Travel Medicine*, 2020, 27(6), 1-28.
6. Mullin, R, Kruger, D, Young, C.F, Shubrook, J.H, Navigating travel with diabetes, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2018, 85(7), 537-542.
7. Morteza, I, Mahboobeh Sadat, H, Hossein, P, Travel guidance for people with diabetes, *International Journal of Travel Medicine and Global Health*, 2015, 3(4), 149-154 .
8. Pavela, J, Suresh, R, Blue, R.S, Mathers, C.H, Belalcazar, L.M, Management of diabetes during air travel: A systematic literature review of current recommendations and their supporting evidence, *Endocrine Practice*, 2018, 24(2), 205-219.
9. Ghosh, S, Bajaj, S, Chatterjee, P, Agarwal, S, Aravind, S.R, Chawla, R, et al., Diabetes and travel, *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 2018, 38, 4-10.
10. Priya, G, Kalra, S, Dutta, D, Grewal, E, Maisnam, I, Aggarwal, S, Up in the air with diabetes : A systematic review of literature and a pragmatic approach to diabetes management during long-distance travel, *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2020, 7(31), 1-10.
11. Şentürk, S, Bıçak, D, Akça, D, Diyabet ve seyahat, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2018, 27(4), 426-439.
12. Charlton, A.R, Charlton, J.R, World travel with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion, *British Journal of Diabetes*, 2019, 19(2), 141-146.
13. Örük, G, Diyabet ve seyahat. In: İlkova H, Kaya A (eds). Türk diyabet yılı 2016-2017, 2017, 77-83.
14. Costa, SDA, Diabetes management during trips abroad: Planning ahead to reduce the risks, *Journal of Diabetes Nursing*, 2014, 18, 260-265.
15. Levy-Shraga, Y, Hamiel, U, Yaron, M, Pinhas-Hamiel, O. Health risks of young adult travelers with type 1 diabetes, *Journal of Travel Medicine*, 2014, 21(6), 391-396.
16. Jolley J. Hemşirelik ve Sağlık profesyonelleri için araştırma ve kanıt dayalı uygulamaya giriş. Nobel Yayıncılık, Ankara, 2014.
17. Başkale, H, Determination of validity, reliability and sample size in qualitative studies, *Dokuz Eylül University E-Journal of Nursing Faculty*, 2016, 9(1), 23-28.
18. Elkins, B.E, True, M.W, Ramos, R.G, Cranston, M.M, How do you get there with diabetes? Results a survey of diabetic travelers, *Journal of Tourism Hospital*, 2017, 3(2), 1-7.
19. Pinsker, J.E, Schoenberg, B.E, Garey, C, Runion, A, Larez, A, Kerr, D, Perspectives on long-distance air travel with type 1 diabetes, *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2017, 19(12), 744-748.
20. Nassar, A.A, Cook, C.B, Edelman, S, Diabetes management during travel, *Diabetes Management*, 2012, 2(3), 205-212.
21. Macneill, G, Fredericks, C, Vacation ease: Travelling with an insulin pump, *Canadian Journal of Diabetes*, 2015, 39(3), 178-182.
22. Patel, N.R, Kennedy, A, Blickem, C, Reeves, D, Chew-Graham, C, I'm managing my diabetes between two worlds: beliefs and experiences of diabetes management in British South Asians on holiday in the east - A qualitative study, *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1-8.
23. Trikanathan, S, Hirsch, I.B, Diabetes management "up in the air": It's time for consensus, *Endocrine Practice*, 2018, 24(6), 599-601.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 511-515

A Devastating Cause of Burns: Synthetic Cannabinoid Abuse

Yanıkların Yıkıcı Bir Nedeni: Sentetik Kannabinoid Suistimali

Berrak Karatan^{1*}, Kamil Yamak²

¹İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye,

²İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

e-mail: berrak222@hotmail.com, kamilyamak@hotmail.com

Orcid: 0000-0003-3921-5087

Orcid: 0000-0003-3784-4760

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Berrak Karatan

Gönderim Tarihi / Received: 02.06.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 24.06.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.946900

Öz

Giriş ve Amaç: Sentetik kannabinoidler, kannabinoid reseptörlerinin agonistleri olan insan yapımı kimyasallardır. Küresel olarak, 2000'lerden beri psikoaktif etkileri nedeniyle yasa dışı olarak pazarlanmaktadır. Türkiye'de ilk sentetik kannabinoid trafiği 2010'ların başında tespit edilmiştir. O zamandan beri, psikiyatrik ve bedensel komplikasyonları büyüyen bir endişe haline gelmiştir. Ülkemizde yaygın bir sentetik kannabinoid türü olan Bonzai, depresyondan öforiye kadar çeşitli zihin değiştirici etkilere sahiptir. Bu değişen zihin durumu, kullanıcıları travmaya yatkın hale getirmektedir. Bu çalışmada, Bonzai ile ilişkili yanık vakaları ile ilgili deneyimlerimizi sunduk.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2018 - Aralık 2020 tarihleri arasında Plastik Cerrahi ile Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerine toplam 12 hasta Bonzai ilişkili yanık nedeniyle sevk edildi.

Bulgular: Hastaların yaşları 18 ile 57 arasında değişmekte idi (ortalama yaş: 33,5 yıl). Toplam yanık yüzey alanı %2 ile %40 arasında idi. Beş hasta yanık nedeniyle ameliyat edildi; bu hastaların hepsinde komplikasyon gelişti ve hastalar ikincil ameliyatlara geçirdi. İki hasta hastaneye kabul edildikten sonra vefat etti, üç hasta ise taburculuk sonrası takibe gelmedi. Hastaneden taburcu olduktan sonra sadece bir hastanın uyuşturucudan arınmış olduğu doğrulandı.

Sonuç: Bu çalışmada, her yaşta ve her kesimden insanı etkileyebilen bu sentetik ilacın endişe verici tehlikesine dikkat çekmeyi amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Bağımlılık, Bonzai, İlaç, Rekonstrüktif Cerrahi, Travma.

Abstract

Objective: Synthetic cannabinoids are human-made chemicals that are agonists of cannabinoid receptors. Globally, they have been marketed illegally for their psychoactive effects since the 2000s. The first synthetic cannabinoid traffic in Turkey was detected in the early 2010s. Since then, their psychiatric and psychological complications have become a growing concern. Bonzai, a common form of synthetic cannabinoid in our country, has varying mind-altering effects, from depression to euphoria. This altered state of mind makes users prone to trauma. Herein, we present our experiences of Bonzai-related burn cases.

Materials and Methods: A total of 12 patients were referred to the Plastic Surgery, Orthopedics, and Traumatology Clinics between January 2018 and December 2020.

Results: Their ages ranged from 18 to 57 years (average age: 33.5 years). The total burn surface area ranged from 2% to 40%. Five patients had been operated on due to burn injuries; all of these patients had complications and secondary surgeries. Two patients were lost after admission to the hospital, and three patients were lost during follow-up. Only one patient was verified to be clean from drugs after discharge from the hospital.

Conclusions: We aim to point out the alarming danger of this synthetic drug, which can affect all ages and walks of life.

Keywords: Addic, Bonzai, Drug, Reconstructive surgery, Trauma.

1. Introduction

Addictive substance abuse is increasing in the world and has become a global problem. This alarming increase in substance abuse leads to increases in drug-related trauma incidents. Alcohol and drug abuse-related burn injuries are well known in the literature [1-5]. Drug abuse has been shown to raise the risk of being involved in major trauma, such as burns. Additionally, drug abuse and alcohol use increase the length of stay in the hospital, complications, and mortality in burn patients [1, 6, 7].

Substance-related disorders are the most common mental illnesses among burn patients [8]. The link between burn trauma and mental illness is complicated. As reviewed by Palmu et al., mental illness can predispose an individual to burn trauma, and burn trauma can predispose an individual to mental illness. Furthermore, mental illness can complicate burn care and rehabilitation.

The most common addictive substances detected in burn patients are methamphetamine and cocaine [9]. Synthetic cannabinoids are becoming popular in society at large, making this substance a rising concern.

Synthetic cannabinoids were developed as an alternative to cannabis for the diagnosis and treatment of diseases. Having become commercially available, these substances are now used for their relaxant and hallucinogenic effects. The most common name for synthetic cannabinoids in our country is Bonzai; other names include Black Mamba, K2, Spice, Scope, Smoke, Dream, and Jamaican Gold. Although the use of these synthetic substances is prohibited by law, they are widely available and cheap. They are mostly used through smoking. They can cause a variety of side effects, including effects on the central nervous system, cardiovascular and gastrointestinal systems, and acute renal failure. Their use has also been linked to deaths [10].

In this study, data from patients with burns related to the effects of the synthetic cannabinoid Bonzai are presented, and the literature is reviewed.

2. Materials and Methods

In this retrospective study, patients with burns related to synthetic cannabinoids who were referred to Plastic Surgery and Orthopedics Clinics between January 2018 and December 2020 were included. Demographic data, burn locations, total burn surface area (TBSA), operations, complications, and follow-up of the patients were recorded. Burn injury patients under the effects of drugs other than synthetic cannabinoids or whose drug use was unverified were excluded from the study.

All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964

Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. All participants signed a written informed consent form.

3. Results and Discussion

3.1. Results

Between January 2018 and December 2020, a total of 12 patients with burn injuries under the effect of synthetic cannabinoids were referred to plastic surgery and orthopedics clinics (Table 1). Three were female and nine were male, with an average age of 33.5 years (a range of 18–57 years of age). Eleven patients were injured due to falling into flames. The fires were built for warmth for outdoors. Most injuries were on the extremities (ten patients). TBSA ranged from 2% to 40%. Eight patients had third-degree burns, two had second-degree burns, and two had both second- and third-degree burns.

All patients were under the influence of synthetic cannabinoids when the burn injury occurred. On their history check, it was determined that four patients were alcoholics, one patient was a methamphetamine addict, and four patients were using cannabis routinely along with cannabinoids. None of the patients had additional comorbidities. All patients were referred to the psychiatry clinic, and their medical therapy for agitation and withdrawal symptoms was planned according to these consultations.

Five patients had been operated on due to burn injuries; all of these patients had complications and secondary surgeries. Two patients were lost after being admitted to the hospital, and two patients were lost during follow-up after discharge from the hospital. One patient had escaped from the hospital without permission. The average follow-up duration of the remaining seven patients was 22 months. On their follow-up, only one patient was verified to be clean from drugs, whereas two patients were imprisoned due to drug-related issues. The other patients' drug use could not be screened for during follow-up visits.

3.2. Discussion

Synthetic cannabinoids, which first became globally commercially available in the 2000s and were first detected in our country in the early 2010s, are emerging dangers for substance abuse [11]. Many types are available illegally on the market, making complications related to these substances highly variable [10, 12]. Usage of synthetic cannabinoids is linked to addiction, withdrawal, and severe physical and mental health effects. Synthetic cannabinoids have a higher affinity for cannabinoid receptors than cannabis; therefore, they are more potent and toxic. They have serious complications such as psychosis, suicidal tendencies, and cardiac and pulmonary complications that can lead to death [12].

Table 1. Characteristics of the patients

Patient Number	Age	Sex	Drug Use	Cause of Burn	TBSA	Burn Degree	Injury Location	Operation	Complication	Reoperation	Follow Up
1	51	M	SC + Alcohol	Fall into flames	%40	3 rd	Lower extremities + perineum	None	-	-	Exitus
2	28	M	SC	Fall into flames	%2	3 rd	Knee	Reverse anterolateral thigh flap	Suicide attempt Flap necrosis	Perforator artery flap	38 months
3	18	M	SC + C	Fall into flames	%15	3 rd	Thorax + upper extremity	Abdominal interpolation flap + split thickness skin graft	Failed graft, regrafting, osteomyelitis in elbow	Split thickness skin graft	38 months, followed as a prisoner
4	25	M	SC	Fall into flames	%18	3 rd	Lower extremities	Bilateral below knee amputation	Necrosis on amputation stumps	Bilateral above knee amputation	Lost to follow up
5	25	M	SC + C	Fall into flames	%2	3 rd	Lower extremity	None	-	-	Escaped from hospital
6	57	M	SC + Alcohol	Fall into flames	%10	3 rd	Lower extremity	None	-	-	Exitus
7	26	F	SC + C	Fall into flames	%15	2 nd and 3 rd	Face + neck + thorax	Split thickness skin graft	Neck and perioral skin contracture- contracture release with z plasties and grafting	Contracture release with z-plasties and grafting	24 months, followed as a prisoner
8	52	M	SC + Alcohol	Fall into flames	%23	2 nd and 3 rd	Face + hands + feet	-	-	-	22 months
9	48	F	SC + Alcohol	Assault	%40	2 nd	Face + hands + feet	-	-	-	Lost to follow up
10	29	M	SC + M	Fall into flames	%47	2 nd	Upper extremities + feet	-	-	-	16 months
11	19	M	SC	Fall into flames	%25	3 rd	Face + upper extremities + thorax + feet	4 th , 5 th finger, 5 th toe amputation + split thickness skin graft	Severe wrist contracture	Contracture release with abdominal interpolation flap	12 months
12	24	F	SC + C	Fall into flames	%30	3 rd	Thorax + abdomen	Split thickness skin graft	-	-	6 months

F: Female / M: Male, SC: Synthetic, Cannabinoid-Bonzai / C: Cannabis-Marijuana / M: Methamphetamine, TBSA: Total Burn Surface Area

The most common complications are tachycardia, lethargy, and agitation [10]; catatonia and seizures have also been reported. Lethargy, catatonia, and seizures were the main reasons for burns in our study. All the patients except from one fell onto fire due to depressed motor and mental functions after synthetic cannabinoid use. In fact, these depressant effects are commonly reported by both the public and health care providers in our country, as these cannabinoid users are commonly found disoriented, disorganized, and drowsy in the streets [13].

Synthetic cannabinoids are reported to be used more frequently by males, adolescents, young adults, and those who use cannabis and other drugs [12]. In our study, the average age of the patients was 33.5 years (age range: 18–57). Although the patient number is too low to project to the general population, this high range is of concern due to the ready availability of the substance. The dominance of male patients and usage of other drugs in our study are consistent with the literature.

Burns related to different illegal drugs have been examined in the literature. Methamphetamine, cocaine, heroin, and cannabis are the most common illegally used drugs among burn patients [5, 9]. However, reports on burns related to synthetic cannabinoids are few. Only one Bonzai-related burn has been presented as a case study, by Basat et al. [14]. Like our patients, the patient had a long hospital stay and required serial operations. Another burn trauma related to synthetic cannabinoid Black Diamond was reported as a self-inflicted burn that resulted in bilateral upper extremity amputations [15].

Drug abuse increases the length of stay in the hospital, complications, and mortality in burn patients [1, 6, 7]. Graft loss, donor-site problems, and infection are more common in drug-intoxicated patients [6]. We did not do any statistical analyses to compare the burn patients due to the low number of cases in our study; however, all patients that required surgery had complications. In addition, two out of twelve patients were lost. The complications were increased in these patients, but further comparative studies are needed to confirm this observation.

Risky behaviors among drug users are common. Leung et al. showed that accelerant-related burns are more common in drug-abusing patients [16]. Accelerants may be used in the manufacture of illegal drugs or, as with our patients, they may be used to accelerate a fire outdoors. Patients with risky behavioral tendencies should be observed carefully in clinics, as they can harm themselves, other patients, or health care providers. One of our patients made a suicide attempt in the clinic, and one patient escaped from the clinic. Psychiatry consultations are critically important for these patients; furthermore, these patients should be closely monitored after discharge from the hospital. Drug-abusing patients have an increased risk of having acute mental disorders after burns [2].

Negative labeling and stigmatizing behavior toward individuals using addictive substances may also be factors causing increased risk of trauma. These social

factors delay the acceptance and initiation of treatment for addiction, decrease the effectiveness of treatment, and make it difficult for the addicted individual to adapt to society. Studies have revealed that society considers people with substance-abuse issues to be dangerous to society, disrespectful, unable to make decisions, and to have higher potential to commit crimes [17]. These negative beliefs lead to the social exclusion of addicted people. In our study, nearly all patients were burned because of fires lit for warmth while they lived outdoors. Kaylı et al. revealed that negative attitudes toward addicted people decrease in societies with higher education levels [18]. Regular educational programs can help ensure that drug addicts are not ostracized. In this way, exposure to trauma for this population can be reduced, and these patients can benefit from health services without delay or obstacles.

4. Sonuç

Substance addiction not only has negative outcomes for individuals, but it is also a multifactorial public health problem. Addiction puts patients at greater risk for both trauma and burns. A preventative approach addressing socioeconomical, cultural, behavioral, and psychiatric issues would reduce the burden of burn injuries in those at greater risk.

5. Acknowledgement and Disclosures

Conflict of Interest: Non

Funding: Non

References

1. Haum, A, Perbix, W, Hack, H.J, Stark, G.B, Spilker, G, et al., Alcohol and drug abuse in burn injuries, *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*, 1995, 21, 194-199.
2. Mahendraraj, K, Durgan, D.M, Chamberlain R.S, Acute mental disorders and short and long term morbidity in patients with third degree flame burn: A population-based outcome study of 96,451 patients from the Nationwide Inpatient Sample (NIS) database (2001-2011), *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*, 2016, 42, 1766-1773.
3. McKibben, J.B, Ekselius, L, Girasek, D.C, Gould, N.F, Holzer, C, et al., Epidemiology of burn injuries II: psychiatric and behavioural perspectives, *International review of psychiatry*, 2009, 21, 512-521.
4. Danks, R.R, Wibbenmeyer, L.A, Faucher, L.D, Sihler, K.C, Kealey, G.P, et al., Methamphetamine-associated burn injuries: a retrospective analysis, *The Journal of burn care & rehabilitation*, 2004, 25, 425-429.
5. Hodgman, E.I, Subramanian, M, Wolf, S.E, Arnoldo, B.D, Phelan, H.A, et al., The effect of illicit drug use on outcomes following burn injury, *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association*, 2017, 38, e89-e94.
6. Grobmyer, S.R, Maniscalco, S.P, Purdue, G.F, Hunt, J.L, Alcohol, drug intoxication, or both at the time of burn injury as a predictor of complications and mortality in hospitalized patients with burns, *The Journal of burn care & rehabilitation*, 1996, 17, 532-539.
7. Thombs, B.D, Singh, V.A, Halonen, J, Diallo, A, Milner, S.M, The effects of preexisting medical comorbidities on mortality and length of hospital stay in acute burn injury: evidence from a national sample of 31, 338 adult patients, *Annals of surgery*, 2007, 245, 629-634.
8. Palmu, R, Suominen, K, Vuola, J, Isometsa, E, Mental disorders among acute burn patients, *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*, 2010, 36, 1072-1079.
9. Swenson, J.R, Dimsdale, J.E, Rockwell, E, Carroll, W, Hansbrough, J, Drug and alcohol abuse in patients with acute burn injuries, *Psychosomatics*, 1991, 32, 287-293.
10. Mills, B, Yepes, A, Nugent, K, Synthetic Cannabinoids, *The American journal of the medical sciences*, 2015, 350, 59-62.

11. Gurdal, F, Asirdizer, M, Aker, R.G, Korkut S, Gocer Y, et al., Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey, *Journal of forensic and legal medicine*, 2013, 20, 667-672.
12. Grigg, J, Manning, V, Arunogiri, S, Lubman, D.I, Synthetic cannabinoid use disorder: an update for general psychiatrists, *Australasian psychiatry: bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 2019, 27, 279-283.
13. Aladag-Ciftedemir, N, Yucel, I, Duran, R, Vatansever-Ozbek, U, Acunas, B, A new emerging problem in pediatric emergency units: Synthetic cannabinoids, *The Turkish journal of pediatrics*, 2016, 58, 492-497.
14. Basat, S.O, Ceran, F, Kurt, M, Bozkurt, M, Is Alice in Wonderland? A new cause for burns due to "Bonzai abuse", *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*, 2016, 42, 230-231.
15. Meijer, K.A, Russo, R.R, Adhvaryu, D.V, Smoking synthetic marijuana leads to self-mutilation requiring bilateral amputations, *Orthopedics*, 2014, 37, e391-394.
16. Leung, L.T.F, Papp, A, Accelerant-related burns and drug abuse: Challenging combination, *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*, 2018, 44, 646-650.
17. Yılmaz, G, Kaylı, D.Ş, Atitudes and behaviors of the society towards individuals using addictivesubstance: Case of Manisa /Toplumun bağımlılık yapıcı madde kullanan bireylere yönelik tutum ve davranışları: Manisa ili örneği, *Celal Bayar University Journal of Social Sciences*, 2020, 18, 326-338.
18. Kaylı, D.Ş, Özyurt, B.C, Haum, A, Perbix, W, Hack H.J, Stark, G.B, Spilker, G, et al., Alcohol and drug abuse in burn injuries, *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*, 1995, 21, 194-199.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 516-523

Heart Rate Variability in Patients with Suspected or Confirmed Diagnosis of COVID-19: A Retrospective Analysis in Comparison to Healthy Controls and in Relation to Proinflammatory Cytokines

(COVID-19 Şüpheli veya Kesin Tanısı Alan Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği: Sağlıklı Kontrollere Kıyasla ve Proinflamatuvar Sitokinler Açısından Bir Retrospektif Analiz)

Dursun Topal¹, Berat Uguz^{1*}, Ismet Zengin¹, Selvi Oztas¹, Selma Kenar Tiryakioglu¹

¹Bursa City Hospital, Bursa, Turkey.

e-mail: dursuntopal@yahoo.com, beratuguz33@hotmail.com, ismetzengin48@hotmail.com, selvi35byih@hotmail.com, selmatiryakioglu26@gmail.com, selmatiryaki@msn.com

ORCID: 0000-0001-7053-2131

ORCID: 0000-0002-4834-5572

ORCID: 0000-0003-0758-649X

ORCID: 0000-0002-0867-3264

ORCID: 0000-0003-3443-6593

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Berat Uğuz

Gönderim Tarihi / Received: 15.08.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.08.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.983215

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışma, Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) şüpheli veya kesin tanısı ile yatışı yapılan hastalarda kalp hızı değişkenliğinin (KHD) sağlıklı kontrollere kıyaslanması ve proinflamatuvar sitokinler bağlamında değerlendirilmesi amacı ile tasarlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya, 3 alt gruptan oluşan (53 kesin COVID-19 tanısı almış hasta, 42 şüpheli COVID-19 tanısı almış hasta ve 20 sağlıklı kontrol) toplam 115 denek dahil edildi. Hasta demografik özellikleri, inflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein [CRP], D-Dimer, ferritin ve prokalsitonin) ve 24-saat Holter monitorizasyon parametrelerine ait veriler kaydedildi.

Bulgular: Holter monitorizasyonu parametrelerinin hiçbiri, şüpheli ve kesin COVID-19 tanısına sahip gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. Şüpheli ve kesin COVID-19 tanılı her iki grupta, bütün NN intervallerinin standart sapması (SDNN, her biri için $p < 0,001$) ve KHD triangular indeksi (her biri için $p < 0,001$) değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük iken, ardışık normal NN intervalleri arasındaki farkların karekökü (RMSSD, her biri için $p < 0,001$), düşük frekans (LF, sırasıyla $p = 0,001$ ve $p < 0,001$), yüksek frekans (HF, her biri için $p < 0,001$) ve LF/HF oranı (her biri için $p < 0,001$) değerleri kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Prokalsitonin ve SDNN değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r = 0,227$, $p = 0,044$).

Sonuç: Bulgularımız COVID-19 hastalarında KHD'nin hem zaman-bağımlı hem de frekans-bağımlı parametreler açısından önemli değişimler gösterdiğine ve bu değişimin viral yükten bağımsız olup, otonom sinir sistemi disfonksiyonu lehine olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla bulgularımız, KHD'nin COVID-19 hastalarında altta yatan inflamatuvar sürece veya tedavi yan etkilerine bağlı gelişen otonom disfonksiyonun değerlendirilmesi açısından kullanışlı bir klinik araç olarak sitokin fırtınasının erken tahmini, tiraj, hastalık progresyonunun izlenmesi ve tedavi bakımından klinisyenlere yol gösterebileceği yönündedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Frekans-bağımlı indeksler, Kalp hızı değişkenliği, Kesin tanı, Proinflamatuvar sitokinler, Şüpheli tanı, Zaman-bağımlı indeksler.

Abstract

Objective: This study was designed to evaluate heart rate variability (HRV) in hospitalized patients with suspected or confirmed diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19) in comparison to healthy controls and in relation to proinflammatory cytokines.

Materials and Methods: A total of 115 subjects consisting of 3 subgroups (53 patients with confirmed diagnosis of COVID-19, 42 patients with suspected diagnosis of COVID-19 and 20 healthy controls) were included in this study. Data on patient demographics, inflammatory markers (C-reactive protein [CRP], D-Dimer, ferritin, procalcitonin) and the 24-h Holter monitoring parameters were recorded.

Results: None of the Holter monitoring parameters differed significantly between patients with suspected COVID-19 and those with confirmed COVID-19. In both suspected COVID-19 and confirmed COVID-19 groups, standard deviation of all NN intervals (SDNN, $p < 0.001$ for each) and HRV triangular index ($p < 0.001$ for each) values were significantly lower than the values in the control group, while the root mean square of differences between successive NN intervals (RMSSD, $p < 0.001$ for each), low frequency (LF, $p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively), high frequency (HF, $p < 0.001$ for each) and LF/HF ratio ($p < 0.001$ for each) values were significantly higher than the values in the control group. Procalcitonin and SDNN values ($r = 0.227$, $p = 0.044$) were positively correlated.

Conclusion: Our findings revealed significant changes in both time-domain and frequency-domain parameters of HRV in COVID-19 patients, regardless of the viral load, in favor of autonomic nervous system dysfunction. Accordingly, our findings indicate the potential utility of HRV as a valuable clinical tool to monitor autonomic dysfunction in COVID-19 patients resulting from the underlying inflammatory process or the treatment side effects, aiding clinicians in early prediction of a cytokine storm, and in the triage, disease progress monitoring and treatment.

Keywords: COVID-19, heart rate variability, time domain indices, frequency-domain indices, suspected diagnosis, confirmed diagnosis, proinflammatory cytokines

1. Introduction

The coronavirus disease-2019 (COVID-19), an infectious disease caused by a novel severe coronavirus designated as acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), has become a global pandemic since its onset in Wuhan, China, at the end of 2019 [1,2].

Although the disease affects predominantly the respiratory system, cardiac involvement is considered a possible late phenomenon with great concern in COVID-19 as manifested in nearly up to one third of patients with myocardial injury, arrhythmias, cardiac arrest, heart failure and coagulation abnormality [3-6].

The first stage of viral replication is followed by the second stage of lung involvement with development of severe pneumonia and adult respiratory distress syndrome (ARDS) in COVID-19, and then the third stage appears involving a cytokine storm (increase in release of interleukin [IL-6], ferritin, C-reactive protein [CRP] or D-dimer), a large adrenergic release modulated by the sympathetic nervous system (SNS) and a compensatory anti-inflammatory response (CARS) modulated by the anti-inflammatory cholinergic pathway and the parasympathetic nervous system (PNS) [7-10].

Emerging at the third stage of the disease, the cardiovascular manifestations have been associated with clinical deterioration and increased mortality among COVID-19 patients [3,7,11,12]. Moreover, the concerns about the cardiac involvement in COVID-19 is further complicated by the fact that drugs commonly used in severe COVID-19 cases (i.e. chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir, protease inhibitors, fluoroquinolones) have a cardio-toxic QT prolonging potential themselves and may cause and exacerbate cardiac failure, arrhythmia or other cardiovascular disorders [3,13,14]. Being amongst the official treatments used in COVID-19 patients in our county, the combination of azithromycin and chloroquine or

hydroxychloroquine is considered to be particularly associated with increased likelihood of precipitating the cardiac dysrhythmias [14].

The heart rate variability (HRV) analysis, providing data on the modulation of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system (ANS), is a readily available noninvasive tool being utilized for decades to evaluate general well-being in various clinical settings [15,16] and has been associated with the infection and immune system function in several medical conditions [17-21].

The main mechanism underlying the cardiac manifestations of COVID-19 is considered the virus-dependent alteration of hypothalamic pituitary axis functions with subsequent development of autonomic dysfunction [4]. Accordingly, the HRV analysis has become increasingly recognized tool enabling a non-invasive measure of autonomic function in COVID-19 patients, which may also facilitate identification of at the risk of developing cardiovascular complications and provide early warning of impending cytokine storm and earlier recognition of clinical deterioration [4,21].

In fact, certain HRV parameters has been suggested to predict the severity and mortality in critically ill patients with COVID-19 as well as to be related to levels of proinflammatory cytokines, such as IL-6, CRP, and procalcitonin [7].

No study to date has addressed the HRV parameters in COVID-19 patients in Turkey. This retrospective observational study aimed to investigate the HRV indices in hospitalized patients with suspected or confirmed diagnosis of COVID-19 in comparison to healthy controls and in relation to proinflammatory cytokines (CRP, D-Dimer, ferritin and procalcitonin).

2. Materials and Methods

2.1. Study population

A total of 95 patients hospitalized with confirmed (n=53) or suspected (n=42) diagnosis of COVID-19 and 20 healthy control subjects were included in this retrospective observational study conducted at a tertiary care cardiology clinic. The confirmed COVID-19 cases were patients with laboratory confirmation of SARS-CoV-2 positivity on first or repeated real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test. Suspected COVID-19 cases were those with findings suggestive of COVID-19 pneumonia on lung computed tomography (CT) but with a negative RT-PCR test. Adult (≥ 18 years of age) patients with lung CT imaging or RT-PCR analysis based diagnosis of COVID-19 who had 24-h Holter monitoring during their hospitalization were included in the study.

Written informed consent was obtained from each subject following a detailed explanation of the objectives and protocol of the study which was conducted in accordance with the ethical principles stated in the "Declaration of Helsinki" and approved by the institutional ethics committee.

2.2. Assessments

Data on patient demographics (age, gender), comorbid diseases and proinflammatory cytokines (CRP, D-Dimer, ferritin, procalcitonin) were recorded in suspected COVID-19 and confirmed COVID-19 groups, while the 24-h Holter monitoring parameters (on 3rd day of hospitalization) were recorded in suspected and confirmed COVID-19 groups as well as in the control group.

2.3. 24-h Holter monitoring and HRV analysis

The ECG parameters included sinus rhythm (SR), atrial fibrillation count (AF), heart rate (HR, bpm), corrected QT interval (QTc), T-peak to T-end intervals (Tpe), ventricular extrasystoles (VES), supraventricular ectopy (SVE), supraventricular tachycardia (SVT) and paroxysmal atrial fibrillation (PAF) episodes.

The time-domain HRV indices included SDNN (the SD of all NN intervals, ms), SDNNI (SDNN index, the mean of the 5-minute SD of NN intervals 5 minutes calculated over 24 hours, ms), SDANN (The SD of the average NN intervals, measured for 5-minute recording, ms), RMSSD (The root mean square of successive NN intervals, ms),

NN50 count (number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 milliseconds), pNN50 (percentage of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 milliseconds, %) and HRV triangular index (total NN intervals number/height of the histogram of all NN intervals).

The frequency-domain HRV indices included LF (low frequency power, ms^2), HF (high frequency power, ms^2) and the LF/HF ratio. The heart rate turbulence indices included turbulence onset (TO, %) and turbulence slope (TS, ms/beat).

2.4. Treatments

All patients diagnosed with COVID-19 were treated with hydroxychloroquine sulfate (a loading dose of 2x400 mg tablet followed by 2x200 mg tablet for 5 days) and/or favipiravir (2 x 1600 mg loading, 2 x 600 mg maintenance for 5 days) and/or azithromycin (500 mg tablet, on the first day and 250 mg/day for the following 4 days) in accordance with the official COVID-19 Adult Treatment Algorithm guidance established by Republic of Turkey Ministry of Health [22].

2.5. Statistical analysis

Statistical analysis was made using IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Pearson Chi-square (χ^2) test and Fisher's exact test were used for the comparison of categorical data. Mann-Whitney U test, independent sample t-test, ANOVA or Kruskal-Wallis test (with Dunn's post-hoc test) were used for the numerical variables. Data were expressed as "mean \pm standard deviation (SD), median (min-max) and percent (%)" where appropriate. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results and Discussion

3.1. Results

3.1.1. Baseline characteristics and inflammatory markers

No significant difference was noted between suspected COVID-19 and confirmed COVID-19 groups in terms of age (mean \pm SD 53.6 \pm 18.6 vs. 51.0 \pm 13.1 years, respectively), gender (females: 42.9 vs. 39.6%, respectively) and the comorbid diseases (hypertension in 21.4 vs. 26.4%, respectively) (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics and pro-inflammatory cytokines in COVID-19 groups

	Suspected COVID-19 (n=42)	Confirmed COVID-19 (n=53)	p value
Patient demographics			
Age (years), mean \pm SD	53.6 \pm 18.6	51.0 \pm 13.1	0.444
Gender (female), n(%)	18 (42.9)	21 (39.6)	0.750
Comorbidities, n(%)			
Hypertension	9 (21.4)	14 (26.4)	0.573
Diabetes	7 (16.7)	10 (18.9)	0.781
Coronary artery disease	2 (4.8)	7 (13.2)	0.163
Chronic heart failure	5 (11.9)	2 (3.8)	0.235
Chronic kidney failure	3 (7.1)	3 (5.7)	1.000
Proinflammatory cytokines, median (min-max)			
CRP (mg/L)	33.8(0.2-264)	23.2(0.2-195)	0.188
D Dimer (μ g/mL)	0.56(0.15-141)	0.31(0.16-8.94)	0.214
Procalcitonin (ng/mL)	0.07(0.2-15.20)	0.07(0.02-0.40)	0.235
Ferritin (μ g/L)	185.0(4.72-952.0)	212.0(5.76-1704.0)	0.183

CRP: C-reactive protein

CRP, D-dimer, procalcitonin and ferritin levels were also similar between suspected and confirmed cases of COVID-19 (Table 1). In-hospital mortality did not occur in any of COVID-19 patients and all were discharged with full recovery.

3.1.2. 24-h Holter monitoring findings in study groups

No significant difference was noted between control, suspected COVID-19 and confirmed COVID-19 groups in terms of HR, SDNNI (ms), pNN50 (%), TO (%) and TS (ms/beat). None of the Holter monitoring parameters differed significantly between patients with suspected COVID-19 and those with confirmed COVID-19 (Table 2).

Table 2. 24-h Holter monitoring findings on ECG, HRV and HR turbulence indices in COVID-19 and control groups

mean±SD	Control (n=20) (A)	Suspected COVID-19 (n=42) (B)	Confirmed COVID- 19 (n=53) (C)	p value	Post-Hoc p value		
					A vs. B	A vs. C	B vs. C
ECG parameters							
HR-max (bpm)	121.35 ± 30.13	127.40 ± 18.21	115 ± 12.50	0.080	-	-	-
HR-min (bpm)	54.05 ± 5.97	61.24 ± 13.04	57.58 ± 11.71	0.068	-	-	-
QTc	-	452.64 ± 18.59	457.55 ± 18.65	0.206	-	-	-
Tpe	-	83.76 ± 14.19	87.89 ± 14.41	0.169	-	-	-
Number of VES	14.50 ± 127.75	0 ± 2.25	1 ± 7.75	0.019	0.005	0.094	0.345
Number of SVE	27.50 ± 7.65	0 ± 1.25	0 ± 5.25	0.001	<0.001	0.001	0.531
Number of SVT	0 ± 0.9	0	0	0.076	-	-	-
Number of PAF episodes	-	0	0	0.868	-	-	-
HRV, time-domain indices of							
SDNN (ms)	134.40 ± 30.15	99.98 ± 27.29	94 ± 23	<0.001	<0.001	<0.001	0.803
SDNNI (ms)	36.55 ± 16.42	25 ± 15.50	21 ± 9.75	0.060	-	-	-
SDANN (ms)	116.75 ± 28.11	81.17 ± 26.50	81 ± 18	<0.001	<0.001	<0.001	0.937
RMSSD (ms)	51.50 ± 23.04	11871 ± 11674	12334 ± 8860.25	<0.001	<0.001	<0.001	0.584
NN50 count	9890.50 ± 5168.54	2962 ± 5134.25	2307 ± 2851.25	0.004	0.004	0.002	0.851
pNN50 (%)	8 ± 7	3 ± 8	3 ± 5.5	0.056	-	-	-
HRV triangular index	30.05 ± 7.54	19.49 ± 6.01	20 ± 5.5	<0.001	<0.001	0.001	0.423
HRV, frequency-domain indices							
LF (ms ²)	15.16 ± 7.25	57.42 ± 38.99	56.80 ± 23.65	<0.001	0.001	<0.001	0.561
HF (ms ²)	72.77 ± 6.8	18.36 ± 15.73	20.47 ± 14.19	<0.001	<0.001	<0.001	0.566
LF/HF ratio	0.19 ± 0.14	2.16 ± 3.79	2.18 ± 2.90	<0.001	<0.001	<0.001	0.742
HR turbulence indices							
TO (%)	0 ± 0.01	-0.01 ± 0.02	-0.02 ± 0.02	0.130	-	-	-
TS (ms/beat)	2.05 ± 5.87	6.51 ± 6.41	5.88 ± 2.64	0.226	-	-	-

SR: Sinus rhythm count; AF: Atrial fibrillation; HR: Heart rate; QTc: corrected QT interval; Tpe: T-peak to T-end intervals; VES: Ventricular extrasystoles; SVE: Supraventricular ectopy; SVT: Supraventricular tachycardia; PAF: Paroxysmal atrial fibrillation (PAF) episodes; SDNN: SD of all NN intervals; SDNNI: SDNN index; SDANN: SD of the average NN intervals; RMSSD: Root mean square of successive NN intervals; NN50: Pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 milliseconds; pNN50: percentage of NN50; LF: Low frequency power; HF: High frequency power; TO: Turbulence onset; TS: Turbulence slope

The number of SVE (27.50 ± 7.65 vs. 0 ± 1.25 and 0 ± 5.25, p<0.001 and p=0.001, respectively) in both suspected and confirmed COVID 19 groups, while the number of VES values (14.50 ± 127.75 vs. 0 ± 2.25, p=0.005) in the suspected COVID-19 group were significantly lower than the values in the control group (Table 2).

For the time-domain HRV indices, in both suspected COVID-19 and confirmed COVID-19 groups, SDNN (134.40 ± 30.15 vs. 99.98 ± 27.29 and 94 ± 23 ms, respectively, p<0.001 for each), SDANN (116.75 ± 28.11 vs. 81.17 ± 26.50 and 81 ± 18 ms, respectively, p<0.001 for each), NN50 count (9890.50 ± 5168.54 vs. 2962 ± 5134.25 and 2307 ± 2851.25, p=0.004 and p=0.002, respectively) and HRV triangular index (30.05 ± 7.54 vs. 19.49 ± 6.01 and 20 ± 5.5, respectively, p<0.001 for each) values were significantly lower, whereas RMSSD values (51.50 ± 23.04 vs. 11871 ± 11674 and 12334 ± 8860.25

ms, p<0.001 for each) were significantly higher than the values in the control group (Table 2)

For the frequency-domain indices, in both suspected COVID-19 and confirmed COVID-19 groups, HF (72.77 ± 6.8 vs. 18.36 ± 15.73 and 20.47 ± 14.19 ms², respectively, p<0.001 for each) values were significantly lower, whereas LF (15.16 ± 7.25 vs. 57.42 ± 38.99 and 56.80 ± 23.65 ms², p=0.001 and p<0.001, respectively) and LF/HF ratio (0.19 ± 0.14 vs. 2.16 ± 3.79 and 2.18 ± 2.90, respectively, p<0.001 for each) values were significantly higher than the values in the control group (Table 2).

3.1.3. Correlation between proinflammatory cytokines and HRV parameters

Other than significant positive correlation between procalcitonin and SDNN values (r=0.227, p=0.044), no correlation of CRP, D-dimer, procalcitonin or ferritin was noted with HRV parameters (Table 3).

Table 3. Correlation between proinflammatory cytokines and HRV parameters

		Time-domain HRV indices			Frequency-domain HRV indices		
		SDNN	RMSSD	Triangular index	LF	HF	LF/HF ratio
CRP	r	-.055	-.058	-.172	-.156	.052	-.143
	p	.592	.572	.094	.131	.615	.166
	N	95	95	95	95	95	95
D-dimer	r	-.082	-.070	-.052	-.015	-.012	-.047
	p	.429	.498	.615	.886	.907	.653
	N	95	95	95	94	94	94
Procalcitonin	r	.227	.019	-.107	-.136	-.092	-.045
	p	.044	.871	.346	.234	.423	.695
	N	79	79	79	78	78	78
Ferritin	r	-.091	-.039	-.142	.086	-.084	-.044
	p	.401	.719	.188	.433	.443	.684
	N	87	87	87	86	86	86

SDNN: SD of all NN intervals; RMSSD: Root mean square of successive NN intervals; LF: Low frequency power; HF: High frequency power
 Pearson Correlation analysis, r: correlation coefficient

3.2. Discussion

Our findings revealed no significant difference in the time-domain (SDNN, SDNNI, SDANN, RMSSD, pNN 50, triangular index) or frequency-domain (LF, HF, LF/HF ratio) HRV indices as well as in HR turbulence parameters (TO and TS) between the suspected and confirmed COVID-19 cases. Both the time-domain (lower SDNN, SDANN and triangular index and higher RMSSD) and frequency-domain (higher LF, lower HF and higher LF/HF ratio) HRV indices significantly differed in suspected and confirmed COVID-19 groups when compared to the control group.

Based on the time-domain indices, our findings revealed the lower SDNN (reflecting overall HRV), lower HRV triangular index (reflecting overall HRV without requiring detailed beat-by-beat scanning), lower SDANN (reflecting total circadian rhythms and physical activity) and higher RMSSD (reflecting PNS activity) in the suspected and confirmed COVID-19 patients than in control subjects. Accordingly, our findings indicate similar heart rate and lower HRV and circadian parameters of HRV along with higher PNS activity in COVID-19 patients. Indeed, the HRV recordings obtained in the suspected and confirmed COVID-19 patients in the current study are in accordance with the cut-off values of 24-h measures of HRV defined for the moderately depressed HRV (SDNN < 100 ms and HRV triangular index < 20) [23]. The identification of a depressed HRV and a depressed triangular index in our COVID-19 patients seems important given that both parameters are considered to predict mortality and arrhythmic complications independent of other recognized risk factors [23,24].

In the current study, the time-domain HRV indices indicated low autonomic nervous system activity (i.e. low SDNN), and a predominance of the parasympathetic system (high RMSSD) due to sympathetic depletion,

while frequency-domain HRV indices indicated low vagal activity (low HF) and high sympathetic activity (high LF) with increase in LF/HF ratio, indicating presence of a sympathovagal modulation mediated ANS dysfunction in COVID-19 patients. These findings seem to suggest the varying influence of the different stages of COVID-19 disease on autonomic dysregulation with the severe inflammatory system response syndrome (SIRS) and the CARS [7].

Notably, in a case control study in 63 COVID-19 infected patients and 43 healthy controls, the authors reported an increase in the time domain measures (SDNN and RMSSD) and decrease in the frequency domain measures (HF and LF) in COVID-19 patients compared to controls with similar LF/HF ratios between the groups, emphasizing the association of COVID-19 infection with increased parasympathetic activity [4]. However, in a single-center, prospective, observational pilot study in 14 critically ill COVID-19 patients on mechanical ventilation, the authors reported that a low autonomic nervous system activity (i.e. low SDNN) and a predominance of the parasympathetic system and a proportionally greater vagal activity (i.e. high HF) due to a depletion of sympathetic activity in COVID-19 patients were associated with a worse prognosis, higher mortality, and higher IL-6 levels [7].

Hence, our findings emphasize the consideration of HRV as a tool to measure fluctuations in autonomic inputs to the heart rather than the mean level of autonomic inputs, suggesting that the both autonomic withdrawal and a sufficiently high level of sympathetic input may lead to reduced HRV [23,25]. Accordingly, the overall HRV findings in the current study seem to support the consideration of depressed HRV not to be a simple reflection of the sympathetic overdrive and/or vagal withdrawal due to poor ventricular performance but also to reflect depressed vagal activity which has a strong

association with the pathogenesis of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death [23]. In addition, LF has also been suggested to reflect both sympathetic and vagal activity rather than sympathetic modulations per se and thus the LF/HF ratio reflects the sympatho/vagal balance or sympathetic modulations [23]. Notably, in a study on the usefulness of regular HRV testing for monitoring health status in general population during the COVID-19 lockdown, the authors reported decreased RMSSD and HF and increased resting heart rate in 80% of population, as indicators of poor cardiovascular health, while in 20% of the participants the lockdown was positively rated, as shown by an improved well-being and parasympathetic activity (increased RMSSD) [20].

Indeed, the decrease in SNDD along with increase in RMSSD in our COVID-19 patients support the significant autonomic dysregulation and a decreased activity of the ANS with increase in the parasympathetic activity as a reflection of the compensatory response to depletion of sympathetic activity reported in patients with COVID-19 and critically ill patients [7,26]. Nonetheless, it should be noted that changes in frequency-domain HRV indices in hospitalized COVID-19 patients may differ from those observed in other critically ill patient populations (i.e. those with sepsis or myocardial infarction), that include also a lower HRV (SDNN) but a decreased sympathovagal balance with a reduction of the sympathetic component (LF) and a predominance of the parasympathetic component (HF), as predicting the increased risk of developing multiple organ dysfunction syndromes (MODS) and mortality in case of ARDS in critically ill patients [7,27-31].

Given that the vagally driven cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP) inhibits the nuclear factor κ B (NF- κ B), which is the transcriptional factor of pro-inflammatory cytokines, a well-balanced cytokine release is considered to depend on adequate vagal signaling [32]. Besides, the coronaviruses also replicate using NF- κ B transcriptional factor by inducing unrestricted NF- κ B expression accelerating both, virus replication and cytokine transcription [32]. Hence, CAP detriment due to depressed vagal tone is considered critical in predicting the severity of COVID-19 [32], while the pharmacological and electrical activation of the CAP, through non-invasive brain neuromodulation and vagus nerve stimulation (VNS), is considered a promising therapeutic strategy to enable sympathovagal balance in severe courses of COVID-19 [7,9,32-36].

In fact, the increase in RMSSD (reflecting parasympathetic activity) in COVID-19 patients in the current study seems also notable given the consideration of RMSSD as an HRV measure sensitive to the inflammatory processes in viral infection [19]. Nonetheless, no significant difference was noted in any of HRV indices including RMSSD between suspected and confirmed cases of COVID-19 in our study, indicating no influence of PCR confirmed viral load on COVID-19 dependent alterations in HRV.

In addition, QTc interval, one of the main manifestations of cardiac autonomic neuropathy [24], was also similar in suspected and confirmed cases of COVID-19, and the average values were >440 ms indicating “borderline QT prolongation” [37] in both groups, possibly reflecting the potential cardiotoxicity of hydroxychloroquine and azithromycin treatments used in both groups [13]. Chloroquine and azithromycin are independently associated with an increased risk of QTc prolongation and subsequent severe arrhythmias and death, while their combination may further potentiate this risk [38-41].

In a systematic review and network meta-analysis on the comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19, the authors reported that a combination of hydroxychloroquine and azithromycin was associated with increased QT prolongation incidence and fatal cardiac complications (torsades de pointes, cardiac arrest, and severe ventricular arrhythmia) in cardiac-impaired populations [13]. Hence, the similar changes in HRV parameters in suspected and confirmed COVID-19 groups, irrespective of PCR-confirmed viral load, in the current study may also reflect the potential cardiotoxicity of hydroxychloroquine and azithromycin treatments received by both suspected and confirmed COVID-19 patients. Hence, strict monitoring should be implemented in all patients receiving these treatments to maintain a tolerable safety margin [13].

Nonetheless, our findings revealed no significant difference between the control, suspected COVID-19 and confirmed COVID-19 groups in terms of TO and TS, which are considered to be predictors of cardiac autonomic activity and mortality [24].

In a meta-analysis of 51 studies in 2238 patients, the authors concluded that HRV spectral analysis serves to monitor the autonomic activity that controls inflammatory processes in humans [42]. They have also noted a strong association among inflammatory parameters (mainly IL-6 and CRP) with a higher HF and a low SDNN [42]. Similarly, the studies in COVID-19 patients also revealed the association of decrease in HRV (SDNN) with elevated CRP [21], the positive correlation of HF values with IL-6 values [7] and no correlation of SDNN with IL-6, procalcitonin or CRP [7]. Notably, our findings revealed no correlation of the CRP, D-dimer, ferritin, procalcitonin with time-domain or frequency domain indices of HRV, apart from a significant positive correlation between procalcitonin and SDNN values. Hence, amongst the proinflammatory cytokines suggested to be related to HRV and thus prognosis in COVID-19 patients, only procalcitonin seems to be associated with low SDNN values in the current study.

Certain limitations to this study should be considered. First, potential lack of generalizability is an important limitation due to single-center design with relatively small sample size. Second, inability to assess the impact of COVID-19 per se on HRV without concomitant treatments for ethical reasons, seems to be another limitation of the present study

4. Conclusion

In conclusion, representing the first retrospective real-life observational study on HRV among COVID-19 patients in Turkey, our findings revealed significant changes in both time-domain and frequency-domain indices of HRV in COVID-19 patients, regardless of the viral load, in favor of ANS dysfunction. Specifically, time-domain measures indicated depressed HRV (low SDNN and low triangular index) and a predominance of the parasympathetic system (high RMSSD) due to sympathetic depletion, while frequency-domain indices indicates low vagal activity (low HF) and high sympathetic activity (high LF) with increase in LF/HF ratio (sympathovagal modulation) in COVID-19 patients as compared with control subjects. Apart from procalcitonin, none of the proinflammatory cytokines correlated with HRV (SDNN). Accordingly, our findings indicate the potential utility of HRV as a valuable clinical tool to monitor autonomic dysfunction in COVID-19 patients resulting from the underlying inflammatory process or the treatment-related toxicities, aiding clinicians in early prediction of a cytokine storm, and in the triage, disease progress monitoring and treatment. In addition, given the suggested role of sympathetic/parasympathetic imbalance in disease prognosis, the non-invasive neuromodulation techniques to maintain the balance between the components of ANS might be used as a therapeutic strategy in critically ill patients with COVID-19.

5. Acknowledgements and Disclosures

The authors declare that they have no conflict of interest. No funding received.

References

1. Perlman, S, Another decade, another coronavirus. *The New England journal of medicine*, 2020, 382(8), 760-762.
2. Wang, L, Wang, Y, Ye, D, Liu, Q, Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence, *International journal of antimicrobial agents*, 2020, 55(6), 105948.
3. Kwenandar, F, Japar, K.V, Damay, V, Hariyanto, T.I, Tanaka, M, Lugito, N.P.H, et al., Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review, *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*, 2020, 29, 100557.
4. Kaliyaperumal, D, R.k, K, Alagesan, M, Ramalingam, S, Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study, *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 2021, 32(3), 247-253.
5. Huang, C, Wang, Y, Li, X, Ren, L, Zhao, J, Hu, Y, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10223), 497-506.
6. Xu, Z, Shi, L, Wang, Y, Zhang, J, Huang, L, Zhang, C, et al., Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *The Lancet. Respiratory medicine*, 2020, 8(4), 420-422.
7. Aragón-Benedí, C, Oliver-Forníés, P, Galluccio, F, Yamak Altinpulluk, E, Ergonenc, T, El Sayed Allam, A, et al., Is the heart rate variability monitoring using the analgesia nociception index a predictor of illness severity and mortality in critically ill patients with COVID-19? A pilot study, *PLoS One*, 2021, 16(3), e0249128.
8. Gattinoni, L, Chiumello, D, Caironi, P, Busana, M, Romitti, F, Brazzi, L, et al., COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?, *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(6), 1099-1102.
9. Pavlov, V.A, Tracey, K.J, Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation, *Nature Neuroscience*, 2017, 20(2), 156-166.
10. Tufan, A, Avanoğlu Guler, A, Matucci-Cerinic, M, COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020, 50(SI-1), 620-632.
11. Guo, T, Fan, Y, Chen, M, Wu, X, Zhang, L, He, T, et al., Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *JAMA cardiology*, 2020, 5(7), 811-818.
12. Lazzerini, P.E, Boutjdir, M, Capecechi, P.L., COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation: Mind the Gap!, *Circulation*, 2020, 142(1), 7-9.
13. Kim, M.S, An, M.H, Kim, W.J, Hwang, T.H, Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis, *PLoS Medicine*, 2020, 17(12), e1003501.
14. Chary, M.A, Barbuto, A.F, Izadmehr, S, Hayes, B.D, Burns, M.M, COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities, *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 2020, 16(3), 284-294.
15. Thayer, J.F, Yamamoto, S.S, Brosschot, J.F, The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors, *International Journal of Cardiology*, 2010, 141, 122-131.
16. Shaffer, F, Ginsberg J.P, An overview of heart rate variability metrics and norms, *Frontiers in Public Health*, 2017, 5, 528.
17. Fairchild, D, Predictive monitoring for early detection of sepsis in neonatal ICU patients, *Current Opinion in Pediatrics*, 2013, 25, 172-179.
18. Pavlov, V.A, Chavan, S.S, Tracey, K.J, Bioelectronic medicine: from preclinical studies on the inflammatory reflex to new approaches in disease diagnosis and treatment, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2020, 10, a034140.
19. Drury, R.L, Jarczok, M, Owens, A, Thayer, J.F, Wireless Heart Rate Variability in Assessing Community COVID-19, *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15, 564159.
20. Bourdillon, N, Yazdani, S, Schmitt, L, Millet, G.P, Effects of COVID-19 lockdown on heart rate variability, *PLoS One*. 2020, 15(11), e0242303.
21. Hasty, F, García, G, Dávila, C.H, Wittels, S.H, Hendricks, S, Chong, S, Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients, *Military Medicine*, 2020, 186(1-2), e34-E38.
22. The Turkish Ministry of Health, Guidelines for the Management of Adults with COVID-19. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf, 2020 (accessed 18.04.2021)
23. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, *European Heart Journal*, 1996, 17(3), 354-381.
24. Behbahani, S, Shahram, F, Electrocardiogram and heart rate variability assessment in patients with common autoimmune diseases: a methodological review, *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 2020, 48(3), 312-327.
25. Malik, M, Camm, A.J, Components of heart rate variability -- What they really mean and what we really measure, *The American Journal of Cardiology*, 1993, 72, 821-822.
26. Das, G, Mukherjee, N, Ghosh, S, Neurological Insights of COVID-19 Pandemic, *ACS chemical neuroscience*, 2020, 11(9), 1206-1209.
27. Ahmad, S, Ramsay, T, Huebsch, L, Flanagan, S, McDiarmid, S, Batkin, I, et al., Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults, *PLoS One*, 2009, 4(8), e6642.
28. Chen, W.L, Chen, J.H, Huang, C.C, Kuo, C.D, Huang, C.I, Lee, L.S, Heart rate variability measures as predictors of in-hospital mortality in ED patients with sepsis, *The American Journal of Emergency Medicine*, 2008, 26(4), 395-401.
29. Pontet, J, Contreras, P, Curbelo, A, Medina, J, Noveri, S, Bentancourt, S, et al., Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients, *Journal of Critical Care*, 2003; 18(3):156-163.
30. Chen, W.L, Tsai, T.H, Huang, C.C, Chen, J.H, Kuo, C.D, Heart rate variability predicts short-term outcome for successfully resuscitated

- patients with out-of-hospital cardiac arrest, *Resuscitation*, 2009, 80(10), 1114-1118.
31. Chen, I.C, Kor, C.T, Lin, C.H, Kuo, J, Tsai, J.Z, Ko, W.J, et al., High-frequency power of heart rate variability can predict the outcome of thoracic surgical patients with acute respiratory distress syndrome on admission to the intensive care unit: a prospective, single-centric, case-controlled study, *BMC Anesthesiology*, 2018, 18(1), 34.
 32. Leitzke, M, Stefanovic, D, Meyer, J.J, Schimpf, S, Schönknecht, P. Autonomic balance determines the severity of COVID-19 courses, *Bioelectronic Medicine*, 2020, 6(1), 22.
 33. Tracey, K.J. The inflammatory reflex, *Nature*, 2002, 420(6917), 853-859.
 34. Pavlov, V.A, Wang, H, Czura, C.J, Friedman, S.G, Tracey, K.J. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation, *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 2003, 9(5-8), 125-134.
 35. Baptista, A.F, Baltar, A, Okano, A.H, Moreira, A, Campos, A.C.P, Fernandes, A.M, et al., Applications of non-invasive neuromodulation for the management of disorders related to covid-19, *Frontiers in Neurology*, 2020, 11, 573718.
 36. Farsalinos, K, Niaura, R, Le Houezec, J, Barbouni, A, Tsatsakis, A, Kouretas, D, et al., Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system, *Toxicology Reports*, 2020, 7., 658-663.
 37. Johnson, J.N, Ackerman, M.J, QTc: how long is too long?, *British Journal of Sports Medicine*, 2009, 43(9), 657-662.
 38. Woosley, R, Heise, C, Romero, K, QTdrugs list. <https://www.crediblemeds.org/>, 2020 (accessed 20.05.2021)
 39. Vouri, S.M, Thai, T.N, Winterstein, A.G, An evaluation of co-use of chloroquine or hydroxychloroquine plus azithromycin on cardiac outcomes: A pharmacoepidemiological study to inform use during the COVID19 pandemic, *Research in Social & Administrative Pharmacy: RSAP*, 2021, 17(1), 2012-2017.
 40. Chatre, C, Roubille, F, Vernhet, H, Jorgensen, C, Pers, Y.M, Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature, *Drug Safety*, 2018, 41(10), 919-931.
 41. Ozturk, T, Gurpinar, T, Balaban, C.I, Tuncok, Y, Potential interactions between increased cytokines in COVID-19 and drugs used to treat COVID-19, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021, 8(1), 174-185.
 42. Williams, D.P, Koenig, J, Carnevali, L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM, et al., Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies, *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019, 80, 219-226.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazının CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 524-533

Comparison of Three Different Primary Culture Methods for Obtaining Kidney Cells

Böbrek Hücrelerinin Elde Edilmesinde Üç Farklı Primer Kültür Yönteminin Karşılaştırılması

Melek Pehlivan¹, H.Seda Vatansever^{2,3}, Burcu Çerçi⁴, Damla Akoğulları², Yusuf Özlem İlbay⁵, İbrahim Pirim^{4*}

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye.

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD, Manisa, Türkiye.

³ Yakın Doğu Üniversitesi, DESAM Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, KKTC.

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, Türkiye.

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik EAH, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye.

e-mail: pehlivanmlk@gmail.com, hsedavatansever@gmail.com, burcucerci35@gmail.com, daakogullari@gmail.com, ozlemyusufilbey@hotmail.com, İbrahim.pirim@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8755-4812

ORCID: 0000-0002-7415-9618

ORCID:0000-0002-7477-1073

ORCID:0000-0001-9778-8532

ORCID:0000-0002-1483-9160

ORCID:0000-0001-8485-3286

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: İbrahim Pirim

Gönderim Tarihi / Received: 02.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 17.05.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.886995

Öz

Giriş ve Amaç: Böbrek hücrelerinin elde edilmesinde kullanılan primer kültür yöntemi, böbrek hastalıklarının hücre düzeyinde değerlendirilmesi ve hücre fonksiyonlarının incelenmesi için olanak sağlamaktadır. Bu çalışmanın amacı böbrek primer kültürü için kullanılabilir üç farklı izolasyon yönteminin hücre sağkalımı ve protokol etkinliği açısından birbirleriyle karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Nefrektomi ile çıkarılan böbrek dokusu steril şartlarda mekanik, tripsin ve kollajenaz yöntemi ile ayrımlanarak podosit vasatı içerisinde kültüre edildi. Kültüre edilen hücrelerin podosin, vimentin, E-kaderin, TGF-β1, CD133, ZO-1 ve Nefrin dağılımlarının analizi immünositokimyasal yöntem ile yapıldı.

Bulgular: Kollajenaz enzimatik yöntemi sonrasında hücrelerin kültürün 7. gününden itibaren, mekanik yöntemde ise 13. günden itibaren epiteloïd karakter aldıkları gözlenirken, tripsin enzimatik yönteminde 13. günde kültürde artan fuziform yapıdaki hücreler gözlemlendi. Her üç yöntem ile böbrek dokusundan elde edilen podosit hücrelerinin immünositokimyasal analizi sonrasında, elde edilen hücrelerde vimentin, E-kaderin, TGF-β1, CD133, ZO-1 immünoaktiviteleri farklılık gösterir iken, podosin ve nefrin immünoaktivitelerinin kollajenaz enzimatik yöntemi ile elde edilen hücrelerde kuvvetli olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada, farklı proteinlerin immünositokimyasal boyamaları ile kontrol edilen böbrek hücreleri için üç farklı primer kültür teknikleri karşılaştırıldığında, kollajenaz ile muamele edilen böbrek dokusundan daha yüksek verimle hücre saflaştırılabildiği gözlemlendi. Podosit hücrelerinin kültüre edilmesinde hücre sağkalım verimi ve protokol etkinliği açısından kollajenaz yönteminin en uygun yöntem olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Böbrek primer kültürü, Kollajenaz, Mekanik, Tripsin.

Abstract

Objective: The primary culture method used to obtain kidney cells provides an opportunity for evaluating kidney diseases at the cellular level and examining cell functions. The aim of this study is to compare three different isolation methods that can be used for kidney primary culture in terms of cell survival and protocol effectiveness.

Materials and Methods: Renal tissue removed by nephrectomy was separated by mechanical, trypsin and collagenase method in sterile conditions and cultured in podocyte medium. The distribution of podocin, vimentin, E-cadherin, TGF- β 1, CD133, ZO-1 and Nephryn analysis of the cultured cells was done by immunocytochemical method.

Results: It was observed that after the collagenase enzymatic method, the cells acquired epithelioid character from the 7th day of the culture and after the mechanical method from the 13th day of culture. In the trypsin enzymatic method, the cells with increased fusiform structure were observed in the culture on the 13th day. After the immunocytochemical analysis of podocyte cells obtained from kidney tissue with all three methods, it was detected that the immunoreactivities of vimentin, E-cadherin, TGF- β 1, CD133, ZO-1 differ in the cells obtained. In addition, podocin and nephryn had strong immunoreactivities in cells obtained by collagenase enzymatic method.

Conclusion: In this study, it was observed that when three different primary culture techniques were compared for kidney cells controlled by immunocytochemical staining of different proteins, cells could be purified with higher yields from collagenase treated kidney tissue. Collagenase method was shown to be the most suitable method in terms of cell survival and protocol efficiency in culturing podocyte cells.

Keywords: Collagenase, Kidney primary culture, Mechanics, Trypsin.

1. Giriş

Akut böbrek hasarı, son dönem böbrek hastalığına doğrudan sebep olabilmekte, kronik böbrek hasarının gelişme riskini de arttırmaktadır. Her yıl dünyada 2 milyon kişi akut böbrek hasarının neden olduğu hastalıklardan ötürü hayatını kaybetmektedir [1]. Bunun yanı sıra kronik böbrek hastalıkları ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların çoğu için diyaliz gereklidir ve en kesin tedavi yöntemi organ naklidir [2].

İnsan böbrek hücrelerinin kültüre edilmesi, böbrek hastalıkları ve böbrek hücre fonksiyonlarındaki biyokimyasal ve patolojik değişimlerin belirlenebilmesi için çok önemlidir [3]. Böbrekler karın duvarında bulunurlar. Her bir böbrek, yaklaşık 1 milyon nefrondan meydana gelmektedir. Nefronlar temel olarak filtrasyonun gerçekleştiği renal korüpkül ve tübül kısmından oluşmaktadır. Renal korüpkülleri oluşturan kapiller kıvrım glomerulus bowman kapsülünün içine yerleşmiş durumdadır. Glomerulustaki kan, bowman kapsülünden gelen sıvıyla bir filtrasyon bariyeri sayesinde ayrılır. Bu filtrasyon bariyeri tek hücreli kapiller endoteli, hücresiz, protein içeren bazal lamina ve Bowman kapsülünde uzanan tek sıralı epitel hücrelerden oluşur. Bowman kapsülündeki epitel hücreler podositler olarak isimlendirilirler. Kapiller, endotel ve podosit hücrelerine ek olarak glomerular kapilleri saran ve mezangiyal hücre adı verilen düz kas hücreleri de bulunmaktadır [4].

Temelde böbrek hücrelerini elde edebilmek için üç farklı kültür yöntemi bulunmaktadır. İlki, böbrek orjinli hayvan hücre hatlarının kullanılmasına dayanır. Çalışılması kolay olsa da insan fizyolojisini bire bir gösteremeyecek olması çalışmaları kısıtlamaktadır. İkinci yaklaşım diseksiyonla hücrelerin eldesidir. Primer kültür ile elde edilen hücreler klonlanarak tek bir hücre tipi elde edilir. Bu yöntemle, büyütülen hücre sayısında kayıplar yaşanmaktadır. Üçüncü yöntem ise, böbrek dokusunun çıkarılıp parçalanmasına, serumsuz,

hormonal olarak tanımlı ve kontrol altında tutulan bir kültür ortamında büyütülmesine dayanır. Bu yöntem sayesinde istenilen hücrelerin büyümesi sağlanırken, diğer hücre gruplarının gelişmesi engellenebilir [5]. Hücrelerin kültürlenmesi için, öncelikle hücrelerin hücre bazal membranından veya hücre matris bağlantılarından ayrılmaları gerekmektedir. Hücrelerin ayrılmasında, enzimatik, kimyasal sindirim yöntemleri veya mekanik ayırma yöntemleri kullanılmaktadır [6].

Bu yöntemlerin kendi içerisinde avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Örn: Mekanik yöntem, ilk yıkama aşamalarında kırmızı kan hücrelerinin ortamdaki uzaklaştırılması için iyi bir yöntemdir ancak her ne kadar doku küçük parçalara bölünse de tek hücre süspansiyonu haline getirmek zordur. Ayrıca mekanik yöntem sonrasında kültüre edilen parçalardaki hücre çeşitliliği tek tip hücre elde edilmesinde ekstra ortamlar gerektirebilir. Kollajenazlar, kas hücre dışı matrisinin ana bileşeni olan kollajen içindeki peptid bağlarını hedefler. Çeşitli kollajenaz alt tipleri mevcuttur ve bunlar kazeinaz, klostripain veya tripsin gibi birkaç proteolitik yan aktivite içerebilirler. Tripsinizasyon ise kültürde hücre yüzeyi antijenlerini, hücre yüzeyi topografisini, hücre iskeleti bileşenlerini etkileyebilir bu da birincil kültürde, izolasyonda başarısızlığa neden olabilir. Bu ve benzeri etkiler, enzim partileri arasındaki litik aktivitenin değişkenliği, dokuların farklı kaynaklardan olması nedeniyle kollajenazlara ya da diğer enzimlere olan değişken duyarlılıkları, her izolasyon çalışmasında farklı doku örnekleri için değişmektedir; bu nedenle klinik kullanım için enzimatik izolasyon yönteminin doğrulanması zordur [7].

Bu çalışmada nefrektomi sonucunda çıkartılan böbrek dokusunda mekanik ve enzimatik yöntem ile kültür kurulmuştur. Enzimatik yöntem olarak tripsin ve kollajenaz ile mekanik yöntem olarak dokunun bistüri ile küçük parçalara ayrılması prosedürleri kullanılmış, 3 farklı izolasyon yönteminin primer

kültür sonuçları karşılaştırılmıştır. Kültüre edilen hücrelerin karakterizasyonu immünositokimya ile gerçekleştirilmiştir.

2. Materyal ve Metot

Böbrek dokusu nefrektomi ile çıkarıldıktan sonra steril şartlar korunarak podosit kültür vasatı [%20 fetal sığır serumu (FBS-11B, Capricorn), %1 L-glutamin (GLN-B, Capricorn), %1 penisilin-streptomisin (PS-B, Capricorn) içeren RPMI1640 (R8758; Sigma) içerisine alınarak 1 saat içerisinde Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD hücre kültürü laboratuvarına ulaştırıldı.

2.1 Mekanik yöntem:

Kültür vasatı içerisinden steril koşullar korunarak örnek, steril fosfat tampon solüsyonu (PBS, Merck) içeren petri içerisine alındı. Bistüri yardımıyla korteks ve medullası ayrıldıktan sonra hücre debris ve kanın uzaklaştırılması için 2 defa 5'er dakika PBS ile yıkandı. Temizlenen doku parçaları podosit kültür vasatı bulunan 6 gözlü kültür kabının 3 gözüne aktarıldı ve %5 CO₂ 37°C'de inkübasyona kaldırıldı.

2.2 Tripsin Yöntemi:

Dokunun korteks ve medullası ayrıldıktan sonra, bistüri yardımı ile küçük parçalara ayrılan örnekler, içerisinde 5 ml tripsin-EDTA (SH30042.01, HyClone) bulunan petrilere alındı ve 1 gece +4 °C'de inkübe edildi. Ertesi sabah soğuk tripsin uzaklaştırıldı ve dokuların üzerine 2 ml 37°C' ye ısıtılmış tripsin-EDTA eklendi. Tüm örnekler 30 dakika %5 CO₂ 37°C'de inkübasyonun ardından tripsin-EDTA solüsyonu uzaklaştırıldı ve örnekler üzerine 5'er ml podosit kültür vasatı ilave edilerek 1000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Yıkama işlemi 2 kere tekrarlandıktan sonra supernatant atıldı ve hücreler podosit kültür vasatı bulunan 6 gözlü kültür kabının 3 gözüne aktarıldı ve %5 CO₂ 37°C'de inkübasyona kaldırıldı.

2.3 Kollajenaz Yöntemi:

Bu yöntem için %0,075mg/ml olacak şekilde kollajenaz Tip I (C0130, Sigma) podosit kültür vasatı içerisinde hazırlandı ve 0.22 µm lik filtreden geçirildi. Doku parçalarının üzerine 15 ml olacak şekilde eklendi ve 1 saat 37°C'de inkübe edildi. Üzerine yaklaşık 1ml taze podosit kültür vasatı eklenerek kollajenaz inaktive edildi ve 15 ml'lik tüpe alınan sıvı kısım 1000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Supernatant atıldı, 5 ml podosit kültür vasatı eklendi ve 1000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek yıkama işlemi tamamlandı. Hücreler podosit kültür vasatı bulunan 6 gözlü kültür kabının 3 gözüne aktarıldı ve %5 CO₂ 37°C'de inkübasyona kaldırıldı.

2.4 Hücrelerin Pasajlanması

Her üç yöntem ile 6 gözlü kültür kaplarında kültüre edilen örnekler her 2 günde bir kültür vasatları değiştirilerek %80 konfluent olduklarında pasajlandı. Bu amaç için tüm örneklerdeki kültür vasatları alındı ve her bir gözde 1'er ml olacak şekilde tripsin-EDTA (SH30042.01, HyClone) ilavesi yapıldı ve hücreler %5 CO₂ 37°C'de 10 dk inkübe edildi. Ardından her bir göze 1'er ml podosit kültür vasatı ilave edilerek

hücreler toplandı, 1000 rpm de 5 dk santrifüj edilerek hücrelerin bir kısmı stoklama amacı için 9 birim FBS ile 1 birim Dimetil Sülfoksit (DMSO) (A3672, AppliChem) kullanılarak hazırlanan dondurma vasatı içerisine alındı. Hücreler eş zamanlı olarak sıvı azot tankı ve -80°C' de saklandı. Toplanan diğer hücreler immünositokimya analizi için 12 mm lik FBS ile kaplanmış yuvarlak lamel içeren 24 gözlü kültür kaplarına her bir gözde 1x10³ hücre olacak şekilde ekilerek kültür işlemine devam edildi.

2.5 İmmünositokimyasal Boyama

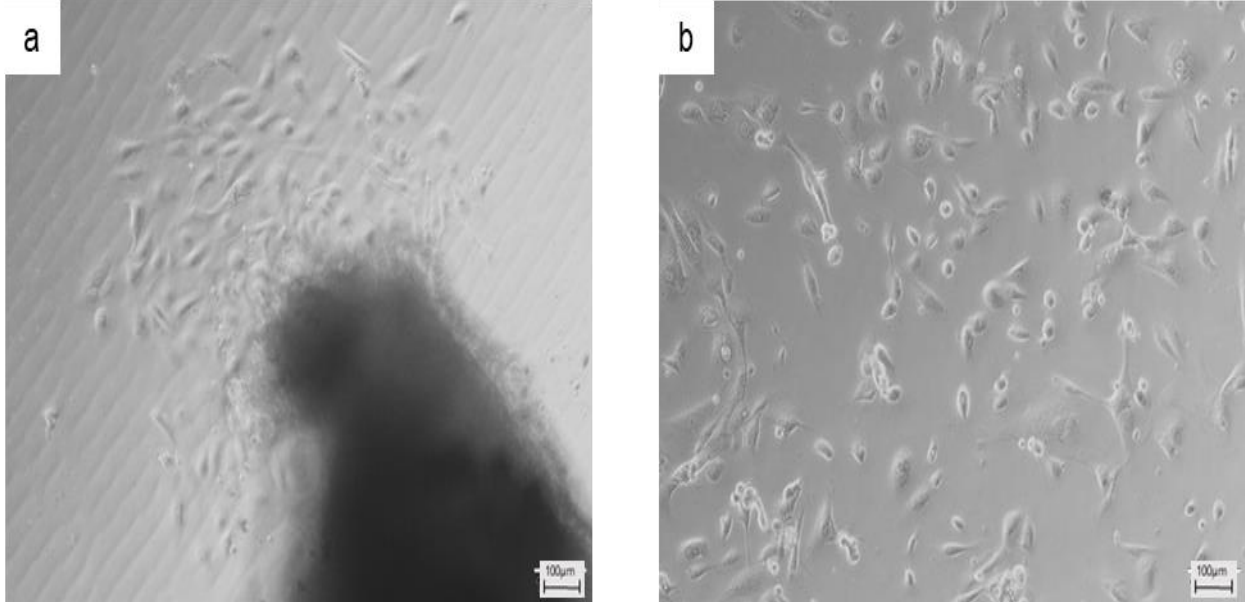
Böbrek hücreleri 24 gözlü kültür kaplarına ekimlerinden %60-70 konfluent oldukları 48. saatte %4 paraformaldehit (1.04004.0800, Merck, Darmstadt, Germany) ile 30 dakika oda sıcaklığında fikse edildi. Hücreler fosfat tamponunda (PBS, PBS404.100, Bioshop, Ontario, Canada) 30 dakika boyunca iki kez yıkandıktan sonra hücre permeabilizasyonu için +4°C'de 15 dakika %0,1 Triton X-100 (A4025, Biotomatic) ile muamele edildi. PBS ile 3 defa yıkanan hücreler endogen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için %3 H₂O₂ (1.08597.2500, MERCK) ile 5 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi ve ardından 3 defa 5'er dakika PBS ile yıkandı. Tüm hücreler sekonder kit (AEN080, ScyTek) içinde kullanıma hazır olarak gelen bloklama solüsyonu ile 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi ve ardından direkt çekilerek primer antikorlar; anti-vimentin (rabbit polyclonal, 10366-1-AP, Proteintech, CHINA, dilution:1/50), anti-E-kaderin (rabbit polyclonal, 20874-1-AP, Proteintech, CHINA, dilution:1/50), anti-TGF-β1 (rabbit polyclonal, LS-B655, LifeSpan Biosciences, WA, USA, dilution:1/50), anti-CD133 (rabbit polyclonal, STJ20168, St John's Laboratory Ltd, London, UK, dilution:1/50), anti-ZO-1 (rabbit polyclonal, 61-7300, ThermoFisher Scientific, MA, USA dilution:1/10), anti-Nefrin (mouse monoclonal, 66970-1-Ig, Proteintech, CHINA, dilution: 1/2000) ve anti-NPHS2 (podosin, rabbit polyclonal, 20384-1-AP, Proteintech, CHINA, dilution: 1/200) ilave edildi ve 4°C'de bir gece inkübe edildi. PBS ile 3 defa 5'er dakika yıkanan hücrelere sekonder kit içinde kullanıma hazır halde gelen biotinlenmiş goat anti rabbit/mouse IgG ve peroksidaz ile konjuge streptavidin ile 30'ar dakika inkübe edildi. İki sekonder kit arasında PBS ile yıkama gerçekleştirildi. İmmünositokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü sağlamak için hücreler diaminobenzidin (DAB, TA-125-HD, ThermoFisher Scientific) ile 5 dakika boyandı ve ardından PBS ile 15 dakika yıkama işlemi gerçekleştirildi. Artalan boyaması için hücreler Mayer's hematoksilen (TA-125-MH, ThermoFisher Scientific) ile 1 dakika boyandı ve distile su ile 30 dakika yıkama işleminden sonra her bir gözde bulunan yuvarlak lameller 20 µl kapatma solüsyonu (K002, Diagnostic Biosystems) bulunan lamalar üzerine alınarak ışık mikroskopunda (Olympus BX43, Tokyo, JAPAN) gözlemlendi. İki bağımsız araştırmacı tarafından fotoğrafları çekilerek immün

işaretleme yarı kantitatif olarak boyanma yoğunluğu negative (-), hafif (+), orta (++) ve güçlü (+++) olarak yorumlandı. Kontrol immunositokimyasal analiz için primer antikorlar basamağı yerine uygun IgG ilavesi yapılarak tüm protokol basamağı aynı şekilde uygulandı.

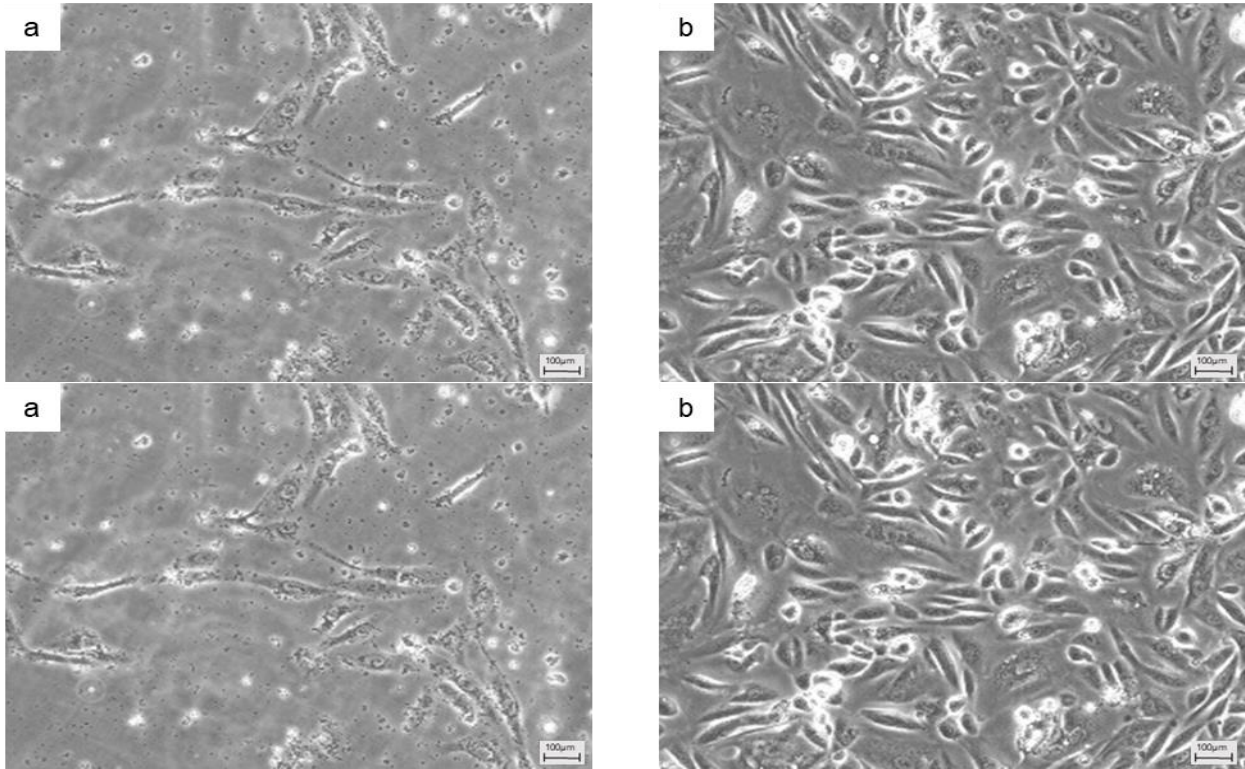
3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Hücre Kültürü

Podosit hücre eldesi amacı için mekanik ve enzimatik (kollajenaz ve tripsin) yöntem uygulamaları sonrasında kültüre edilen örnekler incelendiğinde, mekanik yöntem sonrasında kültürün 7. gününde hücreler dokuların kenarlarında gözlemlendi (Şekil 1a). Kültürün 13. gününde doku parçaları steril pens ile ortamdan alınarak kültüre devam edildiğinde hücrelerin epiteloid karakterde oldukları belirlendi (Şekil 1b).



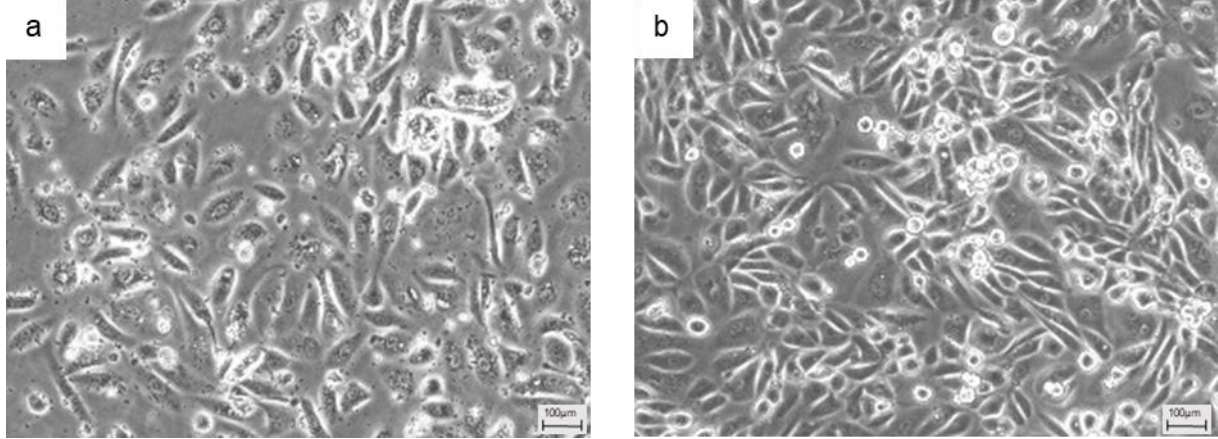
Şekil 1. Mekanik yöntem sonrasında Podosit Hücre kültürü a: 7. Gün, b: 13. Gün. Ölçek 100 µm



Şekil 2. Tripsin-EDTA enzimatik yöntemi sonrasında Podosit Hücre kültürü a: 7. Gün, b: 13. Gün. Ölçek 100 µm

Tripsin-EDTA enzimatik yöntemi sonrasında kültürün tripsinden kaynaklı kirli olduğu, fakat kültüre devam edildiğinde kültür vasatının temizlendiği (Şekil 2), fusiform yapıdaki hücrelerin kültürün 7. gününde az iken (Şekil 2a), kültürün 13. gününde arttığı gözlemlendi (Şekil 2b).

Kollajenaz enzimatik yöntemi sonrasında hücrelerin kültürün 7. gününden itibaren epiteloïd karakterde oldukları (Şekil 3a), bu özelliklerini kültürün 13. gününde de devam ettirdikleri (Şekil 3b) gözlemlendi.



Şekil 3. Kollajenaz enzimatik yöntemi sonrasında Podosit Hücre kültürü a: 7. Gün, b: 13. Gün. Ölçek 100 µm

3.2 İmmunositokimya Bulguları

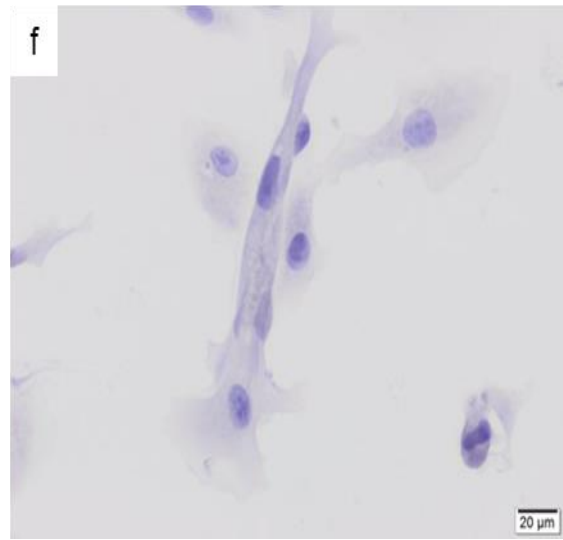
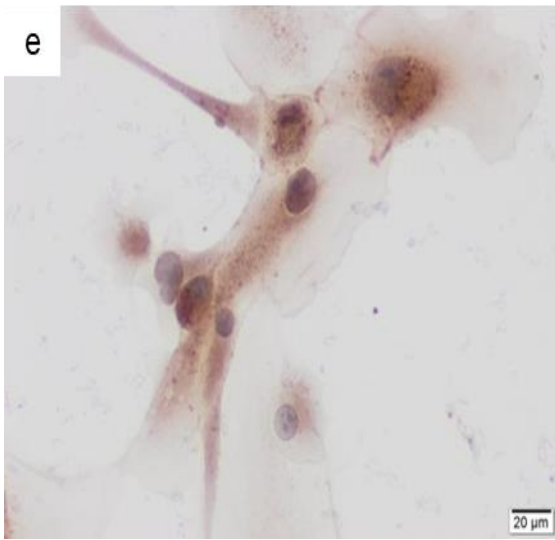
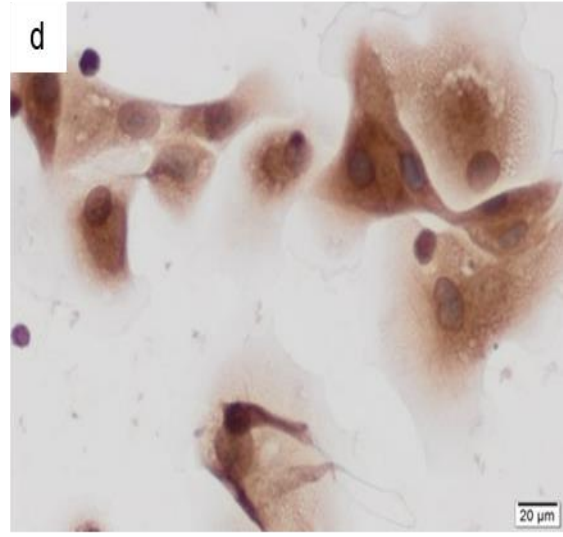
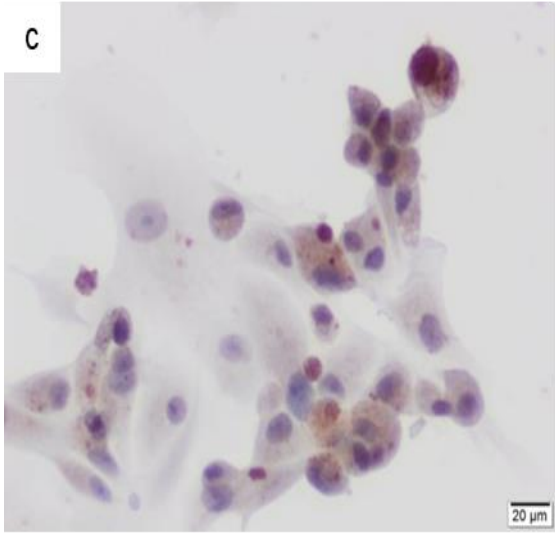
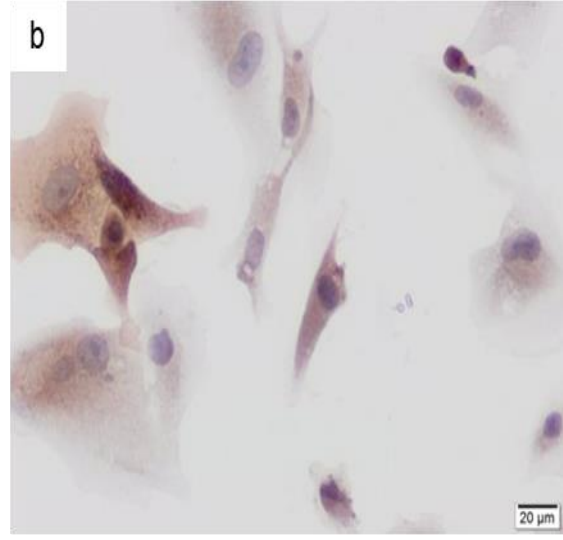
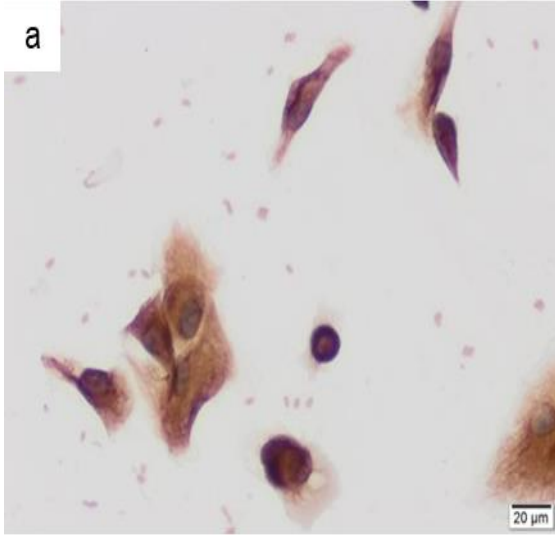
Her üç yöntem ile böbrek dokusundan elde edilen podosit hücrelerin immunositokimyasal analizi sonrasında, mekanik yöntem ile elde edilen hücrelerde vimentin immunoreaktivitesi orta şiddette (++) ve yer yer güçlü (+++) iken (Şekil 4a), E-kaderin immunoreaktivitesinin zayıf (+) ama yer yer orta şiddette (++) olduğu gözlemlendi (Şekil 4b). Aynı grup hücrelerde TGF-β1 immunoreaktivitesi zayıf şiddette iken (Şekil 4c), CD133 immunoreaktivitesi orta (++) ve yer yer güçlü (+++) (Şekil 4d), ZO-1 immunoreaktivitesi orta şiddette (++) (Şekil 4e) pozitif idi. Kontrol immunoreaktivite örneklerinde boyanma gözlemlenmedi (Şekil 4f).

Podosit hücrelerin immunositokimyasal analizi sonrasında, tripsin-EDTA enzimatik yönteminde vimentin (Şekil 5a) ve CD133 (Şekil 5d) immunoreaktiviteleri orta şiddette (++) iken, E-kaderin (Şekil 5b), TGF-β1 (Şekil 5c), ZO-1 (Şekil 5e) ve kontrol (Şekil 5f) boyamalarında immunoreaktivite gözlemlenmedi. Podosit hücrelerin immunositokimyasal analizi sonrasında, kollajenaz ile enzimatik yöntem sonrasında vimentin immunoreaktivitesi orta şiddette (++) ve yer yer güçlü (+++) iken (Şekil 6A), E-kaderin immunoreaktivitesinin de orta (++) ve yer yer güçlü (+++) şiddette olduğu gözlemlendi (Şekil 6B). TGF-β1 immunoreaktivitesi ise bu grup hücrelerde yer yer zayıf şiddette (+) idi (Şekil 6C). CD133 immunoreaktivitesi ise güçlü (+++) olarak saptanır iken (Şekil 6D), ZO-1 (Şekil 6E) ve kontrol (Şekil 6F) boyamalarda immunoreaktivite gözlemlenmedi.

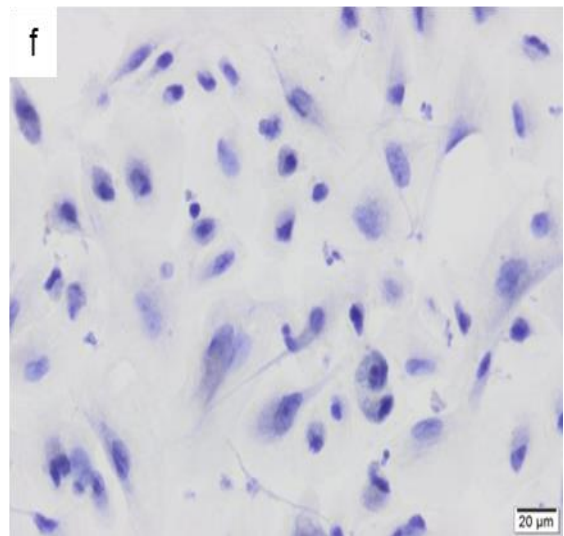
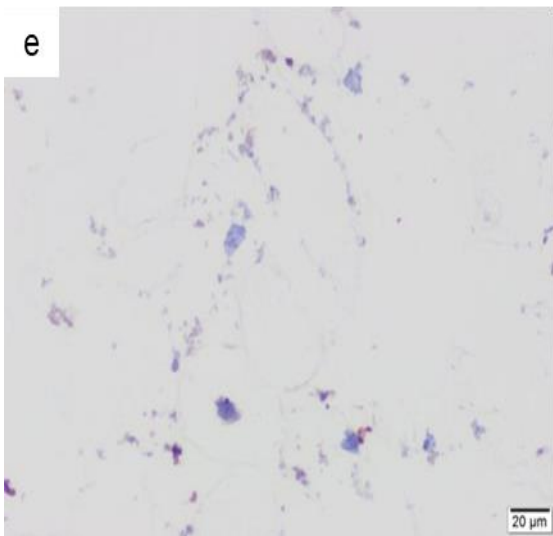
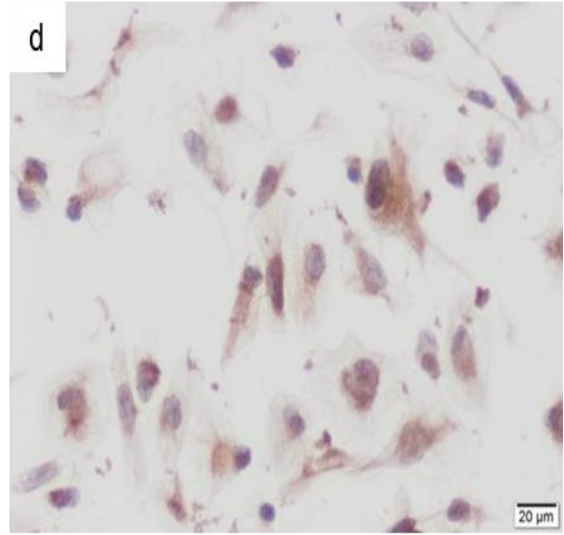
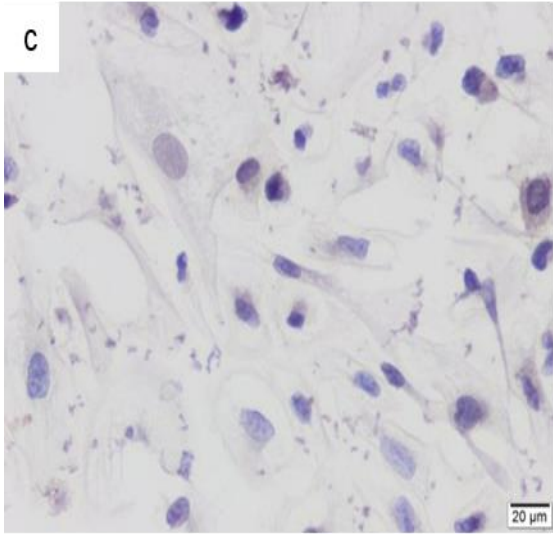
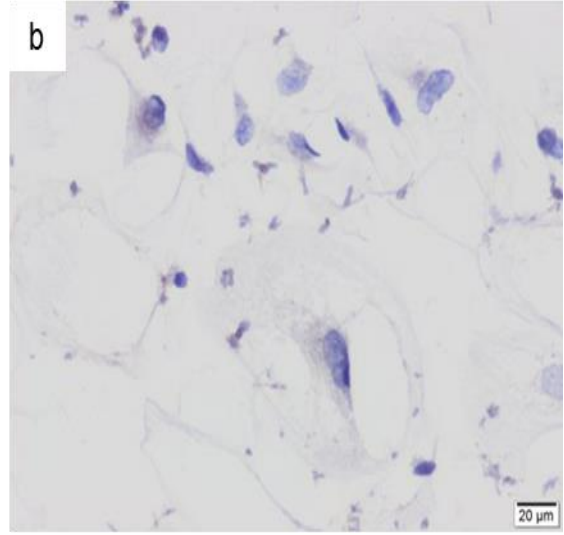
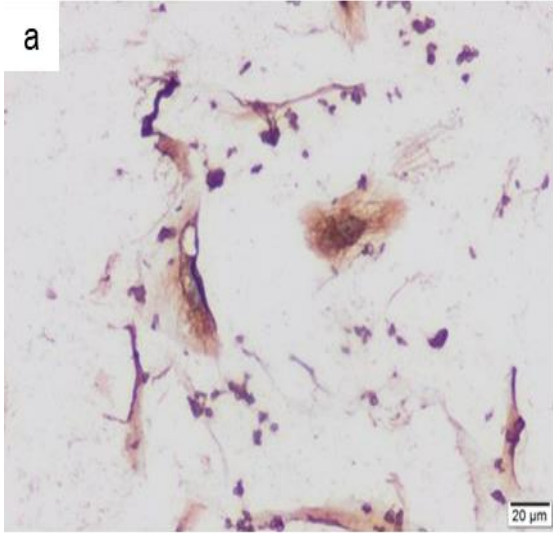
Kültüre edilen hücrelerin hücresel ve immunositokimyasal boyanma özelliklerine göre kollajenaz enzimatik yöntemi uygulanan hücrelerde daha iyi olması üzerine bu hücrelerde yapılan NPHS2 ve Nephryn podosit belirteçlerinin immunositokimyasal analizi sonrasında her iki antikora ait boyamanın güçlü (+++) pozitif olduğu ve kontrol immunositokimyasal boyamada da boyamanın olmadığı gözlemlendi (Şekil 7).

Tartışma

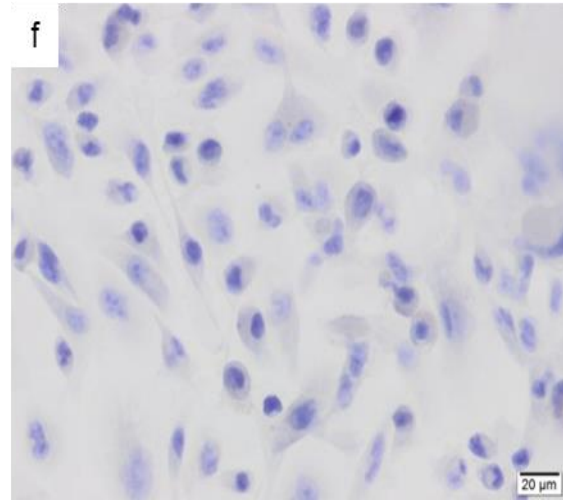
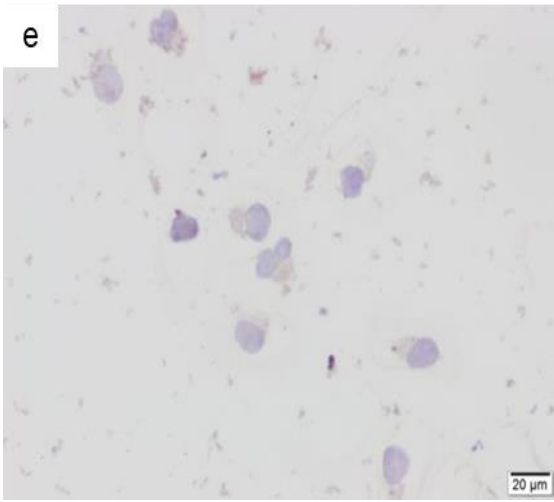
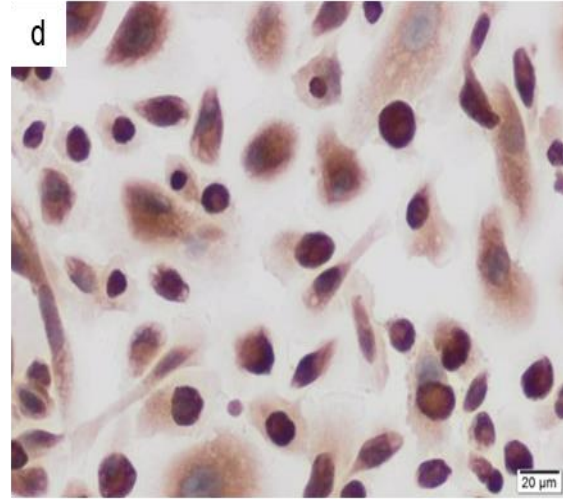
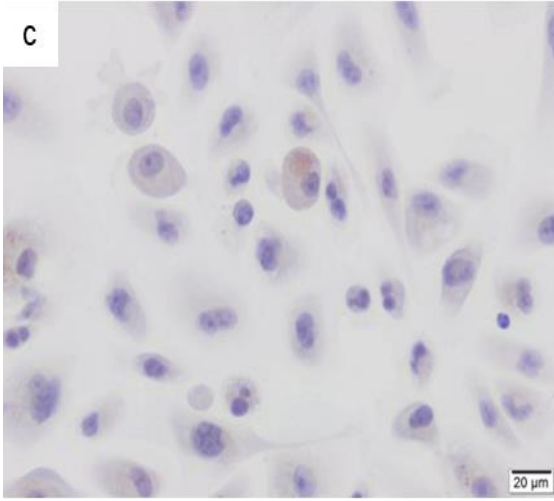
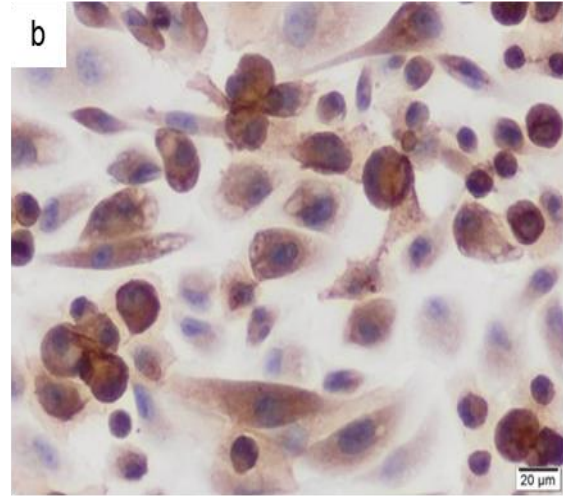
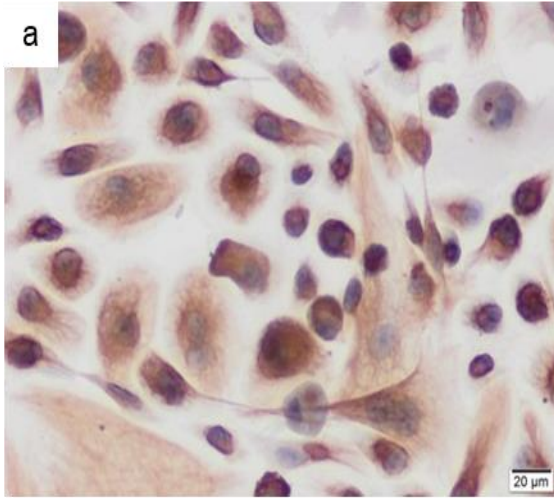
Hücre kültürü, hücrelerin çok sayıda elde edilebilmesine ve tekrarlayan çalışmaların yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Fizyolojik ve toksikolojik çalışmalar için doku kesitleri, hücre hatları ve primer kültürler gibi birçok farklı yöntemle böbrek hücreleri incelenmektedir. Bunların arasında toksikoloji gibi bazı çalışma alanlarında hücre hatlarının kullanılması uygun olmamaktadır. İmmortalize hücre hatları pasajlamalar sonucunda farklılaşabilmekte ve orijinal karakteristikleri değişebilmektedir. Bu sebeple deney sonuçları etkilenebilmektedir. Primer hücre kültürleri ise fenotipik olarak orijinal dokunun fenotipik ve fizyolojik özelliklerini taşırlar. Bu sebeple gen çalışmaları, ilaç testleri ve biyobelirteç geliştirilmesi için primer kültürler en uygun modellerdir [8]. Farklı böbrek hücrelerinin ideal primer kültürleri için yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır [9,10].



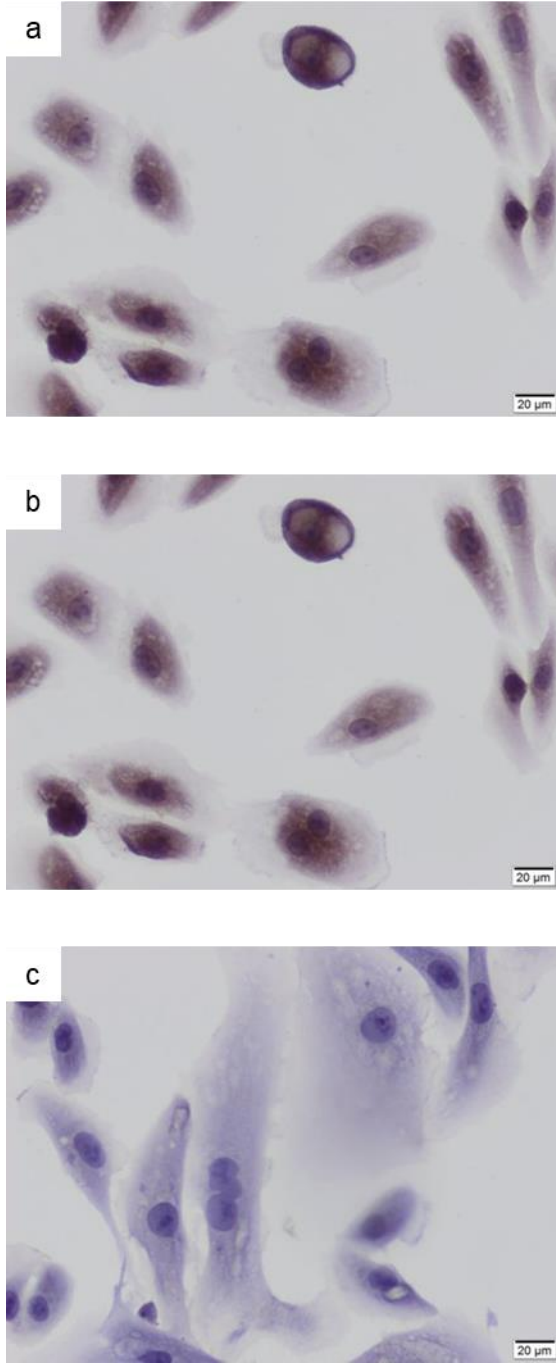
Şekil 4. Mekanik yöntem sonrasında Podosit Hücre kültürü hücrelerinde Vimentin (a), E-kaderin (b), TGF- β 1 (c), CD133 (d), ZO-1 (e) ve kontrol immunositokimya (f) boyamaları. Ölçek 20 μ m



Şekil 5. Tripsin-EDTA enzimatik yöntemi sonrasında Podosit Hücre kültürü hücrelerinde Vimentin (a), E-kadherin (b), TGF- β 1 (c), CD133 (d), ZO-1 (e) ve kontrol immunositokimya (f) boyamaları. Ölçek 20 μ m



Şekil 6. Kollajenaz enzimatik yöntemi sonrasında Podosit Hücre kültürü hücrelerinde Vimentin (a), E-kaderin (b), TGF-β1(c), CD133 (d), ZO-1 (e) ve kontrol immunositokimya (f) boyamaları. Ölçek 20 µm



Şekil 7: Kollajenaz Enzimatik Yöntemi Sonrasında Podosit Hücre Kültürü hücrelerinde NPHS2 (a), Nefrin (b) ve kontrol immunositokimya (c) boyamaları. Ölçek 20 µm

Bu çalışmada, nefrektomi işlemi olan hastanın böbreğinin sağlıklı dokusundan alınan örnek ile, primer hücre kültürü için kullanılan üç farklı yöntem karşılaştırılarak podosit hücre eldesinde hangi yöntemin daha verimli olabileceği incelendi. Primer kültür aşamasında en önemli faktör örneğin olabilecek en kısa süre içerisinde kültüre alınmasıdır [11]. Bu sebeple nefrektomiden sonraki ilk 1 saat içinde böbrek dokusu laboratuvarında kültüre edildi. Kültür işlemi sırasında her

üç yöntem ile de hücrelerin elde edilebildiği gözlemlendi. Mekanik ve kollajenaz enzimatik yöntemi sonrasında epiteloid karakterde hücrelerin elde edilmesi üzerine bu iki yöntemin, tripsin-EDTA enzimatik yöntemine göre podosit hücre eldesinde daha uygun olduğu düşünüldü. Kollajenaz enzimatik yöntemi sonrasında kültürün erken dönemlerinde elde edilen hücre sayısının mekanik yöntem ile elde edilen hücrelere oranla daha fazla olmasından dolayı primer kültür aşamasında kollajenaz enzimatik yönteminin daha uygun olduğu sonucuna varıldı.

Böbrek hücrelerinin immünohistokimyasal analizi sonrasında öncelikli olarak hücreler arası bağlantı proteinlerinin varlığının analizi hedeflenmişti. Glomerulus fonksiyonunun bozukluğu ve filtrasyon kapasitesindeki azalış son dönem böbrek hasarının temel sebebidir. Otoimmün hastalıklar, bakteriyel endokardit, HIV, diyabet, hipertansiyon gibi birçok hastalıkta glomerulus fonksiyon bozukluğuna bağlı böbrek hasarı görülmektedir. Böbrekteki filtrasyon bariyeri, suda çözünebilir moleküllerin geçişine izin verirken büyük makromoleküllerin geçişine izin vermezler. Filtrasyon bariyerinin bu seçici geçirgenliği P-kaderin, okludin, ZO-1, nefrin, podosin ve CD2AP gibi hücreler arası bağlantı proteinleri ile düzenlenmektedir [12]). Vimentin ara filament proteinidir ve insanlarda normal mezankimal hücrelerde ifade edilir [13]. Uzun yıllardır yapılan çalışmalarda vimentin ve kaderin ailesi üyelerinden E-kaderin normal ve kanserli renal hücrelerin tanısında kullanılmıştır [14]. TGF- β , çok fonksiyonlu bir sitokindir ve büyüme, farklılaşma, apoptoz, yara onarımı gibi farklı hücresel süreçlerde görev almaktadır. Birçok böbrek hücresinde ekstraselüler matriks proteinlerinin üretimini indüklediği belirlenmiştir. Ayrıca renal inflamasyon ve renal fibrozda da rol oynadığı bilinmektedir [15]. CD133, sağlıklı yetişkin insan böbreğindeki renal progenitor hücrelerde ifade edilen bir yüzey belirteçidir. Bu hücreler endotel veya epitel hücrelere farklılaşabilir, kendini yenileyebilir. CD133+ olan hücreler renal korteks, intersitiyal bölge ve glomerulusta bulunabilir. Bu sebeple CD133 belirteci normal böbrek dokusundaki hücrelerin tanımlanması için kullanılabilir [16]. Çalışmamızda, immünohistokimyasal analiz sonrasında ZO-1 immunoreaktivitesi mekanik yöntem ile elde edilen hücrelerin her iki enzimatik yöntem ile elde edilen hücrelere nazaran daha fazla olması, enzimatik yöntem sırasında sıkı bağlantı komplekslerinin yapısında bozulmaya neden olabileceğini düşündürdü. Tripsin-EDTA enzimatik yöntemi sonrasında sadece vimentin ve CD133 immunoreaktiviteleri olduğu saptanmış ve bu iki proteine ait immunoreaktivitelerinde diğer yöntemler ile elde edilen hücrelerden daha az olması tripsin-EDTA enzimatik yönteminin podosit hücre eldesinde uygun olmayabileceği sonucuna varılmıştır. Kollajenaz enzimatik yöntemi sonrasında ZO-1 dışında diğer tüm proteinlere ait immunoreaktivitelerin mekanik yöntem ile elde edilen hücrelerden daha fazla olması, böbrekten primer kültür sonrasında hücre elde edilmesinde en

uygun yöntemin kollajenez enzimatik yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır. Valente ve ark. yaptıkları çalışmada da kollajenez sindiriminin epitelyal hücreler için diğer enzimlerle (tripsin olarak) sindirimden daha az zararlı olduğu, normal ve kanserli renal primer hücre kültüründe, daha yüksek verim ve canlılığa sahip hücre süspansiyonları oluşturduğunu belirtmiştir [12]. Elde edilen sonuçlara göre, böbrek hücrelerinin kültüre edilebilmesi için kollajenez uygulanmasının, tripsin ve mekanik parçalamaya göre daha uygun bir yöntem olduğu belirlenirken, podosit hücrelerinin varlığının tespiti için yapılan NPHS2 (podosin) ve nefrin immunositokimya analizleri sonrasında her iki belirtecin de güçlü bir şekilde boyandığı ve kollajenez enzimatik yöntemi sonrasında primer böbrek kültüründe podositlerin elde edilebildiği sonucuna varıldı. Yapılan araştırmalarda primer hayvan podosit kültürlerinin kullanımı ile insandaki normal böbrek fonksiyonu ve glomerular hastalıklarla ilgili modeller oluşturulmaktadır. Fakat türler arasındaki farklılıklar insan podositlerinin fonksiyonel, yapısal ve moleküler hasarının belirlenmesinde kısıtlı kalmaktadır. Bu yüzden insan kaynaklı podositlerin çalışmalarda kullanılması böbrek araştırmalarında ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde oldukça önemlidir [12]. Ancak in vivoda podositler tipik olarak çoğalmazlar. Proliferatif olmayan terminal farklılaşmış ve oldukça özelleştirilmiş bir fenotipi çoğaltmak için, özel hücre kültürü şartları gereklidir. Çok sayıda podosit hücresi üretmek için, hücrelerin öncelikle büyümeye izin veren koşullar altında büyütülmesi gerekmektedir [17].

5. Sonuç

Primer hücre kültürleri, orijinal dokunun taklit edilmesindeki en uygun yöntemlerden biridir. Özellikle ticari hücre hatlarının pahalı olması yanı sıra böbreğin fonksiyonel kısımlarından elde edilen primer insan hücreleri kişiye özel deneysel çalışmalar ile pek çok toksikolojik veya genomik çalışmada kullanılabilir. Bu çalışmada, literatürde bulunan farklı primer kültür tekniklerinden üçünün karşılaştırılması sonrasında kollajenez ile muamele edilen böbrek dokusundan daha yüksek verimle hücre saflaştırılabileceği gözlemlendi. Sonuçlarımız, farklı proteinlerin immunositokimyasal dağılımları incelenerek böbrek hücrelerinin tanımlanmasında ve podosit hücrelerinin kültüre edilmesinde protokol etkinliği ve hücre sağkalım verimi açısından kollajenez yönteminin en uygun yöntem olduğunu göstermektedir.

Referanslar

1. Chawla, Lakshmi S, Paul, L.K, Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome, *Kidney international*, 2012, 82(5), 516-524.
2. Levey, A.S, Cassandra, B.B, Lesley, A.I, Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review, *JAMA*, 2015, 313(8), 837-846.
3. Ding, W, Keyvan, Y, Lina, A.S, Isolation, characterization, and high throughput extracellular flux analysis of mouse primary renal tubular epithelial cells, *Journal of visualized experiments JoVE*, 2018, 136.

4. Vander, A.J, Sherman, J.H, Luciano, D.S, The mechanism of body function. In: Vander's human physiology, McGraw-Hill Education, 2000, pp 476-486.
5. Detrisac, C.J, Sens, M.A, Garvin, A.J, Spicer, S.S, Sens, D.A, Tissue culture of human kidney epithelial cells of proximal tubule origin, *Kidney international*, 1984, 25(2), 383-390.
6. Uysal, O, Sevimli, T, Sevimli, M, Gunes, S, Sariboyaci, A.E, Cell and Tissue Culture: The Base of Biotechnology, In: Omics Technologies and Bio-Engineering Towards Improving Quality of Life, 1st edn, Academic Press, London, 2018, 391-429.
7. Hendijani, F, Explant culture: An advantageous method for isolation of mesenchymal stem cells from human tissues, *Cell proliferation*, 2017, 50(2), e12334.
8. Valente, M.J, Henrique, R, Costa, V.L, Jerónimo, C, Carvalho, F, Bastos, M.L, Pinho, P.G, Carvalho, M, A rapid and simple procedure for the establishment of human normal and cancer renal primary cell cultures from surgical specimens, *PLoS one*, 2011, 6(5), e19337.
9. Hawksworth, G.M, Isolation and culture of human renal cortical cells with characteristics of proximal tubules, *Methods in Molecular Medicine*, 2005, 107, 283-290.
10. Vesey, D.A, Qi, W, Chen, X, Pollock, C.A, Johnson, D.W, Isolation and primary culture of human proximal tubule cells, *Methods in Molecular Biology*, 2009, 466, 19-24.
11. Glynne, P, Primary culture of human proximal renal tubular epithelial cells, *Methods in Molecular Medicine*, 2000, 36, 197-205.
12. Qian, T, Hernday, S, Bao, X, Olson, W.R, Panzer, S.E, Shusta, E.V, Palecek, S.P, Directed differentiation of human pluripotent stem cells to podocytes under defined conditions, *Scientific reports*, 2019, 9(1), 1-12.
13. Satelli, A, Li, S, Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy, *Cellular and molecular life sciences*, 2011, 68(18), 3033-3046.
14. Shen, S.S, Krishna, B, Chirala, R, Amato, R.J, Truong, L.D, Kidney-specific cadherin, a specific marker for the distal portion of the nephron and related renal neoplasms. *Modern pathology*, 2005, 18(7), 933-940.
15. Sureshbabu, A, Muhsin, S.A, Choi, M.E, TGF- β signaling in the kidney: profibrotic and protective effects, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2016, 310(7), F596-F606.
16. Bruno, S, Bussolati, B, Grange, C, Collino, F, Graziano, M.E, Ferrando, U, et al, CD133+ renal progenitor cells contribute to tumor angiogenesis, *The American journal of pathology*, 2006, 169(6), 2223-2235.
17. Shankland, S.J, Pippin, J.W, Reiser, J, Mundel, P, Podocytes in culture: past, present, and future. *Kidney international*, 2007, 72(1), 26-36.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 534-542

Immüno-PET İçin Geliştirilen Zirkonyum-89 (89Zr) Radyofarmasötikleri

Zirkonium-89 (89Zr) Radiopharmaceutics Developed for Immuno- PET

Burcu Altıparmak Güleç¹, Fatma Yurt^{2*}

¹Barbaros Mah. Şekerpınar Cad. Ceylan Sok. ÇAN-KA Evleri 1. Blok Daire:1, Çanakkale, Merkez. Turkey
²Department of Nuclear Applications, Institute of Nuclear Science, Ege University, İzmir, Turkey

e-mail: burcu@synapse.com.tr, ftmyurt@gmail.com, fatma.yurt.lambrecht@ege.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8078-6960

ORCID: 0000-0002-9394-6908

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Fatma Yurt

Gönderim Tarihi / Received: 14.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 25.05.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.840543

Öz

Kanser dokusunun görüntülenmesinde kullanılan moleküler görüntüleme ajanlarının geliştirilmesi hakkında çok çeşitli ve kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) radyofarmasötikleri, pozitron yayan bir radyonüklidin ve bir moleküler yapıya bağlanması ile oluşturulur. ⁸⁹Zr-Immüno-PET olarak adlandırılan, ⁸⁹Zr işaretli monoklonal antikorlar (mAb), peptitler, nanopartiküller, proteinler ve diğer bileşikler kanserli doku görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Bu derlemede, uzun yarı ömrü ile Immüno-PET görüntüleme yaygın olarak kullanılan ⁸⁹Zr radyonüklidi ile işaretli farmasötiklerin son beş yılda yapılan klinik öncesi ve klinik çalışmalarındaki potansiyeli gözden geçirilmiş ve tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Immüno-PET, moleküler görüntüleme, Radyofarmasötikler, ⁸⁹Zr

Abstract

A wide variety and comprehensive research are being conducted on the development of molecular imaging agents used in imaging cancer tissue. Positron Emission Tomography (PET) radiopharmaceuticals consist of a positron-emitting radionuclide and a molecular structure. ⁸⁹Zr-labeled monoclonal antibodies (mAb), peptides, nanoparticles, proteins, and other compounds, called ⁸⁹Zr-Immuno-PET, have been used in cancerous tissue imaging. In this review, the potential of ⁸⁹Zr radionuclide-labeled pharmaceuticals, which are widely used in Immuno-PET imaging with their long half-life, in pre-clinical and clinical studies conducted in the last five years were reviewed and discussed.

Keywords: Immuno-PET, Molecular imaging, Radiopharmaceutics, ⁸⁹Zr

1. Giriş

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüdüğünde, organlarda veya organ dokusunda gelişen ve diğer organlara yayılabilen (metastaz) bir hastalıktır. Kanser erken teşhis edildiğinde etkili tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksektir, bu da daha yüksek bir hayatta kalma olasılığının yanı sıra daha az morbidite ve daha ucuz tedavi ile sonuçlanır. Kanserli dokuyu erken tespit etmede tarama en önemli tekniktir. Tarama, bir belirti göstermemiş veya göstermiş anormalliklere tanı koymak ve onları doğru tedavi için yönlendirmeyi hedeflemektedir [1].

Kanser alanında, kanserli dokunun görüntülenmesinde kullanılan moleküler görüntüleme ajanlarının geliştirilmesi üzerine çok çeşitli ve kapsamlı araştırmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Görüntüleme bu ajanları kullanmanın avantajı, non-invaziv olmalarıdır. Tümör dokusunu görüntüleyebilmek için yeni teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler; Floresan görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) veya Tekli Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)'dir. PET ile görüntüleme yönteminde yüksek çözünürlükte

görüntüler elde edilebildiğinden ve sonuçlar kantitatif olarak değerlendirilebildiğinden tercih sebebidir [2]. Nükleer Tıp'ta PET teknolojinin klinik tıpa girmesi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile birleştirilmesi (PET/BT) kansere yönelik teşhisin etkinliğini önemli oranda arttırmıştır [3]. PET kamerada görüntü elde edebilmek için radyofarmasötüğün radyonüklid kısmına pozitron yayıcı (+) olması gerekmektedir. PET radyofarmasötüklerinde küçük molekülleri işaretlemek için elverişli olan radyonüklidler; ^{15}O ($t_{1/2}=2$ dak.), ^{13}N ($t_{1/2}=10$ dak.), ^{11}C ($t_{1/2}=20$ dak.), ^{68}Ga ($t_{1/2}=68$ dak.) and ^{18}F ($t_{1/2}=110$ dak.)'dır [4]. Bu radyonüklidler kısa yarılanma ömrüne sahip, dokuda hızlı akümülyasyon ve temizlenme gösterir. Bu nedenle geliştirilen bu radyofarmasötükler enjeksiyondan ilk 24 saat içinde görüntüleme sağlar. Bunun yanısıra monoklonal antikorlar gibi büyük moleküllerin görüntülenmesinde yukarıda bahsi geçen radyonüklidler ile görüntü elde etmek zordur. Bu büyük moleküllerin vücuttan temizlenme süresi uzun olduğundan onların biyolojik yarı ömürleri ile radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri birbirleri ile uyumsuzdur. Bu veriler göz önüne alındığında işaretlemede yarı ömürleri nispeten uzun ^{89}Zr ($t_{1/2}:3,3$ gün), ^{124}I ($t_{1/2}:4,2$ gün), ^{64}Cu ($t_{1/2}:12,7$ saat), ^{86}Y ($t_{1/2}:14,7$ saat) gibi PET izotopları kullanılır [5].

İmmüno-PET olarak adlandırılan pozitron emisyon tomografisinin yeni bir uygulaması, görüntüleme monoklonal antikorları (mAb) ve nanoprobaları işaretleterek kanserli dokuya gönderir. İmmüno-PET görüntüleme mAb farmakokinetiği ile uyumlu 3,3 günlük yarılanma ömrüne sahip ^{89}Zr radyoizotopu kullanır [6]. ^{89}Zr radyonüklidinin 30 yılı aşkın bir süre önce piyasaya sürülmesi, bu radyonüklid kullanılarak hazırlanan ajanlara olan ilgiyi arttırmıştır [5]. Son beş yılda yapılan klinik ve pre-klinik çalışmalar ışığında, antikor ve nanopartikül bazlı immüno-PET radyofarmasötüklerine ait potansiyel bu derlemede bir başlık altında toplanmıştır.

1.1. Zr-89 Radyofarmasötükleri

Teşhis amacı ile hazırlanan bir radyofarmasötik, üç bileşenden oluşmaktadır: vücutta görüntülenecek bölgeye izotopu gönderen taşıyıcı bir vektör molekül, teşhis uygulamaları için seçilen bir radyonüklid ve arada bağlayıcı bir şelatlayıcı ligandır. Bu vektör molekülleri, inorganik veya biyoaktif bir molekül; peptid, antikorlar, protein, antikor fragmanları veya bir nanopartikülden oluşabilir [7].

^{89}Zr -immüno-PET olarak adlandırılan ^{89}Zr işaretli mAb'ler (örneğin; antikor ilaç konjugatları (ADCs), immünooglobulin (IgG)), peptitler (örneğin; RGD peptidleri), nanopartiküller (örneğin; lipozomlar, dekstran parçacıkları, karbon nanotüpler, nanokolloid albümin), proteinler (örneğin; transferrin, albümin) ve diğer hedeflenen yapılar (örneğin; kök hücreleri, bağıışıklık hücreleri), PET görüntüleme tekniği ile tümörlü hücreye gönderilen radyofarmasötüğün *in vivo* davranışını, tümörlü hücrelerin görüntülenmesini ve aynı zamanda tedavi sonrası yanıtın görüntülenmesinde kullanılır [8].

^{89}Zr işaretli radyofarmasötüklerin stabilitesini ve radyonüklidin ajandan bağlanmasını sağlamak için şelatörler kullanılabilir. ^{89}Zr , 3 hidroksamat grubu aracılığıyla desferrioksamin B (Df veya DFO) başta olmak üzere iki işlevli şelat olan p-izotiyosiyanatobenzil-desferrioksamin B (Df-Bz-NCZ) ile de şelatlanabilir. Bunlar dışında Df'nin amino grubu sırasıyla bromoasetil-desferrioksamin (Df-Bac), iyodoasetil-desferrioksamin (Df-lac) ve maleimidodisikloheksil-desferrioksamin (Df-Chx-Mal) çeşitli kimyasallar ile açillenmiştir ve yüksek verimde ^{89}Zr ile işaretleme gerçekleştirilmiştir [9]. Son 30 yılda ^{89}Zr -PET görüntülemeyle ilgili prelinik ve klinik çalışmaların sayısı önemli derecede artmıştır. 2019 yılının başından beri bu konu ile ilgili 300'den fazla orijinal makale taranmıştır. Bu çalışmaların %70'inden fazlası antikor ve antikor fragmanlarından oluşur ve sırasıyla bunları nanopartiküller (NP'ler), proteinler, peptitler ve hücreler izler. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan antikor ve antikor fragmanlarının sayısı son on yılda 22'den (2010) 93'e (2018) büyük ölçüde artmıştır. Sonuç olarak, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A), B hücresi yüzey antijeni (CD20) ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) en sık araştırılan hedefler olmak üzere prelinik çalışmaların yanında klinik çalışmalarda da bu radyofarmasötüklerin sayısı hızla artmaktadır [10].

1.2. Zr-89'un Elde Edilişi ve Özellikleri

1.2.1. Zr-89'un Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Zirkonyum, 1789 yılında Alman kimyager Martin Heinrich Klaproth tarafından ZrSiO_4 mineral zirkonundan zirkonyum oksitini ayrıştırılmasıyla keşfedilmiştir. Periyodik cetvelin IVB grubu'nda yer alan bir geçiş metali olan zirkonyum sulu çözeltilerde sadece +4 oksidasyonunda bulunur [4]. İmmüno-PET için ideal bir radyonüklid olan ^{89}Zr , görüntüleme ve hedeflenme avantajları ile dikkat çeker. %23 pozitron emisyonu ve %77 elektron yakalama ile $^{89\text{m}}\text{Y}$ 'ye bozulur ve γ ışını emisyonu (909 keV) ile kararlı ^{89}Y 'ye dönüşür. 3,3 günlük yarı ömüre sahip ^{89}Zr radyonüklidi monoklonal antikorların farmakokinetiği ile kusursuz bir şekilde senkronize olur. Düşük pozitron enerjisine sahip olması yüksek çözünürlükte PET görüntüleri elde edilmesini sağlar. ^{89}Zr kalıntı radyonüklid olma özelliği ^{124}I gibi kalıntı olmayan diğer radyonüklidlerle karşılaştırıldığında tümör hücresi içinde hapsolması (tümör retansiyonu) ve tümör/normal doku oranlarının yüksek olması ^{89}Zr 'yi görüntüleme için ideal bir radyonüklid yapar [9,11].

1.2.2 Zirkonyum-89 Üretimi ve Saflaştırılması

^{89}Y 'nin doğal kaynaklardan elde edilebilmesi sebebi ile $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ ve $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonları ^{89}Zr üretmek için en yaygın yöntemdir. $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonunda, ^{89}Zr üretiminde doğal itriyum peletleri kullanılarak, 16 MeV döteryum ışını ile ışınlanmış ve iyon değişim kolonunda saflaştırılmıştır. $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonunda ise ^{89}Zr üretiminde itriyum katı hedefi kullanılarak 14 MeV enerjili bir proton ışını ile bombardıman edilmiştir. Bu iki üretim yöntemi karşılaştırıldığında, $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$

reaksiyonu, $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonuna göre daha yüksek verim ile elde edilmesine rağmen küçük ve orta tıbbi siklotronlar $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonu için gerekli olan yüksek enerjili döteronları üretememesi uygulanmasını elverişsiz hale getirir. Bu nedenle $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonu, ^{89}Zr üretimi için daha kullanışlıdır [3,12]. Bu reaksiyon sonucunda ^{88}Zr ($t_{1/2}$:83,4 gün) ve kızı ^{88}Y ($t_{1/2}$:106,6 gün) safsızlıkları oluşabilir. Bu yüzden proton ışın enerjisi 14 MeV'i geçmemelidir. ^{89}Zr 'nin izolasyonu ve saflaştırılması için birçok araştırmalar sonucunda elde edilen verilere göre hidroksamat ile modifiye edilmiş reçine kullanılarak zayıf katyon değişim kromatografisi tercih edilen yöntem olmuştur [13].

1.3. Zr-89 ile İşaretli PET Radyofarmasötikleri

PET, siklotronda üretilen radyonüklid kullanılarak tasarlanan radyofarmasötiklerin vücuttaki fonksiyonlarını kantitatif olarak tespit eden non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. BT ise normal ve patolojik dokuların anatomik görüntüsünü oluşturarak kanserli doku tanısı, evrenmesi ve tedavi sonrasındaki değişiklikleri ortaya koyar. PET/BT, hibrit moleküler görüntüleme yöntemi olup bu iki cihazın birleştirilmesinden oluşmaktadır [14].

PET radyofarmasötiği, moleküler bir yapı (vektör, araç, ligand) ve pozitron yayan bir radyonüklidten oluşmaktadır. Bu iki bileşenin birbirlerinden kopmaması için hücrelerdeki kimyasal ve biyokimyasal etkileşimlerden sorumlu bağlayıcı bir araç kullanılabilir [15]. PET radyofarmasötiğinin etkinliği radyoizotopun yarı ömrü ile bağlanacak moleküler yapının farmakokinetik özelliğinin eşleşmesiyle belirlenir. Uzun dolaşım yarı ömre sahip antikörlerin tümörlerde birikimi enjeksiyondan günler sonra gerçekleşir. Bu sebeple kısa yarı ömre sahip ^{11}C , ^{18}F veya ^{68}Ga gibi radyonüklidler yerine ^{89}Zr , ^{64}Cu ve ^{86}Y gibi daha uzun yarı ömre sahip radyonüklidlerin kullanılması zorunlu kılabilir. Bu derlemede, uzun yarı ömre sahip olması ile immüno-PET görüntülemeye yaygın olarak kullanılan ^{89}Zr ($t_{1/2}$ = 3.3 gün, β^+ 22,7%, E_{β^+} ort. = 396 keV) radyonüklidi ile işaretlenmiş farmasötikler gözden geçirilmiş ve umut veren yeni seçenekler olarak uygulanabilirliği tartışılmıştır [16].

1.4. Zr-89 İşaretli Antikörler

Immüno-PET olarak da adlandırılan radyoizotoplu mAb'ler tümör hücrelerinin lokalizasyonunda ve tanısında ilgi çekici bir yöntemdir. Bu potansiyelin farkedilmesi onların görüntüleme ajanı olarak geliştirilmesinde geniş bir araştırma alanı yaratmıştır. ^{89}Zr radyonüklidi ile işaretli mAb'ler kullanılarak PET görüntüleme, tümör hücrelerindeki lokalizasyonu ve ajanların afinitesini ölçmek için büyük bir potansiyel oluşturmaktadır [3]. Literatürde mAb'li konjugatlara ilişkin son beş yılda yapılan pre-klinik ve klinik çalışmalar aşağıda yer almaktadır.

1.4.1. CD20 Hedefleme

Glikosile edilmiş fosfoprotein(CD20); B hücreli lenfomaların (DLBCL), tüylü hücreli lösemisinin, B hücreli kronik lenfositik lösemisinin ve melanom hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir [2]. Klinik

çalışmada, ^{89}Zr işaretli anti-CD20 'ya yönelik bir mAb olan rituksimab diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL)'lı altı hastaya enjekte edilmiştir ve ^{89}Zr -Rituximab'ın tümör hücrelerine tutulumu biyopsi sonucunda alınan değerler ile olumlu bir bağlantıyı ortaya koymuştur [17].

1.4.2. CD44 Hedefleme

Bir glikoprotein olan CD44 birçok kanser türünde ve kanser kök hücrelerinde aşırı eksprese edilir. Preklinik çalışmalara baktığımızda; CD44'e özgü bir antikör olan scFv-Fc, ^{89}Zr radyonüklidi ile işaretlenmişler ve PET kullanılarak CD44-pozitif kanserleri görüntülemek için değerlendirmişlerdir. *In vivo* biyodağılım verileri ^{89}Zr -DFO-scFv-Fc-CD44'ün insan meme kanser hücreleri üzerinde yüksek tümör tutulumu ve tümör/kan oranı göstermiştir. Bu sonuçlar ışığında CD44-pozitif tümörlü hastalar için PET görüntüleme ajanı olarak ^{89}Zr -DFO-scFv-Fc-CD44'ün klinik araştırmaları garanti etmişlerdir [18]. Klinik çalışmalara baktığımızda, CD44 eksprese eden katı maligniteli 65 hastada ^{89}Zr -rG7356 radyofarmasötiği PET kullanılarak değerlendirilmiştir. ^{89}Zr -rG7356 erken klinik gelişimde immüno-PET kullanımını desteklemekte olduğu görülmüştür [19].

1.4.3. EGFR Hedefleme

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), pek çok epitelyal tümörde fazla miktarda eksprese edilir. Baş ve boyun, meme, akciğer, mesane ve kolon kanseri başta olmak üzere çeşitli tümör tipinin farklılaşması, proliferasyonu ve hayatta kalmasında çok önemli bir rol oynar. Bu hedef ile ilgili yapılan pre-klinik çalışmalarda; EGFR monoklonal antikör ^{89}Zr -İmgatuzumab'ın çeşitli ksenograf modelinde tümör tutulumu üzerindeki etkisini incelenmiş ve EGFR eksprese eden tümörlerin etkili bir şekilde görüntülendiğini tespit etmişlerdir [20]. Nimotuzumab, EGFR'ye yüksek affinite gösteren insanlaştırılmış bir mAb'dir. ^{89}Zr -DFO-Nimotuzumab'ın farmakokinetiği, biyodağılımı, mikroPET görüntülemesi, radyasyon dozimetrisi ve tümör taşıyan/tümör taşımayan farelerde normal doku toksisitesi değerlendirilmiştir. Fare ksenografalarda PET görüntüleri yüksek tutulum göstermekle birlikte normal dokuda toksisite göstermediği belirlenmiştir [21]. ^{89}Zr -DFO-nimotuzumab'ın gliomada aşırı eksprese edilen EGFR hedefli *in vivo* davranışı, PET/BT görüntüleme kullanılarak subkutan U87MG (EGFR-pozitif) tümörleri taşıyan farelerde incelenmiştir. Bu konjugatyüksek radyokimyasal verim (>%90), radyokimyasal saflık (>%99) ve spesifik aktivite göstermiştir. ^{89}Zr -DFO-Nimotuzumab'ın gliomada EGFR durumunu değerlendirmede faydalıdır [22]. ^{89}Zr -DFO-Setuksimab farelerde *in vivo* çalışmalar ile PET'te değerlendirilmiştir. EGFR ekspresyonu ile korelasyon gösteren bu radyofarmasötik, setuksimab ile tedavi sırasında HNSCC hastalarında direnci izlemek için yararlı olabileceği kanıtlanmıştır [23]. Yeni bir anti-EGFR antikörü olan MAb806, malign mezotelyoma (MM) hücreli ksenografalarda ch806 kullanılarak biyodağılımı ve görüntüleme çalışmaları gerçekleştirdi. ^{89}Zr ile işaretlenen bu konjugat MM tümörlerinde PET

görüntülerinde spesifik hedeflenme göstermiştir [24]. Yapılan klinik çalışmalarda, ileri kolorektal kanserli on hastada, ⁸⁹Zr-Setuksimab PET görüntüleme ile biyodağılımı ve tümör tutulumu değerlendirilmiştir. Tümör lezyonlarında ⁸⁹Zr-Setuksimab tutulumunun hastanın altısında tespit edilmiş ve ⁸⁹Zr-Setuksimabın tümör tutulumu PET görüntüleme ile teşhis edilmiştir [25]. İlerlemiş baş ve boyun skuamöz hücre karsinomlu (LAHNSCC)'li on yedi hastaya ⁸⁹Zr-Setuksimab enjekte edilerek üç ve altı veya dört ve yedi gün sonra PET/BT görüntüleri elde edilmiştir. Sonuç olarak, ⁸⁹Zr-Setuksimab PET görüntüleme, LAHNSCC'de hastalar arası geniş çeşitlilik göstermektedir [26]. ⁸⁹Zr-Panitumumab metastatik kolon kanseri olan üç hastaya i.v enjekte edildi. Fare çalışmalarından elde edilen veriler ile eşleşerek güvenli görünmektedir ve dozimetri tahminleri klinik görüntüleme ile uyum içindedir [27].

1.4.4. HER2 Hedefleme

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2/neu), meme kanserinde aşırı eksprese edilir ve tümör büyümesi, anjiyogenez ve uzak metastaz ile ilişkilidir. Trastuzumab, bir anti-HER2 mAb olup HER2(+) meme kanseri tedavisinde kullanılır. Preklinik çalışmalara baktığımızda; İleri seviye HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan trastuzumab-emptansinin (T-DM1) ⁸⁹Zr ile işaretlendi ve ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1'in tümör ve normal doku tutulumunu ⁸⁹Zr-DFO-trastuzumab ile karşılaştırılmıştır. ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1, ⁸⁹Zr-DFO-Trastuzumab'a göre az farklılıkla HER2'ye yüksek afinite göstermiştir ve ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1'nin HER2-pozitif meme kanseri iletimini değerlendirmek için yararlı bir prob olduğu sonucuna varılmıştır [28]. HER2 (+) meme kanseri ksenografları taşıyan farelerde Ado-trastuzumab emtansin (T-DM1) tedavisine erken tepkiyi izlemek için ⁸⁹Zr-Pertuzumab görüntülemenin fizibilitesini araştırmışlardır. ⁸⁹Zr-DFO-Bz-NCS-Pertuzumab başarı ile konjuge edilmiş ve bu konjugat HER2 (+) tümörlerin iyi bir şekilde tanımlandığını gösterilmiştir [29]. Anaplastik tiroid kanserinde (ATC) HER2 ekspresyon durumunu saptamak için HER2'ye özgü mAb olan pertuzumab ⁸⁹Zr ile işaretlenmiştir. PET görüntüleri subkutan ve ortotopik ATC modellerinde değerlendirilmiş ve tümör tutulumunun umut verici olduğu gösterilmiştir [30]. Pro, Ala ve Ser (PASilasyon) doğal amino asitlerin genetik fizyon yoluyla elde edilen antikörlerin antijen bağlayıcı fragmanlarını (Fab) ⁸⁹Zr radyonüklidi ile işaretlemişler ve yüksek kontrastlı PET tümör görüntülemesi elde etmişlerdir. ⁸⁹Zr-Df-Fab-PAS200 yüksek *in vivo* stabilite ve tümör tutulumu gösterdiği tespit edilmiştir [31]. Antikör ilaç konjugatı (ADC) trastuzumab-DM1'in (T-DM1) DFO veya DFO* (farklı şelatörlere sahip DFO) ile konjugasyon sonucu ⁸⁹Zr ile işaretlenmiştir ve karşılaştırmasını yapmışlardır. HER2 bağlanma afiniteleri SK-BR-3 insan meme kanseri hücreleri veya SKOV-3 insan yumurtalık kanseri hücreleri kullanılarak ölçülmüştür. ⁸⁹Zr-DFO *-T-DM1, ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1'e göre daha kararlı kompleştığı ve daha yüksek stabilite nedeniyle daha iyi görüntü elde edilmiştir [32]. DFO, DFO* ve DFOcyclo* şelatörleri tek başına ve trastuzumaba konjugasyondan sonra stabilitesi

⁸⁹Zr-immuno-PET'te karşılaştırılması HER2 eksprese eden SKOV-3 hücre ksenografları farelerde değerlendirilmiştir. ⁸⁹Zr işaretli DFOcyclo* ve DFOcyclo*-trastuzumab, mevcut yaygın olarak kullanılan ⁸⁹Zr-DFO-trastuzumab'dan daha yüksek *in vitro* ve *in vivo* stabilite göstermiştir [33]. ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1 insan meme ksenografları olan farelerde mikroPET/BT ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1 içeren PET'in HER2 yanıtını tahmin edebileceğini göstermektedir [34]. Trastuzumab'a konjuge silikon-rodamin (SiR) bağlantılı lineer desferrikrrom (LDFC) ⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiştir. ⁸⁹Zr-SiR-LDFC-Trastuzumab dişi NCr çıplak farelerde görüntülenmiştir. Başarılı bir radyoışaretleme gerçekleştirilmiş ve ⁸⁹Zr-SiR-LDFC-trastuzumab'ın *in vivo* standart DFO konjugatına benzer şekilde davrandığı bulunmuştur [35]. Farklı şelatör kullanılarak p-SCN-Bn-Desferrioxamine (SCN-Bn-DFO) trastuzumab ile konjuge edildi ve ⁸⁹Zr ile işaretlenmiştir. Biyodağılım ve PET görüntüleme sonuçları ⁸⁹Zr-SCN-Bn-DFO-trastuzumab'ın PDX fare modellerinde HER2-pozitif tümörleri başarıyla tespit etmiştir [36]. ⁸⁹Zr-DFO-Trastuzumab-PTX (Paklitaksel) konjugatı HER2(+) meme kanser hücreleri üzerinde değerlendirilmiştir. Bu radyokonjugatın terapötik uygulamalarda kullanım potansiyelinin yüksek olduğu gösterilmiştir [37]. Klinik çalışmalara baktığımızda; ⁸⁹Zr-trastuzumabın tümör tutulumunun HER2(+) 34 ve HER2(-) 16 kadın hastanın meme kanserini ayırt edip edemeyeceğini değerlendirilmiştir. PET görüntüleri elde edildikten sonra tümör yükünün HER2 durumunu karakterize etme potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir [38]. HER2 negatif primer meme kanserli hastalarda HER2 pozitif metastazları tespit edip edemeyeceğini saptamak için ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET/BT uygulanmıştır. ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET/BT'nin HER2-negatif primer meme kanserli hastalarda HER2-pozitif metastazları saptadığı gösterilmiştir [39]. Metastatik HER2(+) özofagogastrik adenokarsinomlu (EGA) on hastada ⁸⁹Zr-Trastuzumab değerlendirilmiştir. Bu radyofarmasötikğin enjeksiyonundan beş-sekiz gün sonra optimum görüntüleme süresi ile yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilmiştir [40]. HER2 durumu standart çalışma ile belirlenemediğinde ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET'in tanısal anlayışı destekleyip destekleyemeyeceğini klinik olarak araştırmışlardır. Kaydedilen 20 meme kanserli hastada ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET tedavi kararını desteklenmiştir [41]. HER2 pozitif meme kanserli hastalarda ⁸⁹Zr-Pertuzumab PET/BT'nin güvenliği araştırılmıştır. Bu ilk insan çalışması, ⁸⁹Zr-pertuzumab PET/BT ile birden fazla malignite bölgesini görüntüleme başarılı bulunmuştur [42]. Tümör ile ilgili HER2 ekspresyonunun moleküler görüntülemesi için PASillenmiş bir Fab parçasının (⁸⁹Zr-Df-HER2-Fab-PAS200) ilk klinik değerlendirilmesini yapmışlardır. ⁸⁹Zr-Df-HER2-Fab-PAS200 metastatik meme kanserli hastada küçük tümör lezyonlarının görüntülenmesine olanak sağlamış ve uygun kan temizlenmesi göstermiştir [43].

1.4.5 VEGF Hedefleme

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenezde önemli bir rolü vardır ve VEGF-A tümörün büyümesi ve hematojen metastazların oluşumu ile ilişkilendirilir [44]. Pre-klinik çalışmalara baktığımızda; ⁸⁹Zr-Df-R(Ramucirumab), prostat kanserli fare modelinde VEGFR-2 ekspresyonu tespiti PET görüntüleme ile yapılmıştır. Bu konjugatın prostat kanserinde VEGFR-2 ekspresyonunu açıklayabildiği kanıtlanmıştır [45]. Klinik çalışmalara baktığımızda, Beyin tümürlü diffüz intrinsik pontin gliomlu (DIPG) çocuklarda ⁸⁹Zr-işaretleli bevacizumabın tümör tutulumu tespit edilmiştir. PET taraması ile değerlendirilen ⁸⁹Zr-Bevacizumab tümör birikimi DIPG'li çocuklarda uygulanabileceğini gösterdi [46]. Metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda (mRCC)VEGF-A bağlayıcı PET izleyici olan ⁸⁹Zr-Bevacizumab'ın tümör tutulumu saptanmıştır. ⁸⁹Zr-Bevacizumab PET taramaları 22 hastada 125 değerlendirilebilir tümör lezyonunu görselleştirdi ve tümör tutulumunun mRCC'de yüksek olduğunu belirlenmiştir [47].

1.4.6 HER3 Hedefleme

HER3, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ailesinin bir üyesidir ve kolorektal kanser (CRC) dahil olmak üzere çeşitli karsinomlarda aşırı eksprese edilir. Preklinik çalışmalara baktığımızda, HER3/RH7777 ksenograftlarını taşıyan farelerde *in vivo* biyodağılım çalışması,⁸⁹Zr-Mab#58'in (antibodi) tümör birikiminin, PET tarafından başarılı bir şekilde görüntülediğini göstermişlerdir [48]. ⁸⁹Zr işaretli anti-HER3 antikör mAb3481kullanılarak PET ile lapatinib tedavisinden sonra *in vivo* HER3 tümör durumu meme ve mide kanseri hücre hatlarında değerlendirilmiştir. ⁸⁹Zr-mAb3481 ile yüksek, HER3'e özgü tümör tutulumu gösterdiği PET ile tespit edilmiştir [49]. İnsan ksenograft tümör taşıyan farelerde GSK2849330 mAb HER3'e yönelik ⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiştir.⁸⁹Zr-GSK2849330 enjeksiyondan 144 saat sonra tümör tutulumu HER3 eksprese eden tümörlerde ayırt edici olmuştur [50].

1.4.7. PSMA Hedefleme

Prostata özgü membran antijeni (PSMA), tip II transmembran glikoproteindir. En iyi karakterize edilmiş onkogenik hedeflerden biridir ve PSMA'ya yönelik antikörler fonksiyonel olarak tümöre özgüdür. Klinik çalışmalarda, beyin tümörlerinin neovasküler yapısının değerlendirilmesi için ⁸⁹Zr-Df-IAB2M üç hastada PET tarama gerçekleştirilmiştir. İleri derecede glioma ve metastatik beyin tümörlerinde PSMA ekspresyonu ⁸⁹Zr-Df-IAB2M ile PET görüntüleme ile açıkça görselleştirildi [51]. ⁸⁹Zr-Df-IAB2M prostat kanseri olan onüç ve diğer ürolojik kanserli dört hastada PET görüntüleme çalışması yapılmıştır. ⁸⁹Zr-Df-IAB2M ile 24-48 saatte hem kemik hem de lenf nodu metastazları tespit edilmiştir [52]. Metastatik prostat kanseri olan hastalarda anti-prostat spesifik membran antijen minibodi ⁸⁹Zr-Desferrioksamin-IAB2M (⁸⁹Zr-IAB2M) doz çalışması yapılmıştır. ⁸⁹Zr-IAB2M güvenlidir, uygun biyolojik dağılım ve kinetik gösterdiği belirlenmiştir [53].

1.4.8. MET Hedefleme

c-MET antikoru Onartuzumab, ilerlemiş küçük akciğer kanserinin (NSCLC) tedavisi için tasarlanmış insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Preklinik çalışmalarda,⁸⁹Zr-Onartuzumab NSCLC tümörleri taşıyan farelerde PET taraması yapılmıştır. Sonuçlar, ⁸⁹Zr-Onartuzumab PET'in c-MET seviyelerindeki ilgili değişiklikleri etkili bir şekilde ayırt ettiğini ve potansiyel olarak c-MET durumunu izlemek için klinik olarak kullanılabileceğini göstermiştir [54]. Amivantamab, TNBC dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde aşırı eksprese edilen EGFR ve c-MET'i hedefleyen spesifik bir antikordur. ⁸⁹Zr-DFO-Amivantamab akciğer kanser ksenograftlarında PET ile değerlendirilmiştir. ⁸⁹Zr-DFO-Amivantamab, EGFR ve c-MET'i birlikte ifade eden tümörlerde en yüksek tutulumu göstermiştir [55]. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) bağlayıcı antikoru rilotumumab (AMG102) ⁸⁹Zr ile yüksek radyokimyasal verim ve saflıkta işaretlenerek elde edilmiştir. Şelatör olarak p-SCN-Bn-DFO kullanılmıştır. ⁸⁹Zr-p-SCN-Bn-DFO-AMG102, U87MG (HGF-pozitif, MET-pozitif), MKN45 (HGF-negatif, MET-pozitif) ve dört murin ksenograftta PET görüntüleme yapılmıştır. Bu konjugat HGF-pozitif ksenograftlarda tümörlerde seçici tutulum gösterdiği tespit edilmiştir. Dört farklı mide kanseri hastasından türetilmiş ksenograft modelinde ise düşük HGF seviyelerine karşılık düşük tutulum gösterdiği saptanmıştır [56]. MKN-45 mide karsinom hücre ksenograftları taşıyan dişi atimik çıplak farelerde ⁸⁹Zr-DFO-Bn-NCS-onartuzumab ve ⁸⁹Zr-DFO-azepin-onartuzumab ile görüntülenmiştir. Her iki radyofarmasötüğün yüksek tümör tutulumu gösterdiği ortaya konulmuştur [57].

1.4.9 PD-1/PD-L1 Hedefleme

T ve pro-B hücrelerinde bulunan programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) blokajı güçlü anti-tümör immün yanıtları ortaya çıkarır ve bunların antikörleri melanom, böbrek, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisi için FDA'dan onay almıştır. Pre-klinik çalışmalarda, pembrolizumab PD-1'i hedefleyen mAb'dir. ⁸⁹Zr-Deferoksamin(Df)-pembrolizumab farelerde ve sıçanlarda T-hücresi kontrol noktası reseptör ekspresyonunu ve lokalizasyonunu görüntülemek için faydalı olduğu gösterilmiştir [58]. ⁸⁹Zr-Df-KN035 immüno-PET probunu LN229 ksenograftları taşıyan çıplak farelerde PD-L1 seviyelerini izlemek ve değerlendirmek için immüno-PET çalışmaları yapılmıştır. Yeni bir anti-PD-L1 antikör bazlı prob olan ⁸⁹Zr-Df-KN035, PD-L1 ekspresyonunun invazif olmayan *in vivo* değerlendirmesinin uygulanabilirliğini gösterilmiştir [59]. Nivolumab (BMS-936558), çoklu kanser türlerinin tedavisi için onaylanmış mAb'dir. ⁸⁹Zr-Nivolumab sağlıklı insan olmayan primatlarda (NHP) PET ile değerlendirilmiştir ve dalağa spesifik biyodağılım gösterir [60]. ⁸⁹Zr-Df-nivolumab kullanılarak A549 tümör taşıyan farelerin PET ile tümör görüntülenmesi yapılmıştır. PD-1 yeni hedefli ajanların tasarımı ve geliştirilmesine yardımcı olabilecek bir radyofarmasötik olduğu tespit edilmiştir [61]. İnsan A375M melanom hücreleri ile ksenograftlanmış fareler

⁸⁹Zr-Pembrolizumab uygulandıktan sonra PET görüntülemesi yapılmıştır. Sonuçlar ⁸⁹Zr-Pembrolizumab'ın tüm vücut dağılımının değerlendirilmesini sağlayabileceğini göstermiştir [62]. 49 yaşında erkek hastadan alınan tümör numunesi NOD/SCID farelerine implante edilmiştir. Yüksek PD-L1 seviyeleri gösteren tümörde önemli ölçüde yüksek ⁸⁹Zr-atezolizumab tutulumunu ortaya çıkarmıştır [63]. ⁸⁹Zr-Df-Avelumab (Ave), meme kanseritaşıyan farelerde değerlendirilmek üzere PET görüntülemesi yapılmıştır. Bu radyofarmasötüğün özgünlüğünü ve uygulanabilirliğini destekleyen kanıtlar ortaya konulmuştur [64].

1.5. Zr-89 İşaretli Nanopartiküller

Antikorlar, şeklinde büyük bir protein olup, disülfat bağlarıyla bir arada tutulan iki ağır-iki hafif polipeptit zincirinden oluşur. İki sabit bölge (CH2 ve CH3), bir kesişme bölgesi ve yalnızca ağır zincirden oluşan değişken bölgeden (VHH; antijen bağlama bölgesi) oluşmaktadır. Antijen bağlama bölgesi olan bu kısma nanokor (nanobodi; VHH) adı verilir. Nanobodilerin antikorlara göre avantajlı olması oval şekillerinden dolayı antikorların ulaşamadığı bölgelere bağlanmayı ve dokuya daha iyi nüfuz etmesini sağlamaktadır [65]. Son yıllarda, nanopartiküllerin radyonüklidlerle işaretlenmesi ve bunların teşhis ve tedavi radyofarmasötüğü olarak araştırılması artmıştır ve büyük bir potansiyel oluşturmaktadır [20]. Bol silanol gruplarına sahip içi boş mezogözenekli silika nanosferleri (HMsNs) çok yönlülükleri nedeniyle biyomedikal alanlarda oldukça aranan bir silika nanopartiküldür. Preklinik çalışmalara bakıldığında; HMsNs, CD47 protein kümesine sahip kırmızı kan hücresi membranı (Rm) ile kaplanarak ⁸⁹Zr ile işaretlenmiş ve 26 tümör ksenograft taşıyan farelerde biyodağılım çalışmaları yapılmıştır. ⁸⁹Zr-HMsN radyofarmasötüğü başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve düşük toksisite gösterdiği saptanmıştır. Rm-⁸⁹Zr-HMsN'ler kandaki dolaşımda tümör bölgesine etkili bir şekilde ulaşmıştır ve çeşitli hastalıkların teşhisi ve tedavisi için iyi bir araç olacağını doğrulanmıştır [66]. Metal oksit nanoyapıların şelatörsüz radyoışaretlemesi için Gd₂O₃ nanorodları kullanılmış ve PET görüntüleri elde edilmiştir. ⁸⁹Zr-Gd₂O₃-PEG'in PET görüntüleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir [67]. UiO-66 nano ölçekli metal-organik çerçeve malzemeleri (nMOF) ⁸⁹Zr ile işaretlenerek polietilen glikol (Py-PGA-PEG) ile işlevselleştirilmiş ve üçlü negatif meme tümörlerinin hedeflenmesi için bir peptid ligandıyla (F3) nükleoline konjuge edilmiştir. ⁸⁹Zr-UiO-66/Py-PGA-PEG-F3'ün tümör seçici bir konjugat olduğu kanıtlanmıştır [68]. Mezogözenekli silika nanopartikülün (MSN) şelatör içermeyen Zr-89 ile işaretlenmesi PET görüntü kılavuzlu ilaç dağıtımını incelemek için yeni, basit ve doğru bir yoldur [69]. WS₂/WO_x nanodot tabakaları PEG ile modifiye edilmiş (WS₂/WO_x-PEG) ve ⁸⁹Zr ile işaretlenmiştir. ⁸⁹Zr-WS₂/WO_x-PEG i.v uygulama üzerine tümörlerin *in vivo* görüntülenmesi veya derin yerleşimli drenaj lenf düğümü ağının haritalanması için mükemmel bir PET kontrast ajanı olduğu bulunmuştur [70]. Mangan oksit nanopartiküllerin (Mn₃O₄@PEG)

şelatörsüz ⁸⁹Zr işaretlemesi yapılmış ve bugüne kadar yaygın nanopartiküller ile karşılaştırıldığında ⁸⁹Zr-(Mn₃O₄@PEG) lenf düğümlerinde baskın yüksek tutulumu gösterdiği PET ile görüntülenmiştir [71]. Ultra ince cRGDY-konjuge floresan silika nanopartikülleri (C noktaları) PEG ile işlevselleştirip ⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiştir. ⁸⁹Zr işaretli ultra ince hibrid organik-inorganik partikül moleküler hedefli kanser görüntüleme için umut verici bir PET izleyici olduğu tespit edilmiştir [72]. PET ile lipoplex nanosistemlerinin (LNP) tümörde birikiminin izlenmesi araştırılmıştır. ⁸⁹Zr-LNP altına kıyasla farelerde yüksek karaciğer ve düşük böbrek tutulumu gözlenmiştir. Enjeksiyondan iki saat sonra tümörde birikim gözlenmiştir. Kanser gen tedavisi bağlamında görüntü kılavuzu olarak bu LNP'ler umut verici olduğu saptanmıştır [73]. Seryum oksit NP (CONP), ⁸⁹Zr ile işaretlenmiş ve ⁸⁹Zr-CONP'ler yüksek radyokimyasal verimlilik göstererek biyodağılım için potansiyeli umut verici olduğu saptanmıştır [74]. Çok küçük silika nanopartiküller HER2 için yüksek tümör hedefleme göstermiştir. Bunun için geliştirilen ⁸⁹Zr-DFO-scFv-PEG-Cy5-C' radyofarmasötik hem tümörlü doku görüntüleme ajanı olarak hem de yararlı bir ilaç taşıyıcı potansiyeli olduğu tespit edilmiştir [75].

1.6. Zr-89 İşaretli Diğer Bileşikler

Afibody molekülleri, monoklonal antikorları taklit eden çok sayıda hedef proteine veya peptide yüksek afinite ile bağlanmak üzere tasarlanmış küçük, proteinlerdir ve bu nedenle antikor mimetrikleri ailesinin bir üyesidir [76]. Preklinik çalışmalar ışığında, EGFR bağlayıcı bir afibody molekülü (Z_{EGFR}:2377), DFO şelatörü ile konjuge edilerek ⁸⁹Zr radyonüklidi ile işaretlenmiştir. EGFR eksprese eden A431 epidermoid karsinom taşıyan ksenograft farelerde ⁸⁹Zr-DFO-Z_{EGFR}:2377 spesifik tutulum göstermiştir. ⁸⁹Zr-DFO-Z_{EGFR}:2377, enjeksiyondan 48 saat sonra anti-EGFR antikorlu ⁸⁹Zr-DFO-setuksimab'dan daha yüksek tümör-organ oranları sağlamıştır. EGFR ifade eden tümörler net bir şekilde görüntülenebilmiştir [77]. EGFR'ye özgü afibody molekülünü (Z_{EGFR}:03115), ⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiş ve subkutan tümörleri taşıyan farelerde biyolojik dağılım sonuçları araştırılmıştır. ⁸⁹Zr-Deferoxamine-Z_{EGFR}:03115 konjugatının *in vivo* çalışmaları PET'te net tümör görüntülenmesine izin vermiş ve bu radyofarmasötüğün tümör tutulumu EGFR'ye özgü olduğu ortaya konulmuştur [78]. Hsp90 inhibisyonunun neden olduğu HER3 değişikliklerini kantitatif olarak değerlendiren afibody olan Z_{HER3}:8698 ⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiştir. ⁸⁹Zr-ZHER3:8698 radyofarmasötüğü meme kanser ksenograft modellerinde yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda elde edilen PET görüntüleri HER3 ekspresyonu hakkında bilgi sağlamıştır [79]. ⁸⁹Zr işaretli yeni bir HER2 afibody, ⁸⁹Zr-DFO-MAL-Cys-MZHER2 sentezlenerek insan yumurtalık kanser hücresi taşıyan farelerde PET ile görüntülenmiştir. Bu yeni radyofarmasötik tatmin edici işaretleme verimi ve radyokimyasal saflıkla kolayca hazırlanmış ve HER2 ekspresyonunu saptamak için potansiyel bir aday olduğu ortaya konulmuştur [80].

2. Sonuç

Son zamanlarda ⁸⁹Zr-PET görüntülemeyle ilgili preklinik ve klinik çalışmaların sayısı önemli derecede artmıştır ve bu nedenle antikor, nanopartikül ve diğer bileşik bazlı immüno-PET radyofarmasötiklerin potansiyeline ait son beş yılda yapılan çalışmalar bu derlemede bir başlık altında toplanmıştır.

Monoklonal antikorlar kullanılarak CD20, CD44, EGFR, HER2, VEGFR-A, HER3, PSMA, CAIX, MET, GPC3 ve PD-1/PD-L1 ve TEM-1 hedeflenmiştir. CD20 hedeflenmesine yönelik ⁸⁹Zr-rituximab DLBCL’li hastalarda klinik olarak denenmiştir ve tümör hücrelerine tutulumu biyopsi sonucunda alınan değerler ile olumlu bir bağlantıyı ortaya koymuştur. CD44 hedeflemede ⁸⁹Zr-DFO-scFv-Fc-CD44 insan meme kanser hücreleri üzerinde yüksek tümör tutulumu ve tümör/kan oranı göstermiştir. CD44 pozitif dokularda. ⁸⁹Zr-RG7356 erken klinik gelişimde immüno-PET kullanımını desteklemekte olduğu görülmüştür. EGFR hedeflemede; ⁸⁹Zr-Nimotuzumab fare ksenograflarında, ⁸⁹Zr-İmgatuzumab EGFR (+) dokularda ve ⁸⁹Zr-MAb806 MM’li farelerde incelenmiştir. EGFR eksprese eden tümörlerin etkili bir şekilde görüntülediği tespit edilmiştir. ⁸⁹Zr-Setuksimab ve ⁸⁹Zr-Panitumumab’ın klinik ve prelinik çalışmaları yapılmıştır ve bu radyofarmasötiklerin kullanımı umut vericidir. HER2 hedeflemede ⁸⁹Zr-Trastuzumab’ın klinik ve prelinik çalışmaları yayınlanmıştır ve EGA, HER2 (+) mem kanserinde yapılan çalışmada yüksek spesifik aktivite ile tutulum göstermiştir. ⁸⁹Zr-T-DM1 HER2(+); meme kanserli ksenograflarda, ⁸⁹Zr-pertuzumab; troid ve meme tümörlü farelerde, ⁸⁹Zr-Fab-PAS200; klinik ve prelinik olarak memede ve ⁸⁹Zr-DFO-Trastuzumab-PTX; meme kanserli ksenograft farelerde incelenmiştir. ⁸⁹Zr-DFO-Trastuzumab-PTX, ⁸⁹Zr-trastuzumab’a göre daha yüksek afinite ile tümör hücrelerine hedeflenmiştir. Bu radyofarmasötikler ile yapılan çalışmalar sonucunda büyük bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. VEGF hedeflemede, ⁸⁹Zr-Bevacizumab klinik çalışmalarda DIPG’li çocuklarda, RCC kanserinde araştırılmış ve başarılı bir radyofarmasötik olduğu kanıtlanmıştır. ⁸⁹Zr-Ranibizumab prostat kanserli farelerde ideal görüntüleme ajanı olarak belirtilmiştir. HER3 hedefleme, prelinik olarak ⁸⁹Zr-Mab#58, ⁸⁹Zr-mAb3481 ve ⁸⁹Zr-GSK2849330 radyofarmasötikleri değerlendirilmiş ve HER3 eksprese eden tümörlerde ayırt edici oldukları tespit edilmiştir. PSMA hedefleme, ⁸⁹Zr-Df-IAB2M klinik olarak glioma, metastatik beyin tümörlü hastalarda, prostat kanserli hastalarda PSMA ekspresyonunu başarılı bir şekilde görüntülemiştir. CAIX hedeflemede, ⁸⁹Zr-DFO-girentuximab klinik olarak çok iyi PET görüntüleri elde edilmesini sağlamıştır. MET hedeflemede, ⁸⁹Zr-Onatuzumab: NSCLC, ⁸⁹Zr-Amivantamab: akciğer kanseri, ⁸⁹Zr-DFO-azepin-onartuzumab: mide kanseri ve ⁸⁹Zr-Rilotumumab: MET(+) dokulu ksenograflı farelerde başarılı bir PET görüntüleme elde edilmiştir. GPC3 hedeflemede, ⁸⁹Zr-N-suc-Df-ERY974 yüksek tümör tutulumu ile iyi görüntüleme probu olarak değerlendirilmiştir. TEM-1 hedeflemede, sarkom

hastalarında ⁸⁹Zr-Ontuxizumab’ın tümörde yüksek radyofarmasötik tutulumunu göstermişlerdir. Yapılan bu mAb hedefli radyofarmasötikler arasında PD-1/PD-L1 hedefleme son zamanlarda büyük ilgi odağı olmuştur. ⁸⁹Zr-Df-Pembrolizumab, ⁸⁹Zr-Df-KN035, ⁸⁹Zr-Nivolumab, ⁸⁹Zr-Atezolizumab ve ⁸⁹Zr-Df-Avelumab radyofarmasötikleri değerlendirilmiştir. T-hücresi kontrol noktası reseptör ekspresyonunu ve lokalizasyonunu görüntülemek için faydalıdır. Nanopartiküller kullanılarak antikorların ulaşamadıkları bölgelere hedeflenen radyofarmasötikler olarak oldukça büyük potansiyele sahiptirler. HMSNs, Gd₂O₃, nMOF, WS₂/WO_x, Mn₃O₄, C noktaları, LNP, CONP gibi nanopartiküller kullanılarak ⁸⁹Zr ile radyoışaretleme yapılmıştır. Tümör bölgesine etkili bir şekilde ulaşan ve çeşitli hastalıkların teşhisi ve tedavisi için iyi bir araç olacağı doğrulanan nanotıp radyofarmasötikler büyük bir potansiyel oluşturmaktadır. Bunlar ile birlikte afibodilerin de ⁸⁹Zr ile radyoışaretleme büyük bir potansiyel oluşturmaktadır. Son beş yılda yapılan klinik öncesi ve klinik çalışmalar ışığında, PET ile kanser görüntüleme için kullanılan radyofarmasötikler içinde ⁸⁹Zr radyofarmasötiklerinin geliştirilmesi çok büyük bir potansiyel ifade etmektedir ve edecektir.

Referanslar

1. Loud, J.T., Murphy, J., Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century, *Seminars in Oncology Nursing*, 2017, 33(2), 121-128.
2. Van de Watering, F.C., Rijpkema, M., Perk, L., Brinkmann, U., Oyen, W.J., Boerman, O.C., Zirconium-89 labeled antibodies: a new tool for molecular imaging in cancer patients, *BioMed Research International*, 2014, 203601.
3. Kasbollah, A., Eu, P., Cowell, S., Deb, P., Review on production of ⁸⁹Zr in a medical cyclotron for PET radiopharmaceuticals, *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 2013, 41(1):35-41.
4. Vugts, D.J., Visser, G.W., van Dongen, G.A., ⁸⁹Zr-PET radiochemistry in the development and application of therapeutic monoclonal antibodies and other biologicals, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13(4), 446-57.
5. Bhatt, N.B., Pandya, D.N., Wadas, T.J., Recent Advances in Zirconium-89 Chelator Development, *Molecules*, 2018, 23(3), 638.
6. Severin, G.W., Engle, J.W., Barnhart, T.E., Nickles, R.J., ⁸⁹Zr radiochemistry for positron emission tomography, *Medical Chemistry*, 2011, 7(5), 389-94.
7. Vermeulen, K., Vandamme, M., Bormans, G., Cleeren, F., Design and Challenges of Radiopharmaceuticals, *Seminars in Nuclear Medicine*, 2019, 49(5), 339-356.
8. Van Dongen, G.A., Huisman, M.C., ve ark., ⁸⁹Zr-immuno-PET for imaging of long circulating drugs and disease targets: why, how and when to be applied?, *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014, 59(1), 18-38.
9. Zhang, Y., Hong, H., Cai, W., PET tracers based on Zirconium-89, *Current Radiopharmaceuticals*, 2011, 4(2), 131-9.
10. Yoon, J.K., Park, B.N., Ryu, E.K., An, Y.S., Lee, S.J., Current Perspectives on ⁸⁹Zr-PET Imaging, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(12), 4309.
11. Heskamp, S., Raavé, R., Boerman, O., Rijpkema, M., Goncalves, V., Denat, F., ⁸⁹Zr-Immuno-Positron Emission Tomography in Oncology: State-of-the-Art ⁸⁹Zr Radiochemistry, *Bioconjugate Chemistry*, 2017, 28(9), 2211-2223.
12. La, M.T., Tran, V.H., Kim, H.K., Progress of Coordination and Utilization of Zirconium-89 for Positron Emission Tomography (PET) Studies, *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019, 53(2), 115-124.
13. Deri, M.A., Zeglis, B.M., Francesconi, L.C., Lewis, J.S., PET imaging with ⁸⁹Zr: from radiochemistry to the clinic, *Nuclear Medicine and Biology*, 2013, 40(1), 3-14.

14. Şahmaran, T, Bayburt, M, Pozitron Emisyon Tomografi – Bilgisayar Tomografi (Pet-Bt) Uygulamalarında Hastanın Aldığı Radyasyon Dozunun Belirlenmesi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020, 13(1), 58-63.
15. Wadsak, W, Mitterhauser, M, Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/BT, *European Journal of Radiology*, 2010, 73(3), 461-9.
16. Aluicio-Sarduy, E, Ellison, P.A, Barnhart, T.E, Cai, W, Nickles, R.J, Engle, J.W, PET radiometals for antibody labeling, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 2018, 61(9), 636-651.
17. Jauw, Y.W, Zijlstra, J.M, ve ark., Performance of ⁸⁹Zr-Labeled-Rituximab-PET as an Imaging Biomarker to Assess CD20 Targeting: A Pilot Study in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma, *PLoS One*, 2017, 12(1), e0169828.
18. Diebold, P, Mpoy, C, Scott, J, et al, Preclinical Evaluation of an Engineered scFv-Fc Targeting Human CD44, *Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 120.249557.
19. Menke-van der Houven van Oordt, C.W, Gomez-Roca, C, ve ark., First-in-human phase I clinical trial of RG7356, an anti-CD44 humanized antibody, in patients with advanced, CD44-expressing solid tumors, *Oncotarget*, 2016, 7(48), 80046-80058.
20. Pool, M, Kol, A, Lub-de Hooge, M.N, Gerdes, C.A, de Jong, S, de Vries, E.G, Terwisscha van Scheltinga, A.G, Extracellular domain shedding influences specific tumor uptake and organ distribution of the EGFR PET tracer ⁸⁹Zr-imagatuzumab, *Oncotarget*, 2016, 7(42):68111-68121.
21. Chekol, R, Solomon, V.R, ve ark., ⁸⁹Zr-nimotuzumab for Immuno-PET imaging of epidermal growth factor receptor I, *Oncotarget*, 2018, 9(24):17117-17132.
22. Tang, Y, Hu, Y, ve ark., A radiopharmaceutical ⁸⁹Zr-DFO-nimotuzumab for immunoPET with epidermal growth factor receptor expression in vivo, *Nuclear Medicine and Biology*, 2019, 70, 23-31.
23. Benedetto, R, Massicano, AVF, ve ark., ⁸⁹Zr-DFO-Cetuximab as a Molecular Imaging Agent to Identify Cetuximab Resistance in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2019, 34(5), 288-296.
24. Chia, P.L, Parakh, S, ve ark., Targeting and Efficacy of Novel mAb806-Antibody-Drug Conjugates in Malignant Mesothelioma, *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(10), 289.
25. Menke-van der Houven van Oordt, C.W, Gootjes, E.C, ve ark., ⁸⁹Zr-cetuximab PET imaging in patients with advanced colorectal cancer, *Oncotarget*, 2015, 6(30), 30384-93.
26. Even, A.J, Hamming-Vrieze, O, ve ark., Quantitative assessment of Zirconium-89 labeled cetuximab using PET/BT imaging in patients with advanced head and neck cancer: a theraagnostic approach, *Oncotarget*, 2017, 8(3), 3870-3880.
27. Lindenberg, L, Adler, S, ve ark., Dosimetry and first human experience with ⁸⁹Zr-panitumumab, *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017, 7(4), 195-203.
28. Al-Saden, N, Lam, K, Chan, C, Reilly, RM, Positron-Emission Tomography of HER2-Positive Breast Cancer Xenografts in Mice with ⁸⁹Zr-Labeled Trastuzumab-DM1: A Comparison with ⁸⁹Zr-Labeled Trastuzumab, *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(8), 3383-3393.
29. Massicano, A.V.F, Lee, S, ve ark., Imaging of HER2 with [⁸⁹Zr] pertuzumab in Response to T-DM1 Therapy, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2019, 34(4), 209-217.
30. Wei, W, Jiang, D, Rosenkrans, Z.T, ve ark., HER2-targeted multimodal imaging of anaplastic thyroid cancer, *American Journal of Cancer Research*, 2019, 9(11), 2413-2427.
31. Mandler, C.T, Gehring, T, Wester, H.J, Schwaiger, M, Skerra, A, ⁸⁹Zr-Labeled Versus ¹²⁴I-Labeled αHER2 Fab with Optimized Plasma Half-Life for High-Contrast Tumor Imaging In Vivo, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2015, 56(7), 1112-8.
32. Cho, H, Al-Saden, N, Lam, H, Möbus, J, Reilly, R.M, Winnik, M.A, A comparison of DFO and DFO* conjugated to trastuzumab-DM1 for complexing ⁸⁹Zr- In vitro stability and in vivo microPET/BT imaging studies in NOD/SCID mice with HER2-positive SK-OV-3 human ovarian cancer xenografts, *Nuclear Medicine and Biology*, 2020, 84-85, 11-19.
33. Raavé, R, Sandker, G, ve ark., Direct comparison of the in vitro and in vivo stability of DFO, DFO* and DFOcyclo* for ⁸⁹Zr-immunoPET, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019, 46(9), 1966-1977.
34. Al-Saden, N, Cai, Z, Reilly, R.M, Tumor uptake and tumor/blood ratios for ⁸⁹Zr-DFO-trastuzumab-DM1 on microPET/BT images in NOD/SCID mice with human breast cancer xenografts are directly correlated with HER2 expression and response to trastuzumab-DM1, *Nuclear Medicine and Biology*, 2018, 67, 43-51.
35. Ahn, S.H, Thach, D, ve ark., Linear Desferrichrome-Linked Silicon-Rhodamine Antibody Conjugate Enables Targeted Multimodal Imaging of HER2 in Vitro and in Vivo, *Molecular Pharmaceutics*, 2019, 16(3), 1412-1420.
36. Kristensen, L.K, Christensen, C, ve ark., Site-specifically labeled ⁸⁹Zr-DFO-trastuzumab improves immuno-reactivity and tumor uptake for immuno-PET in a subcutaneous HER2-positive xenograft mouse model, *Theranostics*, 2019, 9(15), 4409-4420.
37. Jang, J.H, Han, S.J, Kim, J.Y, Kim, K.I, Lee, K.C, Kang, C.S, Synthesis and Feasibility Evaluation of a new Trastuzumab Conjugate Integrated with Paclitaxel and ⁸⁹Zr for Theranostic Application Against HER2-Expressing Breast Cancers, *ChemistryOpen*, 2019, 8(4), 451-456.
38. Dehdashti, F, Wu, N, ve ark., Evaluation of ⁸⁹Zr-trastuzumab-PET/BT in differentiating HER2-positive from HER2-negative breast cancer, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2018, 169(3), 523-530.
39. Ulaner, G.A, Hyman, D.M, ve ark., Detection of HER2-Positive Metastases in Patients with HER2-Negative Primary Breast Cancer Using ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET/BT, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2016, 57(10), 1523-1528.
40. O'Donoghue, J.A, Lewis, J.S, ve ark., Pharmacokinetics, Biodistribution, and Radiation Dosimetry for ⁸⁹Zr-Trastuzumab in Patients with Esophagogastric Cancer, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(1), 161-166.
41. Bensch, F, Brouwers, A.H, ve ark., ⁸⁹Zr-trastuzumab PET supports clinical decision making in breast cancer patients when HER2 status cannot be determined by a standard workup, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 45(13), 2300-2306.
42. Ulaner, G.A, Lyashchenko, S.K, ve ark., First-in-Human Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Targeted Imaging Using ⁸⁹Zr-Pertuzumab PET/BT: Dosimetry and Clinical Application in Patients with Breast Cancer, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(6), 900-906.
43. Richter, A, Knorr, K, ve ark., First In-Human Medical Imaging with a PASylated ⁸⁹Zr-Labeled Anti-HER2 Fab-Fragment in a Patient with Metastatic Breast Cancer, *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2020, 54(2), 114-119.
44. Vural, P, Fizyolojik ve Patolojik Anjiogenezde Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün Rolü, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2018, 16(1), 53-62.
45. Li, M, Jiang, D, ve ark., Immuno-PET imaging of VEGFR-2 expression in prostate cancer with ⁸⁹Zr-labeled ramucirumab, *American Journal of Cancer Research*, 2019, 9(9), 2037-2046.
46. Jansen, M.H, Veldhuijzen van Zanten, S.E.M, ve ark., Molecular Drug Imaging: ⁸⁹Zr-Bevacizumab PET in Children with Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(5), 711-716.
47. Oosting, S.F, Brouwers, A.H, ve ark., ⁸⁹Zr-bevacizumab PET visualizes heterogeneous tracer accumulation in tumor lesions of renal cell carcinoma patients and differential effects of antiangiogenic treatment, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2015, 56(1), 63-9.
48. Yuan, Q, Furukawa, T, ve ark., Immuno-PET Imaging of HER3 in a Model in which HER3 Signaling Plays a Critical Role, *PLoS One*, 2015, 10(11), e0143076.
49. Pool, M, Kol, A, de Jong, S, de Vries, E.G.E, Lub-de Hooge, M.N, Terwisscha van Scheltinga, A.G.T, ⁸⁹Zr-mAb3481 PET for HER3 tumor status assessment during lapatinib treatment, *MAbs*, 2017, 9(8), 1370-1378.
50. Alsaid, H, Skedzielewski, T, ve ark., Non-invasive imaging assessment of the biodistribution of GSK2849330, an ADCC and CDC optimized anti HER3 mAb, and its role in tumor macrophage recruitment in human tumor-bearing mice, *PLoS One*, 2017, 12(4), e0176075.
51. Matsuda, M, Ishikawa, E, ve ark., Potential use of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for detecting the tumor neovasculature of brain tumors by PET imaging with ⁸⁹Zr-Df-IAB2M anti-PSMA mini body, *Journal of Neuro-Oncology*, 2018, 138(3), 581-589.

52. Joraku, A, Hatano, K, ve ark., Phase I/IIa PET imaging study with ⁸⁹Zr labeled anti-PSMA mini body for urological malignancies, *Annals of Nuclear Medicine*, 2019, 33(2), 119-127.
53. Pandit-Taskar, N, O'Donoghue, J.A, ve ark., First-in-Human Imaging with ⁸⁹Zr-Df-IAB2M Anti-PSMA Mini body in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Pharmacokinetics, Biodistribution, Dosimetry, and Lesion Uptake, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2016, 57(12), 1858-1864.
54. Pool, M, Terwisscha van Scheltinga, A.G.T, Kol, A, Giesen, D, de Vries, E.G.E, Lub-de Hooge, M.N, ⁸⁹Zr-Onartuzumab PET imaging of c-MET receptor Dynamics, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017, 44(8), 1328-1336.
55. Cavaliere, A, Sun, S, ve ark., Development of ⁸⁹Zr-DFO-amivantamab bispecific to EGFR and c-MET for PET imaging of triple-negative breast cancer, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04978-6>.
56. Price, E.W, Carnazza, K.E, ve ark., ⁸⁹Zr-DFO-AMG102 Immuno-PET to Determine Local Hepatocyte Growth Factor Protein Levels in Tumors for Enhanced Patient Selection, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(9), 1386-1394.
57. Klingler, S, Fay, R, Holland, J.P, Light-Induced Radiosynthesis of ⁸⁹Zr-DFO-Azepin-Onartuzumab for Imaging the Hepatocyte Growth Factor Receptor, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 61(7), 1072-1078.
58. England, C.G, Ehlerding, E.B, ve ark., Preclinical Pharmacokinetics and Biodistribution Studies of ⁸⁹Zr-Labeled Pembrolizumab, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(1), 162-168.
59. Li, D, Cheng, S, ve ark., Immuno-PET Imaging of ⁸⁹Zr Labeled Anti-PD-L1 Domain Antibody, *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(4), 1674-1681.
60. Cole, E.L, Kim, J, ve ark., Radiosynthesis and pre-clinical PET evaluation of ⁸⁹Zr-nivolumab (BMS-936558) in healthy non-human primates, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, 25(20), 5407-5414.
61. England, C.G, Jiang, D, ve ark., ⁸⁹Zr-labeled nivolumab for imaging of T-cell infiltration in a humanized murine model of lung cancer, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 45(1), 110-120.
62. Van der Veen, E.L, Giesen, D, Pot-de Jong, L, Jorritsma-Smit, A, De Vries, E.G.E, Lub-de Hooge, M.N, ⁸⁹Zr-pembrolizumab biodistribution is influenced by PD-1-mediated uptake in lymphoid organs, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2020, 8(2), e000938.
63. Vento, J, Mulgaonkar, A, ve ark., PD-L1 detection using ⁸⁹Zr-atezolizumab immuno-PET in renal cell carcinoma tumorgrafts from a patient with favorable nivolumab response, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2019, 7(1), 144.
64. Li, M, Ehlerding, E.B, ve ark., In vivo characterization of PD-L1 expression in breast cancer by immuno-PET with ⁸⁹Zr-labeled avelumab, *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(5), 1862-1872.
65. Karakaş, N, Öztürk, İ, Tosyalı, S, Bay, S, Nanobodies: Diagnostic and Therapeutic Antibody Fragments, *Acta Oncologica Turcica*, 2018, 51(2), 240-250.
66. Lee, J.Y, Vyas, C.K, ve ark., Red Blood Cell Membrane Bioengineered Zr-89 Labelled Hollow Mesoporous Silica Nanosphere for Overcoming Phagocytosis, *Scientific Reports*, 2019, 9(1), 7419.
67. Cheng, L, Shen, S, ve ark., Chelator-Free Labeling of Metal Oxide Nanostructures with Zirconium-89 for Positron Emission Tomography Imaging, *ACS Nano*, 2017, 11(12), 12193-12201.
68. Chen, D, Yang, D, ve ark., In Vivo Targeting and Positron Emission Tomography Imaging of Tumor with Intrinsically Radioactive Metal-Organic Frameworks Nanomaterials, *ACS Nano*, 2017, 11(4), 4315-4327.
69. Chen, F, Goel, S, ve ark., In Vivo Integrity and Biological Fate of Chelator-Free Zirconium-89-Labeled Mesoporous Silica Nanoparticles, *ACS Nano*, 2015, 9(8), 7950-9.
70. Cheng L, Kamkaew A, Shen S, ve ark., Facile Preparation of Multifunctional WS₂ /WO_x Nanodots for Chelator-Free ⁸⁹Zr-Labeling and In Vivo PET Imaging, *Small*, 2016, 12(41), 5750-5758.
71. Zhan, Y, Ehlerding, E.B, et al., Intrinsically Zirconium-89-Labeled Manganese Oxide Nanoparticles for In Vivo Dual-Modality Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging, *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2018, 14(5), 900-909.
72. Chen, F, Ma, K, et al, Target-or-Clear Zirconium-89 Labeled Silica Nanoparticles for Enhanced Cancer-Directed Uptake in Melanoma: A Comparison of Radiolabeling Strategies, *Chemistry of Materials*, 2017, 29(19), 8269-8281.
73. Hajdu, I, Makhlof, A, et al, A ⁸⁹Zr-labeled lipoplex nanosystem for image-guided gene delivery: design, evaluation of stability and in vivo behavior, *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13, 7801-7818.
74. McDonagh, P.R, Sundaresan, G, Yang, L, Sun, M, Mikkelsen, R, Zweit, J, Biodistribution and PET imaging of ⁸⁹Zr-zirconium labeled cerium oxide nanoparticles synthesized with several surface coatings, *Nanomedicine*, 2018, 14(4), 1429-1440.
75. Chen, F, Ma, K, et al, Ultrasmall targeted nanoparticles with engineered antibody fragments for imaging detection of HER2-overexpressing breast cancer, *Nature Communications*, 2018, 9(1), 4141.
76. Tolmachev, V, Orlova, A, Affibody Molecules as Targeting Vectors for PET Imaging, *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3), 651.
77. Garousi, J, Andersson, K.G, et al, PET imaging of epidermal growth factor receptor expression in tumors using ⁸⁹Zr-labelled ZEGFR:2377 affibody molecules, *International Journal of Oncology*, 2016, 48(4), 1325-32.
78. Burley, T.A, Da Pieve, C, et al, Affibody-Based PET Imaging to Guide EGFR-Targeted Cancer Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer Models, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2019, 60(3), 353-361.
79. Martins, C.D, Da Pieve, C, et al, HER3-Mediated Resistance to Hsp90 Inhibition Detected in Breast Cancer Xenografts by Affibody-Based PET Imaging, *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(8), 1853-1865.
80. Xu, Y, Wang, L, et al, Synthesis of a novel ⁸⁹Zr-labeled HER2 affibody and its application study in tumor PET imaging, *EJNMMI Research*, 2020, 10(1), 58.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazının CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 543-552

Küresel Sağlık Sorunu ‘Obezite’: Güncel Bir Gözden Geçirme

Global Health Problem 'Obesity': A Current Review

Ziya Berberoğlu¹, Çiçek Hocaoğlu^{2*}

¹İz Beslenme & Psikoloji Danışmanlık Merkezi, Rize, Türkiye

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

e-mail: berberogluziya@gmail.com, cicekh@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1920-2396

ORCID: 0000-0001-6613-4317

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Çiçek Hocaoğlu

Gönderim Tarihi / Received: 25.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 22.06.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.886473

Öz

Obezite günümüzde tüm dünyada en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Görülme oranları her geçen gün artan obezite, fiziksel, psikolojik ve sosyal pek çok soruna yol açarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Dengesiz beslenme ve fiziksel egzersiz eksikliği sonucu diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle obezite ülkelerin sağlık sistemlerine getirdiği yük, sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmasının yanı sıra en önemli morbidite ve mortalite nedenlerin başında gelmektedir. Obezitenin gelişiminde genetik yatkınlıklar, çevresel ve psikolojik faktörler arasında karmaşık bir etkileşim söz konusudur. Obezite ile mücadelede yaşamı daha sağlıklı ve kaliteli hale getirmek için yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıklarının kazanılması ile fiziksel egzersizin artırılması gerekmektedir. Obezitenin tedavisinde kişiye özgü tedavi uygulamalarının yanı sıra psikolojik değişkenlerin etkisi dikkate alınmalıdır. Obezitenin tedavisinde kullanılan cerrahi ve cerrahi dışı geleneksel yöntemlerin başarısızlıkları da göz önüne alındığında, psikolojik değişkenlerin anlaşılması ve multidisipliner bir tedavi gerekliliği çok açıktır. Bu derlemede obezitenin etiyojisi, tanı ve tedavisi güncel literatür bulguları eşliğinde ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Obezite, Etiyoloji, Tanı, Tedavi

Abstract

Obesity is considered one of the most important public health problems all over the world today. Obesity, the incidence of which is increasing day by day, causes many physical, psychological and social problems and negatively affects the quality of life. Unbalanced diet and lack of physical exercise can cause diabetes, hypertension and cardiovascular diseases. For this reason, obesity is one of the most important causes of morbidity and mortality, as well as the burden that countries bring to health systems and an important place in health expenditures. There is a complex interaction between genetic predispositions, environmental and psychological factors in the development of obesity. In the fight against obesity, it is necessary to gain adequate and balanced nutrition habits and increase physical exercise in order to make life healthier and better quality. In the treatment of obesity, the effect of psychological variables should be taken into account, as well as individual treatment practices. Considering the failures of traditional surgical and non-surgical methods used in the treatment of obesity, it is clear that the psychological variables should be understood and a multidisciplinary treatment is required. In this review, the etiology, diagnosis and treatment of obesity are discussed in the light of current literature findings.

Keywords: Obesity, Etiology, Diagnosis, Treatment

1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre obezite, vücutta sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Obezite, günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde en önemli sağlık sorunu olarak görülmekte olup, ICD-10'da hastalık olarak tanımlanmıştır. Obezite tanısında yaygın olarak Beden Kitle İndeksi (BKİ) kullanılmaktadır. BKİ, kilogram olarak vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır (kg/m²). BKİ 18.5'in altındaysa zayıf, 18.5-24.9 arasında ise normal kilolu, 25-29.9 arasında fazla kilolu, 30'un üzerinde ise obezite olarak sınıflandırılmaktadır [1]. Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini, kadınlarda ise %25-30'unu yağ dokusu oluşturur. Erkeklerde bu oranın % 25, kadınlarda ise %30'un üzerine çıkması durumu obezite olarak tanımlanır. Diğer bir tanımlama ile vücuda alınan enerjinin, harcanan enerji miktarından fazla olması nedeniyle vücutta aşırı miktarda yağ depolanması ile obezite oluşmaktadır [2].

2. Obezitenin Tarihi

Tarihte obezitenin tartışılmaya ve ilk görülmeye başlaması 16. yüzyılın sonlarındadır. Diyet kısıtlaması ve egzersiz artışı Hipokrat'tan itibaren ifade edilmiştir. Ayrıca, Roma Dönemi'nden taş oymalarda masif obez kalıntılara rastlanmıştır. Tarihte şişmanlık ile ilgili pek çok tanım yapılmıştır. Tarihsel süreç içerisinde aşırı kilolu olma ve obezite hemen hemen tüm toplumlarda sağlık ve zenginlik belirtisi olarak algılanmış olup, bazen de doğurganlık ile ilişkilendirilmiştir. İnsanoğlunun tarih boyunca açlık, kıtlık ve yokluklarla mücadele ettiği düşünülürse böyle bir algının olması doğal görülmektedir. Ayrıca şişmanlık, güç, kudret, heybetli gibi terimleri çağrıştırmaktadır. İlk çağ tanrılarında şişmanlık / şişman kadın / ana tanrıça gücü ve hayatı ifade ederken, Orta Çağ ve Rönesans dönemlerinde ise zenginlik simgesi olarak görülmektedir. Günümüzde bile bu görüşün bazı bölgelerde devam ettiği görülmektedir. Afrika'da beslenmenin problem olduğu bölgelerde obezite zenginlik göstergesi olarak değerlendirilmektedir [3].

3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite oranları, önceki yıllarda daha çok gelişmiş, ekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde görülürken günümüzde, her ekonomik düzeyden ülkede görülen yaygın bir halk sağlığı sorunudur [4]. Diğer bir deyişle obezite, tüm ülkelerde sağlık sorunlarının başında yer almaktadır. DSÖ'nün verilerine göre obezite tanısı alan bireylerin sayısı tüm dünyada 400 milyon civarındadır [2]. Son birkaç on yılda, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite yaygınlığı ciddi bir oranda artış göstermeye devam etmektedir [4].

Obezite oranlarındaki bu artış çoğunlukla Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de vurgulanmakta olup, günümüzde her 3 yetişkinden birinde obezite görülmektedir [5]. ABD'de 1991-1999 yılları arasında obezite yaygınlığı %50 ila %70 oranında artış göstermiştir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES III), ABD'de 20 yaşın

üzerindeki genel nüfusun %54,9'unun aşırı kilolu ve %22,5'inin obez olduğunu göstermiştir. Yeni yapılan tahminlere göre, 2030 yılında birçok eyalette obezite sıklığının %50'ye varacağı tahmin edilmektedir [6].

DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 farklı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA adlı çalışmada (Kardiyovasküler Hastalıkta Belirleyicilerin ve Eğilimlerin Çokuluslu İzlenmesi) obezite yaygınlığında son 10 yılda %10-30 arasında bir artış olduğu gösterilmiştir [7]. MONICA çalışmasının sonuçlarını destekler nitelikteki bir diğer veri ise OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development -Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü), ülkeleri tarafından 2013'de yayınlanan sağlık raporudur. Burada, son on yılda obezitenin büyük oranda arttığı ve OECD ülkelerinde nüfusun yarısından fazlasının (%52,6) aşırı kilolu ya da obez olduğu bildirilmiştir [8].

Gallus ve arkadaşları (2015) tarafından 16 farklı Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada obezite yaygınlığı kadınlarda % 11,5, erkeklerde ise % 14,0; BKİ 25'in üstünde olanların oranı kadınlarda % 40,8, erkeklerde ise % 54,5 olarak bulunmuştur. Bu oranlar 2010'da ABD verileriyle karşılaştırıldığında, obezite yaygınlığının Avrupa ülkelerinde yarıya yakın oranda daha az olduğu bildirilmiştir [9].

Türkiye'de obezite yaygınlığına baktığımızda ise batılı ülkelere göre çok farklı olmadığı görülmektedir [10]. Erişkin toplumda obezite yaygınlığı özellikle kadınlarda %30 gibi yüksek oranlara ulaşmış durumdadır. Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi tarafından 2010 tarihinde yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'na göre Türkiye'de obezite sıklığı; kadınlarda %41,0, erkeklerde %20,5 olarak, toplamda ise %30,3 olarak bulunmuştur [11].

Türkiye'de 1997-1998 yıllarında toplam 540 merkezde, 20 yaş ve üzeri 24.788 kişinin incelendiği TURDEP-I (Türkiye Diyabet Prevalans) çalışmasında obezite yaygınlığı kadınlarda %30, erkeklerde %13 ve genel toplumda %22,3 olduğu bildirilmiştir [12]. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30'lu yaşlarda artış gösterdiği, 45-65 yaşları arasında en üst seviyeye geldiği görülmüştür. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışması yine aynı merkezlerde toplam 26.500 erişkinin katılımı ile yürütülmüştür. Bu çalışmada kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 olarak bildirilmiştir [13]. Bu iki çalışmanın sonuçları ele alındığında; Türkiye'de erişkin toplumunda standardize obezite prevalansının 1998'de %22,3'ten, %40 artarak 2010'da %31,2'ye ulaştığı saptanmıştır. On iki yılda kadınlarda obezite %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır.

4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite, karmaşık ve çok faktörlü bir hastalık olup, etiolojisinde rol oynayan pek çok etken vardır. Obezite, fiziksel aktivitenin yanında vücudun harcayabileceğinden daha fazla kalori alınmasıyla ortaya çıkan enerji dengesizliğinden kaynaklanmaktadır. Obezitenin ortaya çıkmasına

katkıda bulunan değişkenler; beslenme alışkanlıkları, genetik faktörler, yetersiz fiziksel aktivite, uykusuzluk, bazı ilaçların indüklediği kilo artışı, sigara, endokrin bozukluklar, etnisite ve yaş dağılımındaki değişkenler, gebelik yaşının artması, intrauterin etkiler, yüksek BKİ'li bireylerin genetik olarak eşleşmesi, çeşitli enfeksiyonlar ve çevresel nedenler ile psikososyal etmenler şeklinde sıralanabilir [14]. Obezitenin nedenleri sıralanırken bunlarla ilgili patogeneze de tam olarak bilinmemektedir. Obezitenin nedenleriyle ilgili güncel yaklaşım, bu sıralanan nedenlerin birbiriyle ilişkisi içinde olduğu ve obezitenin multifaktöriyel bir hastalık olduğu şeklindedir [15]. Bireylerin obez olma nedenleri tam olarak açıklanamamış olup, genetik ve çevresel faktörlerin obezitenin oluşumunda katkılarının olduğunu, bunların yanında beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, psikolojik etmenler ve düşük sosyoekonomik seviye gibi faktörlerin de obeziteye neden olduğu bildirilmiştir [16].

Son zamanlarda yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin etiyojisinin genetik faktörlerle olan ilişkisini göstermiştir. İkiz çalışmalarının sonuçlarına göre, obezitenin genetik yüklülüğü %30-85 arasında olduğu bildirilmektedir [17]. Bu konudaki bir başka çalışmada obezitenin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin %25-40 oranında etkili olduğu belirtilmiştir [18]. 2010 yılında yayınlanana bir meta-analiz çalışmasında, mevcut ikiz çalışmalarını incelenerek, BKİ değişiklikleri üzerinde genetik faktörlerin güçlü, çevresel faktörlerin ise daha zayıf etkileri olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada evlat edinme çalışmalarının çocukluk çağı obezitesindeki önemi vurgulanmıştır. Çünkü evlat edinilen ve evlat edinen arasında benzerlikler bulunduğu ancak, genetik faktörlerin etkisini destekleyecek şekilde, ebeveyn ve biyolojik çocuğu arasındaki benzerliğin daha etkili olduğu belirtilmiştir [19].

Obezitenin etiyojisinde rol oynayan bir diğer faktör ise beslenme şekli, fiziksel aktivite ve çevresel etkilerdir. Günümüzde obezitenin en sık nedeni enerjisi fazla olan gıdalara kolay ulaşılması ve durağan yaşam tarzıdır. Devoci'ye göre (2013) obeziteye yatkın olma durumu belirli bir noktaya kadar genetik faktörlere bağlı olmakla birlikte, obezitenin ortaya çıkması için obezojenik (obeziteye neden olan, şişmanlatan) bir çevreye de ihtiyaç vardır [20]. Bireyin bebeklikten itibaren öğrendiği beslenme şekli yaşamının ilerleyen dönemlerinde kilo alma şeklinde ortaya çıkmakta ve beslenme alışkanlıklarındaki yanlışlar obezite riskini arttırmaktadır. Obezitenin etiyojisindeki çeşitli açıklamalar arasında en çok fikir birliği bulunan faktör, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizliktir. Günde üç ana öğün, üç ara öğün tüketen kişiler ve günde bir veya iki ana öğün tüketen kişiler karşılaştırıldığında ilk grupta daha az sıklıkla obezite görüldüğünü saptanmıştır. Ayrıca, gelir düzeyi ve şehirleşmenin artması; yağ, doymuş yağ, şeker ve kompleks karbonhidrattan zengin diyet örüntüsünün oluşmasına neden olmaktadır [21].

Sedanter yaşam tarzı hem sağlık sorunlarına yol açmakta hem de obezitenin oluşmasına neden olmaktadır. Konuyla alakalı çalışmalar, yetersiz düzeyde fiziksel aktivitenin obezite de dahil pek çok sağlık sorununa yol açtığını göstermektedir [14,16]. Fiziksel aktivite azlığı, obezitenin ortaya çıkmasında en önemli nedendir. Modern toplumlarda daha az enerji harcayarak işlerin yürütülme imkanı, vücudun kullanmadığı enerjii yağ olarak biriktirmeye zemin hazırlamaktadır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocukları aşırı beslenme nedeniyle şişmanlarken, sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin çocukları ise dengesiz beslenmeye bağlı olarak şişmanlamaktadırlar. Diğer yandan sosyoekonomik seviyenin düşük olması sağlıklı yiyeceklere ulaşmayı güçleştirdiğinden olayı obeziteyle ilişkili olduğu da bildirilmiştir [8,13]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kırsal kesimlerde yaşayan düşük sosyoekonomik seviyede olan bireylerin daha sık obeziteye yakalandığı belirtilmiştir [22]. Beyaz ve Koç (2011) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise düşük eğitim düzeyine sahip yetişkin bireylerin BKİ değerinin yüksek eğitim düzeyine sahip bireylerin BKİ değerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [23].

5. Obezitenin Gelişiminde Psikolojik Etmenler

Obezite toplumda herkesi ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunu olmasının yanında; psikolojik kökenli, somatik görünümlü kronik bir hastalık olarak tanımlanabilir. Son dönemde obezitede psikolojik etmenlere olan ilgi artmıştır. Faith ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir gözden geçirme çalışmasında, %80 araştırmada obezitenin depresyona, %53 araştırmada ise depresyonun obeziteye neden olduğunu bildirilmiştir [24]. Psikolojik durumla yeme davranışı arasında bağlantı olduğunu gösteren bir diğer çalışmada, depresyon, sıkıntı ve yorgunluk sırasında yeme miktarında artış olduğu; korku, gerilim ve ağrı sırasında ise yeme miktarda azalma olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada öfke, depresyon, anksiyete ve yalnızlık gibi olumsuz duygularla emosyonel yeme davranışının ortaya çıktığı bildirilmiştir [25]. Emosyonel yeme dışında tıknırcasına yeme davranışı da obezitenin sürmesinde önemli bir kavram olarak ele alınmıştır. Tıknırcasına yeme dönemleri depresyon ve anksiyete gibi disforik mizaç nedeni ile tetiklenebilir. Buna rağmen bu durumun sıklığı, hangi duyguların tetikleyici olduğu ve emosyonel aşırı yemeye hangi etkenlerin eşlik ettiğine ait bilgilerimiz yine de azdır.

Obez bireylerde aşırı yeme üzerine açıklama getiren ilk kuramlar psikanalitik kurama dayanmakta olup, 1950'li yıllarda ortaya atılmıştır [3]. Obezite son yıllarda, sağlık, psikiyatri ve psikoloji alanlarının olmak üzere psikanalizin de odak noktası haline gelmiştir. Obez bireylerin çözümlenmemiş bağımlılık gereksinimlerine ve bu kişilerin psikoseksüel gelişimin oral dönemine fikse olduklarını vurgulamıştır. Oral döneme fiksasyon; aşırı bir iyimserlik veya karamsarlık, oburluk, hırs, bağımlılık ve sabırsızlık ile karakterize bir kişilik tipini oluşturmaktadır. Oral karakter yapısı etiyojik açıdan

önemlidir ve obezite ile güçlü bir ilişkisi vardır. Oral dönemde libido ağız, dudaklar ve dille daha çok yatırılır. Bu dönemde, ağız ve çevresi, doyum sağlayan, haz veren bölgedir. Emme, çiğneme ve yutma eylemlerinde belirginleşen içe alım, bu bölgenin ve oral dönem evresinin en temel işlevidir. Bu nedenle, obezite ve yeme davranışı arasında en çok ilişki kurulan dönem oral dönemdir. Oral dönemde anne ve bebek arasındaki alışverişte yaşanan dengesizlik de yeme davranışı üzerinde olumsuzluklara neden olmaktadır. Bu evrede bebeklerin davranışlarında öncelikli olarak içe alım ve doyum vardır. Burada annenin kişilik özellikleri oldukça önemli rol oynamaktadır. Gücsüz, kuşkulu, veremeyen ve kendi ihtiyaçlarıyla meşgul olan bir anne çocuğun sağlıklı bir şekilde almasını da engellemektedir. Düşgör'ün bildirdiğine göre; Bruch'un 1973 yılında yazdığı "*Psychiatric Aspects of Obesity*" makalesi psikanaliz bakış açısı ile obeziteyi anlamak için önemlidir. Bruch, obez bireyleri çoğunlukla olgunlaşmamış, bağımlı ve çaresiz olarak tanımlamaktadır. Bu özellikler oral bağımlılığın bir boyutudur. Diğer bir boyutta ise oral sadizm ambivalans, çiğneme ve ısırma ile ilişkilendirilmektedir. Bruch'a göre bebeğin her ağlamasına ve huzursuzlanmasına meme ya da biberonla cevap veren anne, böylelikle onun her durumda varlığını koruyan bir oral tatmin ve ruhsal açlığını yaşamının ileriki dönemlerinde de oral doyum arayışında sürdürecektir. Yine aynı çalışmada Anzieu'un (1987) obez bedenin anlamlı bir kapsayanının uzaydaki yeri olarak tanımlanabileceğini görüşüne de yer verilmiştir. Bu bedenin, ruhsal düzlemde, benliğin biçimsizleşmesini ve bozulmasını kışkırtarak boşluğa karşı ölçsüz bir şekilde şişen ve patlama riski taşıyan bir zarfın biçimsel anlamlandırıcısı olarak yorumlanabilir. Deri benlik kavramı üzerinden obeziteyi incelediğimizde, bireyin bedeninin etrafında sarılı olan bu doğal çeperi bir koruma kalkanı olarak kullandığı düşünülmektedir [26].

Obezitenin gelişimini açıklayan bir diğer kuram ise öğrenme kuramıdır. Bu kuram, erken çocuklukta deneyimler yaşam boyu yeme alışkanlıklarını etkilediğini söylemektedir. Bazı aileler şişman çocukların daha sağlıklı ve mutlu olduğunu düşünürler. Bazı çocuklar da ailesini memnun edebilmek için daha fazla yemek yemekte dirler. Ebeveynler çocuklarına fazla miktarda yiyecek tüketmeleri konusunda sözlü ya da sözsüz iletiler verir. Böylelikle, çocuklar fazla yemeyi öğrenecek ve böyle yaptıkça da ödüllendirilecektir. Aileler tarafından "*biraz daha ye*" sıklıkla söylenir ve çocuklar yedikleri zaman övgü alırlar. Ebeveynler çocuklarının kendi kendilerini ayarlama becerilerini görmezden gelip, yeme davranışları üzerinde bir baskı ve kontrol kurmaya çalışırsa, çocuk bu beceriyi kazanamaz. Çocukların yeme davranışı üzerinde içsel ve kişisel denetimleri gelişmez. Ailenin kontrolü ve denetimi ortadan kalktığında ise, bu çocukların kendilerini denetlemeleri yetersiz kalır ve iştah uyandırıcı yiyecekler karşısında

aşırı yeme önlenemez. Çünkü bu çocuklar, iç açlık uyarılarına değil, dış yiyecek uyarılarına yanıt vermeyi öğrenmiştir.

Obezitenin gelişimini açıklayan bir diğer model ise davranışçı kuramıdır. Obezite, kişiyi rahatsız eden olumsuz duyguları azaltmak amacıyla uygun olmayan yeme davranışlarının olumsuz pekiştirici olarak kullanılmasıyla ortaya çıkan öğrenilmiş bir durumdur. Davranışçı modeller obezitenin ilk olarak, pekiştirilen ve aşırı yemeye neden olan uygunsuz yeme alışkanlıklarından ve ikinci olarak ise, öğrenme teorisinin ilkelerine göre yine pekiştirici özelliği olan egzersiz yokluğundan kaynaklandığını savunmaktadır. Bilişsel-davranışçı modele göre; bilgiyi işleme sürecinde sistematik yanlışlar olduğu, hem dış çevreden gelen bilgiler hem de içten gelen bilgilerin çarpıtıldığı ve bunun sonucunda obez bireylerin bilişsel çarpıtmalar ve işlevsel olmayan tutumlara sahip oldukları ileri sürülmektedir. Bu model, obezite ve sosyal destekle ilgili bilgi işlem sürecine ve duygulara odaklanmaktadır [27].

6. Obezitenin Sonuçları

Obezite, yaygınlığı giderek artmakta olan ve beraberinde pek çok fiziksel, psikolojik, sosyal, ekonomik sorunlar getiren süregen ve çok faktörlü bir hastalıktır. Obezite, tedavi edilememesi ve tekrarlaması durumunda birey ve toplum sağlığı açısından ciddi yıkıcı sonuçlara neden olabilir. Obezite, insüline bağlı olmayan diyabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar, solunum güçlüğü, bazı kanser türleri, derin ven trombozu, gastrointestinal sistem hastalıkları, yağlı karaciğer ve siroz, dislipidemi, polikistik over sendromu, stres inkontinansı, lenfödem, obstrüktif uyku apnesi ve osteorrit gibi hastalıklara da neden olmaktadır [28]. Epidemiyolojik çalışmalarda obez bireylerde bazı hastalıkların daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Aşırı kilolu veya obez olan genç ve orta yaşlı erkekler ve kadınlar kalp hastalığı geliştirmeye daha zayıf olan akranlarına göre daha yatkındırlar. Obez insanların sadece koroner kalp hastalığı geliştirme riski fazla olmayıp, aynı zamanda bu nedenden dolayı mortalite oranları da yüksektir. Kilodaki her 5-8 kilogram artış koroner arter hastalığı ile miyokart infarktüsü ölüm riskini %25 arttırmaktadır [29]. Obezite aynı zamanda bireysel ve halk sağlığı üzerinde etkisi olan, ekonomik ve sosyal kalkınmayı etkileyen, sağlık-bakım arz ve talebini arttıran ciddi bir sağlık sorunudur. Obezitenin doğrudan maliyetinin ABD'de 70 milyar dolar civarında olduğu, bunun sağlık harcamalarının % 7'sini, Avrupa da ise % 6'sını kapsadığı düşünülmektedir. Bu duruma dolaylı maliyet eklendiğinde ise, yapılan harcamalar daha da yükselmektedir [4]. Obezite tıbbi maliyetlere ek olarak; işgücü piyasası üretkenlik maliyeti kaybı, obeziteye bağlı hastalıklar nedeniyle işine devam edemeyen çalışanların üretkenlik maliyeti, çalışanların işte üretkenliğinin azalması, erken ölümler, engellilik, ücret oranlarının artması ve sigorta kurumlarının zararı

gibi dolaylı olarak ekonomiyi etkileyen diğer maliyetlere de yol açmaktadır.

7. Obezitenin Psikolojik Sonuçları

Halk sağlığı açısından büyük bir problem olan obezite, bazı araştırmacılar tarafından psikosomatik bir hastalık olarak da görülmektedir [15,28]. Obezitenin psikolojik faktörler ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi birçok çalışmada bildirilmiş olup; bu çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişkilidir [24,25]. Erken araştırmalarda yöntemsel farklılıklar içeren çalışmaların karşılaştırılmasında obezite ve ruh sağlığı arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar elde edilmiştir [30].

Crisp ve Guinness tarafından 1976 yılında “*Jolly Fat*” (neşeli şişman) hipotezi ileri sürülmüştür. Bu hipotezde, orta yaş grubu obez kadınlarda anksiyetenin, erkeklerde hem anksiyetenin hem depresyonun düşük olduğunu bildirmişlerdir [31]. Obez bireylerde psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığını araştıran ilk çalışmalarda normal popülasyondan farklı bir psikopatolojinin saptanmadığı bildirilmiştir. Obezite ve psikopatoloji ilişkisinin geçmişten bugüne kadar tartışmalı bir konu olduğu literatür taramasında ilk göze çarpan bulgudur. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, obezite ve psikiyatrik bozukluklar arasında bir ilişkinin olduğunu bildirmiştir [24,25]. Toplum temelli olarak yapılan bir diğer çalışmada ise, obezite ve psikiyatrik bozukluklar arasında pozitif bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Bu bozukluklar en fazla duygudurum ve anksiyete bozukluklarıdır [32]. Diğer taraftan da, bunun tersini söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır [33].

Obezite ve depresyon ilişkisinin incelendiği, Kanada’da yapılan bir çalışmada; depresyon yaygınlığı hem kilolu hem de obez bireylerde normal kilolu kişiler ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Depresyon riskinin obez bireylerde %30, fazla kilolu bireylerde ise %40 oranda arttığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada obezite, genç kadınlar için depresyon riskini artırdığı da bildirilmiştir [34]. Türkiye’de yapılan benzer bir çalışmada, obez kadınlarda psikiyatrik bozukluk yaygınlığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Psikiyatrik bozukluk oranlarının obez kadınlarda %60, kontrol grubunda ise %9,1 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada depresif bozukluk dışında en çok tespit edilen tanı anksiyete bozukluklarıdır [35]. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada da, obez bireylerin %81,3’ünde majör depresif bozukluk, %22,6’sında sosyal fobi, %5,7 oranında ise yaygın anksiyete bozukluğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki bir diğer önemli bulgu ise, obez bireylerde anksiyete ve depresyon arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç, obezitenin şiddetinden çok varlığının ruhsal bozukluklarla ilişkili olduğunu desteklemektedir [36]. Obezite ve depresyon ilişkisinin incelendiği yakın tarihli bir çalışmanın bulgularına göre, obezitesi olan kadınlardaki depresyon riskinin 3.1 kat daha yüksek olduğu; genel katılımcılarda ise obezite riskinin 2.9 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda, obezitesi olan kadınların depresyon riskinin obezitesi

olmayan bireylere ve erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir [37]. Tayvan’da yapılan bir diğer çalışmada 841 obezite hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların %42’sinde en az bir psikiyatrik bozukluk saptanmıştır. Duygudurum bozuklukları (%27,1), anksiyete bozuklukları (%18,2) ve yeme bozuklukları (%8,6) en yaygın olarak tespit edilen psikiyatrik bozukluklardır. Duygudurum bozuklukları ve yeme bozuklukları kadınlarda daha fazla saptanmış olup, anksiyete bozukluklarında cinsiyet farkı bildirilmemiştir [38]. Türkiye’de 52 obez birey (46 kadın, 5 erkek) ve 43 normal kilolu birey (37 kadın, 6 erkek) ile yapılan bir diğer çalışmada da benzer bulgular bildirilmiştir. Obez bireyler kontrol grubuna göre anksiyete ve depresyon skorlarının yüksek olduğu bildirilmiş olup, bu psikolojik belirtilerin yaşam kalitesi, özgüven ve yeme tutumları üzerinde negatif etkisi olduğu bildirilmiştir [39]. Türkiye’de yapılmış bir diğer çalışmada, BKİ’nin depresyon ve aleksitimi ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, BKİ ile şimdiki depresyon arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuş olup, kadın cinsiyette daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada, yaşam boyu depresyon ile BKİ ilişkisi bulunmamıştır. Çalışmanın bir diğer değişkeni olan aleksitimi ile BKİ arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır [40]. Tüm bu çalışmalar gösteriyor ki; obezite, depresyon ve anksiyete bozuklukları arasında bir ilişki vardır. Bu nedenle, anksiyete ve depresyon belirtileri gösteren obez bireylerin takip edilmesi ortaya çıkabilecek psikiyatrik bozukluklar ve bunların olumsuz sonuçları açısından oldukça önemlidir. Ayrıca, obezitesi olan bireylerde psikiyatrik destek sağlanmasının yaşam kalitesi ve benlik saygısı üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Obezite ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkinin de bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Konu ile ilgili bir çalışmada diğer tüm değişkenlerin kontrol edilmesinden sonra, beden kitle indeksinin cinsel işlev bozukluklarıyla ilişkisinin olup/olmadığını kontrol etmek amaçlanmıştır. Araştırmanın sonucunda, her iki cinsiyette de diğer tüm değişkenler kontrol edildikten sonra BKİ’nin cinsel sorunlarla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, obezite ve cinsel işlev bozuklukları arasındaki ilişkinin diğer faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabileceğini bildirmektedirler [41]. Konuyla ilgili yapılan bir derleme çalışmasında da obezitenin cinsel işlev bozukluklarının gelişiminde bir faktör olup olmadığını belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bu derleme çalışmasında, kilo vermeye birlikte cinsel işlev bozukluklarında bir iyileşmenin olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu etkinin de muhtemel bir etki olduğu ve başka faktörlerinde bu iyileşme üzerinde etkisi olabileceği tartışılmıştır [42]. Konuyla ilgili bir diğer derleme çalışmasında, aşırı kilolu ya da obez olma, normal kilolu bireylere göre erektil disfonksiyon (ED) riskinin %30-90 oranında arttıracağını bildirmişlerdir. Öte yandan, ED’li kişiler, ED bulunmayan bireylerden daha ağırdır ve hipertansif ve

hiperkolesterolemik olma ihtimalleri daha yüksektir. ED'nin ortaya çıkması obeziteyle doğrudan bir ilişki göstermese de, obezitenin getirdiği sağlık sorunları nedeniyle ED'nin oluşmasının riskini arttırmaktadır [43].

8. Obezitenin Tedavisi

Obezitenin tedavisi Antik Yunan'da Hipokrat'a kadar uzanmaktadır. Obezitenin çaresi Hipokrat'a göre çok çalışmak, sert bir yatakta uyumak, günde bir kez yemek, yağlı yiyecekler tüketmek ve bir gün içinde olabildiğince uzun süre çıplak olarak çalışmaktır. Obezite, toplumun tüm kesimlerini ilgilendiren ve mortalite üzerine ciddi etkileri olan bir halk sağlığı sorunudur. Yaşam kalitesine etkileri ve ortaya çıkarttığı sorunlar nedeniyle tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalıktır. Obezite tedavisinde amaç, obeziteye ilişkin morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Obezite tedavisi, yaşam boyu sürecek yeterli ve dengeli beslenme, artmış fiziksel aktivite ve davranış tedavilerini içeren bir kombinasyon tedavisidir. Obezite tedavisinde amaç, ideal kiloya ulaşmaktan çok ilk önce obezitesi olan bireylere sağlıklı beslenme alışkanlığını kazandırmak, bireye özgü bir hedef belirleyerek bireyin ulaşabileceği bir kilo hedefi belirlemektir. Bütün bunların yanında en önemli amaç, verilen kilonun uzun dönemde de korunmasını sağlamaktır [44].

9. Geleneksel Yöntemler

a. Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi

Obezitesi olan ve fazla kilolu hastalar için düşük kalorili diyet uygulanır. Tıbbi beslenme tedavisi obezite tedavisinde anahtar rol oynamaktadır. Diyet tedavisinin amacı, vücuda alınan enerji miktarı ile harcanan enerji miktarı arasında bir açık oluşturarak yağ depolanmasını azaltmaktır. Kilo kaybının korunması için yeme alışkanlığındaki değişikliğin kalıcı olması gerekir. Yapılması planlanan değişikliklerin ilk basamağı, obezitesi olan bireyin mevcut durumunu anlamak ve ortak bir bilinç ortamı oluşturmaktır. Bu nedenle diyet tedavisi kişiye özgü olarak düzenlenmelidir. Uygulanan diyet tedavisi kişinin alışkanlıkları ve günlük kullanımına uygun olmalıdır. Diyet tedavisi, vücut için gerekli olan protein, vitamin, mineral, esansiyel yağ asitlerini yeterli miktarlarda içermelidir [44].

b. Egzersiz

Fiziksel etkinliğin artırılması hem obezite tedavisinde hem de verilen kilonun korunması açısından oldukça önemlidir. Obezitesi olan hastaların fiziksel aktivitelerini artırırken, yaşam tarzlarında değişiklik yapabilmek, sedanter yaşam alışkanlıklarını azaltabilmek ve daha aktif bir yaşam sürdürebilmelerini desteklenmeleri amaçlanmalıdır. Obezitesi olan bireylerde enerji harcaması artırılırken diğer yandan da yaralanma riskinin en düşük düzeyde tutulması çok önemlidir. Önerilen egzersiz programının bireye özgü ve uygulanabilir olması oldukça önemlidir. Ayrıca, bireyin günlük yaşam alışkanlıkları ile uyumlu ve

eğlenceli olması da sürdürülebilirlik açısından yararlı görülmektedir [44].

c. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi seçeneği, BKİ'si 27 ve üstü olup obezitenin yanında komorbid görülen hastalıkları olan, diyet ve fiziksel egzersiz gibi yöntemlerle kilo veremeyen bireyler için kullanılmaktadır. Obezite, metabolik kontrolü sağlamak için kronik ilaç tedavisinin tedavi modalitesi olarak kabul edilen ve tam bir iyileşmenin beklenmediği diyabetes mellitus ve hipertansiyona benzetilmektedir. Obezitede kullanılan farmakolojik tedavi birincil bir yöntem olmayıp, tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, hiçbir koşul altında tek başına bir tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir. Çünkü gücü ve etkinliği bakımından düşüktür. Obezite tedavisinde kullanılan semptomimetik ilaçlar ve yağ emilimini değiştiren ilaçlar FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Bupropiyon ve fluoksetin gibi antidepresan ilaçlar ve antidiyabetik ilaçlar obezite tedavisinde FDA onayı almamış olup, kilo vermede etkilidir [44].

d. Psikolojik Yaklaşımlar

Davranışçı Tedavi

Obezitenin davranışçı tedavisinde bireylerin günlük yaşam alışkanlıklarının ve davranışlarının değiştirilmesi hedeflenmektedir. Davranışçı tedavide, obezitesi olan bireylerin gıda alımlarını ve fiziksel aktivite düzeylerini takip etmeleri ve düzenlemeleri amaçlanmaktadır. Bu amacın yanı sıra, yemek yemeyi tetikleyen ipuçlarının fark edilmesini sağlayarak bunlar üzerinde kontrol ve organizasyonun sağlanması da istenmektedir. Davranışçı tedavinin farklı basamakları bulunmaktadır. Bunlar, kendini izleme, uyarıcı kontrolü, yeme davranışının kontrolü, beslenme eğitimi, fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik çalışmalar, davranış sözleşmesi ve kilo verme sonrası erişilen kiloyu sürdürmeye yöntemleri şeklinde sıralanmaktadır [44].

Bilişsel - Davranışçı Terapi

Bilişsel ve davranışçı terapi (BDT) etkinlik açısından üzerinde en çok çalışılmış terapilerdendir. Son dönemde, BDT yaklaşımları obezite tedavisinde önemli bir yer almaya başlamıştır. Obezite tedavisinde diyet ve egzersiz gibi geleneksel yöntemlerin bilişsel davranışçı müdahalelerle birleştirilmesi tedavinin etkinliğini arttırmakta ve kaybedilen kilonun kalıcılığını sağlamaktadır. BDT ile kişinin kilo vermesini engelleyen ve / veya kilo verdikten sonra kilonun korunmasına engel olan düşünce ve davranışlarını tespit edip, bunların daha işlevsel olanlarıyla değiştirilmelerini sağlamak amaçlanmaktadır [45].

Cooper ve arkadaşları, obezitenin tedavisinde BDT ile ilgili ortaya koyulan yeni modelde, hem davranış değişikliği hem de bilişsel değişikliklerin yapılması gerektiği de vurgulanmıştır. Cooper ve arkadaşları (2010), 3 yıllık izlem yaptıkları, 150 katılımcının olduğu çalışmada BDT, davranışçı tedavi ve rehberli kendi kendine yardım alan üç grup karşılaştırılmıştır. Katılımcıların sonuçları 3 yıl takip edilmiştir. Sonuçlarda ise, BDT uygulanan grupta %10 ve

davranışçı tedavi yapılan grupta %5 oranında verdikleri kiloları korudukları bildirilmiştir. Katılımcıların büyük çoğunluğu verdikleri kiloların neredeyse tamamını geri almıştır. Araştırmacılara göre bu bulgular, obezitenin psikolojik tedavi üzerinde dirençli olduğunun söylenebileceğini ileri sürmektedirler [46]. Benzer bulguların saptandığı bir diğer çalışmada ise; davranışsal zayıflama tedavisi ile BDT tedavisi alan iki grup karşılaştırıldığında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir [47]. Farklı sonuçların elde edildiği bir diğer çalışmada ise, tedavisine diyet ile birlikte BDT eklenen grup ile sadece egzersiz ve diyet tedavisi alan grup karşılaştırıldığında; BDT eklenen grubun verdikleri kiloyu korudukları, diğer grubun ise %25 oranında geri aldığı bildirilmiştir [48]. Bir diğer çalışmada ise, toplam 102 morbid obez hastaya uygulanan 10 haftalık BDT programının, bariatrik cerrahi adayı morbid obez bireylerin işlevsel olmayan yeme davranışı ve duyudurum belirtileri üzerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir [49]. Hiç tedavi almayan ya da sadece diyet ve egzersiz tedavisi alan grup ile BDT temelli tedavi alan grubun tedavi sonuçlarına bakıldığında BDT alan grubun kilo vermede daha başarılı olduğu bildirilmiştir [50]. Cooper ve Fairburn tarafından 2001 yılında kilo kaybı tedavisine özel olarak geliştirilen bir BDT modeli önerildi ve BDT ile davranışsal kilo kaybı tedavisinin etkinliğini karşılaştıran geniş çaplı bir araştırma gerçekleştirildi. Kilo kaybına özel olarak geliştirilen BDT'nin daha etkili olduğunu saptamışlardır [51]. Diğer yandan kilo kaybına özel olarak geliştirilen BDT ile standart BDT arasında herhangi bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır [52,53]. Bahsedilen araştırmalar göstermektedir ki, BDT'nin kilo verme ve yaşam kalitesini iyileştirme üzerinde önemli etkileri vardır. Ancak uzun dönem etkileri konusunda literatürde tutarsızlıklar olduğu görülmektedir. Obezite temelli yapılan BDT çalışmalarında ortaya çıkan tutarsızlıklar, hasta seçimine ve çalışmanın yöntemine bağlı olarak; kilo alımına neden olan faktörlerin karmaşık bir yapıda olduğunu söyleyebiliriz. Türkiye'de yapılmış bir tez çalışmasında, obezite tedavisinde bilişsel davranışçı grup psiko-eğitiminin etkinliği araştırılmıştır. Yimi dokuz kişiden oluşan örneklem iki gruba ayrılmış olup, kontrol grubuna sadece yeme planı verilmiştir. On dört katılımcıdan oluşan psikoeğitim grubu sekiz hafta boyunca iki saat süren psiko-eğitime katılmıştır ve diyetisyen tarafından yazılan yeme planını uygulamaları beklenmiştir. Çalışmanın sonucunda ise, psiko-eğitim grubunda BKİ ve genel psikopatoloji düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözlenirken, kontrol grubunda herhangi bir fark saptanmamıştır [54]. Davranışçı tedavi ve BDT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 24 obez hasta değerlendirilmiştir. Sadece davranışsal tedavi alanlar akut dönemde kilo kaybı yaşarken, 12 aylık izlemde BDT alan grupta daha fazla kilo kaybı olduğu bildirilmiştir [55]. Davranışsal kilo kaybı tedavileri, randomize kontrollü çalışmalarda tek başına diyet ve egzersiz tedavilerine oranla belirlenmiş

etkinliği olan ve en çok araştırılan tedavi yöntemidir. Davranışsal kilo kaybı tedavilerinin etkinliğinin bakıldığı çalışmalarda da benzer bir problem bulunmaktadır. Tedavi sonrası izlem sürelerinin kısıtlı olması davranışçı stratejilerin uzun dönem etkileri hakkında çıkarım yapmak için yetersiz kalmaktadır.

10. Bariatrik Cerrahi

“Bariatrik” Yunanca bir kelime olmakla beraber, “baros” kelimesi ağırlık, “iatrike” kelimesi ise tedavi anlamına gelmektedir. BKİ'nin 40 ve üzerinde olması morbid obezite olarak tanımlanmaktadır. Morbid obezitenin tedavisinde ilk olarak beslenme tedavisi, egzersiz, farmakoterapi, davranış terapisi gibi geleneksel yöntemler kullanılmakla birlikte, bu yöntemlerin uzun dönem etkisinin olmadığı bilinmektedir [56]. Obezite hastaları cerrahi olmayan geleneksel yöntemlerle kilo verme girişimleri sonucunda orta düzeyde bir kilo kaybı elde etmektedirler. Tedavi sonrasında verdikleri kiloları hızlıca geri almaktadırlar. Konu ile ilgili yapılan araştırmalara göre, geleneksel yöntemlerle kilo kaybı yaşayan obez bireylerin kilolarının sadece %10'unu kaybettiğini, 3 yıllık izlem sonuçlarına göre kaybedilen kiloların tekrar geri alındığını göstermiştir [56]. Obezitenin tedavisinde kullanılan geleneksel yöntemlerin yanında yeni yöntemlerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte hem dünyada hem de ülkemizde bariatrik cerrahi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tıbbi tedaviler tek başına obeziteyi önleyemediği ve tedavi edemediği için bariatrik cerrahinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu anlamda obezite cerrahisi güvenilir bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bariatrik cerrahinin tarihçesine baktığımızda, 50 yıldan uzun süredir kullanıldığı bilinmektedir. Kilo kaybının amaçlandığı ilk cerrahi girişim 1953 yılında Minnesota Üniversitesi'nde yapılmıştır [56]. Cerrahi uygulamaları 1990'lı yıllarda artış göstermeye başlamış olup, ABD'de 1998 yılında 12.775 operasyon, 2004 yılında ise 135.985 operasyon yapılmıştır. IFSO (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Diseases) raporlarına göre, 2013 yılında tüm dünyada 468.609 cerrahi uygulanmıştır [56].

Bariatrik Cerrahi Endikasyonları

BKİ'si 30 ve üzerinde olan obezite hastaların tedavisinde ilk olarak geleneksel yöntemler denenmelidir. Geleneksel yöntemlerin sonucunda başarı elde edilemediği durumlarda bariatrik cerrahi seçeneği gündeme gelmelidir. Bariatrik cerrahi, geleneksel yöntemlerden farklı olarak daha fazla risk taşımakta ve bireyin hayatına ciddi bir kısıtlamalar getirmektedir. Bu kısıtlamalarla birlikte, davranışsal değişimlerin gerçekleşmesi de oldukça önemlidir. Bütün bu sebeplerden dolayı cerrahi öncesi adayların endokrinoloji, kardiyo-öloji, göğüs hastalıkları, anesteziyoloji-reanimasyon, genel cerrahi, beslenme ve diyet, psikiyatri ve psikoloji bölümlerinin oluşturduğu multidisipliner bir ekip tarafından kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Böylelikle bireyin cerrahiye uygunluğu ve seçilecek yöntem saptanmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde NIH (National Institute of Health) tarafından bariatrik cerrahi ölçütler oluşturulmuştur [57]. Bu ölçütler şu şekilde sıralanmıştır:

1. BKİ'nin 40 ve üzerinde olması
2. BKİ'nin 35 ve üzerinde ise hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, hiperlipidemi, eklem hastalıkları, uyku apnesi ve koroner arter hastalığı gibi komorbid hastalıkların olması
3. Geleneksel tedavi yöntemlerinin denenmiş ve başarısız sonuç alınmış olması
4. Bireyin psikiyatrik kontredikasyonun bulunmaması, psikiyatrik / psikolojik açıdan stabil olması
5. Bireyin genel anestezi için kontrendike durumunun bulunmaması
6. Cerrahiye etkileyebilecek medikal probleminin bulunmaması
7. Bireyin cerrahiye istekli olması ve hem pre-op hem post-op süreçlerdeki olası riskleri kabul ediyor olması

Bariatrik Cerrahi Kontrendikasyonları

Bariatrik cerrahide psikopatolojik kontrendikasyonlar günümüzde tartışmalı bir konudur. Psikopatolojik durumların ve psikososyal problemlerin sıklığına rağmen, bu durumların bariatrik cerrahi sonuçları üzerinde oluşturacağı etkiler bu alandaki bilimsel çalışmaların kısıtlılığı nedeniyle tartışılmaktadır. Bu konuda net bir görüş olmamasına rağmen Türkiye dışında yapılan çalışmalarda % 51,5 uzman operasyon için engel olabilecek net bir psikiyatrik tanı bildirmezken, % 44,3'ü madde kullanım bozukluğu, %

41,8 yeme bozukluğu, % 30,9 psikotik bozukluk, % 25,8 majör depresif bozukluk ve % 25,8'i intihar eğilimi gibi durumları kontraendikasyon olarak bildirmişlerdir [58]. Yüz seksensekiz bariatrik cerrahi programının incelendiği bir çalışmaya göre, yasa dışı (reçetesiz) ilaç kullanımı, aktif psikotik belirtiler, ağır mental retardasyon, şimdiki içicilik (current heavy drinking), intihar girişimi, aktif duygudurum bozukluğu belirtileri kontrendikasyon olarak alınmaktadır [59]. Konu ile ilgili yapılan bir derleme çalışmasında, demans, ağır mental retardasyon, psikotik bozukluklar ve psikoaktif madde kötüye kullanımı bariatrik cerrahide kontrendike durumlar olarak bildirilmiştir [60]. Ayrıca, tedaviye dirençli obsesif kompulsif bozukluk, ciddi düzeyde somatoform bozukluk, borderline kişilik bozukluğu gibi durumlar cerrahi sonrası uyumu bozacağından dolayı kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir. Ameliyat sonrası bakım için gerekenleri yapamayacak, sosyal desteği olmayan ve verilen bilgileri anlamakta güçlük çeken bireyler için de bariatrik cerrahi uygun bir yöntem değildir.

Bariatrik Cerrahi Uygulamaları

Obezitenin cerrahi tedavisinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu cerrahi işlemler, gıda alımını kısıtlayan, emilimi azaltan ya da her ikisinin birlikte kullanıldığı yöntemler şeklinde gruplanmaktadır. Bariatrik cerrahinin amacı, malabsorpsiyona yol açarak veya besin alımını kısıtlama yoluna gidilerek kilo kaybının düşürülmesidir. Bariatrik cerrahi uygulamaları temelde üç ana başlık altında toplandığı görülmektedir [61].

Tablo1. Bariatrik Cerrahi Uygulamaları

Bariatrik Cerrahi Uygulamaları
Kısıtlayıcı (Restriktif) Uygulamalar
1. Ayarlanabilir Gastrik Bant
2. Sleeve Gastrektomi
3. Vertikal Bant Gastroplasti
4. Mide Balonu
Emilim Bozucu (Malabsorbif) Uygulamalar
1. Biliopankreatik Diversiyon
2. Duedonal Switch
Kombine Bariatrik Prosedürler
1. Roux-en-Y Gastrik Bypass

Bariatrik Cerrahinin Etkinliği

Bariatrik cerrahi ile cerrahi olmayan tedavilerin genel etkinliğini ölçmek için yapılan bir meta-analiz çalışmasında 11 farklı araştırma değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, bariatrik cerrahinin, cerrahi

olmayan tedavi seçeneklerine göre daha fazla kilo kaybı sağladığı elde edilmiştir. Ayrıca bariatrik cerrahi sonuçlarına göre, tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik sendromda da daha yüksek remisyon oranları elde edilmiştir [62]. Post-op dönemde yapılan bir araştırmanın

sonucuna göre, cerrahi sonrası 5 yıllık dönemde BKİ'deki azalmanın 12 ila 17 olduğu tespit edilmiştir [63]. Benzer bir çalışmada da cerrahi sonrası kilo kaybının 4 yıl korunduğu saptanmıştır [64]. Cerrahi sonrası yapılan izlem çalışmalarına göre komorbid hastalıklarda da iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, miyokard infarktüsü, inme, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, dislipidemi gibi komorbid problemlerde azalma tespit edilmiştir. Yapılan bir derleme çalışmasında, obezite cerrahisi sonrası kazanılan olumlu edinimler sonucunda mortalite oranlarında %30-40 azalma sağlandığı bildirilmiştir [65]. Cerrahi sonrası olumlu sonuçların yanında olumsuz sonuçların bildirildiği çalışmalar da yer almaktadır. Post-op sonrası dönemde D, A, B12, B1 vitamin değerlerinde, folik asit, demir ve çinko eksikliği; bulantı ve kusma gibi gastrointestinal problemler; solunum güçlüğü ve çeşitli bağımlılıklar saptanmıştır. [65].

11. Sonuç

Tüm dünyada ve ülkemizde obezite görülme sıklığı artmaktadır. Etiyolojisinde genetik, çevresel, fiziksel ve psikolojik çok sayıda faktörün rol oynadığı obezite hastalığı ile küresel çapta mücadele gerekmektedir. Gelişen teknolojik imkanlar ile birlikte bireylerin fiziksel aktivitelerinde azalmalar ve değişen beslenme alışkanlıkları obeziteye neden olabilmektedir. Yine stres, anksiyete gibi psikolojik faktörler de ruh sağlığını etkileyerek obeziteye neden olabilmektedir. Obezite kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser gibi çok sayıda fiziksel hastalıkların yanı sıra düşük benlik saygısı, depresyon ve cinsel işlev bozukluklarına eşlik edebilmektedir. Bu nedenle ciddi yıkıcı sonuçları olan obezitenin tedavisi ve önlenmesinde genetik, endokrinoloji, fizik tedavi, bariatrik cerrahi, diyetisyen, psikolog ve psikiyatlardan oluşan bir ekibin görev almasının önemi açıktır.

Referanslar

1. World Health Organization (1998) Obesity Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity, WHO/NUT/NCD/1998, The World Health Organization, Geneva.
2. WHO.(2015). Obesity and overweight. World health organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. (Accessed 2015 january)
3. Bray, G.A. Obesity: historical development of scientific and cultural ideas, *International Journal of Obesity*, 1990, 14(11), 909-926.
4. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis, *Nature reviews, Endocrinology*, 2019, 15(5), 288-298.
5. Rosenthal, R.J, Morton, J, et al, Obesity in America, *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 2017, 13(10), 1643-1650.
6. Borrell, L.N, Talih, M, Examining periodontal disease disparities among U.S. adults 20 years of age and older: NHANES III (1988-1994) and NHANES 1999-2004, *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 2012, 127(5), 497-506.
7. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators, *Journal of Clinical Epidemiology*, 1988, 41(2), 105-140.
8. Devaux, M, Sassi, F, Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries, *European Journal of Public Health*, 2013, 23(3), 464-469.

9. Gallus, S, Lugo, A, et al., Overweight and obesity in 16 European countries, *European Journal of Nutrition*, 2015, 54(5), 679-689.
10. Ural, D, Kılıçkap, M, Göksülük, H, et al, Türkiye'de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu [Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors], *Türk Kardiyoloji Derneği Arsivi*, 2018, 46(7), 577-590.
11. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014.
12. Satman, I, Yılmaz, T, ve ark, Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) 2002, *Diabetes Care*, 25, 1551-1556.
13. Satman, I, Omer, B, ve ark, Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults, *European Journal of Epidemiology*, 2013, 28,169-180.
14. Wright, S.M, Aronne, L.J, Causes of obesity, *Abdominal Imaging*, 2012, 37(5), 730-732.
15. Conway, B, Rene, A, Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2004, 5(3), 145-151.
16. Archer, E, Lavie, C.J, Hill, J.O, The Contributions of 'Diet', 'Genes', and Physical Activity to the Etiology of Obesity: Contrary Evidence and Consilience, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2018, 61(2), 89-102.
17. Naukkarinen, J, Rissanen, A, Kaprio, J, Pietiläinen, K.H, Causes and consequences of obesity: the contribution of recent twin studies, *International Journal of Obesity*, 2012, 36(8), 1017-1024.
18. Loos, R.J, Genetic determinants of common obesity and their value in prediction, *Best Practice & Research, Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 26(2), 211-226.
19. Silventoinen, K, Rokholm, B, Kaprio, J, Sørensen, T.I, The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies, *International Journal of Obesity*, 2010, 34(1), 29-40.
20. Deveci, E, Obezite cerrahisi adayları ve olmayan obez bireylerde yeme özellikleri, beden bölgesinden hoşnutsuzluk, tedavi motivasyonu ve psikopatolojinin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.2013.
21. Balani, R, Herrington, H, Bryant, E, Lucas, C, Kim, S.C, Nutrition knowledge, attitudes, and self-regulation as predictors of overweight and obesity, *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 2019, 31(9), 502-510.
22. Doğan, N, Toprak, D, Demir, S, Afyonkarahisar ilinde obezite prevalansı ve ilgili risk faktörleri, *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2011, 31(1), 122-32.
23. Beyaz, F, Koç, A, Antalya'da obezite yaygınlığı ve düzeyini etkileyen sosyo-ekonomik değişkenler, *Akdeniz İİBF Dergisi*, 2011, 11 (21), 17-45 .
24. Faith, M. S, Butryn, M, et al, Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies, *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 2011, 12(5), e438-e453.
25. Monda, V, La Marra, M, et al, Obesity and brain illness: from cognitive and psychological evidences to obesity paradox, *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2017, 10, 473-479.
26. Düşgör, B, Ergenlikte obezite ve beden: psikanalitik bir inceleme, *Türkiye Klinikleri Journal of Psychology-Special Topics*, 2016, 1(2), 29-34.
27. Sarwer, D.B, Grilo, C.M, Obesity: Psychosocial and behavioral aspects of a modern epidemic: Introduction to the special issue, *The American Psychologist*, 2020, 75(2), 135-138.
28. Shen, C, Sambamoorthi, U, Rust, G, Co-occurring mental illness and health care utilization and expenditures in adults with obesity and chronic physical illness, *Disease Management, DM*, 2008, 11(3), 153-160.
29. Wang, L, Liu, W, et al, Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies, *International Journal of Obesity*, 2016, 40(2), 220-228.

30. Scott, K.M, Bruffaerts, R, et al, Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys, *International Journal of Obesity*, 2008, 32(1), 192–200.
31. Crisp, A.H, McGuiness, B, Jolly fat: relation between obesity and psychoneurosis in general population, *British Medical Journal*, 1976, 1(6000), 7–9.
32. Simon, G.E, Von Korff, M, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population, *Archives of General Psychiatry*, 2006, 63(7), 824–830.
33. Rhew, I.C, Richardson, L.P, et al, Measurement matters in the association between early adolescent depressive symptoms and body mass index, *General Hospital Psychiatry*, 2008, 30(5), 458–466.
34. McLaren, L, Beck, C. A, et al, The relationship between body mass index and mental health. A population-based study of the effects of the definition of mental health, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2008, 43(1), 63–71.
35. Özdel, O, Sözeri-Varma, G, ve ark, Obez kadınlarda psikiyatrik tanı sıklığı, *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2011, 14, 210-217.
36. Eren, İ, Erdi, Ö, Obez hastalarda psikiyatrik bozuklukların sıklığı, *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2003, 6, 152-157.
37. Yanikkerem, E, Obezitenin kadın sağlığına etkileri, *Journal of Health Sciences of Kocaeli University*, 2017, 3(1), 37-43.
38. Lin, H. Y, Huang, C. K, et al. Psychiatric disorders of patients seeking obesity treatment, *BMC Psychiatry*, 2013, 13, 1.
39. Değirmenci, T, Kalkan, O.N, ve ark. Obezitede psikolojik belirtiler ve ilişkili etmenler, *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2015, 52, 42-46.
40. Karagöl, A, Özçürümez, G, ve ark, Beden kitle indeksinin depresyon ve aleksitimi ile ilişkisi, *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2014, 15, 207-213.
41. Kolotkin, R.L, Binks, M, et al, Obesity and sexual quality of life. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 2006, 14(3), 472–479.
42. Rowland, D.L, McNabney, S.M, Mann, A.R, Sexual function, obesity, and weight loss in men and women, *Sexual Medicine Reviews*, 2017, 5(3), 323–338.
43. Rastrelli, G, Lotti, F, et al., Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility, *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2019, 14(5), 321–334.
44. Jackson, V. M, Breen, D.M, et al., Latest approaches for the treatment of obesity, *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2015, 10(8), 825–839.
45. Dalle Grave, R, Sartirana, M, Calugi, S, Personalized cognitive-behavioural therapy for obesity (CBT-OB): theory, strategies and procedures, *BioPsychoSocial Medicine*, 2020, 14, 5.
46. Cooper, Z, Doll, H.A, et al, Testing a new cognitive behavioural treatment for obesity: A randomized controlled trial with three-year follow-up, *Behaviour Research and Therapy*, 2010, 48(8), 706–713.
47. Munsch, S, Biedert, E, et al, A randomized comparison of cognitive behavioral therapy and behavioral weight loss treatment for overweight individuals with binge eating disorder, *The International Journal of Eating Disorders*, 2007, 40(2), 102–113.
48. Werrij, M. Q, Jansen, A, (2009). Adding cognitive therapy to dietetic treatment is associated with less relapse in obesity, *Journal of Psychosomatic Research*, 2009, 67(4), 315–324.
49. Gade, H, Hjeltnes, J, et al., Effectiveness of a cognitive behavioral therapy for dysfunctional eating among patients admitted for bariatric surgery: a randomized controlled trial. *Journal of Obesity*, 2014, 127936.
50. Rodriguez-Hernandez, H, Morales-Amaya, U.A, et al, Adding cognitive behavioural treatment to either low-carbohydrate or low-fat diets: differential short-term effects, *The British Journal of Nutrition*, 2009, 102(12), 1847–1853.
51. Cooper, Z, Fairburn, C. G, A new cognitive behavioural approach to the treatment of obesity, *Behaviour Research and Therapy*, 2001, 39(5), 499–511.
52. Lo Presti, R, Lai, J, et al, Psychological treatments for obesity in youth and adults, *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 2010, 77(5), 472–487.
53. Oğuz G, Karabekiroğlu A, ve ark. Obezite ve bilişsel davranışçı terapi, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, 2016, 8(2), 133-144.
54. Yardımcı, B, The effectiveness of cognitive-behavioral group psycho-education in the treatment of obesity, *Yayımlanmamış yüksek lisans tezi*, İstanbul Bilgi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2011, İstanbul.
55. Ünal, G.Ö, Obezitenin psikiyatrik yönü, tedavisinde davranışçı ve bilişsel davranışçı terapi, *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*, 2018, 7(1), 31-41.
56. Phillips, B.T, Shikora, S.A, The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy, *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2018, 79, 97–107.
57. Garvey, W.T, Mechanick, J.I, et al., American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology, Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity, *Endocrine practice:official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 2016, 22 Suppl 3, 1–203.
58. Ribeiro, G, Giapietto, H.B, et al, Depression, anxiety, and binge eating before and after bariatric surgery: problems that remain, *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva: ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*, 2018, 31(1), e1356.
59. Bauchowitz, A.U, Gonder-Frederick, L.A, et al, Psychosocial evaluation of bariatric surgery candidates: a survey of present practices, *Psychosomatic Medicine*, 2005, 67(5), 825–832.
60. Sevinçer, G.M, Coşkun, H, ve ark, Bariatrik cerrahinin psikiyatrik ve psikososyal yönleri, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2014, 6(1), 32-44.
61. Rahman, R, Azagury, D.E, Novel technologies and techniques in bariatric surgery, *Minerva chirurgica*, 2017, 72(2), 125–139.
62. Buchwald, H, Buchwald, J.N, Metabolic (Bariatric and Nonbariatric) Surgery for Type 2 Diabetes: A Personal Perspective Review, *Diabetes Care*, 2019, 42(2), 331–340.
63. Chang, S.H, Stoll, C.R, et al., The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012, *JAMA Surgery*, 2014, 149(3), 275-287.
64. Douglas, I.J, Bhaskaran, K, et al., Bariatric surgery in the United Kingdom: a cohort study of weight loss and clinical outcomes in routine clinical care, *PLoS Medicine*, 2015, 12(12).
65. Öcal, H, Aygen, E, Obezitenin cerrahi tedavisi, *Fırat Tıp Dergisi*, 2018, 23, 78-87.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME

REVIEW ARTICLE

CBU-SBED, 2021, 8(3): 553-557

Presepsin: Sepsis Tespiti İçin Umut Verici Yeni Bir Biyobelirteç

Presepsin: A Promising Novel Biomarker for the Detection of Sepsis

Meltem Malkoç^{1*}, Birgül Vanizor Kural²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Trabzon, Türkiye

e-mail: meltemmalkoc69@gmail.com, bvanizorkural@ktu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-8652-941X

ORCID: 0000-0003-0730-9660

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Meltem Malkoç

Gönderim Tarihi / Received: 27.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 01.06.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.887818

Öz

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SİYS) olarak da tanımlanan sepsis, hayatı tehdit eder boyutta seyreden çoklu organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda erken teşhis, bulaşıcı hastalıkların tedavisi ve kontrolü için oldukça önem arz etmektedir. Ancak, bakteriyel enfeksiyonların tanınmasındaki ana problem, belirti ve semptomların klinik görünümünün sıklıkla diğer enflamatuvar bozukluklarla örtüşmesidir. Enfeksiyonların teşhisinde mikrobiyolojik, biyokimyasal ve moleküler yöntemler yaygın kullanılmasına rağmen, duyarlılık ve özgüllük açısından bazı sınırlamaları mevcuttur. Bu nedenle henüz altın standart bir belirteç ortaya konulamamıştır. Önerilen biyobelirteçlerin, uygun maliyetli, hızlı, basit, güvenilir, spesifik ve hassas yöntemlerle belirlenebilmesi gerekmektedir.

Presepsin, çözünür farklılaşma kümesi 14 (SCD14-ST) alt tipi olarak da bilinen bir proteindir. T ve B hücreleri ile direkt etkileşime girerek hücrel ve humoral bağışıklık sistemini düzenler. Bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak artmakta ve antibiyotik tedavisinden sonra azalmaktadır. Bu nedenle de, istilacı bir patojene karşı immün hücre yanıtının aktivasyonunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir. Ayrıca sepsis için erken bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmektedir.

Presepsin, genel dolaşımda kararlı olması ve sistemik enfeksiyonun ilk aşamasının aday bir biyobelirteç olması nedeniyle son yıllardaki çalışmalarda önemli yer edinmiştir. Literatürde presepsin hakkında araştırma makalesi ve derleme sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu derlemenin amacı, klinisyenlere rehber olması açısından büyük yararlar sağlayacak presepsin ölçümünün sepsisdeki yeri ve önemi diğer sepsis biyobelirteçleri göz önüne alınarak değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, sCD14-ST, Enfeksiyon, Presepsin, Sepsis.

Abstract

Sepsis, also defined as systemic inflammatory response syndrome, is defined as life-threatening multi-organ dysfunction. Early diagnosis in severe bacterial infections such as sepsis, is very important for the treatment and control of infectious diseases. However, the basic problem in recognizing bacterial infections is that the signs and symptoms often overlap with the clinical symptom of other inflammatory disorders. Although microbiological, biochemical and molecular methods have been widely used in the diagnosis of infections, they have some limitations in terms of sensitivity and specificity. Therefore, a gold standard indicator has not been revealed yet. The proposed biomarkers should be determined by cost-effective, fast, simple, reliable, specific and sensitive methods.

Presepsin is a new protein also known as soluble cluster of differentiation 14 (sCD14-ST) subtype. It regulates the cellular and humoral immune system by directly interacting with T and B cells. It increases in response to bacterial infections and decreases after antibiotic therapy. Therefore, it is considered as an indicator of activation of the immune cell response against an invading pathogen. It is also suggested that it may be an early biomarker for sepsis.

Presepsin has gained an important place in recent studies due to its stability in the general circulation and being a candidate biomarker of the first stage of systemic infection. The number of research articles and reviews about presepsin is increasing day by day in the literature. The purpose of this review is to evaluate the place and importance of presepsin measurement in sepsis, considering other sepsis biomarkers, which will provide great benefits to clinicians.

Keywords : Sepsis, presepsin, sCD14-ST, biyomarker, infection

1. Giriş

Sepsis, patolojik enfeksiyona karşı gelişen, organizmanın düzensiz inflamatuvar durum ile etkisi artan ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur (SİYS). İlerleyen süreçte, şiddetli sepsis, septik şok ve çoklu organ fonksiyon kaybı gelişebilir [1]. Her yıl dünya çapında milyonlarca kişinin ölümüne neden olan yüksek morbidite ve mortalite ile önemli bir sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Hastanede yatanların %1-2'sinde ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının % 25'inin sepsis gelişebilmektedir [2]. Uygun olmayan antimikrobiyal tedavi ile tanı ve tedavinin geciktirilmesi, sepsis ile ilişkili yüksek morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Bu nedenle sepsis teşhisi ve prognozu için uygun maliyetli, hızlı, basit, güvenilir, spesifik ve hassas biyobelirteç ortaya koymak önemlidir [3].

Biyobelirteçler kanda, diğer vücut sıvılarında ve dokularda inflamatuvar durumları ayırt etmeye yardımcı olan, tanı ve tedaviye yanıtta yararlanan moleküllerdir. Genel olarak, enfeksiyonların tespiti için mikrobiyolojik kültür yöntemleri, biyokimyasal, immünolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin analiz maliyeti yüksek olup, ekipman ve yetkin eleman gerektirmektedir [4]. Kan kültürleri, sepsis teşhisi için altın standarttır. Büyük avantajları olmasına rağmen, kan kültürlerinin bazı sınırlamaları vardır, özellikle daha önce antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda sonuçlar genellikle negatiftir. Ayrıca uzun süren kültür sonuçlarını beklerken, kritik septik hastaların tedavisi gecikebilir ve bu da kötü sonuç olasılığını artırabilir [5].

Sepsis teşhisi için yaklaşık 258 biyobelirteç belirlenmiştir [6]. İdeal olan biyobelirteç, yüksek hassasiyet ve özgüllüğü korumalı, uygun maliyetli ve hemen ulaşılabilir olmalıdır. Ancak klinik görünümünün sıklıkla diğer inflamatuvar bozukluklarla uyuşması nedeniyle sepsis ve enfeksiyöz olmayan SİYS durumlarını ayırt edebilmede mevcut biyobelirteçler yeterince spesifik değildir [2,7].

Sepsiste birçok biyobelirteç kullanılabilir, ancak hiçbirinin klinik uygulamada rutin olarak kullanılması için yeterli özgüllüğü veya duyarlılığı yoktur. Sepsis biyobelirteçlerinin çoğu inflamatuvar sürecin ara ürünleri ve proinflamatuvar sitokinlerdir. Sepsis değerlendirmesinde ve hasta takibinde en yaygın olarak kullanılan prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) biyobelirteçleri bile sepsisi diğer enflamatuar durumlardan ayırt etme veya sonucu tahmin etme yetenekleri sınırlıdır [8]. Bir akut faz reaktantı olan CRP herhangi bir enfeksiyon ve travma sonrası arttığı için bakteriyel enfeksiyonlar için sınırlı özgüllüğe sahiptir. Bir pro hormon olan PCT ise hastalığın prognozu ile

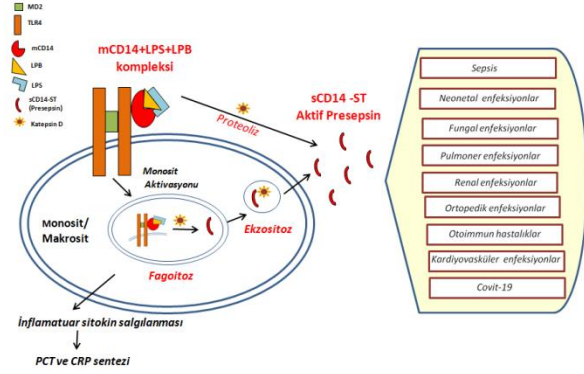
ilişkili olarak CRP'ye göre daha belirleyici olduğu kanıtlanmıştır. PCT takibi ile tedavinin antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu biyobelirteçinde hala bazı önemli sınırlamaları vardır. Septik olmayan koşullarda örneğin invazif travma, cerrahi, sıcak çarpması ve fiziksel egzersizde geçici olarak yükselme eğilimindedir. Presepsin, ise sepsis için yüksek duyarlılığa ve iyi özgüllüğe sahip yeni bir biyobelirteçtir. Acil serviste kolayca uygulanabilir ve ciddi sepsis ve septik şoklu hastaların hastane içi mortalitesi ile önemli ölçüde ilişkilidir [9,10].

Farklı tanısız ve prognostik değere sahip akut enfeksiyonlar için test edilen ümit verici yeni biyobelirteçler ise miyeloid hücreler-1 (sTREM-1), proadrenomedullin (pro-ADM), çözünür ürokinaz tipi plazminojen reseptörü (suPAR) ve presepsindir [11]. Ayrıca son yıllardaki araştırmalar, mikroRNA'ların, uzun kodlamayan RNA'ların ve insan mikrobiyomunun sepsiste biyobelirteç olabileceklerini göstermiştir [12]. Bu derlemenin amacı, klinisyenlere rehber olması açısından büyük yararlar sağlayacak presepsin ölçümünün genel dolaşımında kararlı olması ve sistemik enfeksiyonun ilk aşamasında belirlenebilmesi nedeniyle sepsisteki yeri ve önemi diğer sepsis biyobelirteçleri göz önüne alınarak değerlendirmektir.

Presepsinin Yapısı ve Oluşumu

CD14, makrofaj, nötrofil gibi miyeloid kökenli hücrelerde bulunan çözünür farklılaşma kümesi olarak isimlendirilen ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda rolü olan doğal immün sistemin bir bileşenidir. CD14, hem Gram pozitif hem de Gram negatif patojenlerin çeşitli ligand gruplarını, (lipidler, peptidoglikan ve diğer yüzey bileşenlerini) ve hasarla ilişkili moleküler kalıpların (PAMP) tanınmasında anahtar bir role sahip olan çok işlevli bir glikoproteindir [13]. Presepsin, CD14'ün 13 kDa N-terminal kesik fragmanıdır. Genellikle, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde, özellikle monositler ve makrofajlar tarafından eksprese edilir ve lipopolisakkarite (LPS) yüksek affiniteye sahiptir [14]. CD14'ün iki biçimi vardır: membrana bağlı CD14 (mCD14) ve çözünür CD14 (sCD14). Membran bağlı CD14, toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) bir koreseptörü olarak işlev görür. Enfeksiyöz ajanların veya enfeksiyöz olmayan uyarıların varlığında CD14, TLR-4'ü aktive eder. Bu da proinflamatuvar hücre içi sinyal iletim kaskadı ve nükleer faktörü kapp B (NF-kB)'nin aktivasyonu ile sonuçlanır. Sonuçta tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ), interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna yol açar [15]. İnflamatuar kaskadın aktivasyonu yoğun ve aşırı sistemik inflamatuvar yanıtı

tetikleyebilir ve pıhtılaşmayı ve fibrinolitik sistemleri aktive ederek SİYS, sepsis şoku, yaygın intravasküler pıhtılaşma ve çoklu organ disfonksiyon sendromuna neden olabilir. Bu sürece, zara bağlı ve hücrelerden fagosite edilen CD14'ün dolaşıma atılması eşlik eder. Çözünür CD14 (sCD14) daha sonra plazma proteazları tarafından işlenir ve bu da presepsin olarak da adlandırılan çözünür CD14 alt tipinin (sCD14-ST) üretilmesine neden olur [16] (Şekil 1).



Şekil 1. Presepsin oluşum mekanizması ve hastalıklarla ilişkisi [12-15, 28,29]. Çözünür CD14 alt tipi (sCD14-ST) veya presepsin, sCD14 üzerinden plazma proteazlarının etkisi ile üretilir. Moleküler kompleks mCD14-LPS-LBP, fagositozla hücre içine alınır. Katepsin D etkisi ile proteolitik olarak presepsin oluşur ve bu da dolaşıma ekzoitoz ile salınır. CD14: membran CD14 (mCD14), MD2: moleküler dinamik-2; LBP: Lipoprotein Bağlayıcı Protein, LPS: lipopolisakkarit, TLR4: Toll benzeri reseptör.

Presepsinin Biyolojik Önemi

Presepsin son zamanlarda sepsiste prognostik bir biyobelirteç olarak çeşitli klinik araştırma gruplarının dikkatini çekmiştir. Presepsinin biyolojik aktivitesi ayrıntılı olarak açıklanamamıştır. Ancak, bir düzenleyici faktör olarak tanımlanmıştır. Plazma presepsin seviyeleri, invazif patojenlere yanıt olarak aktive edilmiş doğal immün efektör hücrelerin bir göstergesi olarak kabul edilebilir [14]. Doğrudan T ve B hücreleri ile etkileşime girerek hücrel ve humoral bağışıklık sistemini düzenler. Ayrıca endotoksin şokunun neden olduğu ölüm oranını ve enfeksiyonların şiddetini azaltabilir. Dolaşımdaki presepsin seviyeleri, patojenlere yanıt olarak aktive edilmiş monosit-makrofajın bir göstergesi olarak algılanabilir [17].

Dahada önemlisi sCD14 reseptörleri, serbest ligand için membrana bağlı formlarla rekabet edebilir, böylece sitokin salınımını önleyebilir ve lipoproteinlere, lipopolisakkarit transferini kolaylaştırabilir. Bu nedenle sCD14, kısmen B hücreleri tarafından immünooglobulin üretimini ve bağışıklık sisteminin arttırarak anti-inflamatuvar bir rol oynayabilir. CD14 ayrıca kritik hastalıklarda TLR4'ten bağımsız bir şekilde metabolik düzenleyici olarak rol oynayabilir [18]. Plazma presepsin seviyeleri bakteriyel enfeksiyon yanıt olarak yükselmekte ve antibiyotik tedavisinden sonra azalmaktadır. Bu nedenle, istilacı bir patojene karşı immün hücre yanıtının bir göstergesi olarak

düşünülmektedir [10]. Presepsin sekresyonunun monosit fagositozuyla ilişkili olduğu da gösterilmiştir bu nedenle, enfekte olmayan sağlıklı deneklerde de ölçülebilir. CD14 dolaşımdaki monosit zarında bulunduğundan, lökosit sayısının presepsin düzeylerini etkileyebileceği öne sürülmesine rağmen presepsin düzeylerinin lökosit sayımı ile ilişkisi tespit edilememiştir. Bu nedenle, presepsinin sağlıklı, enfekte olmayan, bireylerde bile ölçülebilir olması, bakteriyel enfeksiyonların erken aşamasında artması ve doğuştan gelen immün sistemin yoğunluğuna bağlı olması gerektiğini önermektedir [15].

Sepsiste Presepsinin Rolü

Sepsis için spesifik bir biyobelirteç yoktur. Enfeksiyon ayırımında bir standart olmadığı için sepsisi, özellikle buluşucu olmayan SİYS'dan ayırmak zordur [14]. Son zamanlarda yapılan araştırmalar presepsin düzeylerindeki değişikliğin, şiddetli sepsis veya septik şok vakalarında prognozu iyileştiren ve hayatta kalma oranını artıran antibiyotik tedavisinin izlenmesi için uygun bir gösterge olduğunu göstermiştir [15]. Zhao ve ark, sepsisle ilişkili akut respiratuar distres sendromunun (ARDS) erken dönemde belirlenmesinde yüksek plazma presepsin seviyelerinin, ARDS'de artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirdiler [19]. Presepsinin yoğun bakım hastalarında yüksek duyarlılık ve özgüllük değeri ile çok güçlü bir mortalite ön belirteci olduğu gösterildi [20]. Akut abdominal rahatsızlıkları olan hastalarda sepsis oluşumunu tahmin etmek için presepsin plazma düzeylerinin duyarlılığı ve özgüllüğü belirlendiği bir başka çalışmada presepsin değerleri sağlıklı, SİYS ve sepsis grubu için sırasıyla 258.7±92.53ng/L, 30.0±141.33 ng/L, 1508.3±866.6 ng/L olarak bildirildi [21]. 191 hasta ile yapılan gözlemsel bir başka çalışmada presepsin, tek başına, PCT'e kıyasla SİYS'yi sepsiden ayırt etmede daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu raporlanmıştır [22].

Ancak sepsiste presepsinin etkinliği ile ilgili literatürde tartışılmalı sonuçlarda mevcuttur. Presepsin, sepsis tanısı için etkili bir yardımcı biyobelirteçtir, ancak tek başına kullanıldığında sepsisi saptamak veya dışlamak için yetersiz olabilmektedir [23]. Presepsin biyolojisinin mekanik açıdan sağlam yönlerinin klinik olarak tam olarak nasıl kullanılabileceğini belirlemek gerekmektedir [24]. Endo ve ark. sınırlı enfeksiyonu olan hastalarda sepsisli hastalara göre, anlamlı derecede yüksek presepsin seviyeleri bulamamışlardır [25]. Presepsin hakkında çok önemli bir bilgide, presepsin küçük bir protein olduğundan (13kDa) ve böbrekler tarafından filtrelendiğinden, seviyesi büyük ölçüde böbrek fonksiyonuna bağlıdır. Azalan glomerül filtrasyon, dolaşımda yüksek presepsin seviyelerine neden olur ve bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda cut-off değerinin üzerindeki presepsin seviyeleri dikkatle yorumlanmalıdır [23]. Presepsin konsantrasyonu yaş (yeni doğanlar ve yaşlı bireyler), böbrek fonksiyon bozukluğu, bakteriyemi ve hemofagositik sendrom (HPS) gibi bazı patofizyolojik koşullar etkileyebilir [11]. Ayrıca presepsin değerleri dahil edilen çalışmalarda oluşturulan grupların heterojenitesinden, çalışma

stratejisinden, klinik ortam (acil servis, YBÜ), hasta tipi (yetişkinler veya yeni doğan), sepsis için kriterler ve hatta kullanılan örnek türü (plazma, serum veya tam kan) gibi farklılıklardan kaynaklanabilir [11,26].

Presepsin, hızlı farmakokinetiğe sahip bir moleküldür. Genel olarak presepsin seviyesi enfeksiyonda 2 saat sonra yükselir; 3 saat sonra zirveye ulaşır ve 7. günde azalmaya başlar. Presepsinin bu spesifik özelliği, onu bakteriyel veya fungal enfeksiyonlarda önemli ölçüde daha uzun kinetiğe sahip olan prokalsitonin veya C-Reaktif proteine göre üstün bir biyobelirteç haline getirir. Presepsinin plazma yarılanma ömrü 4-5 saat, prokalsitonin ise 20-24 saat, CRP ise 18-19 saattir. Bu bulgu, presepsinin bakterilere karşı konakçı tepkisinin yararlı bir belirteci olabileceğini ve hem enfeksiyonun spesifik bir belirteci hem de mevcut belirteçlere kıyasla erken bir gösterge olabileceğini doğrulayabilir [22,23]. Yenidoğan sepsisi, özellikle erken doğmuş bebeklerde çoklu organ işlev bozukluğunda hızla ilerleyebildiğinden, erken teşhis sağ kalımı iyileştirmek için kritik öneme sahiptir. Yenidoğan sepsisin saptanmasında daha duyarlı olması nedeniyle presepsinin PCT ve CRP'den daha yüksek bir tanısal doğruluğa sahip olduğu belirlenmiş ve bu nedenle neonatal sepsisin saptanmasında iyi bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür [27].

Presepsin ölçümü, sadece sepsiste değil son zamanlarda, pulmoner, kardiyovasküler, renal, ortopedik, otoimmün ve koronavirüs-19 (covid-19) gibi yoğun bakımdan mantar enfeksiyonuna kadar değişen farklı klinik uygulama alanları ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur (Şekil 1) [28, 29].

Presepsin ölçümü

Sepsiste klinik tablo kötüleşmeden önce erken teşhis özellikle spesifik tedavi şansını artırır ve hayatta kalmak için temel belirleyici faktörü temsil etmektedir. Sepsis hastalarının teşhis ve takibinde hız önemli olduğu için presepsin düzeylerinin de belirlenmesi için hasta başında, tam otomatize kısa sürede yüksek duyarlılıkta ve hassasiyette sonuç veren yöntemlere ihtiyaç vardır [30]. Presepsin, genellikle immünassay yöntemlerle belirlenmektedir. Ancak antikor ve özel bir sandviç tekniği kullanılan uygun duyarlılık ve özgüllükle tayin kitleri yaygın kullanılmaktadır. İlk olarak, 4 saat içinde standart olarak rekombinant CD14 (S286C) ile presepsinin saptanması için iki aşamalı geleneksel sandviç enzim bağlantılı immünosorbent deneyi (ELİSA) kullanıldı. Ancak bu yöntem YBÜ ve rutin presepsin değerlendirmeleri için hız ve doğruluktan yoksundu. Birkaç yıl sonra, tek aşamalı 1,5 saatte tayin imkanı sağlayan ELİSA testi geliştirildi ve rekombinant presepsin ve iki yeni antipresepsin antikorunu kullanılarak değerlendirildi. Sonuç olarak, tek adımlı ELİSA testi ile toplam analiz süresi 4 saatten 1.5 saate düşürüldü [31]. Son olarak, tüm kan numunelerini analiz etmek için kemilüminesan enzim immünoassay (CLEIA) prensibine dayalı, oldukça hassas, tam otomatik 17 dakika içinde sonuç veren nispeten basit ve yüksek duyarlılıkta ve özgüllükte bir yöntem geliştirilmiştir [32]. Presepsin

seviye belirlenmesi için tam kan da kullanılabilir. Bu da acil serviste, YBÜ'de ve cerrahi işlem gerektiren durumlarda hız bakımından avantaj sağlayabilmektedir.

2. Sonuç

Presepsin, sistemik bakteriyel enfeksiyonun tanısal bir belirteci olarak kullanılabilir ve sepsisin ciddiyetini ve sonucunu tahmin etmek de klinisyenlere rehber olma açısından büyük yararlar sağlayabilir. Presepsinin hızlı analiz ve yüksek prognostik değeri nedeniyle, laboratuvarlarda, acil ve yoğun bakım ünitelerinde ve yenidoğan bölümlerinde kullanışı uygundur. Sonuç olarak mükemmel bir prognostik performans ve çeşitli klinik koşullara hızlı yanıt verme yeteneği ile presepsini sepsiste tedaviyi izlemek, erken tanı, doğru antibiyotik dozunu seçmek veya etkisiz ise değiştirmek için ideal bir araç haline getirir. Ancak sepsis yanıtının karmaşıklığından dolayı, klinik uygulamada tek bir biyobelirtecin yeterli olması olası değildir. Diğer sepsis biyobelirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi uygun görülebilir.

Referanslar

1. Dkhil, M.A, Al-Quraishy, S, Moneim, A.E.A, Ziziphus spina-christi leaf extract pretreatment inhibits liver and spleen injury in a mouse model of sepsis via anti-oxidant and anti-inflammatory effects, *Inflammopharmacology*, 2018, 26 (3), 779-791.
2. Wu, J, Hu, L, Zhang, G, Wu, F, He, T, Accuracy of presepsin in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One*, 2015, 10 (7), e0133057.
3. Kibe, S, Adams, K, Barlow, G, Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care, *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011, 66 (suppl_2), ii33-ii40.
4. Sönmez, M.Ç, Tülek, N, Bakteriyel Enfeksiyonlarda ve Sepsiste iyobelirteçler/Biomarkers in Bacterial Infections and Sepsis, *Klinik Dergisi*, 2015, 28 (3), 96.
5. Aliu-Bejta, A, Atelj, A, Kurshumliu, M, Dreshaj, S, Baršić B, Presepsin values as markers of severity of sepsis, *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 95, 1-7.
6. Pierrakos, C, Velissaris, D, Bisdorff, M, Marshall, J.C, Vincent, J.L, Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal, *Critical Care*, 2020, 24, 1-15.
7. Grondman, I, Pirvu, A, Riza, A, Ioana, M, Netea, M.G, Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis, *Biochemical Society Transactions*, 2020, 48 (1), 1-14.
8. Henriquez-Camacho, C, Losa, J, Biomarkers for sepsis, *BioMed research international*, 2014,2014.
9. Özdemir, A.A, Diagnostic Reliability Of Crp And Procalcitonin in Early-Onset Neonatal Sepsis And The impact Of Fetal Distress (Running Title: The reliability of CRP and procalcitonin), *Int J Basic Clin Med*, 2016, 4(3), 118-25.
10. Wu CC, Lan HM, Han ST, Chau CH, Yeh CF, Liu SH, Chen KF. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis, *Annals of intensive care*, 2017, 7 (1), 1-16.
11. Marshall, J.C, Reinhart, K, Biomarkers of sepsis, *Critical care medicine*, 2009, 37 (7), 2290-2298.
12. Szilágyi, B, Fejes, Z, Pócsi, M, Kappelmayer, J, Nagy, Jr B, Role of sepsis modulated circulating microRNAs, *Ejfc*, 2019, 30 (2), 128.
13. Kundakci, A, Pirat, A, Toll Benzeri Reseptörler/Toll-Like Receptors, *Türk Yagun Bakim Dergisi*, 2012, 10(2), 63.
14. Memar, M.Y, Baghi, H.B, Presepsin: a promising biomarker for the detection of bacterial infections, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019,111, 649-656.
15. Chenevier-Gobeaux, C, Borderie, D, Weiss, N, Mallet-Coste, T, Claessens, Y.E, Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis, *Clinica chimica acta* 2015,450, 97-103.
16. Zou, Q, Wen, W, Zhang, X.C, Presepsin as a novel sepsis biomarker, *World journal of emergency medicine*, 2014, 5 (1), 16.

17. Nores, J.E.R, Bensussan, A, Vita, N, Stelter, F, Arias, M.A, Jones, M, Labéta, M.O, Soluble CD14 acts as a negative regulator of human T cell activation and function, *European journal of immunology*, 1999, 29 (1), 265-276.
18. Ackland, G.L, Prowle, J.R, Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis? *Intensive Care Medicine*, 2015, 41, 351–353.
19. Zhao, J, Tan, Y, Wang, L, Shi, Y, Discriminatory ability and prognostic evaluation of presepsin for sepsis-related acute respiratory distress syndrome, *Scientific Reports*, 2020, 10(1), 1-10.
20. Drăgoescu, A.N, Pădureanu, V, Stănculescu, A.D, Chișu, L.C, Florescu, D.N, Gheonea, I.A, Drăgoescu, O.P, Presepsin as a Potential Prognostic Marker for Sepsis According to Actual Practice Guidelines, *Journal of Personalized Medicine*, 2021,11(1), 2.
21. Vodnik, T, Kaljevic, G, Tadic, T, Majkic-Singh, N, Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis, *Clin. Clinical chemistry and Laboratory Medicine*, 2013, 51 (10) 2053–2062.
22. Zhang, J, Hu, Z.D, Song, J, Shao, J, Diagnostic value of presepsin for sepsis: A systematic review and meta-analysis, *Medicine*, 2015, 94, e2158.
23. Rogić, D, Juroš, G, F, Petrik, J, Vrančić, A. L, Advances and pitfalls in using laboratory biomarkers for the diagnosis and management of sepsis, *Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2017, 28(2), 114.
24. Ackland, Gareth L, John, R, Prowle. Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis? *Intensive Care Med*, 2015, 41, 351–353.
25. Endo, S, Suzuki, Y, Takahashi, G, Shozushima, T, Ishikura, H, Murai, A, Okamura, Y, Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2012,18 (6), 891-897.
26. Godnic, M, Stubjar, D, Skvarc, M, Jukic, T, Diagnostic and prognostic value of sCD14-ST-presepsin for patients admitted to hospital intensive care unit (ICU), *Wiener klinische Wochenschrift*, 2015, 127 (13), 521-527.
27. Bellos, I, Fitrou, G, Pergialiotis, V, Thomakos, N, Perrea, D.N, Daskalakis, G, The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis, *European journal of pediatrics*, 2018, 177 (5), 625-632.
28. Galliera, E, Massaccesi, L, De, Vecchi, E, Banfi, G, Romanelli, M.M.C, Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: overview and updates, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2019, 58 (1), 11-17.
29. Ali, F.T, Ali, M.A, Elnakeeb, M.M, Bendary, H.N, Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis, *Clinica Chimica Acta*, 2016, 460, 93-101.
30. Fukada, A, Kitagawa, Y, Matsuoka, M, Sakai, J, Imai, K, Tarumoto, N, Maeda, T, Presepsin as a predictive biomarker of severity in Covid-19: a case series, *Journal of Medical Virology*, 2020, 93 (1), 99-101.
31. Shirakawa, K, Naitou, K, Hirose, J, Takahashi, T, Furusako, S, Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2011,49 (5), 937-939.
32. Okamura, Y, Yokoi, H, Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST), *Clinica Chimica Acta*, 2011, 412 (23-24), 2157-2161.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 558-565

Kadavra Donörden Organ Nakli Oranlarını Arttırmada Hemşirenin Sorumlulukları: Sahada Neler Yapabiliriz?

Nurses' Responsibilities in Increasing Organ Transplantation Rates from Deceased Donor: What Can We Do in the Hospital Area?

Tuğba Nur Öden^{1*}, Fatma Demir Korkmaz²

¹ Ege Üniversitesi Organ Nakli Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, İzmir, Türkiye

E-mail: tugba.nur.ozturk@ege.edu.tr, fatma.demir@ege.edu.tr

ORCID: 0000-0002-3460-9725

ORCID: 0000-0003-3810-297X

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Tuğba Nur Öden

Gönderim Tarihi / Received: 02.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 22.06.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.889801

Öz

Solid organ nakli, son dönem organ yetmezliklerinde hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir. Her ne kadar teknoloji, cerrahi ve immünolojik alanlarda büyük gelişmeler yaşanmış olsa da kadavradan organ temini hala büyük bir sorun teşkil etmeye devam etmektedir. Türkiye, canlı donörden yapılan nakillerde dünyada ilk sıralarda olmasına rağmen kadavra donörden organ naklinde aynı başarıyı elde edememiştir. Önümüzdeki yıllarda amaç, kadavradan yapılan organ nakil sayılarının artırılması olmalıdır. Kadavra donörden organ nakillerinin artırılmasında toplumun bilgi ve tutumunun rolü kadar sağlık profesyonellerinin de rolü önem taşımaktadır. Ulusal ve uluslararası literatürde sağlık profesyonellerinin organ bağışına yönelik bilgi, tutum ve farkındalıkları incelendiğinde, organ bağışını arttırmada bilgi sahibi olmanın ve eğitim programlarının önemi ortaya çıkmaktadır. Organ bağış sürecinde aktif görev alan hemşireler, toplum farkındalığını arttıracak uygulamaların yanı sıra hastane ortamında da kadavra donör oranlarının artmasına katkıda bulunabilirler. Bu makalede, organ nakli sürecinin her adımında yer alan hemşirelerin olası donör saptanmasında, bakımında, koordinasyonunda ve donör ailesine yaklaşımda organ nakli sürecine sağlayabilecekleri olumlu katkılar ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: Beyin ölümü, Doku ve organ tedarigi, Hemşirelik bakımı, Palyatif bakım, Transplantasyon

Abstract

Solid organ transplantation is a life-saving treatment method in end-organ failure. Although major advances have been made in technology, surgery and immunological fields, organ supply from deceased donors remains a major problem. Turkey has a success about top rankings in the world made from a living donor transplants. Unfortunately, the same success has not been achieved in organ transplants from deceased donors. In the coming years, the aim should be to increase the number of organ transplants made from cadaver. The role of health professionals is as important as the knowledge and attitude of the society in increasing organ transplants from deceased donor. In recent years, the knowledge, attitudes and awareness of the national and international literature healthcare professionals regarding organ donation have been examined, and the importance of having knowledge and training programs for organ donation has once again emerged. Nurses who have an active role in the organ donation process, can contribute to the increase in cadaver donor rates in the hospital environment, as well as practices that will increase public awareness. In this article, the positive contributions of nurses involved in every step of the organ transplant process to the organ transplantation in determining possible donor identification, care, coordination and approach to the donor family will be discussed.

Keywords: Brain death, Nursing care, Palliative care, Tissue and organ procurement, Transplantation

1.Giriş

Solid organ nakli, vücutta işlevini yitirmiş bir organın yerine canlı veya kadavra (beyin ölümü gerçekleşmiş) donörden alınan organın nakledilmesi işlemidir. Dünya genelinde organlar, ülkelere göre farklılık göstermekte birlikte genellikle kadavra donörlerden elde edilmektedir. Ancak, ihtiyacı karşılayacak düzeyde organ bulunamamakta ve gün geçtikte nakil bekleyen hasta sayısı artmaktadır [1, 2]. Son verilere göre, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde nakil olmak üzere organ bekleme listesinde bulunan 109.000'in üzerinde aday vardır. Buna karşın, 2019 yılında toplam 39.718 adaya organ nakli yapılmıştır. Her 10 dakikada bir nakil listesine yeni adaylar eklenmekte ve 17 dakikada bir nakil listesinde olan bir aday hayatını kaybetmektedir [3]. Türkiye'de ise, 2019 yılı organ bekleme listesinde 26.757 kişi bulunmaktadır. 2019 yılında yapılan toplam nakil sayısı ise 5.765'dir [4, 5].

Son yıllarda teknoloji, ilaçlar ve ameliyat tekniklerinin gelişmesiyle birlikte önemli aşamalar kaydedilse de organ temini hala birincil sorun olmaya devam etmektedir [6]. Organ temininde ABD'de yapılan nakillerin yaklaşık %61'i, Avrupa'da yapılan nakillerin yaklaşık %82'si kadavra donörlerden oluşmaktadır [7, 8]. İspanya, milyon kişi başına düşen 49.6 kadavra donör sayısı ile, tüm Dünya'da ilk sıradadır. Ülkemiz ise milyon kişi başına düşen 6 kadavra donör sayısı ile bu sıralamada kırk birinci sıradadır [9]. Ülkemizde son 10 yılda yapılan nakillerin yaklaşık %87'sini canlı vericiler oluşturmaktadır [5]. Yapılan ulusal farkındalık eğitimlerine rağmen uluslararası düzeyde ülkemiz kadavradan organ nakli oranları istenen seviyede değildir [9]. Gelecek yıllar için amaç, Avrupa ve ABD gibi kadavra donörlerden organ bağış oranlarını arttırmaktır.

Organ naklinin başarısı, potansiyel donörlerin erken dönemde saptanması ve gerçek donörlere dönüştürülmesine bağlıdır [10]. Hastalara birebir bakım sağlayan hemşirelerin sağlık sistemi içerisinde yoğun bakım ünitesinde beyin ölümü semptomlarının erken dönemde tanımlanmasından, potansiyel donörün yaşam sonu bakımına ve organ nakli koordinasyonuna kadar birçok görevi bulunmaktadır. Bu makalede, kadavradan donörden organ bağış oranlarını arttırmada hemşirelerin rolleri ele alınmaktadır.

Olası Donörlerin Saptanması

Organ bağışının ilk adımı hangi hastaların olası donör olabileceklerini saptamaktır [11]. Kadavradan organ alınabilmesi için bireyin beyin ölümünün gerçekleşmiş olması gerekir. Beyin ölümü, beyin, beyin sapı ve serebellum işlevlerinin geri dönüşsüz kaybıdır [12]. Türkiye'de beyin ölümü kesin tanısına nörolog veya nöroşirürjiyen ve anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim karar vermektedir [13] Beyin ölümü kesin tanısı hekim tarafından konulsa da hemşireler yoğun

bakım ünitesindeki hastaya bakım veren birincil sağlık profesyonelleri olarak, beyin ölümü semptomlarını ilk fark eden kişi olabilirler [11]. Yoğun bakım hemşireleri, hastaların hemodinamik durumlarının izlenmesi, değerlendirilmesi, tedavi ve bakımın sürdürülmesi, hasta ve hasta yakınlarının duygusal desteğinin sağlanmasına yönelik birebir sağlık hizmeti sunarlar. Bu sebeple, hemşireler olası organ donörlerinin erken tespit edilmesine katkıda bulunabilir ve olası donör adayının değerlendirme sürecini kısaltabilirler [14]. Beyin ölümü olası hastaların belirlenmesinde yoğun bakım ünitesinde sistematik bir izlem geliştirilmesi önerilmektedir. Bu izlem, beyin ölümü etiolojisinin ve beyin ölümü bulgularının saptanmasından oluşmaktadır [10].

1.1. Beyin ölümü etiolojisini saptama

Hastanın olası donör olarak düşünülmesi için nörolojik hasarın nedeninin bilinmesi ve hasarın geri dönüşsüz olması gerekmektedir. Beyin ölümü tanısının konulmasında bazı önkoşullar bulunmaktadır. Hastanın hastalığının tedavisinin bulunmaması veya yapılan tüm tedavilere yanıt vermemesi, sistolik kan basıncının ≥ 100 mmHg olması, vücut sıcaklığının $\geq 36^\circ\text{C}$ olması, herhangi bir metabolik veya elektrolit bozukluğunun bulunmaması, bilinç seviyesini etkileyebilecek sedatif, analjezik, anestezi, nöromusküler ilaç etkisi altında bulunmaması önkoşullar arasındadır. Ayrıca, beyin ölümü belirtilerinin doğruluğunu etkilemesi sebebiyle hastaya kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandıysa 24 saat geçtikten sonra değerlendirilme önerilmektedir [12]. Hemşireler, hastaları gözlemlerken bu koşulların farkında olmalıdır.

1.2. Beyin ölümü bulgularını saptama

Beyin ölümü tanısında, 3 temel bulgu izlenmektedir. Bunlar; glasgow koma skalası (GKS) puanının 3 olması, beyin sapı reflekslerinin olmaması, apne testinin pozitif olmasıdır (Tablo 1). Ayrıca hekimler bazı durumlarda ek olarak destekleyici testler isteyerek kesin tanıyı belirleyebilirler [12].

Beyin ölümü tanılması ne kadar erken olursa, organların perfüzyonu o kadar iyi korunacağından fazla sayıda da organ nakli yapılabilir [11]. Akbaş ve ark. (2018) beyin ölümü tanısı konmuş 23 erişkin hastayı inceledikleri çalışmalarında, yoğun bakım ünitesine alındıktan sonra beyin ölümü tanısı konulana kadar geçen ortalama sürenin yaklaşık 27 saat, GKS 3 puana düştükten sonra beyin ölümü tanısı konulana kadar geçen sürenin ise 21 saat olduğunu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada olguların yalnızca %13'ünün donör olabildiği bildirilmiştir [16]. Çalışmanın da gösterdiği gibi beyin ölümü semptomlarının geç saptanması donör oranlarını düşürebilmektedir. Oysaki, hemşireler bir yandan hasta bakımı sağlarken, diğer yandan beyin ölümünü düşündürecek semptomlara yönelik verilerin toplanması ve değerlendirilmesine yardımcı olabilir ve tanılama süresi kısaltabilirler [11]. Yoğun

Tablo 1. Beyin ölümü temel bulguları

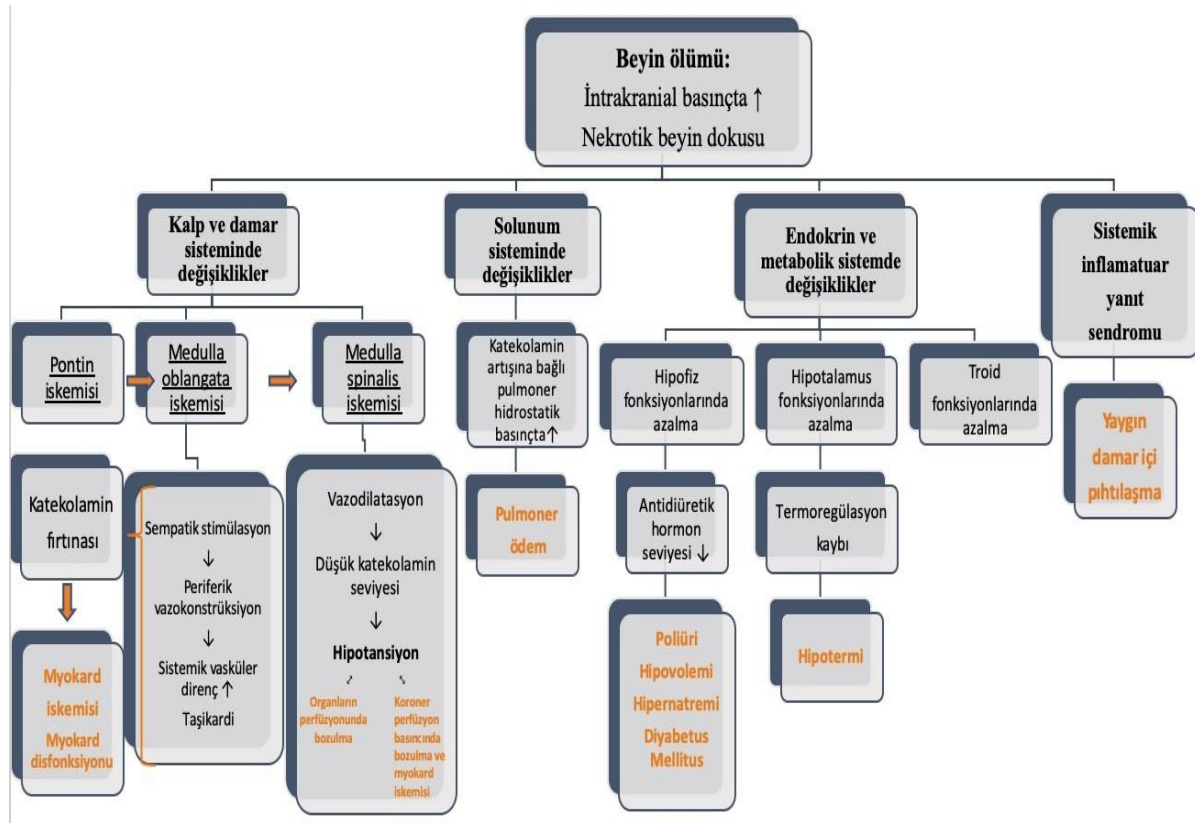
Glasgow Koma Skalası toplam puanının 3 olması (Göz yanıtı: 1 puan, Sözel Yanıt: 1 puan, Motor Yanıt: 1 puan)	Göz yanıtı	
	Spontan yanıt	4 puan
	Sözel uyarana yanıt (ismi ile seslenme)	3 puan
	Ağrılı uyarana yanıt	2 puan
	Yanıt yok	1 puan
	Sözel yanıt	
	Oryante (Kendini, bulunduğu yeri, yılı ve ayı tanımlayabiliyor)	5 puan
	Konfüze (Bilinç bulanıklığı, yanıt veriyor fakat çevre ile ilgili cevaplarda bir veya daha fazla disoryantasyon belirtisi bulunuyor)	4 puan
	Uygunsuz kelimeler (Kelimelerin uygunsuz ve dağınık kullanımı vardır. Örneğin; küfretme veya sürekli konuşma gibi)	3 puan
	Anlamsız kelimeler, sesler, inleme	2 puan
	Yanıt yok	1 puan
	Motor yanıt	
	Spontan hareket	6 puan
	Ağrıyı lokalize etme (Dokunma ile çekme, ağrılı uyarı ortadan kaldırma isteği)	5 puan
	Fleksiyon yanıtı (Anormal fleksiyon duruşu olmadan ağrıya yanıt olarak kolun fleksiyonu)	4 puan
	Dekortike postür/Anormal fleksiyon yanıtı	3 puan
Deselebre postür/Anormal ekstansiyon yanıtı	2 puan	
Yanıt yok	1 puan	
Beyin Sapı Reflekslerinin Olmaması	Pupil yanıtı	
	Pupiller, orta hatta dilate (4-9 mm), ışığa reaksiyon yok	
	Ağrılı uyarana yanıt	
	Supraorbital çentik veya temporomandibular eklem baskı uygulandığında yanıt yok	
	Kornea refleksi yanıtı	
	Hastanın gözüne yaklaştırılan bir cisme karşı göz kırpmaya refleksi yok ve korneaya damlatılan salin solüsyona karşı göz kırpmaya refleksi yok	
	Oküloşefalik refleks yanıtı	
	Hastada göz kapakları açık tutularak baş hızlıca sağa veya sola çevrilir. Normal yanıt, gözlerin orta hatta başın çevrildiği yönün tersine hareket etmesidir. Baş hızlıca yana çevrildiğinde gözlerin aynı yönde hareket etmesi durumunda oküloşefalik refleks yanıtı yoktur.	
	Okülovestibüler refleks yanıtı	
	Normal yanıt, sırtüstü pozisyonda hastanın kulak kanalından 20 °C soğuk veya 36 °C ılık irrigasyon sıvısının verilmesiyle gözlerin iritasyon uygulanan tarafa doğru deviyeye olmasıdır. Irrigasyon uygulandığında gözler orta hatta ve tepkisiz ise okülovestibüler refleks yanıtı yoktur. Bu işlem birkaç dakika ara ile her 2 kulağa uygulanır.	
Arama, emme, öğürme, öksürme refleks yanıtı		
Hastada arama, emme, öksürme ve öğürme refleks yanıtı yoktur.		
Apne Testinin Pozitif Olması	<ul style="list-style-type: none">Apne testine başlamadan önce hastanın parsiyel oksijen değeri (pO₂: 80-100 mmHg) ve parsiyel karbondioksit (pCO₂: 35-45mmHg) normal sınırlarda olmalıdır.İşlem başlangıcında hastaya 5-10 dakika % 100 oksijen ile ventilasyon uygulanır.Ventilasyondandan sonra hasta mekanik ventilatörden ayrılır ve 8dk 6lt/dk'dan oksijen verilir.Süre sonunda arteriyel kan gazı alınır ve pCO₂ değeri >60mmHg veya başlangıca göre 20mmHg artmış ve herhangi bir solunum çabası yoksa apne testi pozitif kabul edilir.Apne testi yalnızca yetkilendirilmiş hekim tarafından yapılır [12, 15].	

bakım hemşireleri günlük GKS ve beyin sapı reflekslerinin takibini yapmaktadırlar. Beyin ölümü tanısının en kısa sürede konulmasını kolaylaştırmada, yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşireler, GKS 6 puanın altına düştüğünde beyin ölümü gelişebileceğini göz önünde bulundurarak hastayı yakından takip etmelidir [17]. Fakat, yoğun bakım hemşirelerinin beyin ölümü bulgularını saptamada bilgi eksikliklerinin olduğu belirtilmektedir [18]. Bu bağlamda, yoğun bakım ünitelerinde çalışan hemşirelerin beyin ölümünü tanıma ve donör bakımı konusunda eğitim gereksinimlerinin saptanması ve giderilmesi kadavradan organ nakli sayısını artırabilir [16]

1.3. Donör Bakımı

Geri dönüşümsüz beyin hasarı bulunan, beyin ölümü teşhisi konulan hastalar olası donör olarak tanımlanır. Beyin ölümü tanısı alan donörün bakımındaki odak nokta, organ alım zamanına kadar organın işlevlerinin korunmasıdır. Bu süreçte organların işlevleri mekanik ventilasyon desteği ve yaşam destek sistemleriyle sürdürülebilirse ancak o zaman nakil şansı elde edilebilir [19]. Eğer süreç başarılı olarak yönetilemezse, olası donörlerin yaklaşık olarak %10-20'si henüz bağlı olmadan kaybedilebilmektedir [20]. Beyin ölümü tanılamasından sonra tüm organların işlevleri, organ alınımına dek sürdürülmeli veya düzeltilmelidir [21]. Beyin ölümü

gerçekleştiğinde tüm vücut işlevlerinde değişiklikler meydana gelmektedir (Şekil 1). Donör bakımında, normotermi, normotansiyon ve normovolemi sağlanarak, en düşük düzeyde vazoaaktif ilaçla organların işlevleri devam ettirilmesi sağlanmalıdır [19]. Bu süreçte yoğun bakım hemşireleri tarafından beyin ölümü sonrası hemodinamik dalgalanma sürecinde olan hasta yakından edilmeli, biyokimyasal değişkenler izlenmelidir. Hemodinamik değişkenlerde, kan basıncının ≥ 100 mmHg, idrar çıkışı ≥ 100 ml/s, hemoglobin ≥ 100 g/L, $PaO_2 \geq 100$ mmHg ve optimal kan glukozu olması hedeflenmelidir. Normalden sapan bulgular değerlendirilmeli ve hekim bilgilendirilmeli, yoğun bakım hekiminin talimatları doğrultusunda belirtiler düzeltilmelidir. Hastanın vücut sıcaklığını korumak amacıyla aktif ısıtma uygulanmalı, uygun ortam sıcaklığı, infüzyon sıvılarının ısıtılması sağlanmalıdır. Vücut sıcaklığı $\geq 35^\circ C$ tutulmalıdır. Poliüriye bağlı hipernatremik ve hipovolemik olan hastada sıvı ve elektrolit dengesizlikleri izlenmelidir. Solunum fonksiyonlarına yönelik kan gazları ve mekanik ventilatör modları izlenmelidir [19, 21]. Hastada olası bir enfeksiyon gelişimini engellemek için kateter ve pansuman bakımına, mekanik ventilasyonda hasta bakımına yönelik hemşirelik girişimleri uygulanmalı, invaziv girişimlerde asepti kurallarına özen gösterilmelidir [22].



Şekil 1. Beyin ölümü patofizyolojisi

Beyin ölümü gelişen bir hastanın bakımı, iyileştirici bir tedavi amacı artık söz konusu olmadığı için diğer hasta bakımlarından farklıdır. Bu hastaların aldıkları temel sağlık hizmeti, beyin ölümünün vücut üzerinde yarattığı zararlı etkilerin dengelenmesi ve kaliteli bakımın sürdürülmesidir. Olası donör adayları olan bu hastaların bakımını sürdürmek, hemşireler için yoğun bakım ünitesindeki diğer hastalara kıyasla daha fazla zihinsel ve fiziksel emek gerektirmektedir. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşireler arasında olası donöre verilen bakımda motivasyon farklılıkları oluşabilmektedir [23]. Magalhaes ve ark. [23] beyin ölümü olan olası donörlere bakım veren 12 yoğun bakım hemşiresi yaptıkları nitel çalışmada, olası donöre verilen bakımda hemşireler arasında farklılıklar saptamışlardır. Çalışmada bazı hemşireler beyin ölümü gerçekleşen hastalar yerine, tıbbi tedaviye yanıt verebilecek hastaların bakımına öncelik vermeyi tercih ettikleri ifade etmişler, bazıları ise beyin ölümü olan hastanın bakımının hassas, zor ve dikkat gerektiren bir işlem olduğunu ve bakımda yaşanan bir aksamanın organ bağışını olumsuz etkileyeceğinden öncelik verilmesini ifade etmişlerdir. De Paula Cavalcante ve ark. [24] beyin ölümü tanısı alan hastalara verilen hemşirelik bakımını inceledikleri 30 yoğun bakım hemşiresi ile yaptıkları nitel çalışmada, bazı hemşirelerin beyin ölümü tanısı konan hastalar yerine tedavi prognozu iyiye gidebilecek hastalara öncelik verdiklerini ifade ettiklerini bildirmişlerdir. Oysaki yoğun bakım ünitesinde olası donörlere verilen hemşirelik bakımı organ bağış sürecini doğrudan etkileyebilmektedir. Bu sebeple beyin ölümü gelişen hastalara karşı hemşirelerin olumsuz algılarının değişmesi bağış sayılarını olumlu yönde etkileyebilir [23]. Ayrıca, son yıllarda kısıtlı donör havuzunu arttırmak amacıyla donör seçim kriterlerinin genişletilebildiği (yaş, kronik hastalık vb.) göz önünde bulundurulmalı, her hastanın olası bir donör aday olabileceği düşünülmeli ve optimal bakıma özen gösterilmelidir [21].

2. Palyatif Bakım ve Aile Desteği

Olası donörün palyatif bakımı hem hasta hem de aile üyelerini kapsayan, beyin ölümü tanısından sonra verilen yaşam sonu bakımdır. Bağış onayı olmasa dahi, ölüme kadar devam eden süreçte olası donör ve aile üyeleri palyatif bakıma ihtiyaç duyarlar [25, 26]. Palyatif bakım, olası donörün fiziksel bulgularının kontrolünün yanı sıra aynı zamanda aile üyelerinin de psikolojik, duygusal, manevi durumlarına saygı ve şefkatli bakım sunmayı içerir [27]. Palyatif bakım ekibinin bir üyesi olan hemşirenin olası donör bakımında temel rolü, aileyi desteklemek ve hastaya kaliteli yaşam sonu bakım sunmaktır [25, 26]. Türkiye’de, bireyler sağlıklarında organ bağışında beyanında bulunsalar da yakınlarının onayı olmadan donör olmaları mümkün değildir [13]. Bu sebeple beyin ölüm tanılması öncesinde ve sonrasında yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık profesyonelleri ile aile üyeleri arasında verilen tıbbi tedavi ve bakıma

yönelik güvenin oluşması önem taşımaktadır. Aile ile güvene dayalı iletişimin kurulması için, beyin ölümü gerçekleşmesinin ardından yoğun bakım ünitesinin ekip üyeleri bir araya gelerek hastanın klinik durumu hakkında tartışmalı ve fikir birliği oluşturmalıdır. Hekim tarafından en kısa sürede aile üyelerine hastanın durumu doğru ve anlaşılır biçimde açıklanmalı, ekibin diğer üyeleri de aileyle iletişimde bu yönde tutarlılık sağlamalıdır [27]. İyi anlaşılmamış bir beyin ölümü bildirim durumunda, olası donörün aile üyeleri, yoğun bakım ünitesine ziyaretleri esnasında mekanik ventilasyon ve yaşam desteği uygulamaların farkında olmayabilir ve yakınlarının nefes aldığı ve nabzının attığını düşünerek kafa karışıklığı yaşayabilirler. Bu durumda aile üyeleri, olası donör adayına birincil bakımda sunan yoğun bakım hemşirelerinden güvenilir bilgiye ulaşmak isteyebilirler. Bu süreçte, aile üyelerinin bilgi alma sürecinde oluşabilecek herhangi bir şüphe organ reddi ile sonuçlanabilir. Hemşirelerin aile üyeleri ile iletişim kurarken hasta hakkında bilgilendirmeyi net ve doğru biçimde vermeleri, ailenin verilen bakıma karşı güvenini arttıracaktır [11].

Son yıllarda teknoloji çağının etkisiyle yoğun bakım ünitelerinde teknik ekipman ve gelişmiş teknolojilerle verilen bakım, hasta yakınları tarafından hasta ile hemşire arasında mesafe olduğu izlenimi yaratabilmektedir. Bu izlenimi engellemek için olası donör adaylarına bakım verirken hassas davranılmalıdır. Aileler, yakınlarının beyin ölümü teşhisi aldığı yoğun acısıyla yüzleştğinde, kabul sürecine kadar hastaya karşı verilen bakımda daha yoğun özen ve dikkat beklentisine girebilirler. Bu süreçte olası donöre verilecek optimal bakım, aile üyelerinin tedavi ve bakım hizmetlerine karşı olası güvensizliği engelleyecektir. Böylece, palyatif bakım ekibi ile aile arasında ‘şeffaflık’ üzerine olumlu bir bağ oluşacaktır [24].

Olası donöre verilen bakım ve aile üyelerinin hastanede yaşadıkları olumlu/olumsuz olaylar, ailelerin organ bağışı karar verme süreçlerini etkileyebilmektedir [28]. Hemşirelerde oluşabilecek herhangi bir olumsuz tutum, olası donörün ailesinde organ bağışına karşı olumsuz bir etki gelişmesine sebep olabilir [29]. Hemşireler, beyin ölümünden sonra yaşam sonu bakım sürecinde ailelerin yaşadıkları zor zamanların farkında olmalı, bilgi gereksinimlerini karşılamalı, duygusal destek sağlamalıdır. Aile üyelerinin hasta ile vakit geçirebilmelerine fırsat tanınmalı, mahremiyet alanı sağlanmalıdır. Ayrıca, aile üyelerine bağış konusundaki kararları ne olursa olsun desteklendikleri konusunda güven verilmelidir. Ailelere bağış kararı sorulmadan önce, yakınlarının klinik durumunu kabullenmeleri için zaman tanınmalıdır [11].

3. Koordinasyon

İlk organ naklinin yapıldığı günden günümüze dek organ temini sorun olmuş, organ ihtiyacını karşılamaya yönelik organ bağış oluşturma konusunda çözümler geliştirilmeye çalışılmıştır. Organ nakli koordinasyonu organ temininde zorluklar sebebiyle ortaya çıkmış bir kavramdır. Organ nakli koordinasyonu sürecin tümünü planlayan ve organize eden koordinatörler tarafından yapılmaktadır. Organ nakli koordinatörlüğü ülkemizde ilk kez 2002 yılında Akdeniz Üniversitesi'nde eğitim kursu olarak başlamış, kursa katılan koordinatörlerin bulunduğu merkezlerde organ bağış oranlarında artış görülmesi ile birlikte bugünkü organ nakli koordinatörlüğünün temellerini oluşturmuştur. Organ nakli koordinatörlüğü ile birlikte kadavradan bağış oranları yükselmiştir [30]. Organ nakli koordinatörünün görevleri, 2000 yılında 'Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği' ile belirlenmiştir. Yönetmeliğe göre, 'Organ ve doku nakli koordinatörleri, donörlerin saptanmasından, ilgili hekimlerin olgu başına intikallerini sağlayarak beyin ölümü tutanağının de belirtilen beyin ölüm kriterlerine göre ve kurallara uygun biçimde düzenlenmesinden, kanuna göre, gerekiyorsa, donör ailesinden izin alınmasından, alınan organ ve dokunun ilgili merkeze naklinden sorumludur.' [31]. Sağlık profesyonelleri, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen 'Organ ve Doku Nakli Koordinatörlüğü' sertifika programına katılarak organ nakli merkezlerinde koordinatör görevinde bulunabilmektedir [32]. Yönetmeliğe göre, hekim, ikinci veya üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde görev yapmış hemşire ve ebeler organ nakli koordinatörü sertifikası alabilmektedir. Türkiye'de yapılan Harmancı ve ark. [33] çalışmasında, hemşire organ nakli koordinatörlerinin beyin ölümü bildirim oranlarının ortalama %50'nin altında olduğu görülmüştür. Sikora ve ark. [34] 13 organ nakli koordinatörünün faaliyetlerini inceledikleri çalışmaya göre, koordinatör görevi yapan hekimlerin diğer meslek grubundaki koordinatörlere göre organ bağışında daha etkin oldukları saptanmıştır. Oysa ki hemşirelik mesleğinin bakım temelini hasta ve aileleri ile iletişim, esneklik, bilgi ve bireysel bakım oluşturmaktadır [25]. Mesleğin temelinde var olan yeteneklerin geliştirilmesi ile koordinatör hemşirelerin gelecekte organ bağışına daha büyük oranda katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Organ bağış için aile onayı, başarılı bir bağış için sınırlayıcı faktördür [35]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda beyin ölümüne aile onayı yaklaşık %34 ile %40 arasındadır [17, 36, 37]. Bu oran uluslararası çalışmalarda, %50'den fazladır [35, 38, 39, 40]. Ülkeler arası farklılık olsa da red sebepleri benzerdir [35, 37, 38, 39, 40]. Beyin ölümü olan kişinin yaşı, ailenin organ bağış konusunda eğitimi veya bilgi düzeyi, koordinatörün aileye yaklaşımı, organ bağış kararı konusunda aileye yaklaşım zamanı, koordinatörün özellikleri, kültür ve organ bağış hakkındaki mitler aile onayı etkileyen faktörlerden

bazılarıdır [35, 39]. Koordinatörler, bağış sürecinde tüm bu faktörleri göz önünde bulundurarak aileye yaklaşımda bulunmalıdır. Aileden bağış onayı istemeden önce, hastanın tıbbi durumunu kabullenilmesine fırsat tanınmalıdır [11]. Bunun yanında, gecikmiş bir bağış isteğinin de aile onaylarının azalmasına sebep olabileceği unutulmamalıdır [35]. Organ bağış talebinde bulunurken koordinatörün temel rolü iletişimidir. Burada anahtar olan içinde bulunulan acı deneyimin 'iyilik' duygusuna dönüştürme imkanının ailelere hissettirilmesidir. Ailelerde, sevdiklerinin başkalarının yaşamına katkıda bulunduğu farkındalığı oluşturulmalıdır [25]. Kuvvetli bir iletişim sağlansa dahi, bazen kültürel farklılıklar veya organ bağış hakkında mitler ailelerin organ bağışını reddetmesine sebep olabilir. Organ bağış talebinde bulunurken, hastaların ve ailelerin kişisel, kültürel ihtiyaçları ve inançlarına saygı duyulmalıdır. Organ bağışının önündeki en büyük engeller sağlık hizmetlerine olan güvensizlik, komplikasyon korkusu, erken ölüm korkusu, duygusal engeller ve dini inançlardır. Organ bağışına engel olan tüm bu engellerin üstesinden gelmenin tek yolu ailelerin ve toplumdaki bireylerin bilgi eksiklerinin giderilmesidir [11, 41]. Organ bağış yapan vakaların aileleri ile görüşüldüğü zaman; %36'sı önceden de olumlu baktıklarını, %64'ü koordinatörün etkisine dikkat çekmiştir [42]. Bu sebeple, koordinatörlerin olası donörün ailesine yaklaşımı organ bağışını doğrudan olumlu veya olumsuz etkileyecektir. Koordinatörün bireysel başarısının yanı sıra koordinasyon sonuçlarını iyileştirmek için ek faaliyetlere de ihtiyaç bulunmaktadır. Kalite sistemlerinin geliştirilmesi, eğitimler, bağış potansiyeli izleme teknikleri, koordinatör faaliyetlerinin analizi organ bağışını arttırmada sistematik bir yaklaşım oluşturmaya yardımcı olacaktır [40].

4. Eğitim

Hemşirelerin organ bağış ve koordinasyon sisteminde her adımında birçok rolü bulunmaktadır. Hemşireler, donör tedavi ve bakım ekibi üyesi, organı talep eden ekip üyesi, hastanın ailesiyle iletişim organı veya süreci yöneten koordinatör görevi üstlenebilirler. Hemşirelerin tüm bu süreçlerde pozitif yönde katkı sunabilmeleri için öncelikle organ bağış hakkında farkındalıklarının bulunması gereklidir [29, 43]. Son yıllarda, sağlık profesyonellerinde organ bağışına yönelik bilgi, tutum ve farkındalığı içeren birçok çalışma yapılmıştır [29, 43, 44, 45]. Yapılan çalışmalarda bilgi ve farkındalık düzeyleri ülkeden ülkeye veya mesleğe göre farklılık gösterse de birçok çalışmada sağlık profesyonellerinin organ nakli konusunda eğitim almasının gerekliliği vurgulanmaktadır [29, 43, 46].

Sıddiqui ve ark. [46] kadavra donör organ nakline yönelik sağlık çalışanlarının bilgi ve tutumlarını

inceledikleri 243 sağlık profesyoneli ile yapılan çalışmada, sağlık profesyonellerinin olası donör ve ailelerine yaklaşımda özgüven eksikliklerinin olduğu belirtilmiş, motivasyonlarının artırılması için eğitim programları düzenlenmesi önerilmiştir. Hu ve Huang'ın [47] yaptıkları çalışmada ise, sağlık profesyonellerinin yalnızca yaklaşık %18'inin organ nakline yönelik eğitim aldığı belirtilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda da ifade edildiği gibi, organ nakline yönelik tutum geliştirmek için eğitim programları önerilse de yapılan eğitimler gereksinimin altında olabilmektedir. Oysaki, hemşirelerde organ nakli sürecine yönelik bilgi donanımı ve olumlu tutum oluşması organ bağışını teşvik etme motivasyonlarını arttırabilir. Lin ve ark. [48] kadavradan organ bağışını teşvik etmek için yoğun bakım hemşirelerinin organ nakli sürecine katılımını arttırmaya yönelik yaptıkları çalışmada, 12 yoğun bakım hemşiresine eğitim verilmiş, eğitimin ardından hemşirelerde bilgi, tutum ve motivasyon oranlarında belirgin artış saptanmıştır. Bu sebeple, hemşirelere organ nakli sürecini içeren eğitim programları düzenlenmesi önerilmektedir.

5. Sonuç

Hemşireler organ nakli sürecinin her adımında görev alan sağlık profesyonelleridir. Hemşireler hastane ortamında donör adaylarının belirlenmesi, donör bakımı, organ nakli koordinasyonu, donör ailesiyle iletişim ve organ bağış farkındalığı hakkında eğitim programlarının düzenlenmesi konularında aktif rol alarak organ bağış oranlarını arttırabilirler. Bu nedenle,

- Yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin hastaları GKS ile günlük değerlendirmeleri, GKS 6 puanın altına düşen hastalarda beyin ölümü belirti ve bulgularını göz önünde bulundurmaları,
- Beyin ölümü tanınması olan her hastanın olası donör adayı olabileceği düşünülerek yeterli organ perfüzyonunu sürdürmek ve enfeksiyonları engellemek için optimal bakımın sürdürülmesi,
- Olası donör adayının ailesi üyelerinin bilgi gereksinimlerinin açık, doğru ve basit biçimde yoğun bakım ünitesi ekipleri ve organ nakli koordinatörü tarafından karşılanması,
- Beyin ölümü tanısı alan hasta ve ailesine hassasiyet, güven, mahremiyet, şeffaflık içeren palyatif bakım sunulması,
- Organ nakli koordinatörlerinin olası donörün aile üleriyle iletişim becerilerinin kuvvetlendirilmesi,
- Olası organ donörü olan hastaların aile üyelerinin kişisel, kültürel inançlarına saygı duyarak bilgi gereksinimlerini karşılaması ve organ nakli hakkındaki doğru bilinen yanlış inanışların giderilmesi,
- Hemşirelerin organ nakli hakkında bilgi ve farkındalıklarını arttırmak için beyin ölümü belirti ve bulguları, olası donör bakımı, palyatif bakım,

aile ile iletişim vb. konularda eğitim programlarının planlanması önerilmektedir.

Referanslar

1. Black, C.K, Termaini, K.M, Aguirre, O, Hawksworth, J.S, Sosin M, Solid organ transplantation in the 21st century, *Annals of Translational Medicine*, 2018, 6(20), 409.
2. Gruessner, RWG, Gruessner, AC, Solid-organ transplants from living donors: Cumulative United States experience on 140.156 living donor transplants over 28 years, *Transplantation Proceedings*, 2018, 50(10), 3025-35.
3. U.S. Government Information on Organ Donation and Transplantation, Organ donation statistics, <https://www.organdonor.gov/statistics-stories/statistics.html>. (accessed 13.12.2020)
4. Türkiye Organ Nakli İstatistikleri, Nakiller, https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/Transplant_Solid_Organ.aspx, 2019 (accessed 15.12.2020).
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Daire Başkanlığı, Organ nakli bekleyen hastalar, <https://organkds.saglik.gov.tr/KamuyaAcikRapor.aspx?q=ORGANNAKLI>, 2019 (accessed 15.12.2020).
6. Bezinover, D, Saner, F, Organ transplantation in the modern era, *BMC Anesthesiology*, 2019, 19 (1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0704-z>.
7. U.S. Department of Health & Human Services, Donors recovered in the U.S. by donor type, <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>, 2019, (accessed 20.12.2020).
8. EuroTransplant, Transplant in 2019, by country, by donor type, by organ type, https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=transplants+%28deceased+donor%29&search_organ=&search_region=by+country&search_period=2019&search_characteristic=&search_text=, (accessed 20.12.2020).
9. Newsletter Transplant, International figures on donation and transplantation, http://www.transplant-observatory.org/wp-content/uploads/2020/10/NEWSLETTER-2020_baja-2.pdf, 2019 (accessed 02.01.2021).
10. Martin-Loeches, I, Sandiumenge, A, Charpentier, J, Kellum, J.A, Gaffney, A.M, Procaccio, F, Westphal, G.A, Management of donation after brain death (DBD) in the ICU: the potential donor is identified, what's next? ", *Intensive Care Medicine*, 2019, 45 (3), 322-30.
11. O'Leary, G.M, Deceased donor organ donation: The critical care nurse's role, *Nursing Critical Care*, 2018, 13 (4), 27-32.
12. Türk Nöroloji Derneği, Beyin Ölümü Tanı Kılavuzu, *Türk Nöroloji Dergisi*, 2014, 20(3), 101-4.
13. Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun, Bölüm 3-Ölüden Doku ve Organ Alınması, 16655, 03/06/1979.
14. Jawoniyi, O.O, Gormley, K, How critical care nurses' roles and education affect organ donation, *British Journal of Nursing*, 2015, 24 (13), 698-700.
15. Olson, DW, Nervous system. In: Lewis, SL, Dirksen, SR, Heitkemper, MM, Bucher, L, Harding, M (ed) Medical surgical nursing assesment and management clinical problems, 9th ed Elsevier, USA, 2014, pp1335-56.
16. Akbaş, T, Kurtpınar, Z, Şenadım, S, Çoban, E, Özkubat, V, Bayrak, SK, Ateş Güllü, H, Mutluay B, Soysal, A, Baybaş, S, Ataklı, D, Nöroloji yoğun bakım ünitesinde beyin ölümü tanısı konulan olguların incelenmesi, *Acibadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018, 9(3), 309-13.
17. Karasu, D, Yılmaz, C, Karaduman, I, Pekel, NB, Beyin ölümü olgularının retrospektif analizi, *Yoğun Bakım Dergisi*, 2015, 6, 23-6.
18. Andsoy, I.I, Gül, A. Hemşirelerin beyin ölümü ve bitkisel hayat konusundaki bilgi ve düşünceleri. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2018, 14, 1-7.
19. Anwar, A, Lee, JM. Medical management of brain-dead organ donors. *Acute and Critical Care*, 2019, 34(1), 14-29.
20. Wood, K.E, Becker, B.N, McCartney, J.G, D'Alessandro, A.M, Coursin, D.B, Care of the potential organ donor, *New England Journal of Medicine*, 2004, 351 (26), 2730-2739.

21. Pandit, R.A, Zirpe, K.G, Gurav, S.K, Kulkarni, A.P, Karnath, S, Govil, D., Abhram, B, Mehta, Y, Gupta, A, Hegde, A, Patil, V, Bhattacharya, P, Dixit, S, Samavedan, S, Todi, S, Management of potential organ donor: Indian society of critical care medicine: position statement, *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 2017, 21 (5), 303–16.
22. Yılmaz Ulusoy, T, Donör bakımı. In:Çevik C, Özyürek P (Eds.) Organ nakli hemşireliği, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2017, pp 69-73.
23. Magalhães, A.L.P, Erdmann, A.L, Sousa, F.G.M.D, Lanzoni, G.M.D.M, Silva, E.L.D, Mello, A.L.S.F.D, Meaning of nursing care to brain dead potential organ donors, *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 2018, 39, 1-9.
24. de Paula Cavalcante, L, Ramos, I.C, Araújo, M.Â.M, dos Santos Alves, M.D, Braga, V.A.B, Nursing care to patients in brain death and potential organ donors. *Açta Paulista de Enfermagem*, 2014, 27 (6), 567.
25. The Hospice and Palliative Nurses Association (HPNA)a, The role of palliative care in donation for transplantation. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*, 2019, 21(6), 16-18.
26. The Hospice and Palliative Nurses Association (HPNA)b, Role of palliative care nursing in organ and tissue donation *Journal of Hospice & Palliative Nursing*, 2009, 11(2), 127–28.
27. Myatra, S.N, Salins, N, Iyer, S, Macaden, S.C, Divatia, J.V, Muckaden, M, Kulkarni, P, Simha, S, Mani, RK, End-of-life care policy: an integrated care plan for the dying: a joint position statement of the Indian Society of Critical Care Medicine (ISCCM) and the Indian Association of Palliative Care (IAPC). *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 2014, 18(9), 615-35.
28. Sque, M, Long, T, Payne, S, Organ donation: key factors influencing families' decision-making. *Transplantation Proceedings*, 2005, 37(2), 543-6.
29. Xie, J.F, Wang, C.Y, He, G.P, Ming, Y, Wan, Q.Q, Liu, J, Gong, L.N, Liu, L.F. Attitude and impact factors toward organ transplantation and donation among transplantation nurses in China. *Transplantation Proceedings*, 49 (6), 1226-31.
30. Keçecioglu Bilal, N, Organ nakli koordinatörlüğü, *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi- Özel Konular Dergisi*, 2013, 6 (1), 173-7.
31. Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği, Dördüncü bölüm- Organ ve doku nakli koordinatörlüğü ve UKS görevlileri. 24066, 01/06/2000.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Alanı Sertifikalı Eğitim Standartları, Organ ve Doku Nakli Koordinatörlüğü. SASES-30, 17/11/2015.
<https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/30720,saglik-alani-sertifikali-egitim-standartlaripdf.pdf?0>. (accessed 22.01.2021).
33. Harmancı, AK, Gül, Y, Özbek, I, Gülkaya E, Caner A. Nurses' locations as organ transplantation coordinators in the turkey national coordination system, *Transplantation Proceedings*, 2011, 43 (3), 769-72.
34. Sikora, A, Czerwiński, J, Danek, T, Lisik, W. Activity of hospital transplant coordinators in Malopolskie province (Poland). *Transplantation Proceedings*, 2014, 46(8), 2476.
35. Brown, CV, Foulkrod, KH, Dworaczyk, S, Barriers to obtaining family consent for potential organ donors, *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2010, 68 (2), 447-51.
36. Güzeldağ, S, Koca, U, Ergör, OA, Akan, M, Erişkin beyin ölümü olgularının retrospektif analizi, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 2013, 34 (1), 47-52.
37. Atik, B, Kılınç, G, Atsal, AÖ, Çöken, F, Yarar, V, Our brain death and organ donation experience: Over 12 years, *Transplantation Proceedings*, 2019, 51(7), 2183-2185.
38. Salim, A, Brown, C, Inaba, K, Mascarenhas, A, Hadjizacharia, P, Rhee, P, Belzberg, H, Demetriades, D, Improving consent rates for organ donation: the effect of an inhouse coordinator program. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2007, 62(6), 1411-4.
39. Ebadat, A, Brown, CV, Ali, S, Guitierrez, T, Elliot, E, Dworaczyk, S, Kadric C, Coopwood, B, Improving organ donation rates by modifying the family approach process, *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2014, 76(6), 1473-5.
40. Czerwiński, J, Danek, T, Trujnara, M, Parulski, A, Danielewicz, R, System of donor hospital transplant coordinators maintained and financed by national transplant organization improves donation rates, but it is effective only in one half of hospitals. *Transplantation Proceedings*, 2014, 46 (8), 2501-4.
41. Miller, J, Currie, S, O'Carrole, R.E, What if i'm not dead?- Myth-busting and organ donation. *British Journal of Health Psychology*, 2019, 24(1), 141-48.
42. Kıraklı, C, Uçar, Z.Z, Anıl, A.B, Özbek, İ, Yoğun bakımda beyin ölümü kesin tanı süresinin kısalmasının organ bağış oranlarına etkisi. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2011, 1, 8-11.
43. Umana, E, Grant, O, Curran, E, May, P, Mohamed, A, O'Donnell, J, Attitudes and knowledge of healthcare professionals regarding organ donation, *Irish Medical Journal*, 2018, 111(10), 838.
44. Damar, H.T, Ordın, Y.S, Top, F.Ü, Factors affecting attitudes toward organ donation in health care professionals, *Transplantation Proceedings*, 2019, 51(7), 2167-70.
45. Uzuntarla, Y, Knowledge and attitudes of health personnel about organ donation: a tertiary hospital example, Turkey. *Transplantation Proceedings*, 2018, 50(10), 2953-60.
46. Siddiqui, O.T, Nizami, S, Raza, E, Ali, MU, Bikak, M, Siddiqui, S, Khan, SH, Mustafa, MA, Khan, S, Fatmi, Z, Deceased-donor organ transplantation: knowledge and attitudes among health care professionals managing critically ill patients in Karachi, *Experimental and Clinical Transplantation*, 2012,10(6), 544-50.
47. Hu D, Huang H, Knowledge, attitudes, and willingness toward organ donation among health professionals in China. *Transplantation*, 2015, 99(7), 1379-85.
48. Lin, L.M, Lin, C.C, Lam, H.D, Chen, C.L, Increasing the participation of intensive care unit nurses to promote deceased donor organ donation, *Transplantation Proceedings*, 2010, 42(3), 716-18.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME

REVIEW ARTICLE

CBU-SBED, 2021, 8(3): 566-573

Mavi Işık Maruziyetinin Sirkadiyen Ritim ve Beslenme Üzerindeki Etkisi

Blue Light Exposure Effect on Circadian Rhythm and Nutrition

Asghar Amanpour^{1*}, Sevede Kahraman¹, Büşra Çınar¹, Fatma Çelik¹

¹Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Zeytinburnu, İstanbul, Türkiye

e-mail: asghar.amanpour@gmail.com, sevde.kh@gmail.com, 160502014@st.biruni.edu.tr, fcelik@biruni.edu.tr

ORCID: 0000-0001-9783-691X

ORCID: 0000-0003-4562-1081

ORCID: 0000-0001-9908-2509

ORCID: 0000-0002-7553-8687

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Asghar Amanpour

Gönderim Tarihi / Received: 04.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 20.08.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.891351

Öz

Latin dilinde circa: yaklaşık, dies: bir gün karşılığıdır. Sirkadiyen ritim, 24 saatte bir kendini tekrar eden periyodik kalıplardır. Sirkadiyen ritimler günlük ritimlerden farklı olarak endojen olarak üretilir ve dış zaman işaretleri olmasa bile kendilerini devam ettirir. Bu sistemin yürütücüsü, ön hipotalamusun suprakiazmatik nükleusta (SCN) bulunan ana saattir. Mavi renk olarak algılanan kısa dalga boyları, çoğu biyolojik ve psikolojik ritim dahil olmak üzere sirkadiyen sistem için en güçlü senkronize edici ajandır. Diğer uyarıcılar; sıcaklık, yemek yeme/açlık, dinlenme/aktivite ve sosyal ipuçlarıdır fakat bu uyarıcıların etkileri ışık ile karşılaştırıldığında çok daha zayıftır. Sirkadiyen ritim organizmaların ideal fonksiyonu için önemlidir. Sirkadiyen uyku-uyanıklık bozuklukları veya kronik yanlış hizalanma sıklıkla psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklara yol açabilmektedir. Nispeten yakın tarihli teknolojik, beslenme ve yaşam tarzı gibi çevresel değişiklikler, birçok bireyi sirkadiyen sistem bozukluklarına yatkın kılmaktadır. Yapay aydınlatma, yüksek hızlı trans-meridyen hareketi ile indüklenen jet-lag, vardiyalı çalışma ve enerji içeriği yüksek yiyeceklere yirmi dört saat erişim, sirkadiyen sistemi düzensiz hale getirerek modern toplumların sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek birkaç faktördür. Mavi ışığa maruz kalma ise gün içinde organizmanın refahını, uyanıklığını ve bilişsel performansını korumak için önemli olsa da, yatmadan hemen önce düşük yoğunluklu mavi ışığa kronik maruziyetin uyku kalitesi, sirkadiyen faz ve döngü süreleri üzerinde ciddi etkileri olabilmektedir. Modern toplumda sosyal jet-lag ve gece mavi ışığa maruz kalma artışı, sirkadiyen yanlış hizalama ve uyku bozukluklarının önemli sağlık sorunları olarak ortaya çıktığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, Mavi ışık, Melatonin, Metabolizma, Sirkadiyen bozulma, Sirkadiyen ritim.

Abstract

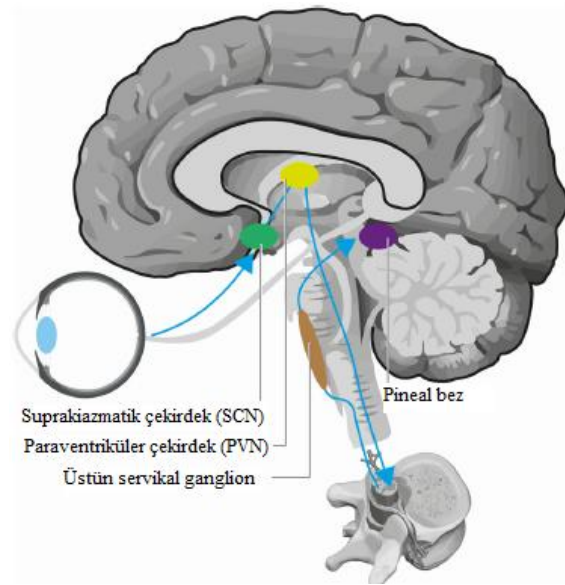
Circadian rhythm, comes from circa: approximate and dies: one day in Latin language, periodically repeats itself every 24 hours. Unlike daily rhythms, circadian rhythms are produced endogenously and they maintain themselves even without external time signs. At the head of this system, there is a main clock located in the suprachiasmatic nucleus of the anterior hypothalamus. Short wave lengths perceived as blue color are the strongest synchronizing agent for the circadian system which synchronizes most of the biological and psychological rhythms internally. Other stimulants are temperature, hunger-satiety, rest, physical activity and environmental effects. However, the effects of these stimulants are much weaker compared to light. Circadian rhythm is important for the optimal function of organisms and circadian sleep-wake disorders or chronic misalignment can often lead to psychiatric and neuro degenerative disease. Relatively recent environmental changes such as technology, diet, and lifestyle make many people prone to circadian system disruption. Artificial lighting, jet-lag, shift work and 24 hours Access to high-energy foods are a few factors that can negatively affect the health of modern societies by disrupting the circadian rhythm. While exposure to blue light is important to maintain the organism's well-being, alertness and cognitive performance during the day, chronic exposure to low-intensity blue light just before bed time can have serious effects on sleep quality, circadian

phase and cycle times. In modern society, social jet-lag and nocturnal blue light exposure indicate that circadian misalignment and sleep disturbances have emerged as major health problems.

Keywords: Blue light, Circadian disruption, Circadian rhythm, Melatonin, Metabolism, Nutrition.

1. Giriş

Biyolojik ritimler, siyanobakterilerden insanlara kadar birçok canlımın dış dünyada tekrarlayan fiziksel etkenlere karşı gösterdikleri döngüsel, kimyasal, fizyolojik ve davranışsal yanıtlardır. Döngü sürelerine göre bu yanıtlar; ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual gibi alt gruplara ayrılır. Ultradiyen bir günde birden fazla döngüsü olan, infradiyen haftalar ya da aylar süren, sirkannual ise yılda bir tekrar eden ritimler anlamına gelir [1]. Latin dilinde circa: yaklaşık, dies: bir gün anlamına gelen sirkadiyen ritim 24 saatte bir kendini tekrar eden periyodik kalıplardır [2].



Şekil 1. Sirkadiyen bilginin sinyal yoluyla iletimi [3].

Gerçek ışığa duyarlı retinada bulunan gangliyon hücreleri, melanopsin kaynaklı bir sinyali; retino-hipotalamik (Şekil 1’de mavi renk ile gösterilen) yoluyla, suprakiazmatik çekirdekteki (Şekil 1’de yeşil renk ile gösterilen), insan “ana saati” olan hipotalamik pacemaker nöronlarına iletir. Sirkadiyen bilgi; paraventriküler çekirdek (Şekil 1’de sarı renk ile gösterilen), vertebral gri maddede intermediolateral hücre sütunu, üstün servikal ganglion (Şekil 1’de kahverengi ile gösterilen) yoluyla melatonin sekresyonundan sorumlu olan epifiz bezine (Şekil 1’de mor renk ile gösterilen) aktarılır [3].

Sirkadiyen ritimler, günlük ritimlerden farklı olarak endojen olarak üretilir ve dış zaman işaretleri olmasa bile kendilerini devam ettirirler [4]. Bu sistemin başında ön hipotalamusun suprakiazmatik nükleusunda (SCN) bulunan bir ana saat vardır [5]. SCN, olağanüstü salınım özelliğine sahip 15.000-20.000 nöron içerir [6]. Dış dünya ile senkronize olmayı sağlayan SCN tarafından üretilen bu 24 saatlik ritmin memelilerdeki en güçlü uyarıcısı (Zeitgeber), ışıktır. Diğer uyarıcılar; sıcaklık, yemek yeme/açlık, dinlenme/aktivite ve sosyal

ipuçlarıdır fakat bu uyarıcıların etkileri ışık ile karşılaştırıldığında çok daha zayıftır [7]. Sirkadiyen ritimler; otonom, kendi kendini idame ettiren ve ısıya duyarlı olmasının yanında dikkat çekici bir esnekliğe sahiptir. Beslenme sirkadiyen ritimleri moleküllerden davranışsal seviyeye kadar değiştirebilir [5]. Çoğu biyolojik ve psikolojik ritmi dahili olarak senkronize tutan sirkadiyen sistem için en güçlü senkronize edici ajan mavi renk olarak algılanan kısa dalga boylarıdır yani mavi ışıktır. Bu dalga boyları sıradan bir akıllı telefonun emisyon spektrumuna eş değerdir. Sirkadiyen sistemin senkronizasyonu sadece ışığın spektral bileşimine bağlı değildir, aynı zamanda ışığa maruz kalma zamanlamasına ve yoğunluğuna da bağlıdır [3].

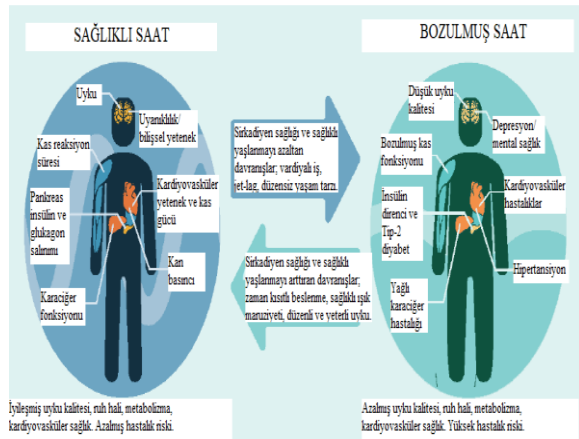
Bu çalışmanın amacı, günümüzde yaygın olarak kullanılan ve mavi ışık yayan teknolojik cihazların vücudumuzu psikolojik, fizyolojik ve hormonal olmak üzere etkileyen sirkadiyen ritim üzerindeki etkilerini araştırıp derlemektir.

2. Genel Bilgiler

Sirkadiyen sistem, vücut dokuları boyunca moleküler saat ağlarından oluşur. Retina, koku alma ampulü ve mediobasal hipotalamus dahil olmak üzere birçok beyin çekirdeğinde, beynin içindeki periferik saatler (SCN olmayan beyin saatleri) bulunmuştur. SCN periferik saatleri; davranışsal, nöroendokrin ve otonomik yollarla koordine eder [6]. Merkezi ve periferik saatler birlikte hareket ederek hipotalamusa enerji homeostazını ayarlamak ve korumak için bilgi sağlar [5]. Optimal enerji homeostazı için, beyindeki SCN olmayan saatlerin de SCN ile senkronize olması önemlidir. Bu SCN olmayan saatler SCN ile senkronizedir. Ancak, kısıtlı beslenme gibi bazı özel durumlarda SCN kontrolünden ayrılabilirler. SCN, diğer beyin çekirdekleri yoluyla vücudun geri kalanına iletilen sirkadiyen bir ritim üretir. DNA mikrodizileri, herhangi bir dokudaki transkriptomun yaklaşık %8-10’unun SCN kontrolü altında olduğunu gösterir, bu da vücuttaki birçok işlemde sirkadiyen saatin önemini gösterir [7].

SCN’ye ek olarak, nerdeyse tüm doku ve organlarda bulunan periferik saat genleri fizyolojik fonksiyonların zamanlarını düzenler [4]. Periferik saatlerden bazıları kendi periyotlarını ayarlayabilseler de çoğu SCN’den gelen sinyallere göre fonksiyon gösterir [5]. Işık, SCN için önemli bir zamanlayıcı olsa da periferik organların günlük ritimleri ışığa duyarlı değildir [1]. Karaciğer gibi periferik doku saatleri, tüketilen besinin bileşimine ve tüketildiği zamana özellikle duyarlıdır. Sirkadiyen sistemin düzensizliği ve özellikle sirkadiyen ritimler arasındaki zamanlama ilişkilerinin kaybının, bazı kronik hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Enerji alımı ile harcamasının uyumlu olduğu ve saat ayarlı metabolik değişikliklerle senkronize edilmiş net beslenme/açlık döngüleri, sağlam davranışsal ve fizyolojik sirkadiyen ritimlerin

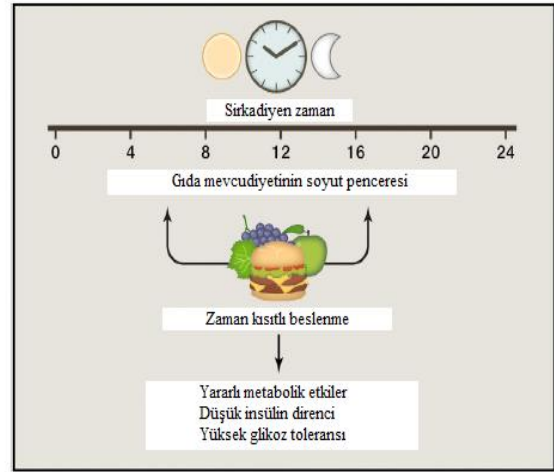
sürdürülmesine ve sağlığın korunmasına yardımcı olur. Nispeten yakın tarihli çevresel değişiklikler, birçok kişiyi sirkadiyen sistem bozulmasına yatkın kılmaktadır. Yapay aydınlatma, yüksek hızlı trans-meridyen hareketi ile indüklenen jet-lag, vardiyalı çalışma ve yoğun enerji içerikli besinlere kolay erişim, sirkadiyen sistemi düzensiz hale getirerek modern toplumların sağlığını olumsuz yönde etkileyebilecek birkaç faktördür [5]. Genel olarak, sirkadiyen aksaklıklar yaşayan gece vardiyalı çalışanlar ve hem jet-lag hem de gece vardiyalı çalışmaktan potansiyel olarak muzdarip uçuş görevlilerinde sağlık riskini arttırdığı öne sürülmektedir [3].



Şekil 2. Sağlıklı ve bozulmuş saatin etkileri [8].

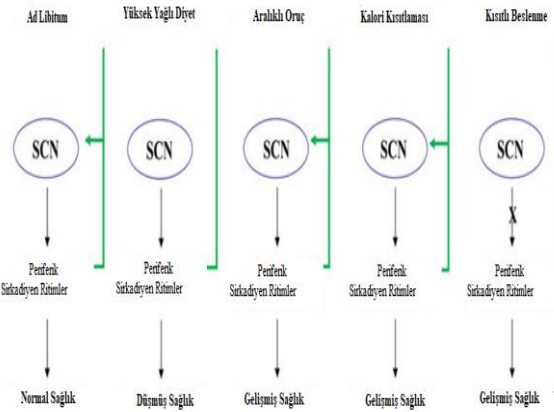
Sirkadiyen ritmin kronik bozulmaları, insan sağlığını ciddi şekilde etkileme potansiyeline sahip olabilir. Örneğin; melatonin hormon seviyesinin azalması, kronik hastalıkların ve kanser, kalp ve damar hastalıkları, üreme, endometriozis, gastrointestinal ve sindirim sistemi sorunları, diyabet, obezite, depresyon, uyku yoksunluğu, bipolar spektrum bozuklukları ve bilişsel bozukluk gibi hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar [3]. Bunun yanı sıra; sirkadiyen saat kontrolü, bağışıklık hücrelerinin taşınmasından doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklığın aktivasyonuna, konakçı-patojen etkileşimlerine kadar bağışıklık sistemini birçok yönüyle etkilemektedir [9]. Ayrıca, tüm cilt hücrelerinde bulunan saat genleri aracılığıyla sağlıklı bir cildi korumak için gerekli olan yolların da zamanlamasını sağlar. Doğal seyrinde gün boyunca cilt korunmaya odaklanır; gece ise cilt gündüz meydana gelen hasarları onarmaya ve ertesi sabaha hazırlanmaya odaklanır [10].

Besin tüketimi, günlük döngü içerisinde sadece belirli zaman aralıklarında gerçekleşir. Kanıt düzeyi yüksek bir çalışmada; zaman kısıtlı beslenmenin bir dizi metabolik yanıt için yararlı olduğunu, insülin direncini azalttığını ve glikoz toleransını arttırdığını göstermektedir. İnsanlarda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, krono-beslenmenin olumlu etkileri dikkate alınmalıdır [6].



Şekil 3. Zaman kısıtlı beslenme ve yararlı etkileri [6].

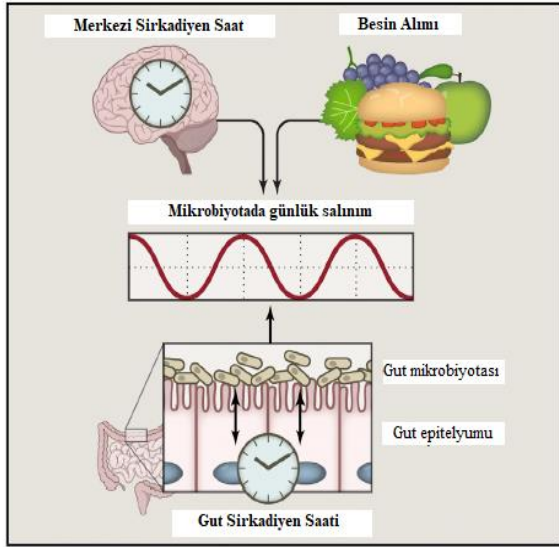
Bununla birlikte açlık ve iştahın da belirli bir sirkadiyen döngüyü takip ettiği kanıtlanmıştır. Açlık hissini en yüksek olduğu zaman 17:00–21:00, en düşük olduğu zaman ise 01:00–05:00 saatleri arasında olduğu bulunmuştur. Buna göre iştahı etkileyen birçok faktör vardır. Çünkü yiyecek alımı yalnızca enerji homeostazı süreçleri tarafından yönetilseydi, iştahımız aç kalınan bir gecenin ardından gelen sabah vaktinde en yüksek noktaya ulaşırdı. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular, özellikle iştahı düzenleyen hormonal salgılar olan; iştahı uyarıcı ghrelin ve iştah bastırıcı leptin iştah düzenleme mekanizmaları ile uyumludur [11].



Şekil 4. Beslenme modellerinin sirkadiyen ritimler ve sağlık üzerine etkisi [12].

Fiziksel aktivite ile olduğu gibi, sirkadiyen sistem vücudu gündüz beslemek için hazırlar. İnsanın mide boşalması ve gastrointestinal motilite oranları sabahları zirveye ulaşır. Ayrıca, farelerin ve insanların bağırsak mikrobiyotasındaki günlük ritimler, günün zamanına özgü fonksiyonları yerine getirerek, aktif faz sırasında enerji metabolizmasını artırır ve dinlenme fazında detoksifikasyonu desteklemektedir.

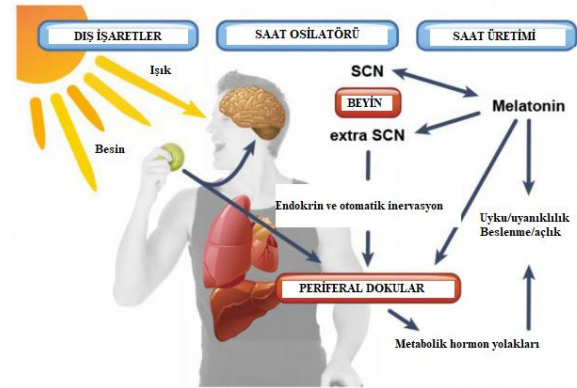
Mikrobiyota ve sirkadiyen sistem karmaşık bir çift yönlü ilişkiye sahiptir, çünkü moleküler saatin bozulması bağırsak mikrobiyotasındaki ritmik değişiklikleri bozmaktadır. Ayrıca, bu değişikliklerin sağlıklı farelerde saat gen ekspresyonunu değiştirdiği bulunmuştur. Bu değişikliklerle ilgili olarak, glikoz ve lipitler gibi birçok besinin kan konsantrasyonlarında sirkadiyen ritmin etkisi bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemin sirkadiyen düzenlenmesinin sonuçlarına örnek verilecek olursa; besin alerjisi test sonuçlarının günün saatine bağlıdır, beslenme ile ilişkili kan testleri açken ya da tokken farklı yorumlanır [5].



Şekil 5. Sirkadiyen saatin mikrobiyota ve bağırsak ile ilişkisi [6].

Bağırsak hücreleri, henüz tam olarak tanımlanamayan fizyolojik yollarla SCN'deki merkezi saate bağlı güçlü bir sirkadiyen saat içerir. Beslenmenin döngüsel olması gibi besinlerin işlenmesi de bağırsak saatinin ritmik metabolizması ile gerçekleşir. Şekil 5'te mikrobiyotanın gıda işlemeye katıldığı ve bağırsak saati ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. Bağırsak saatinin düzgün çalışması için mikrobiyotaya ihtiyaç duyması ve mikrobiyota seviyelerinin bağırsak döngülerini takiben salınması nedeniyle bu etkileşim çift yönlüdür. Bu nedenle, sirkadiyen saat, gıda ve bağırsak arasındaki ilişkide kritik bir bileşendir [6]. Sirkadiyen ritimlerin bozulması, gezgin ishali, peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı, enflamatuar bağırsak hastalığı ve kolorektal kanser dahil çok çeşitli gastrointestinal rahatsızlıkları ve hastalıkları teşvik eden bir risk faktörü olabilir [13]. Fetüs ile yapılan sirkadiyen ritim çalışmalarında, fetüsün karanlık-aydınlık gibi zaman sinyallerini alamadıkları için annenin vücut sıcaklığı, hormon dağılımları ve besin alımları zamanlamalarına göre sirkadiyen ritmini ayarladığı görülmüştür. Buna göre fetüsün aslında maternal periferik osilatör olduğu yani fetal SCN tarafından sürüklenen endojen sirkadiyen saatler geliştirmek yerine; fetal organlardaki sirkadiyen fonksiyon, annenin sirkadiyen sistemi tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir [14].

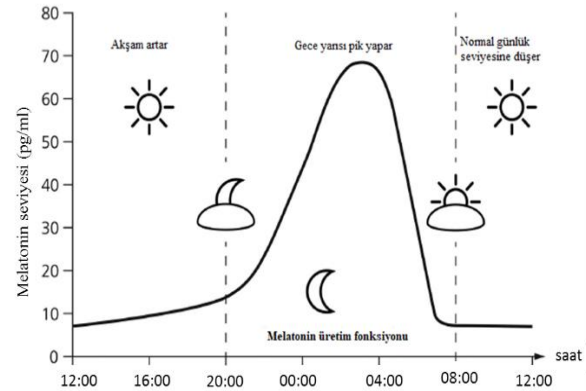
2.1. Sirkadiyen Sistemi Etkileyen Faktörler



Şekil 6. Sirkadiyen ritimlerin iç ve dış işaretlerle düzenlenmesi [15].

Işık: SCN'yi direkt etkilediğinden sirkadiyen sistem için en önemli faktördür [1].

Melatonin: Dolaylı yoldan ışıkla ilişkilidir. Pineal bez sayesinde karanlığın etkisiyle triptofandan melatonin sentezlenir. Gerçekleşen bu olay bütün memelilerde ritmiktir ve sentez karanlığın başlangıcından ışık başlangıcına kadar devam eder, gece saat 02:00-03:00 civarında pik yapar [1].



Şekil 7. 24 saatlik fizyolojik melatonin seviyeleri [3].

Akşamları azalan ışığa maruz kalma epifiz bezi tarafından melatonin üretiminin artmasıyla sonuçlanır ve gecenin ortasında pik seviyeleri normal gündüz seviyelerinden neredeyse on kat daha yüksektir [3]. Gece uykusu sırasında ortam ışığının varlığı sirkadiyen aksaklıklar ile ilişkili iken, sağlık riskinin azalması uzun uyku süresi ve körlük ile ilişkilidir. Ayrıca, prospektif kohort çalışmalarından elde edilen sonuçlar, ana melatonin metaboliti sülfatoksi melatoninin en düşük konsantrasyonuna sahip kadınların meme kanseri için en yüksek riske sahip olduğunu sürekli olarak göstermektedir [3]. Başka bir çalışmada, kısa uyku süresi sonrası adipositlerin insülin duyarlılığının, normal uyku süresi sonrası adipositlerin insülin duyarlılığı ile karşılaştırıldığında %30 oranında daha az olduğu görülmüştür. Bu araştırmalar sonucunda, uykunun sadece beyin için değil aynı zamanda periferik fonksiyonlar için de faydalı olduğu ortaya çıkmıştır [16].

Sıcaklık: Çoğu organizma için sıcaklık güçlü bir uyarandır ve sirkadiyen sistemi etkiler. Fakat memelilerde dış sıcaklık değişimleri zayıf bir uyarandır [1].

Jet-Lag: Yüksek hızlı trans-meridyen hareketi ile indüklenen jet-lag, yolculuk sonucu iç saat ile varılan yerdeki aydınlık-karanlık döngüsü arasında uyumsuzluklara neden olur [1,5]. Bireylerde yorgunluk, uykusuzluk, iştahsızlık, barsak bozukluğu, zaman ve uzaklık algı bozukluğu, tepki zamanının uzaması, terleme gibi sıkıntılar gözlemlenir [1]. Kafein, jet-lag sonrası yeni zaman dilimlerine senkronizasyonu hızlandırabilir [5].

Vardiyalı İş: Değişen yeme zamanı, ışık zamanları ve uyku düzeni gibi çevresel sinyaller dengeli sirkadiyen sistemin sinyalizasyonunu bozabilir. Epidemiyolojik çalışmalar, vardiyalı çalışanların, büyük olasılıkla iç senkronizasyonun sonucu olan obezite ve Tip 2 diyabet dahil olmak üzere metabolik bozukluklar geliştirme riski daha yüksek olduğunu göstermiştir [7]. Dokuz saatlik gece vardiyası üzerine yapılan ilk çalışmalar, uyku zamanlamasındaki farklılıkların glikoz ve lipid düzeylerini kötüleştirdiğini bildirmiştir [2].

İnsanda sirkadiyen ritimleri değerlendirmek için kullanılan bugüne kadar belirlenmiş melatonin seviyeleri, vücut sıcaklığı ve dinlenme-aktivite döngüleri olmak üzere üç ana yöntem vardır. Klinik ortamda bu nesnel ölçütlerden bazılarının sınırlı kullanılabilirliği göz önüne alındığında, uyku günlükleri ve kronotip anketleri gibi araçlar da klinik uzmanlar tarafından tercih edilebilir. Okul/iş ve tatil günlerinden oluşan toplam 14 günlük uyku günlüğünün içerisinde yatağa gitme saati, uykuya dalma saati, uyanma saati, yataktan kalkma saati, kafein ve alkol tüketim saati, kullanılan ilaçlar ve ilaç saati, egzersiz saati gibi birçok bilgi içerir [17].

2.2. Mavi Işık ve Sirkadiyen Ritim

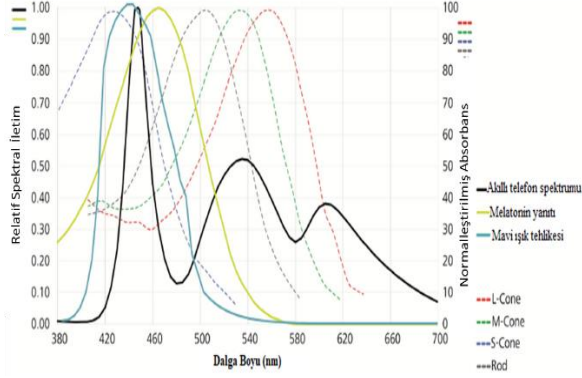
Görünür ışık, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerindeki insan biyolojik saatini 24 saatlik güneş döngüsüne senkronize eder. Mavi renk olarak algılanan kısa dalga boyları, çoğu biyolojik ve psikolojik ritmi dahili olarak senkronize tutan sirkadiyen sistem için en güçlü senkronize edici ajandır. Sirkadiyen senkronizasyonun, uyku kalitesi, ruh hali ve bilişsel performans üzerindeki yararlı etkileri sadece ışık spektral bileşimine bağlı değildir, aynı zamanda maruz kalma zamanlamasına ve yoğunluğuna da bağlıdır. Gün boyunca mavi ışığa maruz kalma, epifiz bezi tarafından üretilen ve sirkadiyen ritim devamlılığında çok önemli rol oynayan hormon olan melatonin salgısının bastırılmasında etkindir. Mavi ışığa maruz kalma, gün içinde organizmanın refahını, uyanıklığını ve bilişsel performansını korumak için önemli olsa da, yatmadan hemen önce düşük yoğunluklu mavi ışığa kronik maruziyetin uyku kalitesi, sirkadiyen faz ve döngü süreleri üzerinde ciddi etkileri olabilir [3]. Modern toplumda sosyal jet-lag ve gece mavi ışığa maruz kalma artışı, sirkadiyen yanlış hizalama ve uyku bozukluklarının önemli sağlık sorunları olarak ortaya çıktığını göstermektedir [18].

Melatonin ritimleri de dahil olmak üzere sirkadiyen ritimler, derin uykuya dalışı kolaylaştırmanın farklı yönlerinde rol oynar. Vardiyalı çalışma sırasında geceleri yanlış zamanda kronik ışık; ışığa maruz kalma süresine, ışığın dalga boyuna ve yoğunluğuna bağlı olarak sirkadiyen saat fazının kaymasına katkıda bulunabilir. Gün boyunca melatonin salgılanmasının baskılanmasının yararlı olduğuna inanılırken, gece böyle değildir. Sirkadiyen bozulma esas olarak iç sirkadiyen ritimler ile dış çevresel koşullar arasındaki yanlış hizalama ile karakterizedir. Sirkadiyen bozulma, uyku döngüsü ve vücuttaki dokulardaki periferik osilatörler ile asenkron SCN'yi de içerir, çünkü bu periferik saatler dokuya bağlı olarak düzensiz uyum sağlar. Işığa maruz kalma, sirkadiyen döngüde farklı zamanlarda uygulandığında faz ilerlemelerine veya gecikmelerine neden olabilir. Örneğin insanlarda, 05:00-17:00 arasındaki ışık ilerlemeye ve bu aralığın dışındaki ışık sirkadiyen saatte gecikmelere neden olur. Bu nedenle, yanlış zamanda kronik ışık maruziyeti, sirkadiyen sistemin faz kaymasını indükleyebilir, dış çevresel koşullarla senkronizasyona izin vermez ve sirkadiyen bozulmaya yol açabilir, böylece hem hücresel hem de organ fonksiyonunu değiştirebilir [3].

Gece vardiyalı çalışmaların sınırlamaları göz önüne alındığında, çalışmalar gece vardiyası olmayan kişilerde geceleri ışığa maruz kalmanın rolü de incelemiştir. Beden kütle indeksi, tipik ev ortamlarında gece ışığa maruz kalmadan da artabilir. Örneğin, sadece üç lüksten daha yüksek gece ışığı seviyelerine maruz kalan katılımcılar önemli ölçüde daha fazla kilo almıştır, bel çevresi genişlemiştir ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol seviyelerine sahiptir. İngiltere'de 100.000 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, obezite olasılığının gece ışığına daha fazla maruz kalmasıyla birlikte arttığı bildirilmiştir [19].

Mavi ile zenginleştirilmiş beyaz ışık ve beyaz ışığa gün boyunca maruz kalma arasındaki etkiler karşılaştırıldığında, mavi ile zenginleştirilmiş ışığın, Antartika'daki bir araştırma istasyonundaki personelin uyku başlangıcını (daha önce) ve uyku gecikmesini önemli ölçüde etkilediği görülmüştür. Mavi ile zenginleştirilmiş beyaz ışığın sirkadiyen ritmi senkronize ettiğini gösteren bu sonuç, mavi ışığın melatonin supresyonunda diğer dalga boylarından daha verimli olduğunu gösteren diğer sonuçlarla doğrulanmıştır ve bu nedenle en güçlü uyarıcı (Zeitgeber) olarak görülebilir. Sonraki uyku gecesinin sonunda uyku derinliğinin değişmesi, sirkadiyen faz gecikmelerinin yatmadan önce ışığa maruz kalınmasıyla indüklenilebileceğini göstermiştir. Bu gecikmeler, mavi ışığın yeşil ışıktan daha fazla etkisi ile uykuda devam etmektedir, bu da yatmadan önce mavi ışığa maruz kalmanın uykuyu etkileyebileceğini düşündürmektedir [3].

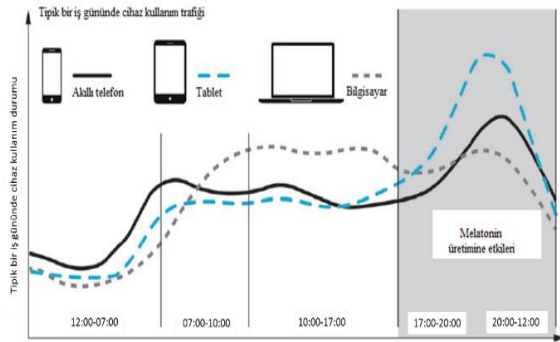
ISO 8980'e göre mavi ışık tehlikesi fonksiyonu, parlama işleminin fotoreversalini indüklemek için radyasyonun etkinliğine bağlı olarak insan gözünün mavi ışık tehlikelerine göreceli spektral duyarlılığını temsil eder.



Şekil 8. Mavi ışık parlaklığının risk fonksiyonu [8].

Sıradan bir akıllı telefon ekranının maksimum parlaklık üzerindeki emisyon spektrumu, potansiyel olarak zararlı mavi tepe alanında ve melanopsin duyarlılığında belirgin bir çıkışma gösterir. 460 nm aralığındaki kısa dalga boyları sirkadiyen sistemin faz kaymasında çok etkili olsa da, Şekil 8’de görüldüğü gibi 400 ila 440 nm aralığındaki yoğun mavi ışık ağartmanın fotoreversal adı verilen bir fotokimyasal reaksiyon yoluyla retinaya da zarar vermektedir [3].

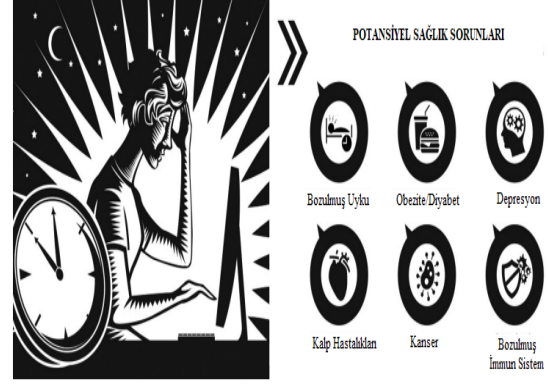
Okul çağı çocuklarında yapılan araştırmalarda internet ve telefonun aşırı kullanımı, sosyal ağ etkinlikleri, oyun konsolları ve televizyon izleme, yatak odasındaki cihaz sayısı ve kapanma süresi nedeniyle davranış ve uyku ile ilgili sorunlar incelenmiştir. Ekranların yaydığı ışığın spektral profili, sirkadiyen fizyolojiyi, uyanıklığı, bilişsel performans düzeylerini etkilemenin yanı sıra vücut ağırlığı artışı, metabolik bozukluk, depresyon, duyu durum bozuklukları, kanser ve kalp hastalığına yakınlığı da arttırdığı görülmüştür [20].



Şekil 9. Gün boyunca ışık yayan cihaz kullanımı [3].

Cihaza bağlı web sitelerinin kullanım trafiği Şekil 9’da gösterilmiştir. Uykudan dört saat öncesine kadar mavi ışığa maruz kalmanın gece melatonin düzeylerini ve subjektif uyku kalitesini etkileyebileceği bildirilmiştir. Melanopsin retina ganglion hücreleri mavi ışığa karşı son derece duyarlıdır ve hatta akıllı telefondan veya ışık yayan e-okuyuculardan düşük ışık seviyelerine maruz kalmak sirkadiyen ritmin bozulmalarıyla ilişkilidir. Akıllı telefonların modern yaşamdaki varlığı her geçen gün artmakta ve daha uzun ortalama ekran sürelerinin daha kısa uyku süresi ve daha kötü uyku verimliliği ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Basılı kitaplarla

karşılaştırıldığında, uykudan önce ışık yayan bir e-kitap okumak, genç yetişkinlerde (25 ± 3 yaş) uykuya dalma süresini uzatmıştır. Yatmadan önce e-kitap okuyan bireylerde, hızlı göz hareketi uyku fazının gecikmesi ve azalmasıyla sirkadiyen saatin geciktiği görülmüştür. Melatonin kan konsantrasyonu seviyeleri bastırılmış ve ertesi sabah uyanıklık azalmıştır. Yatmadan hemen önce ışık yayan e-kitapların kullanımının o sırada uyanıklığı arttırdığı görülmüştür [3].



Şekil 10. Mavi ışığın sağlığa potansiyel etkileri [15].

Son zamanlarda sınırsız ışık yayan cihaz kullanımı nedeniyle, melatonin supresyonunun artması ve gecikmiş sirkadiyen ritim zamanlaması, azalmış akşam uykusu ve artan sabah uykusu gibi benzer eğilimler bildirilmiştir. Mavi gündüz ışığının önleyici etkisinin, gün ışığının diğer dalga boyu bileşiminden daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu bulguların sonuçları, melanopsin reseptörlerinin akşam ve gece saatlerinde özellikle hassas olmaları ve uyku bozukluklarının çoğunun akşamları yatmadan hemen önce düşük mavi ışık maruziyeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir [3]. Akşam veya gece boyunca farklı kaynaklardan mavi ışığa maruz kalınması ayrıca cilt hücrelerini potansiyel olarak gece ritimleriyle uyumsuz hale getirebilir, bu durum birçok hasara neden olabilir ve yaşlanmayı hızlandırabilir [10]. İnsanlarda, yapay ışığa maruz kalmanın artmasıyla obezite ve diyabet artışları gözlemlenmiş ve akşam parlak ışığın iştahı arttırdığı gösterilmiştir. Geceleri mavi yapay ışığa maruziyetin uyku-uyanıklık ve enerji metabolizmasının kontrolü üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir insan çalışması yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda; enerji harcaması, oksijen tüketimi, karbondioksit üretimi ve kahvaltının termik etkisinin ışığa maruz kalmayan bireylere göre geceleri mavi yapay ışığa maruz kalanlar bireylerde önemli ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir [21]. Düşük yağlı beslenen ve yüksek yağlı, yüksek şekerli beslenen dişi ve erkek fareler üzerinde geceleri mavi yapay ışığa (BALAN) maruz kalmanın etkileri ile ilgili yapılan çalışmanın sonuçları özellikle geceleri yapay ışığa maruz kalmanın erkek farelerde, uzun vadede diyabet gelişimine yol açabilen glikoz metabolizmasını bozduğunu göstermektedir. Diyetin her bir bileşeni ayrı ayrı analiz edildiğinde, geceleri bir saatlik mavi yapay ışık maruziyetinden sonra erkek farelerde karanlık fazda

belirgin bir şeker tüketimi ile ilişki bulunmuştur. Bu sonuç, mavi ışığın cinsiyete bağlı bir şekilde lezzetli yiyecek alımını düzenleyen belirli beyin bölgelerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Mavi ışığa gece maruz kaldıktan sonra, diyet türü ne olursa olsun, plazma insülin düzeylerinde azalma ile birlikte Arvicanthis erkeklerinde artmış glikoz seviyeleri gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre noktürnal ışığın insülin salınımını inhibe ederek glikoz toleransı üzerindeki olumsuz etkilerini daha da vurgulanmıştır [21].

2.3. Sirkadiyen Ritim ve Beslenme

Beslenme programı, periferik organlardaki sirkadiyen saatler üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğundan, beslenme zamanı ve sirkadiyen saatler birbirine sıkı sıkıya bağlıdır. Gece hayvanlarından beklendiği gibi, fareler çoğunlukla gece boyunca yiyecek tüketir. Yalnızca gün içinde yiyecek sağlandığında, çevresel saatlerin fazı birkaç gün içinde kademeli olarak tersine çevrilir. Buna karşın, ters çevrilmiş beslenme rejiminin beyindeki ana saatin fazı üzerinde çok az etkisi vardır. Bu nedenle, beslenme-oruç döngüleri, beyindeki ana saat tarafından yayılan aksi halde baskın olan senkronizasyon sinyallerini atlayarak, çevresel saatler için güçlü zamanlama işaretleri olarak işlev görüyor gibi görünmektedir. Beslenmenin sirkadiyen ritmiklik üzerindeki belirgin etkisi, ad libitum ile beslenen farelerde sirkadiyen gen ekspresyonunu zaman kısıtlamalı besleme rejimi altında karşılaştıran çalışmalardan da anlaşılmaktadır. Dahası, diyet bileşiminin farelerde ve sıçanlarda ritmik beslenme davranışı üzerinde bir etkisi olduğu görülmektedir. Yüksek yağlı beslendikten sonra, fareler, saat eksikliği olan farelere çok benzer şekilde değişen beslenme-açlık döngüleri sergiler [6].

Beslenme üzerine yapılan birçok araştırma, yutulmuş gıdanın miktarı ve kalitesinin organizmanın refahı üzerindeki etkisini kapsamlı bir şekilde incelemiştir. Günümüzde bu parametrelerin kritik olduğu ve değişikliklerinin morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (örneğin, yüksek yağlı diyet). Son yıllarda elde edilen kanıtlar, yemek zamanlamasının uyku-uyanma döngüsü, çekirdek vücut ısısı, performans ve uyanıklık gibi çok çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyebileceğini göstermektedir [6]. Yapılan araştırmalarda beslenme-oruç döngülerinin, beyindeki ana saati bile atlayarak karaciğer saati için ana zamanlama ipuçları olduğunu göstermiştir. İşte bu nedenle değişen beslenme koşulları altında ana ve çevresel saatlerin uyumsuzluğunun organizmaların homeostazını bozduğu ve onları kronik hastalıklara yatkın hale getirdiği hipotezi ileri sürülmüştür [22]. Bu nedenle, "krono-beslenme" vücudun günlük ritimleriyle koordineli olarak gıda tüketimi olarak tanımlanan "krono-beslenme" kavramı ortaya çıkmıştır. Bu kavram, yiyecek miktarı ve içeriğine ek olarak, yeme zamanının da bir organizmanın sağlığı için kritik olduğu temel fikrini yansıtır. Zamanla sınırlı besleme deneyleri, beslenme programının metabolik etkilerini daha da vurgulamıştır [6]. Son yıllarda, sirkadiyen saat ve beslenme döngüleri tarafından yönetilen transkripsiyonel

düzenleme üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin, gen ekspresyonundaki ve metabolit birikimindeki ritmiklik, kısıtlı bir besleme rejimi ile saat eksikliği olan farelerde kısmen onarılabilir. Bu beslenme kısıtlaması, gen ekspresyonunda ve metabolizmada ritmikliği pekiştirir ve yüksek yağlı bir diyet rejiminde kalori alımını azaltmadan obeziteye karşı koruma sağlayabilir [22].

Düzenli besin tüketen vahşi tip fareler ile gece kısıtlı beslenen fareler karşılaştırıldığında, gece kısıtlı beslenenlerde hepatik trigliserit içeriği %50 azalırken, toplam günlük kalori tüketimi etkilenmez. Zaman kısıtlamalı yüksek yağlı diyet uygulanan fareler, ad libitum erişime sahip farelerle eşdeğer kalori tüketir, ancak obezite, hiperinsülinemi, hepatik steatoz ve iltihaplanmaya karşı korunur. Yalnızca aktif faz boyunca gıda bulunabilirliğindeki değişikliklerin bile (örneğin kahvaltuya karşı akşam yemeği) vücut ağırlığını etkilediği bildirilmiştir. Kemirgenlerde yapılan ek çalışmalar, erken gece oruç tutmanın vücut ağırlığını artırdığını, ancak geç gece oruç tutmanın vücut ağırlığı artışını azalttığını göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, iki eşit enerji içeriğine sahip bir program ile zayıflama diyeti uygulayan grubun karşılaştırılması, daha büyük bir kahvaltı ve tam tersine göre daha küçük bir akşam yemeği verilen grupta metabolik belirteçlerde daha fazla gelişme olduğunu ortaya koymuştur. Başka bir çalışma, erken yemek zamanlarının serum lipit seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir. Birçok insan epidemiyolojik çalışması, yeme alışkanlığı ile obezite arasında bir korelasyon tespit etmiştir. Örneğin, büyük bir kohort çalışmasında ergenler arasında kahvaltı tüketimi vücut ağırlığı artışı ile ters orantılı bulunmuştur. Birkaç çalışma, kısa uyku süresi (<5 saat) veya geç uyuyanlar (uykunun orta noktası > 05:30) ile geç akşam yemeği yemek / akşam geç saatlerde daha fazla enerji tüketimi arasında bir ilişki olduğunu ve obezite ve diyabet gelişimi için önemli ölçüde daha yüksek risk olduğunu göstermiştir. İlginç bir şekilde, hem insanlarda hem de sıçanlarda yapılan çalışmalar, akşam yemeğinde kahvaltı saatine göre daha yüksek yağ bileşimi için seçilmiş yiyecek tercih edildiğini göstermiştir, bu da gece geç beslenmeyle ilişkili obeziteye yol açabilecek bir durumdur. Bu çalışmalar geç vakitte yemek yemenin insanlarda obezite riskini arttırdığını göstermektedir. Ancak, zaman sınırlı beslenmenin etkileri henüz insanlarda ayrıntılı olarak incelenmemiştir. İnsan çalışmalarının daha uzun süreli planlanması, mevcut kanıtlar ile kontrollü değerlendirme yapılması önemlidir [6].

3. Sonuç

Günümüzde artan obezite, tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklardan kansere kadar vücutta oluşan patolojik durumlar sirkadiyen ritimden etkilenmekte ve sirkadiyen ritmi etkilemektedir. Sirkadiyen ritmi sekteye uğratan en önemli etmenlerden biri 21. yüzyılda hızla yayılan telefon, tablet, televizyon gibi mavi ışık yayan teknoloji aletleridir. Bu cihazlara gece maruz kalmak sirkadiyen ritimde düzensizliğe ve uyumsuzluğa neden olarak

birçok hastalığın oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Yaşam tarzında yapılan küçük değişikliklerle sirkadiyen sistemin düzenlenmesi ve yaşam kalitesinin artması sağlanabilir. Sadece geceleri mavi yapay ışığa maruziyet engellenerek;

- enerji metabolizması kontrol altına alınabilir, vücutun yağ depolaması azaltılabilir.
- şeker yeme isteği bunun sonucunda kilo kontrolü ve diyabet başta olmak üzere diğer hastalık riskleri azaltılabilir.
- iştah ve kilo kontrolü daha kolay sağlanabilir, bunun sonucunda obezite, diyabet gibi diğer metabolik hastalıklara sahip olma riski azaltılabilir.
- kolesterol yüksekliği kontrol altında tutulabilir ve bel çevresinin genişlemesi engellenebilir.
- hormonal homeostaz daha kolay sağlanır ve hormonal bozulmaların önüne geçilebilir.
- uyku kalitesi artırılabilir ve ertesi sabah ruh halinin iyileşmesine, verimliliğin artırılmasına yardımcı olunabilir.
- biyolojik ritmin düzenlenmesinin yanı sıra psikolojik ritim de düzenlenerek mental sağlığın iyileşmesi sağlanabilir.
- bilişsel performans iyileştirilebilir.
- cilt sorunları ve erken yaşlanmanın etkileri azaltılabilir.

Referanslar

1. Sözlü, S., Şanlıer, N., Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi, *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 2017, 2(2), 100-9.
2. Poggiogalle, E., Jamshed, H., Peterson, C.M., Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2018, 73(3), 223-229.
3. Wahl, S., Engelhardt, M., Schaupp, P., Lappe, C., Ivanov, I.V., The inner clock—Blue light sets the human rhythm, *Journal of Biophotonics*, 2019, 1-14.
4. Yüksel, A., Sirkadiyen Ritim ile Yeme Zamanı İlişkisi, *Journal of Health Professionals Research*, 2018, 1(1), 38-43.
5. Potter, G.D.M., Cade, J.E., Grant, P.J., Hardie, L.J., Nutrition and the Circadian System, *British Journal of Nutrition*, 2016, 116(3), 434-42.
6. Asher, G., Sassone-Corsi, P., Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock, *Cell*, 2015, 161(1), 84-92.
7. Oosterman, J.E., Kalsbeek, A., Fleur, S.E., Belsham, D.D., Impact of nutrients on circadian rhythmicity, *American Journal of Physiology*, 2015, 308(5), 337-350.
8. Manoogian, E.N.C., Panda, S., Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging, *Ageing Research Reviews*, 2017, 39, 59-67.
9. Rijo-Ferreira, F., Takahashi, J. S., Genomics of circadian rhythms in health and disease, *Genome Medicine*, 2019, 11(1).
10. Dong, K., Goyarts, E. C., Pelle, E., Trivero, J., Pernodet, N., Blue Light disrupts the circadian rhythm and create damage in skin cells, *International Journal of Cosmetic Science*, 2019, 41, 558-62.
11. Marangoni, F., Martini, D., Scaglioni, S., Sculati, M., Donini, L.M., Leonardi, F., Poli, A., Snacking in nutrition and health. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2019, 1-15.
12. Froy, O., Circadian rhythms, nutrition and implications for longevity in urban environments, *Proceedings of the Nutrition Society*, 2017, 77(03), 216-22.
13. Voigt, R.M., Forsyth, C.B., Keshavarzian, A., Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 1747-4124.
14. Crew, R.C., Mark, P.J., Waddell, B.J., Epigenetic regulation of the fetal circadian clock, *Nutritional Epigenomics*, 2019, 211-29.
15. Lunn, R.M., Blask, D.E., Coogan, A.N., Figueiro, M.G., Gorman, M.R., Hall, J.E., Boyd, W.A., Health consequences of electric lighting practices in the modern world: A report on the National Toxicology Program's workshop on shiftwork at night, artificial light at night, and circadian disruption, *Science of The Total Environment*, 2017, 607-608, 1073-1084.
16. Hernández-García, J., Navas-Carrillo, D., Orenes-Piñero, E., Alterations of circadian rhythms and their impact on obesity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 1-10.
17. Reid, K.J., Assessment of Circadian Rhythms, *Neurologic Clinics*, 2019, 37(3), 505-26.
18. Nagai, N., Ayaki, M., Yanagawa, T., Hattori, A., Negishi, K., Mori, T., Nakamura, T.J., Suppression of Blue Light at Night Ameliorates Metabolic Abnormalities by Controlling Circadian Rhythms, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2019, 60(12), 3786-93.
19. Nelson, R.J., Chbeir, S., Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2018, 77(3), 223-229.
20. Olteanu-Pascal, D., Nadejda L., The influence of light from gadgets on circadian rhythm in children, *The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*, 2020, 248-249.
21. Masis-Vargas, A., Hicks, D., Kalsbeek, A., Mendoza, J., Blue light at night acutely impairs glucose tolerance and increases sugar intake in the diurnal rodent *Arvicanthis ansorgei* in a sex-dependent manner, *Physiological Reports*, 2019, 7(20), 1-19.
22. Atger, F., Gobet, C., Marquis, J., Martin, E., Wang, J., Weger, B., et al., Circadian and feeding rhythms differentially affect rhythmic mRNA transcription and translation in mouse liver, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112(47), E6579-E6588.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.





DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 574-580

Gen Terapisinde CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 In Gene Therapy

Elif Tuğçe Samsunlu^{1*}

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar,
Türkiye

e-mail: elifugcesamsunlu@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5443-6430

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Elif Tuğçe Samsunlu

Gönderim Tarihi / Received: 29.03.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 30.07.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.905029

Öz

Gen tedavisi, kanser ve genetik bozukluklar olmak üzere birçok ciddi hastalığın tedavisi için umut verici bir teknik olmuştur. Bunun nedenine gelecek olursak semptomları iyileştirmek yerine hastalıkların sebeplerini tedavi etmek için bir çözüm olmuş olmasıdır. Gen terapisi ilk olarak 1990 senesinde başarıya ulaşıp ADA hastalığı görülen bir çocuğun tedavisi için kullanılmıştır. Gen terapisi son on yılda genetik hastalıkları tedavi etmede çığır açan bir yöntem haline gelmiştir. Günümüzde popülaritesini arttırmış olan yöntemlerden biri de CRISPR yani kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar olarak isimlendirilir. Aynı zamanda Cas9 nükleazlarını kullanan bir genom düzenleme teknolojisidir. Hedeflenen bölgelerde DNA'da çift sarmallı kopmalar sağlamak için kullanılır. Bu teknoloji DNA parçalarını çıkarmak, değiştirmek veya eklemek içindir. CRISPR/Cas9 etkili bir gen düzenleme aracı olmasının yanı sıra maliyet açısından da uygundur. Çünkü kesme işlemi protein yerine bir RNA dizisi tarafından yönlendirilir. CRISPR/Cas sistemi mekanizmalarındaki kayda değer ilerleme, temel bilim, tarım ve biyoteknoloji üzerindeki potansiyel uygulamalarını anlamamıza yardımcı olmaktadır. Genlerin fonksiyonlarının çözülmesi ve hastalıkların genetik olarak temellendirilmesi ile CRISPR'in kullanımının artması beklenmektedir. CRISPR ile hastaların sağlık durumları iyileşebilir. Yaşam kaliteleri artabilir. CRISPR teknolojisinin birçok avantajının olması yanı sıra güven ve etik problemlerini de beraberinde getirmiştir. İnsan embriyolarının tedavi amaçlı olarak ya da bilimsel amaçlarla araştırmalarda kullanılması bu etik sorunlardan ilk akla geleni olmuştur. Bu derlemede gen tedavi çalışmaları yapılırken, terapötik ve bilimsel konularla birlikte, etik ve çevresel birçok konu da ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: CRISPR, CRISPR-Cas9, Gen tedavisi.

Abstract

Gene therapy has been a promising technique for the treatment of many serious diseases, including cancer and genetic disorders. The reason for this is that there has been a solution to treat the causes of diseases rather than cure the symptoms. Gene therapy was first successful in 1990 and was used to treat a child with ADA. Gene therapy has become a groundbreaking method for treating genetic diseases in the last decade. One of the methods that have increased its popularity today is called CRISPR, that is, clustered regularly spaced short palindromic repeats. It is also a genome editing technology that uses Cas9 nucleases. It is used to provide double-strand breaks in DNA at targeted regions. This technology is for removing, replacing or inserting DNA fragments. Besides being an effective gene-editing tool, CRISPR / Cas9 is also cost-effective. This is because the cutting process is directed by an RNA sequence rather than a protein. Significant progress in CRISPR / Cas system mechanisms helps us understand their potential applications in basic science, agriculture and biotechnology. It is expected that the use of CRISPR will increase as the functions of genes are resolved and diseases are genetically based. With CRISPR, the health status of patients can improve. Their quality of life may increase. In addition to the many advantages of CRISPR technology, it has also brought along trust and ethical problems. The use of human embryos in research for therapeutic or scientific purposes has been the first to come to mind of these ethical problems. In this review, while conducting gene therapy studies, many ethical and environmental issues are discussed along with therapeutic and scientific issues.

1. Giriş

Kalıtımın başlıca unsuru olan, özel bir polipeptid zincirinin amino asit dizisini şifreleyen DNA paketine gen denir[1]. DNA çift zincirli yapıda olup şeker ve azot ile birlikte fosfat içeren baz gruplarının toplanması ile meydana gelen kalıtsal bilgiyi içeren moleküldür. DNA üzerindeki belli nükleotid dizilerinin kendilerine özgü işlevleri vardır[2]. Her bir DNA molekülü, nükleotidler olarak adlandırılan molekül ünitelerinin birleşmeleri ile oluşur ve bükülmüş bir merdiven benzeri yapıdadır. Bu yapı fermuarın iki tarafı gibi bir araya gelir. Hidrojen bağlarıyla birbirlerine bağlanan adenin ve timin ile sitozin ve guanin birbirleri ile eşlenir. Böylece her basamak DNA merdivenindeki bir nükleotidin eşleniğidir[3]. Kromozom üstünde lokalize olmuş genler, yaşamın devamı için gereken proteinlerin, enzimlerin, diğer makro ve mikro moleküllerin kodlarını taşıyan DNA dizileridir. Bir kromozom üstünde, prokaryotlarda 2000-3000 ve ökaryotlarda da 50.000-100.000 arası gen bulunmaktadır. Genlerin kromozom üstündeki sayısı ve sırası organizmalara göre belirli düzen ve sıra içindedir. Aynı şekilde büyüklüğü de kodladığı proteinin büyüklüğüne göre değişir. Canlılardaki tüm genetik olayların denetlenmesini, doğru biçimde ilerlemesinin kontrolü genler tarafından sağlanır[4]. Genler; hücre içindeki ve dışındaki görevlerin yerine getirilmesi, hücreler arasında iletişimin korunması ve fiziksel özelliklerin belirlenmesinde görevli olan proteinin sentezlenmesi için gerekli bilgiyi içerir[2]. Aynı zamanda belirli bir proteini yahut bir RNA molekülünü kodlayan bir nükleotid dizisinden meydana gelir[5]. Fakat her amino asidin kodonlarla belirlenmesi, çok sayıda replikasyonların oluşması, yanlış bazların sıralanması veya ortamda mutasyonları indükleyici faktörlerin bulunması mutasyonların gelişmesine sebep olmaktadır[4]. Bu mutasyonlar sonucunda ise geri dönüşümü olmayan hasarlar oluşabilir. Bu hasarların oluşmasını minimum düzeyde tutabilmek için çeşitli tedavi yöntemleri arasında yer alan gen tedavisi günümüzde kullanılmaktadır.

2. Gen Tedavisi

Genetik materyalin bir hastalığın tedavisi için veya bir hastanın klinik durumunu iyileştirebilmek amacı ile hücrelere aktarılması olarak tanımlanmaktadır. Gen tedavisinin asıl amacı, bir vektör aracılığı ile terapötik genin hedef hücrelere aktarılmasıdır[6]. Ayrıca bu tedavi metodu, doğru hücresel fonksiyonları yeniden düzenlemek, hedef hücrelere mutasyona uğramış ya da eksik genlerin yerine iyi olan kopyaları geçirmek, ifadesini normal olan proteine yönlendirmek amaçlarını gütmektedir[7]. Gen tedavisinin başarısının anahtarı, güvenli ve etkili gen sağlama araçları oluşturmaktır[8]. Gen tedavisi teorikte, gerekli proteini ifade edebilmek için eksik bir genin tamamlanmasına veya bir hedef olarak

terapötik tedaviye sahip sahaya özgü gen geliştirme kapasitesi olarak anlaşılmaktadır[9,10]. Pratikte ise hedeflenen hücre çekirdeğine ulaşmak için transgen tarafından doğru biçimde ifade edilmesi gereken bazı engeller sebebiyle kompleks bir işlemdir. Bir transgenin bozulmadan bir hücre çekirdeğine gelmesini sağlamak için, transgeni muhafaza edebilen ve plazma membranından çekirdeğe girebilen bir gen dağıtım sisteminin kullanılması gereklidir[11-13]. Hastalıkların tedavi edilmesi amacıyla bireyin hücrelerine genlerin yerleştirilerek mutasyona uğramış allellerin fonksiyonel alleller ile rotasyon yapması gen tedavisi aracılığıyla gerçekleştirilir[14-16]. Genomun, kalıtımın temel birimi olan DNA bilgisinin ortaya çıkmasından bu yana lokal modifikasyonlar yapma yeteneği bilimin amacı olmuştur[17].

Gen tedavisi için çeşitli yaklaşımlar söz konusudur:

- 1) Kusurlu genin sağlıklı genle yer değiştirmesi,
- 2) Hastalıklarla mücadele için vücuda yeni genin tanıtılması,
- 3) Kusurlu genin, seçici ters mutasyon yoluyla geni onarması
- 4) Anormal genin yerini almak için genom içindeki non-spesifik bir konuma sağlıklı gen eklenmesi yaygın yaklaşımlardan en çok kabul görenidir[18, 19].

Gen tedavisi çalışmalarında rastlanılan en önemli problem; hedef hücrelere DNA moleküllerinin ulaştırılmasıdır. DNA transfeksiyonu, hücrelere DNA'nın girme kabiliyetinin sınırlı olması ve DNA'nın enzimatik bozunmaya uğrama olasılığı sebebi ile çoğunlukla bir vektör yardımıyla gerçekleştirilir. Bunlar, viral vektörler ve non-viral vektörler olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. Başta gelen viral vektörler; herpes simpleks virüs, retrovirüs, adenovirüs ve adeno-ilişkili virüstür. Blaese ve arkadaşları, 1990 yılında adenozin deaminaz eksikliği (ADA) hastalığının tedavisi için retrovirüs aracılı aktarımı ile ilk başarılı gen tedavisi olarak tarihe geçmiştir[20]. Viral olmayan vektörler ise fiziksel ve kimyasal yöntemler olarak ikiye ayrılırlar. Fiziksel yöntemler; mikroenjeksiyon, gen tabancası, elektroporasyon, sonoporasyon, lazer ışınması ve magnetofeksiyondur. Kimyasal yöntemler de lipozomları kapsamaktadır[21]. Genlerin hedef hücreye transfer edilmesi, ex vivo ya da in vivo gerçekleştirilmektedir[22-25]. Gen tedavisi, somatik hücre gen tedavisi ve germ hücre gen tedavisi olarak değişime uğrayan hücrelerin tipine göre iki ana sınıfa ayrılır[25].

2.1. Somatik Hücre Gen Tedavisi

Somatik hücre gen tedavisi çalışmalarında, tedavi edici gen kalıtsal hücreler hariç somatik hücrelere nakledilir. Bu gen tedavisi kategorisinde hastanın deri, kemik iliği ve kan hücrelerine gen transferi yer alır. Gen tedavisinin farklı etkileri ve genler düzeyinde yapılan değişiklikleri gelecek nesillere

aktarılmaz[26]. Tedavi edici genin somatik hücrelerde yaptığı değişiklik yalnızca ilgili bireyi etkilemektedir. Bu tedavide amaç, hastalığın iyileşmesi için hedef hücrelerde ya da dokularda genetik değişimlere sebep olmaktır. Bu yöntem gen tedavisinde tercih edilmektedir[27]. Gelecek nesilleri etkilemeden yalnızca bireyin genomunda değişiklik oluşturulmaktadır, kalıtsal değildir. Somatik hücreye uygulanan gen tedavileri dört gruptan oluşmaktadır:

1) *Gen ilavesi*: Kusurlu genin fonksiyonel kopyasının ve mutasyona uğramış genin kaldırılmadan işlevsel gen eklenmesi hedeflenmektedir.

2) *Gen değişimi*: Mutasyona uğramış genin fonksiyonel kopyasıyla değiştirilmesi sonucu mutasyonun doğrudan ilgili dokuya iletilmesidir.

3) *Gen ekspresyonunun baskılanması*: Hedef patojenin fonksiyonunun baskılanmasıdır.

4) *Spesifik hücrelerin öldürülmesi*: Ön ilaç tedavisi de denilmektedir, ön ilaç vücuda verilirken, ilacı aktive eden enzimi kodlayan gen hastalıklı hücrelere transfer edilmektedir.

Günümüzdeki tüm gen tedavisi denemeleri ve protokolleri somatik hücre tedavileri için yapılmıştır[22].

2.2. Germ Hücre Gen Tedavisi

Germ hücre gen tedavisinde, tedavi edici gen yumurtalık, sperm hücreleri gibi kalıtsal hücrelere aktarılır. Bu gen tedavisi ile oluşan değişiklikler nesiller boyunca aktarılmaktadır. Erken embriyonik dönemde değişiklikler yapılabilmektedir, kalıtsaldır[23, 27-29]. Çekirdek gen transferi sadece mitokondrial hastalıklar için etik açıdan kabul görmektedir. İn vitro fertilizasyonu amaçlayan bu süreçte bütün hücrelerin çekirdekleri izole edilerek, mitokondri DNA'sı çekirdeği çıkarılmış yumurta hücrelerine yerleştirilmektedir. Bu yöntem teknik açıdan klonlamadır[22]. Bu yaklaşım teorik genetik hastalıklar ve kalıtsal bozukluklarda oldukça etkili olduğu belirtilmektedir[29]. Çoğu ülkede gelecek nesilleri etkilemesi nedeniyle germ hücre tedavisi etik açısından yasaklanmıştır[23].

3. Gen Tedavisinde Geline Nökt

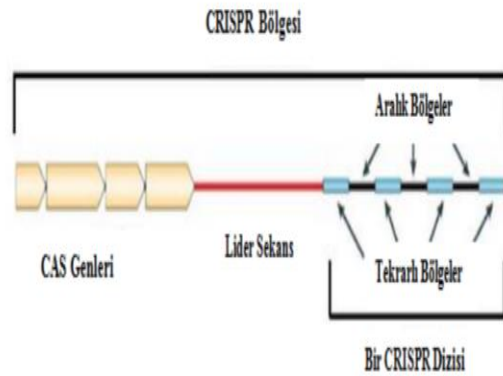
Gen tedavisi söz konusu olduğunda globalleşen dünyada, insanların inançları ve kaygılarına saygı duymak önemli bir gerekliliktir. Germline hücrelerinde, şiddetli bağışıklık tepkileri ve genom manipülasyonu konusunda büyük endişeler vardır[10]. Bu nedenle günümüzde, var olan yasal düzenlemeler gen tedavisinin yalnızca somatik hücrelere yapılmasına izin vermektedir[30]. Somatik hücrelerde yapılan in vivo çalışmalar, klinik çalışmalarda onaylanmış protokollerle tatmin edici sonuçlar doğurmuştur. İnsan somatik hücrelerinin genom modifikasyonu, hâlâ kullanımda olan veya klinik uygulamalar için geliştirilmekte olan mevcut gen tedavisi tekniklerinin etkinliğini ve güvenliğini arttırmak için birçok hastalığın önlenmesinde ya da tedavisinde yararlı olabilir[31]. Yakın gelecekte gen tedavisi, farklı hastalık çeşitleri için standart bir tedavi halini alabilecek, terapötik potansiyeli çok yüksek bir

yaklaşımdır. Buna karşın tedavi amaçlı yapılan denemeler sonucunda birçok güven ve etik problemleri ile karşılaşmıştır. Tartışmaya açık bir yaklaşım olması, gen tedavisine karşı oluşan belirsizliklerin ve beklenen sonuçların ortaya çıkarılması bakımından çok fazla önem taşımaktadır[30]. Geleneksel gen tedavisi, terapötik transgenlerin viral vektör aktarımına dayanması hem yerleştirme onkogeneze hem de immünojenik toksisiteye sebep olabileceğinden bazı endişeleri artırmıştır. Viral vektörler önemli bir dağıtım aracı olarak kalırken, CRISPR teknolojisi, bölgeye özgü gen düzenleme için nispeten basit ve verimli bir alternatif sunarak geleneksel gen tedavisinin ortaya çıkardığı bazı endişeleri ortadan kaldırır.

Görünür avantajları olmasına rağmen CRISPR-Cas9, güvenli ve verimli klinik çeviri için ele alınması gereken kendi sınırlamalarını da beraberinde getirir[32]. Karaciğer hastalarında indüklenmiş pluripotent kök hücreler, kimerik antijen reseptörü T hücreli immünoterapi ve CRISPR-Cas9 ile genomik düzenleme gibi yeni biyoteknolojik gelişmeler ele alınmıştır. Bu çalışmalar Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Avustralya ve Çin'de gerçekleştirilmiştir[10]. 2003 yılında gen tedavisi için hazırlanan bir ilacın klinik uygulamasını kabul eden ilk ülke Çin olmuştur[30]. Klinik uygulamalarına sayısal açıdan baktığımızda ise gen tedavisinde en fazla çalışma Amerika Birleşik Devletleri tarafından yapılmıştır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) 2025 yılına kadar yılda 10-20 tane yeni gen tedavisi ilaçlarının üretileceğini ve piyasaya çıkacağını tahmin etmektedir[33]. Bu gen tedavi ilaçları ve teknolojileri, küresel sağlık yönetimini de geliştirme ve değiştirme potansiyeline sahiptir. Tabii ki gen düzenleme teknikleri biyolojik çeşitlilikleri ortadan kaldıramaz, fakat cinsiyetler arasında eşitlik sağlamak için bir grup üstündeki potansiyel zararlı etkileri, onları doğru biçimde dikkate alan bir araştırma stratejisiyle engellenebilir[31].

4. CRISPR Ve Gen Tedavisindeki Rolü

CRISPR, düzenli aralıklarla bölünmüş kısa palindromik tekrar kümeleridir, Cas 9 ise CRISPR



ilişkili arkeal ve bakteriyel nükleaz 9'dur. Özgül bir

genomik bölgeye hedeflenen Cas9 nükleaz enziminin kullanıldığı, kılavuz RNA (sgRNA) ile de genom düzenleme sistemi CRISPR-Cas9 oluşturulmuştur[34](Şekil 1).

Şekil 1. CRISPR bölgesinin bakteriyel kromozomdaki yapısı[38]

Bu sistemin en önemli avantajlarından biri, homolog genlerin tek bir kılavuz RNA ile eş zamanlı susturulabilmesidir[35,36]. CRISPR teknolojisinden yararlanabilmek için de Cas9 olarak isimlendirilen DNA endonükleaz ve genomda hangi bölge hedeflendirilecek ise ona göre dizaynı yapılan 20 nükleotidlik bir RNA dizini yeterli görülmektedir[37].

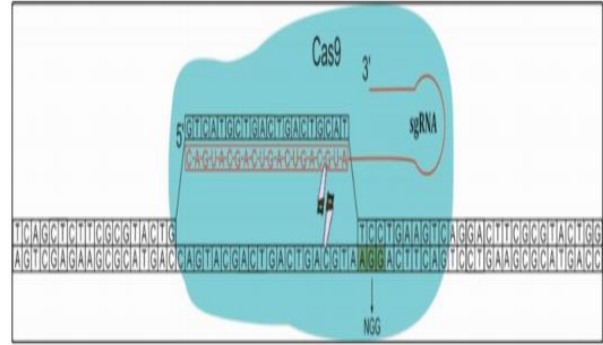
Bir genom düzenleme aracı haline getirilmesi ile CRISPR-Cas9 nükleazları ilk defa moleküler biyoloji alanında kullanılmış ve bu alanda devrim yaratmıştır[39]. CRISPR-Cas9 genom düzenleme aracının bu büyük başarısının ardında CRISPR-Cas9 aracılı DNA kırılmalarının yüksek özgüllük ve verimlilikte olması buna ek olarak Cas9'u istenilen DNA lokusuna hedefleyen kılavuz RNA'nın tasarımının sadeliği yatmaktadır. CRISPR-Cas9 sistemi, bölgeye özgü nükleazlar kullanarak çeşitli hücrelerin ve organizmaların tüm genomlarını değiştirmektedir[40].

CRISPR-Cas9 tabanlı genom düzenleme, kardiyovasküler hastalıklar, nöronal bozukluklar ve kanserler de dahil olmak üzere insan genetik hastalıklarının tedavisi için en umut verici araçlardan biri haline geliyor. Genomu düzenleme, genetik bozukluklarını, özellikle nokta mutasyonlarıyla ilişkili hastalıkları incelemek ve tedavi etmek için de sağlam bir araçtır[41]. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, örneğin; kanser immunoterapisi, Orak hücre anemisi (SCD), β -talasemi, hemoglobinopatiler, ex vivo somatik ve uyarılmış pluripotent kök hücrelerinde, in vivo hayvan modellerinde ve hastalığa sebep olan allellerin düzenlenmesinde CRISPR-Cas9 sistemi başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Terapötik genom düzenlenmesinin klinik çalışmaları için de umutları arttırmıştır[42].

Tasarlanmış kılavuz RNA'larla sekans tamamlayıcılıklarına dayanarak son yıllarda, binlerce çalışma transkripsiyonel olarak ya da kişiye özgü genetik lokusları düzenlemek için CRISPR-Cas9 teknolojilerini kullanmıştır[43]. Etkili bir genom düzenleme aracı olarak CRISPR-Cas9'un yüksek yeterliliği ve düşük maliyeti düşünüldüğünde, yakın gelecekte genetik olarak tasarlanmış bir dizi biyomedikal, tarım ve hayvancılık ürünlerinin üretilmesi muhtemeldir. Bu nedenle genom düzenleme teknolojilerinin artılarını ve eksilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek önemlidir[40]. İnsan genomunu düzenlemek ve insan hastalıklarını tedavi etmek ve için CRISPR-Cas9'un birçok potansiyeli mevcuttur. Bunlar; genetik hastalıkların

mekanizmalarının tanımlanması ve anlaşılması, hastalık hedeflerinin doğrulanması, hayvan hastalıkları modellerinin geliştirilmesi, bitkilerde genetik mühendisliğinin kolaylaştırılması gibi pek çok alanda biyolojik araştırmaların hızını değiştirmiştir[44,45].

Yeni CRISPR-Cas9 teknolojisinin belli hedef DNA sekanslarını tanımlamaya izin verdiğini ve müdahalenin amacına bağlı olarak hastalıkla ilişkili DNA özelliklerini ve yeni DNA sekanslarını ekleyip silebilmektedir. Önce kullanılan benzer teknolojilerin aksine, değişik elementlerin hızlı ve güvenilir bir biçimde kurulabileceği göz önüne alındığında, kullanımı kolay bir sistemdir[46](Şekil 2).



Şekil 2. DNA'nın CRISPR sistemiyle kesilmesi[37]

CRISPR-Cas9 sistemi, sunduğu devrim niteliğindeki avantajlara rağmen, bu teknolojilerin etkinliği ve güvenliği için bazı zorluklar devam etmektedir. Örneğin, in vivo veya ex vivo düzenleme sırasında hücrelerdeki Cas nükleaz aktivitesi, hedef dışı etkilere, hücre toksisiteye ve immünojeniteye yol açabilir. Bunların hepsinin güvenli genom düzenleme uygulamalarının geliştirilmesi için ele alınması gerekir[46]. Bu yeni teknolojilerin geliştirilmesi, çok farklı bilim adamlarının yönlendirmesi ile günlük çalışma ve araştırmalar çeşitli uygulamalara yol açmıştır[47]. CRISPR-Cas9 gen terapisi için daha fazla araştırmaya, yüksek spesifik gRNA'lar tasarlayarak ve Cas enzimlerinin yüksek özgüllüğünü kullanarak bu etkileri sınırlamaya odaklanılmalıdır[41].

5. CRISPR'ın Geleceği Ve Etik Sorunlar

Genom düzenleme teknikleri, hastalıkla ilişkili sekansların hastalığa neden olan proteinler üretimini engelleyerek DNA seviyesinde genetik hastalığın tedavisi için umut vaat etmektedir. Şu anda, bilim adamları değiştirmek istedikleri geni seçebilir, Cas9'u kesmek için bir "moleküler kesici" olarak kullanabilir ve daha arzu edilen bir versiyona dönüştürebilir[48]. Genlerin fonksiyonlarının çözülmesi ve hastalıkların genetik olarak temellendirilmesi ile CRISPR'ın kullanımının artması beklenmektedir. Hastaların sağlık durumları CRISPR ile iyileşebilir ve yaşam kaliteleri artabilir. İnsanlar çevre koşullarının düzelmesi ve yaşam kalitesinin artması ile de daha

fazlasını isteyebilirler. Daha zeki, daha güçlü, daha uzun, X hastalığına karşı dirençli olmak ya da çocuklarında farklı özelliklerin olmasını istemek gibi. Bu da CRISPR'ın preimplantasyon öncesinde kullanım alanlarında değişiklikler meydana getirecektir. Yalnızca tedavi olmayacak bunun yanında yapay seçilim de olacaktır. Hatta yumurta, sperm ve para verdikten sonra bebek, istenilen özelliklere göre sipariş edilebilecektir. Gelecekte ise bebek sepeti, genom bank vb. kurumlar kurulabilir. Bu nedenle de ciddi etik tartışmalara yol açacak gibi görünmektedir. CRISPR'ın mitokondriyal DNA'da kullanılarak hatalı gen veya bazı çıkarılması ile şimdilerde güncel olarak tartışılan 3 ebeveynli bebek konusunda da ilerleyen zamanlarda tamamen bu etik sorunu ortadan kaldıracaktır[49]. Embriyo kök hücreleri ile yapılacak çalışmalar, günümüzde tedavisi imkânsız nörodejeneratif hastalıklardan Alzheimer, Parkinson hastalığı, Multiple Skleroz, kemik ve kırık hastalıkları, enfarktüs gibi çok sık görülen hastalıklarla mücadele etmede önemli çözümler gösterebilecek bir metot olmaya adaydır. Diğer taraftan, insan embriyolarının bir araç olarak görülmesi, hastalıklar ile mücadele amaçlı bile olsa bu tür tıbbi uygulamaların yaygınlaşabileceği dünya genelindeki etik kaygıları meydana çıkarmıştır[50,51].

Etik tartışmalar iç içe girmiş iki noktanın üzerinde odaklanmıştır bunlardan ilki; tedaviye yönelik ya da bilimsel çalışmalarda kullanılmak amacıyla insan embriyolarının üretilmesinin diğeri ise insan embriyolarının kullanılmasının etik açıdan kabul edilebilir olup olmadığıdır. Farklı ülkelerdeki hukuksal yaptırımlara bakıldığında, kabul edilebilirlik skalası geniştir. Örneğin, İrlanda'da embriyo kullanılarak araştırma yapmak kanunlara göre uygun bulunmamıştır ve embriyonun yaşama hakkı anneye eş değer olarak kabul edilmiştir. İspanya'da fazla üretilmiş ancak anneye transferi düşünülmemiş ve hayatlarına son verilen embriyoların tüp bebek araştırmaları amacıyla kullanılmasına izin verilmiştir. Bu araştırmalar, embriyonun oluşturulmasını isteyen çiftlerin izinleri alınarak yapılmalıdır. İngiltere'de ise embriyo kök hücreleri araştırmaları ve tedavi amaçlı insan klonlanması çalışmalarına en çok serbestlik sağlayan ülke olmuştur. 1990'da çıkan İnsan Dölleni ve Embriyoloji Yasası, tedavi amaçlı olarak insan embriyolarının üretilmesine izin veren bir yasa olmuştur[50].

6. Sonuç

Gen tedavisinin kabul edilebilir olması için yapılan çalışmaların sonucunda öğrenilen bilgiler erişilebilir olmalıdır. Sonuç olarak, gen tedavi çalışmaları yapılırken, gen tedavisinin geleceği, uygulanabilirliği ve kabul edilebilirliği için terapötik ve bilimsel konularla birlikte, etik ve çevresel birden fazla konuyu da kapsayan sorulara yanıt aramaya çalışmak izlenilmesi gereken yol

olmalıdır. Klinik ya da prelinik denemelerde kullanılan gen tedavi protokolleri, yıllardır süre gelen çalışmalar ve beraberindeki tartışmalara rağmen, oldukça umut vadeden sonuçlar doğurmaktadır. Rejeneratif tıp alanında, gen ve hücre tedavilerinde kullanılabilecek güçlü bir potansiyel araç olarak kabul edilmiş ve hastaya özel tedavi geliştirilmesi için somatik hücrelerin yeniden programlanabilmesi bir dönüm noktası olmuştur[30].

CRISPR-Cas9, programlanabilir gen düzenleme için kapsamlı fırsatlar sağlar ve modern tıp için güçlü bir varlık haline gelmektedir. Bununla birlikte, geleneksel gen terapisinden öğrenilen dersler, olumsuz olaylardan ve klinik olarak yararlı olabilecek benzersiz bir teknolojinin geliştirilmesindeki aksaklıklardan kaçınmak için CRISPR sistemleriyle ilerlemede daha fazla dikkat göstermelidir. Bu derslerin dikkate alınmaması, CRISPR-Cas9 gelişimine karşı daha fazla tepkiye neden olabilir ve potansiyel olarak iyileştirici gen düzenleme teknolojilerine ulaşma yolunda ilerlemeyi yavaşlatabilir[32].

Sentetik biyoloji alanında CRISPR genom düzenleme sistemi, son 30 yılın en iyi gelişmesi olarak isimlendiriliyor. CRISPR-Cas9 sistemi, DNA'yı daha kolay ve daha hassas bir biçimde düzenleyebildiği gibi, önce geliştirilen gen düzenleme sistemleriyle kıyaslandığında daha az maliyetle ve zamanda hastalık mutasyonlarını tamir edebilme ya da silbilme kabiliyetine de sahiptir. Bu nedenle, tıbbi terapi çalışmalarında da başrol olmayı başarmıştır[52].

CRISPR-Cas9 sistemi kullanılmasıyla daha etkili ve kesin sonuç alınabilecek genom modifikasyonu için bu teknolojinin optimize edilmesine yönelik çalışmalar sürdürülmekte olup her geçen gün yenileri ilave edilmektedir[37]. Yeni ve güçlü bir gen düzenleme aracı olan CRISPR-Cas9 sistemi, spesifik yöntemler sayesinde insan hücrelerinin genomlarını düzenlemek için devrim yaratarak insan gen terapi çalışmalarına yarar sağlamaktadır[31]. Ayrıca şu günlerde genom modifikasyonu çalışmalarının gündemde olduğu Çin'de ise CRISPR yöntemi ile HIV virüsüne karşı dayanıklı hale getirilmiş olan bebeklerin Dünya'ya gelmesi konusuna ilgili tartışmalarda artarak devam etmektedir. Gelecekte olabilecekler düşünüldüğünde bu tedavi metodunun çok fazla alanda çığır açacak bir teknik olduğu belli fakat bir kısım endişeleri de ortaya çıkarmaktadır[49,32]. Endişelerinde ortadan kalkıp kalkmayacağını da zaman gösterecek olup bu teknolojiyle yapılacak olan çalışmaların daha fazla artması bizleri aydınlatacaktır.

Referanslar

1. Özkul, Y, Moleküler Hematoloji Sözlüğü, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri, 2007.
2. Anonim, Gen İfadesi Nedir? <http://www.bilimgenc.tubitak.gov.tr>, (Erişim Tarihi: 08.12.2019).
3. Anonim, What is a Gene? <https://genetics.thetech.org/about-genetics>, (Erişim Tarihi: 08.12.2019).

4. Arda, M, Bölüm 2: Genel Bakteriyoloji, 12-Genler ve Fonksiyonları, Genlerin Yapısı, Temel Mikrobiyoloji Kitabı, Medisan Yayınevi, 4. Baskı, 2011, 117.
5. Anonim, DNA, Genes And Chromosome, www2.le.ac.uk/projects/vgec/highereducation/topics, (Erişim Tarihi: 08.12.2019).
6. Rashnonejad, A, Durmaz, B, ve ark, Gen Tedavisinin Temel İlkeleri Ve Son Gelişmeler, *Ege Tıp Dergisi*, 2014, 53(4), 231-240.
7. Mehier-Humbert, S, Guy, R.H, Physical Methods For Gene Transfer: Improving The Kinetics Of Gene Delivery Into Cells, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005, 57, 733-753. Doi:10.1016/j.addr.2004.12.007.
8. Ibraheem, D, Elaissari, A, et al, Gene Therapy And DNA Delivery Systems, *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 459, 70-83.
9. Zhang, S, Xu, Y, et al, Cationic Compounds Used In Lipoplexes And Polyplexes For Gene Delivery, *Journal of Controlled Release*, 2004, 100, 165-180.
10. Gonçalves, G.A.R, Paiva, R.M.A, Gene Therapy: Advances, Challenges And Perspectives, *Einstein*, 2017, 15(3), 369-75.
11. Wong, S.Y, Pelet, J.M, et al., Polymer Systems For Gene Delivery-Past, Present, And Future, *Progress in Polymer Science*, 2007, 32, 799-837.
12. Luo, D, Saltzman, W.M, Synthetic DNA Delivery Systems, *Nature Biotechnology*, 2000, 18, 33-37.
13. Gao, X, Kim, K.S, et al, Nonviral Gene Delivery: What We Know And What Is Next, *The AAPS Journal*, 2007, 9, E92-E104.
14. Friedmann, T, Robin, R, Gene Therapy For Human Genetic Disease? *Science*, 1972, 175, 949-55.
15. Bayertz, K, Paslack, R, et al, Summary Of Gene Transfer Into Human Somatic Cells, State Of The Technology, Medical Risks, Social And Ethical Problems: A Report, *Human Gene Therapy*, 1994, 5, 465-8.
16. Al, D.M.S, Gao, X, Nonviral Gene Delivery: Principle, Limitations, And Recent Progress, *The AAPS Journal*, 2009, 11, 671-81.
17. Tebas, P, Stein, D, et al, Gene Editing Of CCR5 In Autologous CD4 T Cells Of Persons Infected With HIV, *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370(10), 901-10.
18. Patil, P.M, Chaudhari, P.D, et al, Review Article On Gene Therapy, *International Journal Of Genetics*, Issn: 0975-2862 & E-Issn: 0975-9158, Volume 4, Issue 1, 2012, 74-79.
19. Anonim, Gene Therapy The Genetics Home Website. <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/therapy/genetherapy>, (Erişim Tarihi: 15.01.2020).
20. Şimşek, F, Gen Tedavisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, Ankara, *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 1997, 6, 81-86.
21. Attar, A, Gen Terapisi Yöntemleri: Fiziksel ve Kimyasal Metotlar, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2017, 74(1), 103-112. Doi: 10.5505.
22. Günel Özcan, A, Gen Tedavisi Ve Biyogüvenlik, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2007, 64: 35-50.
23. Soofiyani, S.R, Baradaran, B, et al., Gene Therapy, Early Promises, Subsequent Problems, And Recent Breakthroughs, *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2013, 3, 249-55.
24. Gupta, K, Singh, S, et al., Gene Therapy In Dentistry: Tool Of Genetic Engineering, Revisited, *Archives of Oral Biology*, 2015, 60, 439-46.
25. Kasımoğlu, Y, Koruyucu, M, ve ark, Diş Hekimliğinde Gen Tedavisi, *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, Cilt:29, Sayı:4, 2019, 691-700, Makale Kodu: 3561.
26. Haritha, P.N, Devi, S.K.U, et al., Gene Therapy-A Review, *International Journal of Biopharmaceutics*, 2012, 3(1), 55-64.
27. Griffiths, A.J.F, Miller, J.H, et al., An Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, *W. H. Freeman and Company*, New York, 2000.
28. Matthews, Q.L, Curiel, D.T, Gene Therapy Human Germline Genetics Modifications-Assessing The Scientific, Socioethical, And Religious Issues, *Southern Medical Journal*, 2007, 100, 98-100.
29. Misra, S, Human Gene Therapy: A Brief Overview Of The Genetic Revolution, *JAPI: Journal of the Association of Physicians of India*, 2013, 61, 127-33.
30. Şanlıoğlu, S, Gen Tedavisi, Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları, Bölüm 20, Cilt 1, 2016, 508.
31. Zullo, S, Caenazzo, L, Gene Editing And Gender-Specific Medicine: A Challenge For Dementia Research, *Palgrave Communications*, Volume 6, Article number: 39, 2020. <https://doi.org/10.1057/s41599-020-0416-5>.
32. Uddin, F, Rudin, C.M, et al., CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future, *Frontiers in Oncology*, Volume 10, Article 1387, 2020. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01387>.
33. Dedeoğlu, Y, Gen Terapisi Tarihsel Bir Bakış ve Gelecekteki Beklentiler, <https://populerbiyoloji.com>, (Erişim Tarihi: 08.12.2019).
34. Bozok Çetintaş, V, Kotmakçı, M, ve ark, Bağışıklık Yanıtından Genom Tasarımına; CRISPR-Cas9 Sistemi, *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2017, 37(1), 27-42.
35. Endo, M, Mikami, M, et al, Multigene Knockout Utilizing Off-Target Mutations Of The CRISPR/Cas9 System in Rice, *Plant and Cell Physiology*, 2015, 56(1), 41-47.
36. Zhang, D.D, Li, Z.X, et al, Targeted Gene Manipulation in Plants Using the CRISPR/ Cas Technology, *Journal of Genetics and Genomics*, 2016, 43(5), 251-62.
37. Akbudak, M.A, Kontbay, K, Yeni Nesil Genom Düzenleme Teknikleri: ZFN, TALEN, CRISPR'lar ve Bitkilerde Kullanımı, *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2017, 26 (1), 111-126.
38. Anonim, "Six Questions About CRISPRs, Microbial Embraces", <http://schaechter.asmblog.org/schaechter/2011/04>, (Erişim Tarihi: 20.01.2016).
39. Taylor, D.W, The Final Cut: Cas9 Editing, *Nature Structural & Molecular Biology*, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41594-019-0267-1>.
40. Ahmad, H.I, Yasir, M, et al, CRISPR/Cas9 System: A Broadly Applicable Tool For Targeted Genome Engineering, *Journal Innovation Bio-Research*, 2017, 1(1), 13-23.
41. Zhang, B, CRISPR/Cas Gene Therapy, *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 1-23.
42. Gün Gök, Z, Çağdaş Tunali, B, CRISPR-Cas İmmün Sisteminin Biyolojisi, Mekanizması ve Kullanım Alanları, *Uluslararası Mühendislik Araştırma ve Geliştirme Dergisi*, Cilt/Volume:8, Sayı/Issue:2, 2016.
43. McCarty, N.S, Graham, A.E, et al, Multiplexed CRISPR Technologies For Gene Editing And Transcriptional Regulation, *Nature Communications*, 2020, 11, 1281. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15053-x>.
44. Scott, A, How CRISPR Is Transforming Drug Discovery, *Nature*, 2018, 555, 10-1.
45. Wilkinson, R.A, Martin, C, et al, CRISPR RNA-Guided Autonomous Delivery Of Cas9, *Nature Structural & Molecular Biology*, 2019, 26, 14-24.
46. Marino, N.D, Redondo, R.P, et al, Anti-CRISPR Protein Applications: Natural Brakes For CRISPR-Cas Technologies, *Nature Methods*, Volume 17, 2020, 471-479.
47. Zhang, F, Wen, Y, et al, CRISPR/Cas9 For Genome Editing: Progress, Implications And Challenges, *Human Molecular Genetics*, 2014, 15(2), 40-46.
48. Ahmad, H.I, Ahmad, M.J, et al, A Review of CRISPR-Based Genome Editing: Survival, Evolution and Challenges, *Current Issues in Molecular Biology*, 2018, 28, 47-68.
49. Altınbaş, I.D, Engin, A.S, ve ark, Genom Düzenleme ve CRISPR Teknolojisi, <http://www.yesilscience.com/tr/bilim>, (Erişim Tarihi: 03.02.2020).
50. McCall-Smith, A, Revel, M, UNESCO Report Of The IBC On The Ethical Aspects Of Human Embryonic Stem Cell Research, *The Use Of Embryonic Stem Cells In Therapeutic Research*, 2001, BIO-7/00/GT-1/2 (Rev. 3) Paris.
51. Matur, İ, Solmaz, S, Kök Hücre Üretiminde Güncel Yaklaşımlar, *Arşiv*, 20, 2011, 168.
52. Taştan, C, Biyoendüstri 2.0: CRISPR Genom Modifikasyonu, *Popular Science*, 2017, 98-100.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıfı-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

