

Volume 6 Issue 2 | April 2025



YENİ YÜZYIL
JOURNAL OF
MEDICAL
SCIENCES

ISSN 2687-5349
e-ISSN 2687-5411
DOI Prefix: 10.46629

 jms.yeniyuzyil.edu.tr



İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Adına Sahibi
Prof. Dr. İ. Yaşar HACISALİHOĞLU

Yönetim Yeri / Place of Management

Maltepe Mahallesi, Yılanlı Ayazma Caddesi,
No: 26 P.K. 34010
Cevizlibağ / Zeytinburnu / İstanbul

Baş Editörler / Editor in Chiefs

Doç. Dr. Nurcan HAMZAOĞLU

İYYÜ Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü / İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty Of Sciences And Literature Department of Psychology

Dr. Öğretim Üyesi Elif ŞAHİN

İYYÜ Eczacılık Fakültesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Pharmacy

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Responsible Editor

Prof. Dr. Mine Anđ Küçük

İYYÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Medicine

Baş Editör Yardımcıları / Co-Editor in Chiefs

Dr. Öğr. Üyesi Sevcan KARATAŞ

İYYÜ SHMYD / İstanbul Yeni Yüzyıl University Vocational
School Of Health Care Services

Yayın Koordinatörü / Editorial Coordinator

Arş. Gör. Ahmet Burak IRAK

İYYÜ Eczacılık Fakültesi // İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Pharmacy

Dil Editörü / Language Editor

Doç. Dr. Saman HASHEMİPOUR

İYYÜ Fen-Edebiyat Fakültesi, İngiliz Dili ve Edebiyatı Bölümü

DANIŞMA KURULU /
ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Ayşegül TOPAL SARIKAYA

İYYÜ Rektör Yardımcısı
Moleküler Biyoloji
ve Genetik Bölüm Başkanı

Prof. Dr. Demir BUDAK

İYYÜ Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Haluk İŞERİ

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Gül BAKTİR

İYYÜ Eczacılık Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Cüneyt ULUTİN

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ömer BENDER

İYYÜ Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu Müdürü

YAYIN KURULU /
EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Handan AYHAN

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi
Öğretim Üyesi

İletişim / Contact Us

<http://jms.yeniuyuzil.edu.tr>, jms@yeniuyuzil.edu.tr

Prof. Dr. Halis DOKGÖZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mehmet SUNAY YAVUZ

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Hülya YÜKSELOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Adli Tıp Enstitüsü Öğretim üyesi

Prof. Dr. Fatih PARMAKSIZOĞLU

Anadolu Medical Center-John Hopkins
Medicine Nöroşirürji

Prof. Dr. Serdar KAHRAMAN

Anadolu Medical Center-John Hopkins
Medicine Nöroşirürji

Prof. Dr. Hakan GERÇEKOĞLU

Kardiyoloji

Prof. Dr. Mustafa SOYLU

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD

Doç. Dr. Elif Sinem BİRELLER

Acıbadem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Akın USTA

Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Taner GÜVEN

Haliç Üniversitesi
Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Ayla TİSİNLİ

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Meriç KARACAN

İYYÜ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Şeyda Şebnem ÖZCAN

İYYÜ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Dr. Öğretim Üyesi Yasemin SANAL ÖZCAN

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Psikoloji Bölümü

Dr. Öğretim Üyesi Arzu DİKİCİ

Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Dr. Öğretim Üyesi Ece ALAGÖZ

Maltepe Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

YAYIN TÜRÜ

3 Aylık Ulusal Süreli Yayın

GRAFİK TASARIM

Tuna Yıldırım

Clinart Stratejik Araştırmalar Sağlık Danış-
manlık, Organizasyon Yayıncılık
Ltd. Şti., İstanbul TÜRKİYE
+90 212 291 54 83

Baskı ISSN 2687-5349

Online ISSN 2687-5411

DOI Prefix: 10.46629/JMS





EDİTÖRDEN / EDITORIAL

V

Editörden / Editorial
Nurcan Hamzaoğlu, Elif Şahin

DERLEME / REVIEW

36

Pankreas Kanserinin Değiştirilebilir Risk Faktörleri:
Karsinomun Kralından Kaçınılabilir mi?
Modifiable Risk Factors for Pancreatic Cancer:
Can the King of Carcinoma Be Avoided?
Çağatay Aydoğan, Hülya Yılmaz-Aydoğan

49

Maternal Beslenme ve Epigenetik Faktörler
Maternal Nutrition and Epigenetic Factors
Büşra Meltem Ecertaş

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

56

Hastaların Gözünden Tıbbi Uygulama Hataları
Medical Errors from the Perspective of Patients
Ebrar İlman Yalıtgil

66

Periodontal and Oral Status in a Group of Patients With Idiopathic Anterior
Uveitis: A Pilot Study
İdiyopatik Anterior Üveitli Bir Grup Hastada Periodontal ve Oral Durum: Bir Pilot
Çalışma
Hasan Hatipoğlu, Ezgi Gürbüz, Fatih Özcura, Sayime Aydın Eroğlu





Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences



Doç. Dr. Nurcan Hamzaoglu

İYYÜ Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü

Istanbul Yeni Yüzyıl University Faculty Of Sciences And
Literature Department of Psychology



Dr. Öğretim Üyesi Elif Şahin

İYYÜ Eczacılık Fakültesi

Istanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Pharmacy

Değerli okurlarımız,

Bu sayımızda sizlere farklı disiplinlerde hazırlanmış 2 derleme ve 2 araştırma makalesini sunuyoruz. İlgi çekici çalışmalarını paylaşan yazarlarımıza içten teşekkürlerimizi sunarız.

Bilime katkısı olması dileği ile...

Dear readers,

In this issue, we present to you studies in different disciplines, including 2 review and 2 research articles.

We extend our sincere thanks to our authors who have shared their interesting works with us.

With the hope of contributing to science.



Pankreas Kanserinin Değiştirilebilir Risk Faktörleri: Karsinomun Kralından Kaçınılabilir mi?

Modifiable Risk Factors for Pancreatic Cancer: Can the King of Carcinoma Be Avoided?

Çağatay AYDOĞAN^{1,2}, Hülya YILMAZ-AYDOĞAN²

ÇA: 0000-0001-7520-070X HYA: 0000-0002-8837-6664

¹ İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Pankreas salgıladığı sindirim enzimleri ve düzenleyici hormonlar nedeniyle önemli görevleri olan bir organdır. Pankreasta kanserin de dahil olduğu bir takım endokrin ve ekzokrin hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Büyük organ tümörleri arasında %10 civarında 5-yıllık sağkalım ile en düşük yüzdeye sahip olan pankreas kanseri, agresif, geç tanı konulan, kötü prognozlu bir kanser türüdür. Hastaların çoğunda ileri evreye kadar asemptomatik olarak kalan pankreas kanseri, tedavisi oldukça zor bir hastalık olmaya devam etmekte ve küratif potansiyele sahip tek tedavi yöntemi olan cerrahi operasyon, hastaların yalnızca küçük bir kısmında uygulanabilmektedir. Pankreas kanseri riski tüketilen günlük sigara miktarı ve tüketilen yıl süresine bağlı olarak göreceli olarak yükselmekte, sigaranın bırakılması ise bu riski düşürmektedir. Ayrıca, vücut kitle indeksindeki artış, obezite süresi, pankreatit, aşırı alkol tüketimi, diyabet ve bozulmuş açlık glukozu da pankreas kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Buna karşın, genetik yatkınlık açısından farkındalığın sağlanması ve risk faktörlerinden kaçınmanın toplum bazında hastalığın prevalansını düşürmek için önemli katkı sağlayabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle tedaviye yönelik yapılan yoğun araştırmalar yanında pankreas kanseri gelişimini sınırlamak amacıyla değiştirilebilir risk faktörleriyle ilişkili yapılacak çalışmaların önemi açıkça anlaşılmaktadır. Bu amaçla hazırladığımız derlemede güncel literatür ışığında değiştirilebilir risk faktörlerine dair çalışmalar incelenmiş ve bu faktörlerin Türkiye'deki dağılımı değerlendirilmiştir. Çalışmamız diğer bütün faktörler göz ardı edildiğinde bile, değiştirilebilir risk faktörlerinden obezite, diyabet ve sigara kullanım oranlarındaki artışın önümüzdeki yıllarda Türkiye'de pankreas kanseri prevalansında artışla sonuçlanabileceğini öngörmektedir.

Anahtar Kelimeler: kanser, pankreas duktal adenokarsinomu, risk faktörleri, sigara, obezite, diyabet

Abstract

The Pancreas, a vital organ due to its production of digestive enzymes and regulatory hormones, can be affected by various endocrine and exocrine diseases, including cancer. Pancreatic cancer (PC), which has the lowest 5-year survival rate of approximately 10% among major organ tumors, is an aggressive, late-diagnosed, poor-prognosis type of cancer. PC typically remains asymptomatic until the advanced stage in most patients, making it challenging to reheat. Surgery remains the sole treatment modality with the potential for curative outcomes; however, it is applied only to a small percentage of patients. The risk of PC has been affirmed due to the rise in daily cigarette consumption and smoking duration, whereas quitting smoking yields the contrary effect. Moreover, factors such as higher body mass index, longer-term obesity, history of pancreatitis, excessive alcohol consumption, diabetes, and impaired fasting glucose are all linked to an increased risk of PC. Increasing awareness of genetic predisposition and avoiding such risk factors may significantly help in reducing this disease's prevalence in society. In addition to conducting extensive research on treatment options, studying modifiable risk factors that help limit PC development is crucial. This review examines recent studies on these risk factors and evaluates their distribution in Turkey. Our analysis suggests—even when other factors are not considered—that the rising rates of obesity, diabetes, and smoking (modifiable risk factors) are likely to lead to an increase in the prevalence of PC in Turkey in the coming years.

Keywords: cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma, risk factors, smoking, obesity, diabetes



Giriş

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonları olan, J-harfî şeklinde ve karın bölgesinin arka kısmında bulunan bir salgı bezidir. Anatomik olarak baş, boyun, beden ve kuyruk olmak üzere dört kısma ayrılan pankreas midenin arkasında bel bölgesinin L1 ve L2 omurlarının hizasında bulunur. Pankreasın baş kısmı duodenumun eğrisinin iç kısmıyla temas halindeyken, beden ve kuyruk az bir eğimle yukarıya doğru 12-15 cm boyunca uzanarak dalağın hilumuna değer (1,2). Pankreasın toplam hücrelerinin yaklaşık %2'sini oluşturan, glukagon, insülin, somatostatin ile pankreatik polipeptit üreten endokrin hücreler ve geri kalanını oluşturan, salgıladığı yardımcı sıvılar ve enzimlerle besinlerin sindirimine ve emilimine yardımcı olan ekzokrin hücreler, vücut homeostazının korunmasında oldukça önemlidir (3-5). Salgıladığı sindirim enzimleri ve düzenleyici hormonlar nedeniyle önemli görevler üstlenen pankreasla ilişkili endokrin ve ekzokrin hastalıklar arasında mortalite oranı en yüksek olan pankreas kanseridir (3,6).

Büyük organ tümörleri arasında %10 civarında 5-yıllık sağkalım ile en düşük yüzdeye sahip, agresif, geç tanı konulan, kötü prognozlu ve oldukça agresif bir kanser türü olan pankreas kanseri, dünya genelinde kanser-nedenli ölümlerde 6. sırada yer almaktadır (7-10). Görülme sıklığı olarak tüm kanser türleri arasında 12. sırada olmasına rağmen mortalitede 6. sırada olması düşük sağ kalımdan kaynaklanmakta ve agresif karakterini göstermektedir (9). Görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde daha fazla olan pankreas kanseri hastalarının tanı aldıkları medyan yaş 71'dir (11,12). Yaşlanan nüfusa sahip gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önümüzdeki yıllarda daha fazla pankreas kanseri hastası olacağı öngörülmektedir (7,13). Bunlar arasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da önümüzdeki 10 yıl içinde pankreas kanserine bağlı ölümlerin kanser-nedenli ölümlerde 2.sıraya yükseleceği bildirilmiştir (14,15). Pankreas kanseri hastalarında beklenen yaşam süresinin ortalama 14,7 yıl kısalacağı rapor edilmiştir (16). Önümüzdeki yıllarda hem yeni vaka sayısının hem de mortalitenin artması beklenen pankreas kanserinin %85-95'lik oranla en sık görülen – bu nedenle zaman zaman pankreas kanseriyle eş anlamlı olarak da kullanılan – tipi pankreas duktal adenokarsinomu (PDAK)'dur (9,11,17,18).

Adenokarsinom salgı bezi özelliği gösteren dokular-

daki epitel hücrelerinde ortaya çıkan bir kanser türüdür. Agresifliği ve düşük sağkalımı ile 'karsinomun kralı' olarak kabul edilen PDAK, ekzokrin pankreasın dukt (kanal) hücrelerinin normal olmayan şekilde çoğalması sonucu tümör oluşturmaya ile gelişmektedir (19,20). PDAK, asinardan duktal metaplaziler veya pankreatik intraepitelyal neoplaziler gibi öncül lezyonlardan genetik değişimlerin de dahil olduğu malin özelliklerin birikmesi sonucu oluşur (21-23). Hastaların çoğunda ileri evreye kadar asemptomatik olarak kalan PDAK, vakaların %80'inde cerrahi operasyonun mümkün olmadığı zamanda tanı alır (24-26). Hastalığa özgü semptomların olmaması ve erken evrelerde yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip (aynı zamanda sağlık sistemine ağır yük getirmeyecek) biyobelirteçlerin hala tanımlanamaması erken tanı konulamamasının en önemli sebepleri olarak gösterilmektedir (25,27,28).

Genomik ve diğer moleküler analizler, pankreas tümörlerinin ilk oluşumundan metastatik aşamaya kadar geçen sürenin yaklaşık 19 yıl alabileceğine işaret etmektedir (11,29). Bu durum erken teşhis için bir fırsat gibi görünse de pek çok çalışmaya ve kullanılan değişik yaklaşımlara rağmen günümüze kadar PDAK tanısı için kullanılabilecek yüksek özgüllük ve duyarlılıkta bir biyobelirteç tanımlanamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından, nispeten düşük özgüllük ve duyarlılık değerlerine sahip olmasına rağmen onaylanmış ve klinikte kullanılan tek PDAK belirteci "CA19-9" olarak isimlendirilen bir antijendir (27,30-33). Üstelik teşhis sonrasında tedavi süreci oldukça zor bir hastalık olan PDAK için küratif potansiyele sahip tek tedavi yöntemi olan cerrahi operasyon, hastaların yalnızca küçük bir kısmında uygulanabilmektedir (19,34-36). Bu nedenle günümüzde hala zor tedavi edilen ve düşük sağkalımlı bir hastalık olan PDAK'tan korunmada, bireysel genetik yatkınlık ve özellikle risk faktörleri farkındalığının oluşturulması oldukça önemlidir (37).

Bu derlemede, literatürdeki son bilgiler ışığında pankreas kanseri için var olan çevresel veya değiştirilebilir risk faktörleri ele alınacaktır (9,10). Yaş, cinsiyet, bazı genetik varyasyonların varlığı, kan grubu, Peutz-Jeghers sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu, Ataksi-telenjektazi, Von-Hippel-Lindau sendromu gibi spesifik genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve pankreas kanseri dışında diğer kan-

serlerle de ilişkili olduğu bilinen genetik hastalıkların da yer aldığı değiştirilemeyen risk faktörleri bu derlemenin kapsamı dışında bırakılmıştır (17,38,39).

Pankreas Kanseri Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Pankreas kanserinin risk faktörlerine dair yapılan çalışmalarda beş faktör öne çıkmaktadır: tütün ve sigara ürünlerinin içilmesi, aşırı kilo ve obezite, diyabet, pankreatit ve alkol tüketimi.

Sigara Kullanımı

Sigara dumanı, nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, alkilleyici ajanlar ve uçucu organik bileşikler gibi karsinojenler barındırmaktadır (40,41). Bu karsinojenler proto-onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlara sebep olmanın yanı sıra sigara dumanı tarafından indüklenmiş kronik inflamasyona da sebep olmaktadır (42). Sigarada bulunan karsinojenlerin DNA hasarını ve bazı pro-tümörojenik sinyal yollarının aktivitesini arttırdığı bilinmektedir (43,44).

Pankreas kanseriyle ilgili yapılan çalışmalarda en kabul görmüş risk faktörü olan sigara kullanımı hastalık riskini 1,5 ila 2 kat arttırmaktadır (45,46). 2008 yılında yapılan 82 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, hala sigara içenlerde pankreas kanseri için göreceli risk oranının 1,74 arttığı ve sigarayı bıraktıktan sonra en az 10 sene boyunca riskin devam ettiği bulunmuştur (46). 2018 yılında yapılan 87 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz verileri göre ise hala sigara içenlerde göreceli risk oranının 1,8 olduğu, günde birkaç sigara içmenin bile riski arttırdığı ve içmeye başladıktan sonra 30 yıl boyunca riskin istikrarlı olarak arttığı bildirilmiştir (47). Uluslararası Pankreas Kanseri Kohort Konsorsiyumu'nun 1.481 pankreas kanseri hastası ve 1.539 kişilik kontrol grubunun dahil ettiği vaka kontrol çalışmasında ise günde içilen sigara miktarının riski arttırdığı, hala sigara içenlerin hiç içmeyenlere göre 1,77 kat artmış pankreas kanseri riskine sahip olduğu ve ancak sigarayı bıraktıktan 15 yıl sonra riskin hiç içmeyenlerin seviyesine geldiği bildirilmiştir (48). Yine 6.507 hastanın dahil edildiği benzer çalışmada, araştırmacılar sigara içenlerde pankreas kanseri risk oranının içmeyenlere göre 2,2 olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, günlük içilen sigara miktarının artışıyla riskin yükseldiği, sigaraya başlama yaşının risk oranını değiştirmediği ve sigarayı bıraktıktan sonra 20

yıl boyunca riskin azaldığı bildirilmiştir (49). Günlük tüketilen sigara miktarı ve sigara içilen süredeki artışın pankreas kanseri riskini göreceli olarak arttırdığı ve sigarayı bırakmanın zamanla riski düşürdüğü bu çalışmaların ortak noktaları olarak öne çıkarılabilir.

Avrupa dışında yapılan sınırlı sayıda çalışmaların birinde, Japon popülasyonunda sigara içenlerin pankreas kanseri göreceli risk oranı içmeyenlere göre erkeklerde 1,59 iken kadınlarda 1,81 olarak bildirilmiştir (50). Kadınlarda daha yüksek tespit edilen risk oranının farklı toplumlarda da gözlemlendiğini vurgulayan araştırmacılar cinsiyete göre risk oranının değişim sebeplerinin araştırılmasının dikkate değer olacağını önermiştir. Bu sonuçlara göre, kadınlarda sigara içme oranının arttığı ülkelerde pankreas kanseri riskinin daha hızlı artabileceği öngörülebilir. Türkiye'de, TÜİK verilerine göre, 15 yaş üstü nüfusta %28,3 olan sigara içme oranı, kadınlarda 2012 yılından 2022 yılına kadar %10,8'den %15,5'e ulaşmıştır [51]. TÜİK çalışması günlük içilen ortalama sigara miktarı verilerini içermese de günde birkaç sigara içenlerde bile risk artışı dikkate alındığında bu kişilerin çoğu için pankreas kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı söylenebilir (47,51). Sigara içenlerin oranındaki artışın devam etmesi diğer faktörlerden bağımsız olarak toplumdaki pankreas kanseri riskini arttırmaktadır. Bu araştırmalar sigara kullananlarda pankreas kanseri gelişme riskinin hiç kullanmayanlara göre daha fazla olduğunu ve sigarayı bırakmanın, özellikle 10 yıl boyunca hiç içilmemesinin, riski zamanla azalttığını işaret etmektedir.

Obezite

Pankreas kanseriyle ilişkilendirilmiş bir diğer önemli faktör ise vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m²'den fazla olması olarak tanımlanan obezitedir (11,52,53). Obezite genellikle adipoz dokusundan salgılanan immün sistemin araçları olan sitokinler ve bazı düzenleyici hormonların yağ yoğun bölgelerde reaktif oksijen türlerini arttırarak sistemin tamamını etkileyen ve kronik inflamasyona neden olan bir durumdur (11,54-56). Ortaya çıkan inflamasyon otofaji mekanizmasını bozmakta ve PDAK oluşumu ve gelişimi için gerekli şartların oluşmasına yol açabilmektedir (57). Obezite ektopik pankreatik yağ birikimi ve pankreas steatozundaki etkileri nedeniyle de malin lezyonlar ve pankreas kanseriyle ilişkilendirilmektedir (58).

Diğer bütün faktörler dışlandığında VKİ'si 30 kg/m²'nin üstündeki kişilerin pankreas kanseri açısından 23 kg/m²'nin altındakilere göre göreceli risk oranı 1,72 olarak bildirilmiştir (59). 21 çalışmanın ve 8062 pankreas kanser hastasının dahil edildiği bir analizde araştırmacılar VKİ'deki her 5 kg/m² artışın pankreas kanseri risk oranını 1,12 arttırdığını hesaplamışlardır (60). Benzer bir diğer çalışmada da her 5 kg/m² artışın risk oranını 1,20 arttırdığı bildirilmiştir (61). 2.170 pankreas vakasının dahil edildiği havuzlanmış verilere göre ise, VKİ'nin en yüksek olduğu çeyreklik dilimdeki grupla en düşük olduğu çeyreklik arasındaki göreceli risk oranı 1,33 olarak rapor edilmiştir (53). Genç yetişkinlikte kilolu (25 < VKİ < 30) veya obez olmanın hem pankreas kanserine yakalanma ihtimalini arttırdığı hem de kanserin başlama yaşını erkene çektiği ve obez olarak geçirilen her 10 yılın riski diğer koşullardan bağımsız olarak 1,06 arttırdığı bildirilmiştir (62-64). Pankreas kanseri açısından değerlendirildiğinde VKİ'deki artış, obezite başlama yaşı ve obez olarak geçirilen sürenin uzunluğunun riski arttırdığı çok sayıda çalışma ile doğrulanmasına karşın, normal kiloya düşmenin bu riski ne kadar sürede nasıl değiştirdiğine dair yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Türkiye'de obezite oranı düzenli olarak artış göstermektedir. Türkiye'de 15 yaş üzeri obez ve pro-obez (aşırı kilolu) bireylerin (VKİ'si 25 kg/m² büyük olan herkes) toplamı, kadın ve erkeklerde 2008'de sırasıyla %45,9 ve %49,1 iken, 2022'de %54,5 ve %57,2 olmuştur. (51). Erken yaşlardaki obezitenin ve obez olarak geçirilen sürenin pankreas kanserine yakalanma ihtimalini arttırdığı düşünüldüğünde, Türkiye'de PDAK tanısı alanların sayısının önümüzdeki on yıllarda diğer bütün etkenler dışarıda bırakıldığında bile artabileceğini öngörmek mümkündür. Obezite tek başına bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte ayrıca bir diğer risk faktörü olan diyabetle olan karmaşık ilişkisi dolayısıyla da pankreas kanseri riskini dolaylı olarak arttırabilmektedir (65).

Diyabet

Diyabetin pankreas kanseriyle olan ilişkisi uzun yıllardır bilinmekte ve araştırılmaktadır (66-68). Pankreas kanseri gelişiminde hem risk faktörü olarak hem de patojenisite açısından diyabet araştırmaları, iki hastalığın birbiri için risk faktörü olması ve birbirlerinden bağımsız olarak da gelişebilmesi sebebiyle zorluklar içer-

mektedir (69-71). Pankreas kanseri vakalarının büyük çoğunluğuna ya kanser tanısından 2 sene önce ya da hemen sonra diyabet tanısı konulmaktadır (69,72). Ayrıca yeni-başlangıçlı veya kötüleşen diyabetin pankreas kanserinin habercisi olup erken teşhisine yardımcı olabileceğine dair bulgular da mevcuttur (73-76). Hiperinsülinemi ve insülin-benzeri büyüme hormon düzeylerinde artış ile gelişen diyabet koşullarının, anjiyogenez, hücre proliferasyonu, onkogenik aktivitede artışa neden olup apoptotik mekanizmaları engelleyerek pankreas kanseri patojenezinde yer aldığı önerilmektedir (77-79).

Toplam 36 çalışmada yer alan 9.220 pankreas kanseri hastasının dahil edildiği bir meta-analizde, diyabet risk oranı 1,82 olarak gösterilmiş ve yeni diyabet tanısı almış hastalarda riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (80). Çok katımlı 3 vaka kontrol çalışmasının birleştirilerek 2.192 vaka ve 5.113 kontrolün yer aldığı bir analizdeki bulgular da benzer şekilde bütün hastalar göz önüne alındığında diyabetin pankreas kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu ancak tanıdan sonra yıllar geçtikçe risk oranının azaldığı gösterilmiştir (81). Kanser teşhisinden önceki 2 yılda diyabet tanısı alan hastaların dışlandığı bir analizde de pankreas kanseri riskinin 1,40 olduğu ve riskin tanıdan itibaren 9 yıldan sonra anlamlı düzeyin altına düştüğü gözlenmiştir (82). Pankreas kanseri kaynaklı diyabetin etkisini dışlamak için kanser teşhisinden 2 veya daha fazla yıl önce diyabet tanısı almış hastaların yer aldığı bir çalışmada da risk oranının 1,90 olduğu ve diyabet tanısından 20 veya daha fazla yıl sonra riskin 1,30'a düştüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca oral anti-diyabetiklerin uzun süreli kullanımının pankreas kanseri riskini düşürdüğü rapor edilmiştir (83). Yapılan diğer çalışmalar da Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardan olan metforminin pankreas kanseri riskini anlamlı ölçüde düşürdüğünü doğrulamaktadır, ancak insülin veya sülfonilüre kullanımında benzer bir etki bulunamamıştır (84,85). Avustralya, Danimarka, Finlandiya, İskoçya ve İsveç'in dahil olduğu 5 ülkenin ulusal kanser kayıtları kullanılarak yapılan bir çalışmada erkeklerde daha çok olmak üzere tip 1 diyabetin pankreas kanseri riskini orta düzeyde arttırdığı gösterilmiştir (86).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Atlası'na göre, Türkiye'de 2011 yılında 3,5 milyon olan diyabet hasta sayısı 2021 yılında 9 milyona yükselmiştir. Bu

verilere göre Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek diyabet prevalansına ve en yüksek vaka sayısına sahiptir ve diyabetli hasta sayısının 2030'da 10,8 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (87). IDF'ye göre Türkiye'de 2021'deki prevalanslar, diyabet için %14,5, bozulmuş glukoz toleransı için %7,9 ve bozulmuş açlık glukozu için %1,7 olarak rapor edilmiştir (87). İlgili raporda ayrıca diyabet olduğu tahmin edilenlerin büyük kısmının klinik olarak tanı almadığı (%41,8) ve yaklaşık 1 milyon kişinin bozulmuş açlık glukozuna sahip olduğu bildirilmiştir (87). Bu verilere dayanarak önümüzdeki yıllarda diyabet ve bozulmuş açlık kan glukozu prevalansının Türkiye'de artacağı dikkate alındığında sigara ve obezitede olduğu gibi, diğer bütün faktörler göz ardı edildiğinde bile önümüzdeki yıllarda diyabete bağlı pankreas kanseri vaka sayısının Türkiye'de artacağı öngörülebilir.

Pankreatit

Pankreasın iltihaplanması olan pankreatit daha yaygın olan ve genellikle safra taşları ve alkol tüketimi kaynaklı olan akut pankreatit ile daha nadir bir sindirim sistemi hastalığı olan kronik pankreatit olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır (88,89). Akut pankreatite enflamasyon ile otofajinin bozulması eşlik eder ve ilk epizottan sonra hastaların yalnızca %8'inde, alkol ile sigara kullanımı ve bazı genlerdeki mutasyonların etkisiyle kronik pankreatite evrilir (90-92). Kronik pankreatit görülen hastaların 60 yaş altında olma oranı %85 iken, pankreas kanseri için aynı oran %10 civarındadır. Kronik pankreatit ve pankreas kanseri insidanslarının birbirine yakın olduğu ve kronik pankreatitin erkeklerde daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (88).

Herhangi bir pankreatitin pankreas kanseri risk oranı 5,1 ve spesifik olarak kronik pankreatitin ise 13,3 olarak hesaplanmıştır (88). Mevcut kanıtlar önceden-bulunan yani pankreas kanserinin komplikasyonu olarak ortaya çıkmamış kronik pankreatitin pankreas kanseri için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (93). Kronik pankreatitin pankreas kanseri riskini yükselttiğini savunan bir meta-analizde ayrıca, kronik pankreatit tanısından sonra geçen süre uzadıkça pankreas kanseri riskinin göreceli olarak düştüğü ve tanıdan 5 yıl sonrası için risk faktörünün %8 olduğu bildirilmiştir (94). Başka bir çalışmada ise tanıdan sonraki ilk 2 yılda ilişkinin çok güçlü olması, gerçekte pankreatitin kansere değil de kanserin pankreatite yol açmasından ve/veya pankreas

kanserinin yanlışlıkla pankreatit olarak tanı almasından kaynaklanabileceği ve pankreas kanseri hastalarının yalnızca %6'sında kanser tanısından önce pankreatit geçmişi olduğu önerilmektedir (95). Öte yandan kronik pankreatite eşlik eden obezite, alkol ve sigara kullanımı gibi diğer pankreas kanseri risk faktörlerinin varlığının kanser riskini ihtimalini arttırdığı rapor edilmiştir (96). Akut pankreatitin değerlendirildiği bir meta-analizde, pankreas kanseriyle daha düşük düzeyde bir ilişki bulunmuş, ancak benzer şekilde risk oranının tanıdan sonraki yıllarda düştüğü gözlenmiştir (97). Ayrıca, pankreatit görülen hastaların çok büyük bir kısmında "pankreatit-sonrası diyabet" adı verilen ve son yıllarda pankreas kanseri için daha güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilen bir diyabet alt tipi tanımlanmıştır (98,99). Pankreatitin enflamasyon ve hücre proliferasyonu lehine etkilerinin pankreas kanserine gelişiminde rol oynadığı önerilmektedir (100,101).

Türkiye'de akut ve kronik pankreatit insidansı veya prevalansına dair net bir istatistik veri bulunmamakla birlikte, pankreas kanseri vakalarının yalnızca %1,34'ünün pankreatit kaynaklı olduğu ve yanlış tanının önüne geçmek için diğer klinik/biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerekliliği görülmektedir (88). Yeni görüntüleme teknolojileri yaygınlaşması ve yüksek duyarlılık/özgüllüğe sahip, uygulanabilir diyagnostik biyobelirteçlerin keşfi ile pankreas kanserinin tedavisi için çok değerli olan zamanın pankreatit yanlış tanısıyla kaybedilmesinin önüne geçilebileceği umut edilmektedir.

Alkol Tüketimi

Alkol tüketiminin hesaplanması ve raporlanmasının güçlüğü, aşırı alkol tüketen bireylerin genellikle sigara da kullanmaları dolayısıyla bireysel etkilerin kolayca belirlenememesi ve pankreas risk faktörü olan kronik pankreatitin en yaygın sebebinin aşırı alkol tüketimi olması nedeniyle pankreas kanserinde alkol tüketiminin etkilerinin araştırılmasını ve belirleyici sonuçlara ulaşılmasını zorlaştırmaktadır (42,102). Alkolün kronik pankreatite sebep olması dışında, pankreas kanseri gelişiminde rol oynadığı olası mekanizmalar; enflamasyonu arttırması, etanolün ve bir metaboliti olan asetaldehidin DNA tamir mekanizmasını bozması ve sürekli etanol maruziyetinin pankreas dukt hücrelerini kanser kök hücrelerine benzer fenotipte ekspresyon yapacak şekilde değiştirmesi olarak önerilmektedir (42,103). Pankreas kanseri vakalarında

yapılmış meta-analizler ve prospektif çalışmalar yapılmasına karşın moleküler seviyede oldukça sınırlı çalışma bulunmaktadır. Özellikle pankreas kanserine olabilecek etki mekanizmaların aydınlatılması açısından pankreas dokusunun uzun süreli alkol maruziyetinin etkilerinin araştırıldığı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Küçük ölçekli ve az katılımlı bazı çalışmalarda alkol tüketimiyle pankreas kanseri arasındaki ilişkiye dair tutarlı sonuçlara ulaşılamadıysa da büyük ölçekli çalışmalarda bazı önemli sonuçlara varılmıştır (42). Bunlar arasında, Tayvan'da yapılan tek hastane bazlı vaka kontrol çalışmasında 419 pankreas kanser hastası dahil edilmiş ve çok yüksek tüketimlerde dahi alkol kullanımıyla artan pankreas kanseri riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (104). Avustralya'da yapılan küçük ölçekli bir diğer çalışmada, uzun yıllar takip edilen örneklerin 230'una pankreas kanseri teşhisi konulmuş ve hastalar analiz edildiğinde alkol tüketimiyle pankreas kanseri riski arasında bir ilişki rapor edilmemiştir (105). Toplam 2.187 pankreas kanseri hastasının bulunduğu 14 prospektif kohort çalışmasının dahil edildiği bir analizde, günde 30 gram veya daha fazla alkol tüketimiyle pankreas kanseri arasında orta düzeyde bir ilişkinin varlığı ve normal kilolu bireylerde obez bireylere göre bu ilişkinin daha kuvvetli olduğu rapor edilmiştir (106). 10 vaka kontrol çalışmasının dahil edildiği bir başka analizde ise pankreas kanseri riski açısından günde 1 birim (14.8 ml etanol eşdeğeri) ve daha az içenler veya hiç içmeyenlerle 1 ila 4 birim arası tüketenler arasında anlamlı bir fark bulunamamış, ancak 9 veya daha fazla birim tüketenlerde pankreas kanseri riskinin 1,6 kat arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu ilişkinin pankreatit geçmişi olanlar çıkarıldığında da devam ettiği gözlenmiştir (107). Hiç sigara içmemiş kişilerde uzun yıllara dayanan ve pankreas kanserine bağlı 6.847 mortalitenin incelendiği prospektif bir başka çalışmada ise etanol oranı yüksek likör içicilerinde 3 bardak veya daha fazla içenlerde pankreas kanser mortalitesinde artış gözlenirken aynı miktar bira ve şarap içenlerde bu ilişki bulunmamıştır (108). 1.149 ekzokrin pankreas kanseri hastasının incelendiği bir çalışmada da hiç sigara içmemiş kişilerde günlük 40 gramdan fazla alkol tüketiminin pankreas kanseri riskini 1,35 kat arttırdığı bildirilmiştir (109). 21 vaka kontrol ve 11 kohort çalışmasıyla yapılan bir meta-analizde yine benzer şekilde diğer bütün etkiler çıkarıldığında 3

birim veya daha fazla içenlerde pankreas kanseri risk oranı 1,22 olarak gösterilmiştir (110). 14 sene 476.106 kanser-olmayan katılımcının incelendiği ve bu sürede 1.283'üne ekzokrin pankreas kanseri tanısı konulan bir çalışmada araştırmacılar, 60 gramdan fazla günlük alkol tüketiminin sigaradan bağımsız olarak pankreas kanseri riskini %77 arttırdığını önermiştir (111). Tüm bu veriler özellikle yüksek etanol oranına sahip alkolü içkilerin günlük olarak aşırı tüketiminin PDAK riskinde göreceli olarak 1,2 ila 1,8 kat arasında bir artışa neden olacağını vurgulamaktadır.

Bununla birlikte, alkol tüketiminin kişiler tarafından bildirildiği, bu çalışmaların genellikle küçük ölçekli çalışmaların birleştirildiği meta-analizler olduğu dikkate alındığında, daha kesin sonuçlar için daha iyi kurgulanmış çok büyük ölçekli ve uzun süreli çalışmaların gerekliliği aşıkardır. Türkiye'de sigara kadar yaygın olmasa da son 10 yıldaki veriler değerlendirildiğinde 15 yaş üzeri nüfusun %10,4 ila %14,9'u arasındaki bir oranının alkol kullandığı ve bunların yaklaşık %75'inin erkek olduğu görülmektedir. Bu istatistiklerde günlük tüketim miktarına erişmek mümkün değildir, ancak hiç alkol kullanmayanların oranının 2014'ten itibaren düzenli olarak yükseldiği gözlenmektedir, ki bu ilerde toplumumuzda pankreatit ve pankreas kanseri riskine az da olsa azalma yönünde bir katkı sağlayabilir (51).

Diğerleri

Yukarıda bahsedilen 5 risk faktörünün dışında pankreas kanseri ile ilişkilendirilen diğer faktörler de önerilmiştir.

Bunlar arasında özellikle yüksek miktarda tüketilen kırmızı ve işlenmiş etin, doymuş yağların ve kızartılmış ürünlerin pankreas kanseri riskini arttırabileceği öne sürülmüştür (112-114). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pankreasta duodenumdakilerle aynı tür bakterilerin bulunduğu geniş bir mikrobiyom olduğu, pankreas mikrobiyotasının onkogenezi indüklediği ve karsinogenezin arttırdığı gibi önemli bilgiler elde edilmiştir (115-117). En son önerilen kanserin ayırt edici özelliklerinden birinin polimorfik mikrobiyomlar olduğu dikkate alındığında, pankreasta da mikrobiyota miktarının ve çeşitliliğinin kanser riskini etkilemesi olası görünmektedir (118,119). Buradaki önemli nokta, hastalarda pankreas mikrobiyotasındaki riskle

Tablo 1 Risk Faktörlerinin Türkiye'deki Maruziyet Yüzdeleri ve Risk Oranları

Risk Faktörü	Türkiye'de Maruz Kalan Popülasyon (%)	Göreceli Risk Oranı
Sigara Kullanımı	28,3	1,2-2,2
Obezite	20,2	1,3-1,7
Diyabet	14,5	1,4-2,0
Pankreatit	<1	2-5
Alkol Tüketimi	12,1	1,2-1,8

ilişkili bakteri türlerinin invaziv olmayan yöntemlerle araştırılmasındaki zorluktur. Riski oldukça artıran bir mikrobiyota tanı konulduğunda belki de oldukça değişmiş olacağından uzun süreli takip çalışmalarının invaziv olmadan yapılması gerekmektedir. Çok yeni olmakla beraber çeşitli yöntemlerle sindirim sistemi mikrobiyotasının değiştirilmesinin pankreas kanseri üzerindeki etkilerinin araştırılması umut vaat eden bir çalışma alanıdır.

Yakın zamanda yapılan fekal mikrobiyota çalışmalarında pankreas kanseri hastalarında bazı bakteri türlerinde artış (*Bacteroidetes*) bazılarında da azalma (*Firmicutes*) tespit edilmiştir (120-122). Ayrıca *Proteobacteria*'nın PDAK'larda bağırsak mikrobiyomunun yarısından fazlasını oysa normal pankreatada sadece %8'ini oluşturduğu (116) ve normal dokulara kıyasla PDAK dokularında *Gammaproteobakterilerin* çok daha bol olduğu gözlenmiştir (123). Daha da önemlisi, spesifik *Gammaproteobakteri* türlerinin *Gemsitabin*'i metabolize edebildiği ve ilacı daha az etkili hale getirdiği saptanmıştır (123). Öte yandan *Streptomyces*, *Saccharopolyspora*, *Pseudoxanthomonas* ve *Bacillus clausii* ile zenginleştirilmiş çeşitli intratümör mikrobiyom imzasının birden fazla hasta kohortunda olumlu sağkalımla ilişkili olduğu, kısa sağkalımlı hastalarda ise baskın bir mikrobiyom tanımlanmadığı bildirilmiştir (124). Özellikle bağırsak ve intratümör mikrobiyomların disbiyozunun PDAK gelişimi ile ilişkisine işaret eden bu veriler, mikrobiyotanın hem tümör mikroçevresinde onkogeneze lokal olarak doğrudan rolünü, hemde PDAK gelişimine katkıda bulunan sistemik bir immün yanıtı tetiklediğini destekleyebilir. Antibiyotik kullanımının PDAK için *Gemsitabin* bazı rejimlerin etkinliğini artırdığını gösteren son çalışmalar bunu doğrularken, ayrıca pankreas kanserinde sistemik mikrobiyal modifikasyonun potansiyel terapötik bir se-

çenek olabileceğini de önermektedir (125,126).

Hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonlarının da pankreas kanseri riskini arttırdığı az sayıda hastayla gerçekleştirilen çalışmalarda ileri sürülmüştür (127,128). Ancak virüsün pankreasa nasıl ulaştığı ve ne gibi mekanizmalarla pankreas kanseri üzerinde etkili olduğuna dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Son çalışmalarda, opium (haşhaş) kullanımının ve diğer opioidlerin pankreas kanseri riskini arttırdığına dair kanıtlar da bulunmuştur (129,130).

Risk faktörü denince genelde bir hastalığın görülme ihtimalini arttırdığı düşünülse de bu ihtimali azaltan yani hastalığı engelleyici etkenlerde risk faktörü (1'den düşük risk oranıyla) olabilir. Bunlardan biri, yapılan bir meta-analizde, pankreas kanseri için 0.83'lük risk oranına sahip bulunan alerjidir (131). Yapılan diğer çalışmalarla da desteklenen bu durum özellikle astımı olmayan ve atopik bireylerde geçerlidir (131-133). Olası mekanizması ve nedenleri hala araştırılmaktadır. Fiziksel egzersiz ve düşük kalori alımının da pankreas kanseri riskini azalttığı bilinmektedir (59). Tahıl, kuruyemiş, sebze ve meyve tüketiminin de pankreas kanseriyle negatif ilişkisi gösterilmiştir (112,113,134).

Sonuç

Bu derlemede sigara kullanımı, obezite, diyabet, pankreatit ve aşırı alkol tüketimi başta olmak üzere özellikle değiştirilebilir bazı faktörlerin pankreas kanseri riskine etkileri irdelenmiştir.

Bahsedilen 5 risk faktörünün Türkiye popülasyonundaki maruziyet yüzdeleri ve yapılan çalışmalarda bulunan göreceli risk oranları Tablo 1'de özetlenmiştir. Türkiye'de yayımlanmış en son kanser istatistikleri 2018 yılına ait olup pankreas kanseri yaşa standardize edilmiş hız da-

gılımı 100.000 kişide, kadınlarda 3,7 erkeklerde ise 5,6'dır (135). Bu rakamlar dünya ortalamaları olan 100.000 kişide kadınlarda 4,0 erkeklerde 5,5'e oldukça yakındır (9). Bu değerler bir yılda tanı konulan yeni vaka sayısını vermektedir ve bilinen risk faktörlerine maruz kalanların toplum içindeki yüzdesinin artması sonraki yıllarda bu sayıların artacağı yönünde değerlendirilebilir. Bu nedenle Türkiye'de özellikle obezitenin, diyabetin ve kadınlarda sigara kullanımının artması önümüzdeki yıllarda pankreas kanser insidansını arttıran bir etki yapabilir.

Elbette, pankreas kanseri gelişiminde değiştirilemeyen diğer risk faktörlerinin katkısı göz ardı edilemez. Türkiye'de ortalanca yaşın 2017'den 2023'ye kadar sadece 6 senede 32'den 34'e yükseldiği ve yaşlanan nüfusa sahip ülkelerde insidansın ve bağlı ölümlerin artmakta olduğu düşünüldüğünde önümüzdeki yıllarda ülkemizde pankreas kanseri tanısı alanların sayısının artacağını öngörmek mümkündür (7,136).

Kanser kompleks bir hastalıktır ve genellikle pek çok ayırt edici özelliğin birlikte görülmesiyle karakterizedir (118). Bu da tek bir etkenle nedensel bir ilişki kurulmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Öte yandan bu derleme boyunca bahsedildiği gibi tüm risk faktörlerini tüm vakalarda tespit etmek kolay değildir ve bazı etkenler pankreas kanseri riskini arttırsa da bu artışların düşük oranda olması ve bunlara maruz kalan çok az kişide kanser gelişiminin görülmesi risk faktörlerinin tanımlanmasını engelleyebilir. Buna sebep olarak riskin varlığıyla sporadik kanser gelişimini arasında nedensel bir ilişki olmaması, kanser gelişimi için pek çok ayırt edici özelliğin gerçekleşmesi gerektiği, kanser riskini azaltabilen genetik ve/veya çevresel diğer etkenlerin varlığı ve bazı risk faktörleri açısından bakıldığında pankreas kanserinden önce mortaliteye sebep olabilecek başka hastalıkların ortaya çıkmasını önerilebiliriz.

Pankreas kanserinin risk faktörlerini bilmek ve bunlardan olabildiğince kaçınmak insidansının artışını durdurabilir. Günümüz literatürü göz önüne alındığında bu düşük sağkalımlı hastalığın riskini olabildiğince düşürmek için birey olarak atılabilecek adımları; sigaraya hiç başlamamak veya olabildiğince kısa zaman içinde bırakmak, diyabet riskini azaltacak diyet ve yaşam tarzı seçimi, fiziksel egzersizi arttırmak, VKİ'yi 30 kg/m²'nin mümkünse 25 kg/m²'nin altına düşürmek, aşırı alkol (günlük 30 gram ve daha fazla etanol eşde-

ğeri) tüketimini azaltmak veya tamamen bırakmak, antioksidan zengin sebze, meyve tüketmek, kızarmış ürünler ve kırmızı et tüketimini sınırlamak, daha fazla probiyotik tüketmek ve hepatit aşısı olmak şeklinde sıralayabiliriz. Bu derleme ayrıca pankreas kanseri riskinde artış veya azalma lehine etkili faktörlerin daha kesin tanımlanması için diğer risk faktörlerinden arındırılmış ve titizlikle planlanmış büyük ölçekli çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.

Received/Geliş Tarihi: 24.12.2024

Accepted/Kabul Tarihi: 10.02.2025

Kaynaklar

1. Agur AM, Dalley II AF. Grant's Atlas of Anatomy. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
2. Standring S, Borley NR, Gray H. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 40th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
3. Folias AE, Hebrok M. Overview. In: Lammert E, Zeeb M, editors. Metabolism of Human Diseases. Vienna: Springer; 2014.
4. Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(7):2334-9. doi: 10.1073/pnas.0510790103.
5. Reichert M, Rustgi AK. Pancreatic ductal cells in development, regeneration, and neoplasia. J Clin Invest. 2011;121(12):4572-8. doi: 10.1172/JCI57131.
6. Karpińska M, Czauderna M. Pancreas-Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism. Front Physiol. 2022;13:807632. doi: 10.3389/fphys.2022.807632.
7. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820.
8. Foucher ED, Ghigo C, Chouaib S, Galon J, Iovanna J, Olive D. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Strong Imbalance of Good and Bad Immunological Cops in the Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2018;9:1044. doi: 10.3389/fimmu.2018.01044.
9. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
10. Bekkali NLH, Oppong KW. Pancreatic ductal adenocarcinoma epidemiology and risk assessment: Could we prevent? Possibility for an early diagnosis. Endosc Ultrasound. 2017;6(Suppl 3):S58-S61. doi: 10.4103/eus.eus_60_17.

11. Jentsch V, Davis JAA, Djamgoz MBA. Pancreatic Cancer (PDAC): Introduction of Evidence-Based Complementary Measures into Integrative Clinical Management. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3096. doi: 10.3390/cancers12113096.
12. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014;74(11):2913-21.
13. Wu W, He X, Yang L, Wang Q, Bian X, Ye J, et al. Rising trends in pancreatic cancer incidence and mortality in 2000-2014. *Clin Epidemiol*. 2018;10:789-797. doi: 10.2147/CLEPS160018.
14. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214708. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708.
15. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol*. 2016;55(9-10):1158-60. doi: 10.1080/0284186X.2016.1197419.
16. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46(3):201-11. doi: 10.1007/s12029-015-9724-1.
17. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. doi: 10.14740/wjon1166.
18. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295.
19. Thakur G, Kumar R, Kim SB, Lee SY, Lee SL, Rho GJ. Therapeutic Status and Available Strategies in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Biomedicines*. 2021;9(2):178. doi: 10.3390/biomedicines9020178.
20. Xu C, Wang S, Sun Y. The role of KRT7 in metastasis and prognosis of pancreatic cancer. *Cancer Cell Int*. 2024;24(1):321. doi: 10.1186/s12935-024-03500-4.
21. Kim JY, Hong SM. Precursor Lesions of Pancreatic Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(10):603-10. doi: 10.1159/000493554.
22. Ren B, Liu X, Suriawinata AA. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Precursor Lesions: Histopathology, Cytopathology, and Molecular Pathology. *Am J Pathol*. 2019;189(1):9-21. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.004.
23. Connor AA, Gallinger S. Pancreatic cancer evolution and heterogeneity: integrating omics and clinical data. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(3):131-42. doi: 10.1038/s41568-021-00418-1.
24. Löhr M. Is it possible to survive pancreatic cancer? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(5):236-7. doi: 10.1038/ncpgasthep0469.
25. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16022. doi: 10.1038/nrdp.2016.22.
26. Singhi AD, Wood LD. Early detection of pancreatic cancer using DNA-based molecular approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):457-68. doi: 10.1038/s41575-021-00470-0.
27. Sturm N, Ettrich TJ, Perkhof L. The Impact of Biomarkers in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on Diagnosis, Surveillance and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(1):217. doi: 10.3390/cancers14010217.
28. Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, et al. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2018;267(5):936-45. doi: 10.1097/SLA.0000000000002234.
29. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1114-7. doi: 10.1038/nature09515.
30. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):266-70. doi: 10.1016/j.ejso.2006.10.004.
31. Xing H, Wang J, Wang Y, Tong M, Hu H, Huang C, et al. Diagnostic Value of CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen for Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:8704751. doi: 10.1155/2018/8704751.
32. Dell'Aquila E, Fulgenzi CAM, Minelli A, Citarella F, Stellato M, Pantano F, et al. Prognostic and predictive factors in pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2020;11(10):924-941. doi: 10.18632/oncotarget.27518.
33. Khomiak A, Brunner M, Kordes M, Lindblad S, Miksch RC, Öhlund D, et al. Recent Discoveries of Diagnostic, Prognostic and Predictive Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3234. doi: 10.3390/cancers12113234.
34. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
35. Anderson EM, Thomassian S, Gong J, Hendifar A, Osipov A. Advances in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5510. doi: 10.3390/cancers13215510.
36. Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(9):527-40. doi: 10.1038/s41571-020-0363-5.
37. Pajewska M, Partyka O, Czerw A, Deptała A, Cipora E, Gaska I, et al. Management of Metastatic Pancreatic Cancer-Comparison of Global Guidelines over the Last 5 Years. *Cancers (Basel)*. 2023;15(17):4400. doi: 10.3390/cancers15174400.
38. Liu J, Mroczek M, Mach A, Stepień M, Aplas A, Pronobis-Szczylik B, et al. Genetics, Genomics and Emerging Molecular Therapies of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):779. doi: 10.3390/cancers15030779.

39. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846-61. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
40. Koual M, Tomkiewicz C, Cano-Sancho G, Antignac JP, Bats AS, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ Health*. 2020;19(1):117. doi: 10.1186/s12940-020-00670-2.
41. Pandol SJ, Apte MV, Wilson JS, Gukovskaya AS, Edderkaoui M. The burning question: why is smoking a risk factor for pancreatic cancer? *Pancreatology*. 2012;12(4):344-9. doi: 10.1016/j.pan.2012.06.002.
42. Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2012;51(1):40-52. doi: 10.1002/mc.20786.
43. Momi N, Kaur S, Ponnusamy MP, Kumar S, Wittel UA, Batra SK. Interplay between smoking-induced genotoxicity and altered signaling in pancreatic carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2012;33(9):1617-28. doi: 10.1093/carcin/bgs186.
44. Hermann PC, Sancho P, Cañamero M, Martinelli P, Madriles F, Michl P, et al. Nicotine promotes initiation and progression of KRAS-induced pancreatic cancer via Gata6-dependent dedifferentiation of acinar cells in mice. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1119-33.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.002.
45. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):186-98. doi: 10.1093/ije/dyu240.
46. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):535-45. doi: 10.1007/s00423-007-0266-2.
47. Lugo A, Peveri G, Bosetti C, Bagnardi V, Crippa A, Orsini N, et al. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;104:117-26. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.007.
48. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*. 2009;170(4):403-13. doi: 10.1093/aje/kwp134.
49. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol*. 2012;23(7):1880-8. doi: 10.1093/annonc/mdr541.
50. Koyanagi YN, Ito H, Matsuo K, Sugawara Y, Hidaka A, Sawada N, et al. Smoking and Pancreatic Cancer Incidence: A Pooled Analysis of 10 Population-Based Cohort Studies in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(8):1370-8. doi: 10.1158/1055-9965.
51. TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırması, 2022 [Internet]. TÜİK Veri Portalı; 2023 June [cited 2024 December 16]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Türkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>.
52. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-91. doi: 10.1038/nrc1408.
53. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu XO, Steplowski E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med*. 2010;170(9):791-802. doi: 10.1001/archinternmed.2010.63.
54. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(10):2569-78. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372.
55. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169-80. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.059.
56. Eibl G, Cruz-Monserrate Z, Korc M, Petrov MS, Goodarzi MO, Fisher WE, et al. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(4):555-67. doi: 10.1016/j.jand.2017.07.005.
57. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1199-209.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.007.
58. Sreedhar UL, DeSouza SV, Park B, Petrov MS. A Systematic Review of Intra-pancreatic Fat Deposition and Pancreatic Carcinogenesis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(11):2560-9. doi: 10.1007/s11605-019-04417-4.
59. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2001;286(8):921-9. doi: 10.1001/jama.286.8.921.
60. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2007;120(9):1993-8. doi: 10.1002/ijc.22535.
70. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro-Rosenblatt DA, Cade JE, Burley VJ, Norat T. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(4):843-52. doi: 10.1093/annonc/mdr398.
71. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese JL. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*. 2009;301(24):2553-62. doi: 10.1001/jama.2009.886.
72. Urayama KY, Holcatova I, Janout V, Foretova L, Fabianova E, Adamcakova Z, et al. Body mass index and body size in early adulthood and risk of pancreatic cancer in a central European multicenter case-control

- study. *Int J Cancer*. 2011;129(12):2875-84. doi: 10.1002/ijc.25959.
73. Stolzenberg-Solomon RZ, Schairer C, Moore S, Hollenbeck A, Silverman DT. Lifetime adiposity and risk of pancreatic cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(4):1057-65. doi: 10.3945/ajcn.113.058123.
 74. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
 75. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg*. 1993;159(2):101-7.
 76. Noy A, Bilezikian JP. Clinical review 63: Diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(5):1223-31. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962312.
 77. Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J*. 2021;45(6):799-812. doi: 10.4093/dmj.2021.0077.
 78. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477.
 79. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(7):423-33. doi: 10.1038/nrgastro.2013.49.
 80. Girelli CM, Reguzzoni G, Limido E, Savastano A, Rocca F. Pancreatic carcinoma: differences between patients with or without diabetes mellitus. *Recenti Prog Med*. 1995;86(4):143-6.
 81. Song S, Wang B, Zhang X, Hao L, Hu X, Li Z, et al. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134321. doi: 10.1371/journal.pone.0134321.
 82. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):88-95. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70337-1.
 83. Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MA, Chari ST. Fasting Blood Glucose Levels Provide Estimate of Duration and Progression of Pancreatic Cancer Before Diagnosis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):490-500.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.025.
 84. Munigala S, Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Predictors for Pancreatic Cancer Diagnosis Following New-Onset Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(10):e118. doi: 10.1038/ctg.2015.44.
 85. White MJ, Sheka AC, LaRocca CJ, Irey RL, Ma S, Wirth KM, et al. The association of new-onset diabetes with subsequent diagnosis of pancreatic cancer-novel use of a large administrative database. *J Public Health (Oxf)*. 2023;45(2):e266-e274. doi: 10.1093/pubmed/fdac118.
 86. Ding XZ, Fehsenfeld DM, Murphy LO, Permert J, Adrian TE. Physiological concentrations of insulin augment pancreatic cancer cell proliferation and glucose utilization by activating MAP kinase, PI3 kinase and enhancing GLUT-1 expression. *Pancreas*. 2000;21(3):310-20. doi: 10.1097/00006676-200010000-00014.
 87. Zeng H, Datta K, Neid M, Li J, Parangi S, Mukhopadhyay D. Requirement of different signaling pathways mediated by insulin-like growth factor-I receptor for proliferation, invasion, and VPF/VEGF expression in a pancreatic carcinoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;302(1):46-55. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00107-4.
 88. Stoeltzing O, Liu W, Reinmuth N, Fan F, Parikh AA, Bucana CD, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer. *Am J Pathol*. 2003;163(3):1001-11. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63460-8.
 89. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92(11):2076-83. doi: 10.1038/sj.bjc.6602619.
 90. Li D, Tang H, Hassan MM, Holly EA, Bracci PM, Silverman DT. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2011;22(2):189-97. doi: 10.1007/s10552-010-9686-3.
 91. Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control*. 2013;24(1):13-25. doi: 10.1007/s10552-012-0078-8.
 92. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2065-72. doi: 10.1093/annonc/mdl276.
 93. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009;137(2):482-8. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.013.
 94. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(11):1451-61. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0157.
 95. Carstensen B, Read SH, Friis S, Sund R, Keskimäki I, Svensson AM, et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*. 2016;59(5):980-8. doi: 10.1007/s00125-016-3884-9.
 96. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium; 2021 [cited 2024 December 16]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>.
 97. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and ear-



- ly detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):349-58. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
98. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol.* 2017;17(2):155-65. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005.
99. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1212-26. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.071.
100. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, et al. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(5):738-46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.040.
101. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.
102. Serrano J, Andersen DK, Forsmark CE, Pandol SJ, Feng Z, Srivastava S, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer: From Concept to Reality. *Pancreas.* 2018;47(10):1208-12. doi: 10.1097/MPA.0000000000001167.
103. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1366-72. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
104. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* 2012;23(11):2964-70. doi: 10.1093/annonc/mds140.
105. Jeon CY, Chen Q, Yu W, Dong EY, Chung J, Pandol SJ, et al. Identification of Individuals at Increased Risk for Pancreatic Cancer in a Community-Based Cohort of Patients With Suspected Chronic Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(4):e00147. doi: 10.14309/ctg.0000000000000147.
106. Liu J, Wang Y, Yu Y. Meta-analysis reveals an association between acute pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *World J Clin Cases.* 2020;8(19):4416-30. doi: 10.12998/wjcc.v8.i19.4416.
107. Cho J, Scragg R, Petrov MS. Postpancreatitis Diabetes Confers Higher Risk for Pancreatic Cancer Than Type 2 Diabetes: Results From a Nationwide Cancer Registry. *Diabetes Care.* 2020;43(9):2106-12. doi: 10.2337/dc20-0207.
108. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175-84. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
109. Kong X, Sun T, Kong F, Du Y, Li Z. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastrointest Tumors.* 2014;1(3):123-34. doi: 10.1159/000365306.
110. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1199-209.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.007.
111. Strum WB, Boland CR. Advances in acute and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(7):1194-201. doi: 10.3748/wjg.v29.i7.1194.
112. Yu W, Ma Y, Shankar S, Srivastava RK. Chronic ethanol exposure of human pancreatic normal ductal epithelial cells induces cancer stem cell phenotype through SATB2. *J Cell Mol Med.* 2018;22(8):3920-8. doi: 10.1111/jcmm.13666.
113. Shan YS, Chen LT, Wu CH, Chang YF, Lee CT, Chiang NJ, Chao YJ, Yen CJ, Tsai HJ, Huang HE, Tsai CR, Weng YL, Yang HC, Liu HC, Chang JS. No association between alcohol consumption and pancreatic cancer even among individuals genetically susceptible to the carcinogenicity of alcohol. *Sci Rep.* 2021;11(1):14567. doi: 10.1038/s41598-021-94111-w.
114. Jayasekara H, English DR, Hodge AM, Room R, Hopper JL, Milne RL, et al. Lifetime alcohol intake and pancreatic cancer incidence and survival: findings from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Cancer Causes Control.* 2019;30(4):323-31. doi: 10.1007/s10552-019-01146-6.
115. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):765-76. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0880.
116. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* 2012;23(2):374-82. doi: 10.1093/annonc/mdr120.
117. Gapstur SM, Jacobs EJ, Deka A, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ. Association of alcohol intake with pancreatic cancer mortality in never smokers. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):444-51. doi: 10.1001/archinternmed.2010.536.
118. Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiebaut AC, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, et al. Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(9):1043-51. doi: 10.1093/aje/kwp034.
119. Tramaceri I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocchio R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer.* 2010;126(6):1474-86. doi: 10.1002/ijc.24936.
120. Naudin S, Li K, Jaouen T, Assi N, Kyrø C, Tjønneland A, et al. Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer.* 2018;143(4):801-12. doi: 10.1002/ijc.31367. Epub 2018 Mar 30.
121. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol.* 2002;155(9):783-92. doi: 10.1093/aje/155.9.783.

122. Casari I, Falasca M. Diet and Pancreatic Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2015;7(4):2309-17. doi: 10.3390/cancers7040892.
123. Jarosz M, Sekuła W, Rychlik E. Influence of diet and tobacco smoking on pancreatic cancer incidence in Poland in 1960-2008. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:682156. doi: 10.1155/2012/682156.
124. Del Castillo E, Meier R, Chung M, Koestler DC, Chen T, Paster BJ, et al. The Microbiomes of Pancreatic and Duodenum Tissue Overlap and Are Highly Subject Specific but Differ between Pancreatic Cancer and Noncancer Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(2):370-83. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0542.
125. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov*. 2018;8(4):403-16. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
126. Thomas RM, Gharaibeh RZ, Gauthier J, Beveridge M, Pope JL, Guijarro MV, et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis*. 2018;39(8):1068-78. doi: 10.1093/carcin/bgy073.
127. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
128. Li Q, Jin M, Liu Y, Jin L. Gut Microbiota: Its Potential Roles in Pancreatic Cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572492. doi: 10.3389/fcimb.2020.572492.
129. Half E, Keren N, Reshef L, Dorfman T, Lachter I, Kluger Y, et al. Fecal microbiome signatures of pancreatic cancer patients. *Sci Rep*. 2019;9:16801. doi: 10.1038/s41598-019-53041-4.
130. Sammallahti H, Sarhadi VK, Kokkola A, Ghanbari R, Rezasoltani S, Asadzadeh Aghdaei H, Puolakkainen P, Knuutila S. Oncogenomic Changes in Pancreatic Cancer and Their Detection in Stool. *Biomolecules*. 2022;12(5):652. doi: 10.3390/biom12050652.
131. Zhou W, Zhang D, Li Z, Jiang H, Li J, Ren R, et al. The fecal microbiota of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and autoimmune pancreatitis characterized by metagenomic sequencing. *J Transl Med*. 2021;19(1):215. doi: 10.1186/s12967-021-02882-7.
132. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017;357:1156-1160. doi: 10.1126/science.aah5043.
133. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell*. 2019;178:795-806.e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008.
134. Mohindroo C, Hasanov M, Rogers JE, Dong W, Prakash LR, Baydogan S, et al. Antibiotic use influences outcomes in advanced pancreatic adenocarcinoma patients. *Cancer Med*. 2021;10(15):5041-5050. doi: 10.1002/cam4.3870.
135. Nakano S, Komatsu Y, Kawamoto Y, Saito R, Ito K, Nakatsumi H, et al. Association between the use of antibiotics and efficacy of gemcitabine plus nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(39):e22250. doi: 10.1097/MD.00000000000022250.
136. Huang J, Magnusson M, Törner A, Ye W, Duberg AS. Risk of pancreatic cancer among individuals with hepatitis C or hepatitis B virus infection: a nationwide study in Sweden. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2917-23. doi: 10.1038/bjc.2013.689.
137. Xu JH, Fu JJ, Wang XL, Zhu JY, Ye XH, Chen SD. Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4234-41. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4234.
138. Moossavi S, Mohamadnejad M, Pourshams A, Poustchi H, Islami F, Sharafkhan M, et al. Opium Use and Risk of Pancreatic Cancer: A Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(3):268-73. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0592.
139. Barlass U, Deshmukh A, Beck T, Bishehsari F. Opioid use as a potential risk factor for pancreatic cancer in the United States: An analysis of state and national level databases. *PLoS One*. 2021;16(1):e0244285. doi: 10.1371/journal.pone.0244285.
140. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1908-16. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0119.
141. Olson SH, Hsu M, Satagopan JM, Maisonneuve P, Silverman DT, Luceneteferre E, et al. Allergies and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):691-700. doi: 10.1093/aje/kwt052.
142. Cotterchio M, Lowcock E, Hudson TJ, Greenwood C, Gallinger S. Association between allergies and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(3):469-80. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0965.
143. Paluszkievicz P, Smolińska K, Dębińska I, Turski WA. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(1):60-7. doi: 10.1016/j.canep.2011.05.004.
144. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2018. Ankara; 2022. p.15.
145. TÜİK. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2023 [Internet]. TÜİK Veri Portalı; 2024 February [cited 2024 December 16]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-SonucLari-2023-49684>.



Maternal Beslenme ve Epigenetik Faktörler

Maternal Nutrition and Epigenetic Factors

Büşra Meltem ECERTAŞ

BME: 0009-0001-2421-8691

Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik, İstanbul-Türkiye,

Öz

Gebelik ve emzirme döneminde annenin beslenme davranışı fetus ve yeni doğan fenotipi ve metabolizması üzerinde yaşam boyu etkiye sahiptir. Maternal enerji, protein ve mikro besin öğeleri alımı fetal epigenomda değişikliklere neden olabilmektedir. Gen ekspresyonunu ve fetüsün yaşam boyu sağlığını etkileyen epigenetik değişiklikler DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlayıcı olmayan RNA (ncRNA)'lar üzerinden gerçekleşir. Maternal enerjinin fazla ve/veya proteinin yetersiz alımı yaşamın ilerleyen dönemlerinde yavruda obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci gibi metabolik hastalıklara yol açabilmektedir. Tek karbon metabolizmasında metil donörü ve kofaktör olan folat, B₁₂ vitamini, kolin ve betainin yetersiz alımı düşük doğum ağırlığı ve yavrunun bilişsel fonksiyonlarında azalma gibi durumlara neden olurken, homosisteinin (Hcy) artan düzeyleri bebeklerde psikomotor skorları düşürür ve çocuklukta daha yüksek psikolojik problem riskini yükseltir. Bütün bunların sonucunda nörotoksik, vaskülotoksik ve teratogenik etkiler görülebilir. Bu derlemede, maternal besin alımının epigenetik mekanizmalara etkisi ele alınarak, maternal metil donörü alımının fetus ve bebek sağlığı üzerindeki etkilerine bir bakış açısı sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Maternal beslenme, Epigenetik faktörler, Folat, B₁₂ vitamini, Kolin

Abstract

Nutritional behavior during pregnancy and lactation has a lifetime effect on the offspring phenotype and metabolism. Maternal energy, protein, and micronutrient intake may cause changes in the fetal epigenome. Epigenetic changes that affect gene expression and the lifelong health of the fetus are mediated by DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA (ncRNA). Maternal excess energy and/or insufficient protein intake may lead to metabolic diseases such as obesity, glucose intolerance, and insulin resistance in the offspring later in life. Inadequate intake of folate, B₁₂, choline, and betaine, which are methyl donors and cofactors in one-carbon metabolism, causes low birth weight and decreased cognitive functions of the offspring, while increased homocysteine (Hcy) levels lower psychomotor scores in infants. It also shows a higher risk of psychological problems in childhood, as well as neurotoxic, vasculotoxic, and teratogenic effects. This study will discuss the effects of maternal nutrient intake on epigenetic mechanisms and present a perspective on the effects of maternal methyl donor intake on offspring health.

Keywords: Maternal nutrition, Epigenetic factors, Folate, Vitamin B₁₂, Choline

Giriş

İnsanların sağlıklı ve uzun yaşam beklentisinin artmasıyla beraber besinlerin genler üzerine etkisi son yıllarda çok araştırılan bir konu olarak ilgi çekmiştir. Nutri-genomik olarak adlandırılan bu bilim dalı, besinlerin genom ve gen ekspresyonuna etkisini inceler. Bu konuda yapılan son araştırmalar özellikle maternal beslenmenin fetus üzerindeki etkisine odaklanır (1, 2, 3) Annenin gebelik ve laktasyon dönemlerindeki çevre-

sel maruziyetleri bebek fenotipleri ve metabolizması üzerinde kalıcı etkilerinin yanı sıra, bebek yaşamının ilerleyen yıllarında karşılaşılan çevresel etkilere verdiği tepkileri de kalıcı olarak değiştirebilir (3). Maternal beslenme koşullarının olumsuz olması yavruların karaciğer, pankreas, böbrek, kas, kalp gibi organlarının yapısını ve fonksiyonunu kalıcı olarak değiştirebilmekte ve birçok hastalığa yol açabilmektedir (4) Gebelik dönemindeki beslenme ve büyümenin yetişkin sağlığı üzerindeki uzun dönem etkisi "sağlığın ve has-



talığın gelişimsel kökenleri” (DOHaD) hipotezine dayanır (5, 6). DOHaD hipotezi, 1944-1945 Hollanda kıtlığı kohortundan elde edilen gözlemsel çalışmaların ortaya çıkmasıyla ivme kazanmıştır. Annelerin kıtlık döneminde yetersiz beslenmesinin çocukların yetişkin dönemde metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bildirilmiştir (7, 8).

Epigenetik, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kromatin yeniden şekillenmesi dahil olmak üzere gen ifadesinin düzenlenmesini etkileyen değişiklikleri içerir (9, 10). Epigenetik değişiklikler, hücrenin ömrü süresinde hücre bölünmeleri boyunca sürebilir ve organizmanın ilgili DNA dizisinde değişiklik içermese bile, nesiller boyunca da devam edebilir. Embriyo gelişiminin erken evrelerinin, hücrelerin epigenetik değişikliklerine en duyarlı zaman penceresi olduğu gözlemlenmiştir. Yetersiz veya dengesiz makro-mikro besin öğeleri alımına fetal maruziyet, fetal epigenomda değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, fetüsü yaşamının ilerleyen yıllarında metabolik hastalıkların başlangıcına yatkın hale getirir (11, 12).

Bu derlemede maternal besin alımının epigenetik mekanizmalara etkisi ele alınarak, maternal metil donörü alımının fetüs ve yeni doğan sağlığı üzerindeki etkilerine bir bakış açısı sunulacaktır.

1. Epigenetik Mekanizmalar

Memelilerde epigenetik mekanizmalar temel olarak histon modifikasyonu, deoksiribo nükleik asit (DNA) metilasyonu ve kodlamayan RNA (ncRNA)’yı içermektedir. Çeşitli hastalıkların altında yatan sebepler anormal epigenetik modifikasyonlar üzerinden 2 ana kategoride incelenebilir. Bunlardan birincisi epigenetik mutasyon olarak da bilinen geliştirme ve yeniden programlama süreci sırasında belirli bir genin anormal epigenetik modifikasyonudur. İkincisi ise, DNA metiltransferaz (Dnmt) genlerindeki veya metil-sitozin fosfat guanin (CpG) bağlayıcı protein (MeCP) genlerindeki mutasyonlar gibi epigenetik modifikasyonlarla ilişkili kodlayıcı genlerdeki mutasyonlardır. Genellikle yetişkin hastalıklarının embriyonik kökeninin esas olarak histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir (13).

DNA metilasyonu, gen transkripsiyonunu düzenlemek için gerekli olan epigenetik bir mekanizmadır. Bu mekanizma, 5-metilsitozin üreten bir sitozin-guanin (CG) çiftindeki sitozin kalıntılarına bir metil grubunun eklen-

mesi ile gerçekleşir. DNA metilasyon süreci metiltransferazlar (DNMT’ler) olarak bilinen (DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b ve DNMTL) bir grup enzim tarafından katalize edilir. Neoplastik hücrelerin gelişimiyle sonuçlanan CpG bölgelerinin hipometilasyonu, genomik instabiliteye ve gen ekspresyonunda farklılaşmaya yol açabilir (14, 15).

Histon modifikasyonları arasında metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon ve diğerleri yer alır. Histon metilasyonu, histon metiltransferazlar (HMT’ler veya KMT’ler) olarak bilinen bir grup enzim tarafından katalize edilir. Histon metilasyonu, histonların N-terminal kuyruğundaki lizin veya arginin gibi spesifik amino asit kalıntıları üzerinde gerçekleşir. Bu tür modifikasyonların gen ekspresyonu üzerindeki etkisi, metillenen ilgili amino aside ve kaç amino asidin metillendiğine bağlıdır (16, 17).

Mikro RNA (miRNA)’ların yaşamın erken yıllarında maruz kalınan malnütrisyonun etkilediği bilinmektedir. miRNA’ların daha küçük boyutu olan kodlamayan RNA’lar (ncRNA) karmaşık hücre ağlarının düzenlenmesinde önemli işlevlere sahiptir ve kromozom oluşumu ve mesajcı RNA (mRNA) eklenmesi gibi önemli fizyolojik süreçlerde yer almaktadır. Son çalışmalar uzun ncRNA (lncRNA)’ların germ hücreleriyle embriyoların oluşumu ve gelişiminde önemli işlevleri olup, anormal lncRNA fonksiyonlarının veya mutasyonlarının bazı hastalıklara yol açabileceğini belirtmiştir. miRNA’lar insülin duyarlılığı ve glukoz homeostazında etkili olup, disregülasyonları tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) obezite ve metabolik sendrom ile ilişkilidir (13, 17).

DNMT’ler veya HMT’ler, DNA’yı veya histonları metilemek için metil donörü S-adenosilmetiyonin (SAM)’e ihtiyaç duyarlar. Bu sebeple, gen ekspresyon düzenlemesini etkilemesi ve hücre fonksiyonları için SAM varlığı kritiktir. Folat, B6 vitamini, B12 vitamini, metionin, kolin ve betain gibi metil donörü mikro besinlerin fetal büyüme ve gelişimdeki rolü de tek karbon metabolizmasının epigenetik mekanizmalarla arasındaki bağlantıyı göstermektedir. Şekil 1’de tek karbon metabolizması gösterilmektedir (18). Tek karbon metabolizmasında önemli rolü olan bu mikro besinler SAM üretimine katılarak metil donörü görevi görerek memelilerde DNA ve histon metilasyonlarında ana substrat olarak kabul edilirler. Bu mikro besinlerin ana kaynağı diyetdeki yiyeceklerdir. Bu sebeple, diyet kalitesi tek karbon döngüsünü etkileyeceği gibi ruh sağlığı da dahil olmak üzere genel sağlığı etkileyebilmektedir (8, 19).

2. Maternal Beslenme ve Epigenetik Mekanizmalar

Yetişkinlik döneminde görülen obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci gibi metabolik hastalıkların altında yatan sebeplerden biri de bireyin maternal dönemde karşılaştığı çeşitli epigenetik mekanizmalardır. Epigenetik mekanizmalar incelendiğinde, maternal dönemde besin kısıtlılığı, yetersiz protein alımı, anne de obezite varlığı, aşırı gestasyonel ağırlık artışı, yüksek yağlı beslenme gibi durumların vücutta stres reaksiyonlarını ve vücudun bu reaksiyonlara oluşturduğu cevabı etkilediği görülmüştür (15, 17).

Gebelik öncesi ve gebelik dönemlerinde anne beslenmesi, anne vücut kompozisyonu ve diğer endokrin faktörler fetal enerji metabolizmasında önemli olan ve DNA metilasyonunda da epigenetik değişiklikler yapabilen gen metilasyonlarını etkilemektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında annede obezite varlığı ve laktasyon döneminde yüksek yağlı diyet tüketimi nöropeptit Y (NPY) ve aguti ilişkili protein (AgRP) gen ekspresyonunu arttırırken, proopiomelanokortin (POMC) ifadesini azaltmaktadır. Bu durumun obezite ve hiperinsülinemide artışın yanı sıra insülin direnci gelişimi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Perinatal hiperinsülinemi ise yavrularda leptin ve insülin direncini indükleyerek hiperfaji ve vücut ağırlığında artışa yol açmaktadır (20).

Alba-Linares ve ark. (21) obez veya gestasyonel diyabetli kadınların çocuklarını doğumdan sonra 6-12 aya kadar takip ederek DNA metilasyon biyobelirteçlerini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda, yağ asidi oksidasyon kapasitesini azaltan ve azalan kas ekspresyonu ile ilişkili *karnitin palmitoil 1B (CPT1B)*; embriyonun plasental beslenmesini sağlayan ve aşırı ekspresyonu fetal ağırlıkla ilişkili bulunan *sodyum bağlı nötr aminoasit taşıyıcı 4 (SLC38A4)*; diyabete özgü biyobelirteç olan ve HbA1c düzeyleri ile anlamlı ilişki gösteren *sodyum bağlı nötr aminoasit taşıyıcı 3 (SLC35F3)*; β -hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu bozan ve otoimmün olmayan pediatrik diyabete yol açabilen *histon deasetilaz 4 (HDAC4)* ekspresyonlarında değişiklik gözlemlenmiştir.

Maternal protein alımı, yavrunun büyüme ve gelişmesi ile DNA metilasyon durumunu etkiler (13). Maternal yetersiz protein alımı DNA hipometilasyonu yoluyla yavrulardaki pankreatik β -hücre fonksiyonunun gelişimsel bozukluğunu arttırarak uzun dönemde yavrunun sağlığına zarar verebilir (22). Hayvan çalışma-

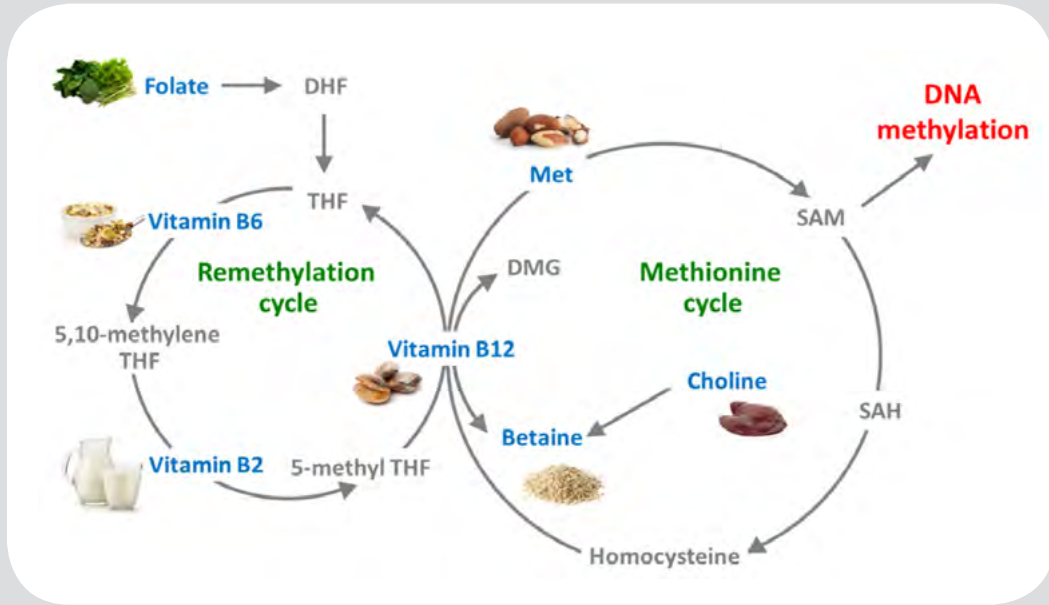
larında, maternal protein alımı az olan hayvanların doğumdan sonra kontrol grubuna göre daha düşük vücut ağırlıkları olduğu, glukoz toleransının bozulduğu ve adacık hücresi boyutlarının küçüldüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca deney grubundaki yavruların *tat reseptörü tip 1 üye 3 (T1R3)*, *sodyum-glukoz taşıyıcı protein 1 (SGLT1)* ve *glukoz taşıyıcı 2 (GLUT2)*'nin mRNA ve protein ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı da gösterilmiştir (23, 24).

Embriyonun uterusu yerleşimi ve gelişimi sırasında annenin protein içeriği düşük diyet ile beslenmesi, uterus lösin konsantrasyonlarında %25 azalma ile sonuçlanarak hücre büyümesi ve proliferasyonunfa etkili mTOR1 (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) sinyalini de azaltabilir. Bu durum, sonraki aşamalarda daha fazla histotrofik beslenmeyi arttırarak yavrunun daha hızlı büyümesine ve daha fazla yağ dokusunun artmasına neden olur. Yavruda, epigenetik histon ve DNA modifikasyonlarındaki bozukluklar nedeniyle de kemik değişiklikleri, nöral işlev bozukluğu, hipertansiyon ve kardiyovasküler anomaliler görülebilir (23).

3. Maternal Metil Donörü Alımı ve Yavru Sağlığı

Tek karbon metabolizmasında yer alan folat, B₆ vitamini, B₁₂ vitamini, riboflavin, kolin ve betain, SAM üretimi ile DNA, histon ve diğer proteinlerin metilasyonunda rol oynar. Tek karbon metabolizmasındaki enzim aktivitesinin azalması veya kofaktör eksikliği ara molekül olan homosistein (Hcy) düzeylerinin artmasına neden olur (25). Hcy konsantrasyonlarının artışı nörotoksik, vaskülotoksik ve teratogenik etkiler göstermektedir. Gebelik öncesi veya erken gebelik döneminde maternal hiperhomosisteinemi, bebeklerde psikomotor skorların azalması ve çocuklukta görülen psikolojik problem riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir (26). Hcy'den metil donörü sentezi ise B grubu vitaminlerinin biyoyararlılığına bağlıdır (27, 28).

Anne tek karbon metabolizması, fetal epigenetik istikrarın sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir ve kuşaklar arası etkiler gösterir (29). Folatın maternal dönemde yeterli miktarda alımı nöral tüp defektinin önlenmesinde, nöral gelişimde, DNA, RNA sentezi ve DNA metilasyon süreçlerinde esansiyeldir. Folat aracılı epigenetik değişiklikler yaşam boyu beyin işlevi ve sağlığını potansiyel olarak etkileyebilmektedir.



Şekil 1 Tek karbon metabolizması

Metil donörü besin öğelerinin besin-besin, besin-gen etkileşimlerinde sinerjik bir denge içerisinde olması, tek karbon metabolizması içindeki metilasyon reaksiyonları için önemlidir. Folat, tek karbon metabolizması ağında, DNA metilasyonunu sınırlayabilen çekirdek besin öğesidir. İndirgenmiş folat formları B₁₂, B6 vitaminleri ve riboflavine bağımlı yollarda metil donör reaksiyonları için yeniden üretilir (30, 31).

Gebeliğin ilk trimesterında folik asit takviyesinin fetüs beyin gelişimiyle ilişkili genler üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, folik asit takviyesi alan annelerin kordon kanında plaseboya göre *insülin benzeri büyüme faktörü-2* (IGF2), *beyin türevli nörotrofik faktör* (BDNF) ve *uzun aralıklı nükleer element 1* (LINE-1) 'in DNA metilasyon düzeyleri önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Bu durum folik asit takviyesinin yavru beyin gelişimi bilişsel sağlığı üzerinde olumlu etki ile ilişkilendirilmiştir (31).

McKay ve ark. (32) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, folat alımı yetersiz olan annelerde düşük veya doğum sonrası ölüm oranının %64 olduğunu saptamıştır. Folat alımı yetersiz olan annelerin yavrularının folat alımı yeterli olan annelere göre, doğumda ve doğumdan sonra ağırlıklarının daha düşük, dolaşımında bulunan triaçilgliserol (TAG) düzeyinin ise daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2) 'nin ekspresyonundaki artış kanser hücreleri oluşumu ile ilişkilendirilir. IGF-2 her biri farklı bir transkripsiyonu başlatan 4 promotör (P1-P4) içerir (30). Ba ve ark., (33) tüm fetal dokularda bulunan ve zengin CpG bölgesi içeren P2 ve P3 promotörleri ile maternal ve kordon kanındaki folat ve B₁₂ vitamini düzeyleri ilişkisini incelenmiştir. Maternal B₁₂ vitamini düzeyleri normal aralıkta olduğunda P3 metilasyon korelasyonu azalırken, B₁₂ vitamini düzeyleri normalin altında olanlarda güçlü bir P2 metilasyon korelasyonu gözlemlenmiştir. Maternal veya kordon kanı folat düzeyleri ile metilasyon arasında ise bir ilişki gözlemlenmemiştir.

B₁₂ vitamini normal büyüme, gelişme ve fizyolojik işlevler için gereklidir, nöral miyelinasyon, sinaptogenez ve nörotransmitter sentezinde önemli bir rol oynar. Gebelik sürecinde B₁₂ vitamininin yetersiz oluşu bu süreçleri bozarak, nöral hasara ve beyin atrofisine neden olabilmektedir (34).

B₁₂ vitamini folatla birlikte DNA sentezi ve epigenetik düzenlemeler aracılığıyla hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlar, eksiklikleri Hcy düzeylerinde artış ile sonuçlanır. Gebelik sürecinde B₁₂ vitamini düzeyinin düşük olması Hcy artışı ile düşük doğum ağırlığı, miadından önce doğum ve intrauterin düşük ağırlık ile iliş-

kili bulunurken, yetişkinlikte T2DM, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi metabolik hastalıklarla ilişkilidir (27).

Maternal ve yeni doğan B₁₂ vitamini düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, düşük B₁₂ vitamini düzeyinin yavruda birçok CpG bölgesinde düşük doz metilasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DNA metilasyon düzeylerinin farklılaşması ise doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve çocukluk bilişsel özellikleri ile ilişkilidir (35).

Preterm ve term bebeklerin serum folik asit, B₁₂ vitamini ve Hcy düzeyleri karşılaştırıldığında, preterm bebeklerde Hcy düzeyleri daha yüksek, B₁₂ vitamini düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Hiperhomosisteinemi olan preterm bebeklerde total antioksidan kapasitesi düşük, malondialdehit düzeyi ile, inflamatuvar belirteç genlerinin ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur (36).

Kolin hayvansal ve bitkisel gıdalarda çeşitli formlarda bulunur. En sık bulunan formu fosfatidilkolin, daha az sıklıkta bulunan formları ise serbest kolin, fosfokolin, sfingomiyelin, gliserofosfokolin ve lisofosfatidilkolin'dir. Betain bir kolin türevi olsa da, diyetel kaynağı kolin olarak kabul edilmemektedir. Fosfatidilkolin tüm hücre membranlarında ve lipoprotein sentezinde, merkezi ve periferik sinir sisteminde asetilkolin sentezinde, sfingomiyelin olarak nöronların miyelin kılıfında yer alır (26).

Maternal kolin takviyesi fetüsün beslenme ve büyüme sürecinin yanında immün sisteminin gelişimini de etkiler (37). Yüksek yağlı obezogenik bir diyetle beslenen anne farelere uygulanan kolin takviyesinin, yavruarda fetal ve postnatal lipojenik gen ekspresyonunu azalttığı, plazmajen sentezini iyileştirdiği, aşırı obezite ve karaciğer hasarına karşı koruma sağlayacak antioksidan cevabı arttırdığı bulunmuştur (26, 38). Ancak yavru- ların sütten kesildikten sonra da yüksek yağlı diyetle beslenmeye devam etmeleri glukoz toleransında bozulmayla ilişkilendirilmemiştir (26).

Kolin ve betain, Hcy remetilasyonunu sağlayan metil donörü besin öğeleridir. Betain-homosistein metiltansferaz aracılığıyla Hcyden metiyonin remetilasyonunu gerçekleştirirler (39). Gebelikte kolin eksikliği vasküler endotelial büyüme faktörü C ve anjiyopöietin 2 genlerinin promotöründe metilasyonla beraber hipokampüste vasküler endotel hücrelerin proliferasyon hızında ve kan damarları sayısında önemli bir azalmaya yol açar (14).

Tomizawa ve ark. (40) ratlar üzerinde yaptıkları folat-metiyonin-kolin kısıtlı diyet uygulamasının hipokampusla ilişkili bilişsel disfonksiyonu etkileyebileceğini bulmuşlardır. Metil donörü besin öğelerinin yetersiz alımının hafıza ve sinaptik plastisitede yer alan *glutamat reseptör geni Gria1* metilasyonu ve ekspresyonunda azalmayla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir.

Sonuç ve Öneriler

Maternal dönemde epigenetik düzenlemeler yetişkinlik döneminde karşılaşılabilecek hastalıkların azaltılması açısından ele alınması gereken önemli bir konudur. Gebelik öncesi ve gebelik sürecinde annenin beslenme alışkanlıkları, yeterli ve dengeli beslenerek gereksinime uygun enerji, makro ve mikro besin öğelerini alması epigenetik mekanizmalar aracılığı ile yavrunun yaşam boyu sağlığını etkileyebilmektedir. Özellikle tek karbon metabolizması ürünü olan folat, B₁₂ vitamini ve kolinin gebelik öncesi ve gebelik sürecinde yeterli miktarda alınması nöral tüp defektini önleyip, yavrunun bilişsel fonksiyonlarını arttırmanın yanında, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser gibi bulaşıcı olmayan hastalıkların oluşum riskini azaltmaktadır.

Received/Geliş Tarihi: 06.09.2024

Accepted/Kabul Tarihi: 13.02.2025

Kaynaklar:

1. Quinn, E.B., Hsiao, C.J., Maisha, F.M., Mulligan, C.J. 2003. Prenatal maternal stress is associated with site-specific and age acceleration changes in maternal and newborn DNA methylation. *Epigenetics*.18(1), 2222473.
2. Lindsay, K. L., Milone, G. F., Grobman, W. A., Haas, D. M., Mercer, B. M., Simhan, H. N., ... & Chung, J. H. (2022). Periconceptional diet quality is associated with gestational diabetes risk and glucose concentrations among nulliparous gravidas. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 940870.
3. Abdollahi, S., Soltani, S., De Souza, R. J., Forbes, S. C., Toupchian, O., & Salehi-Abargouei, A. (2021). Associations between maternal dietary patterns and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Advances in nutrition*, 12(4), 1332-1352.

4. Sun, W.X., Shu, Y.P., Yang, X.Y., Huang, W., Chen, J., Yu, N.N., Zhao, M. 2023. Effects of folic acid supplementation in pregnant mice on glucose metabolism disorders in male offspring induced by lipopolysaccharide exposure during pregnancy. *Sci Rep.* 3(1), 7984.
5. Arslan, S., & Yıldıran, H. (2021). Maternal beslenmenin yavrular üzerine etkileri: Fetal programlama ve epigenetik mekanizmalar. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(1), 67-74.
6. Hoffman, D. J., Powell, T. L., Barrett, E. S., & Hardy, D. B. (2021). Developmental origins of metabolic diseases. *Physiological reviews*, 101(3), 739-795.
7. Kurtbeyoglu, E., & AKIN, Z. C. (2023). Maternal Beslenme, Mikrobiyot ve Krononütrisyon. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(4), 2059-2067.
8. Hsu, C. N., & Tain, Y. L. (2021). Animal models for DOHaD research: Focus on hypertension of developmental origins. *Biomedicine*, 9(6), 623.
9. Stein, Z. and Susser, M. (1975). "The Dutch Famine, 1944-1945. and the Reproductive Process. I. Effects on Six Indices at Birth". *Pediatric Research*, 9 (2), 70-76.
10. Yeşilirmak, F. (2023). Beslenme ve Epigenetik. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 6(3), 104-120.
11. Fujita, T. (2023). Recent advances in hypertension: epigenetic mechanism involved in development of salt-sensitive hypertension. *Hypertension*, 80(4), 711-718.
12. Anas, M., Diniz, W.J., Menezes, A.C.B., Reynolds, L.P., Caton, J.S., Dahlen, C.R., Ward, A.K.. 2023. Maternal Mineral Nutrition Regulates Fetal Genomic Programming in Cattle: Review. *Metabolites*. 13(5), 593.
13. Cai, S., Quan, S., Yang, G., Chen, M., Ye, Q., Wang, G., Zeng, X. 2021. Nutritional status impacts epigenetic regulation in early embryo development: a scoping review. *Adv Nutr.* 12(5), 1877-1892.
14. Mahmoud, A.M., Ali, M.M. 2019. Methyl donor micronutrients that modify DNA methylation and cancer outcome. *Nutrients*. 11(3), 608.
15. Bekdash, R.A. 2021. Early life nutrition and mental health: the role of DNA methylation. *Nutrients*. 13(9), 3111.
16. Ryznar, R.J., Phibbs, L., Van, Winkle, L.J. 2021. Epigenetic modifications at the center of the Barker Hypothesis and their transgenerational implications. *Int J Environ Res Public Health*. 18(23), 12728.
17. Zhou, L.Y., Deng, M.Q., Zhang, Q., Xiao, X.H. 2020 Early-life nutrition and metabolic disorders in later life: a new perspective on energy metabolism. *Chin Med J*. 133(16), 1961-1970.
18. Cappuccilli, M., Bergamini, C., Giacomelli, F. A., Cianciolo, G., Donati, G., Conte, D., ... & Capelli, I. (2020). Vitamin B supplementation and nutritional intake of methyl donors in patients with chronic kidney disease: a critical review of the impact on epigenetic machinery. *Nutrients*, 12(5), 1234.
19. Bekdash, R.A. 2019. Neuroprotective effects of choline and other methyl donors. *Nutrients*. 11(12), 2995.
20. Harmancıoğlu, B., Kabaran, S.. 2013. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming. *Front Genet.* 14, 795.
21. Alba-Linares, J.J., Pérez, R.F., Tejedor, J.R., Bastante-Rodríguez, D., Ponce, F., Carbonell, N.G., Lurbe, E. 2023. Maternal obesity and gestational diabetes reprogram the methylome of offspring beyond birth by inducing epigenetic signatures in metabolic and developmental pathways. *Cardiovasc Diabetol.* 22(1), 44.
22. Calzada, L., Morales, A., Sosa-Larios, T.C., Reyes-Castro, L.A., Rodríguez-González, G.L., Rodríguez-Mata, V., Morimoto, S. 2016. Maternal protein restriction during gestation impairs female offspring pancreas development in the rat. *Nutr Res.* 36(8), 855-862.
23. Wang, N., Lv, B., Guan, L., Qiao, H., Sun, B., Luo, X., Yan, J. 2020. Maternal low protein exposure alters glucose tolerance and intestinal nutrient-responsive receptors and transporters expression of rat offspring. *Life Sci.* 243, 117216.
24. Sosa-Larios, T.C., Ortega-Márquez, A.L., Rodríguez-Aguilera, J.R., Vázquez-Martínez, E.R., Domínguez-López, A., Morimoto, S. 2023. A low-protein maternal diet during gestation affects the expression of key pancreatic β -cell genes and the methylation status of the regulatory region of the MafA gene in the offspring of Wistar rats. *Front Vet Sci.* 10.
25. Rubini, E., Schenkelaars, N., Rousian, M., Sinclair, K.D., Wekema, L., Faas, M.M. Schoenmakers, S. 2022. Maternal obesity during pregnancy leads to derangements in one-carbon metabolism and the gut microbiota: Implications for fetal development and offspring wellbeing. *Am J Obstet Gynecol.* 227(3), 392-400.
26. Korsmo, H.W., Edwards, K., Dave, B., Jack-Roberts, C., Yu, H., Saxena, A. et al. 2020. Prenatal Choline Supplementation during High-Fat Feeding Improves Long-Term Blood Glucose Control in Male Mouse Offspring. *Nutrients*. 12(1): 144.
27. Blasetti, A., Quarta, A., Guarino, M., Cicolini, I., Iannucci, D., Giannini, C., Chiarelli, F. 2023. Role of Prenatal Nutrition in the Development of Insulin Resistance in Children. *Nutrients*, 15(1), 87.
28. Bacon, E.R., Brinton, R.D. 2021. Epigenetics of the developing and aging brain: Mechanisms that regulate onset and outcomes of brain reorganization. *Neurosci Biobehav Rev.* 125, 503-516.
29. Basak, S., Mallick, R., Navya Sree, B., & Duttaroy, A. K. (2024). Placental Epigenome Impacts Fetal Development: Effects of Maternal Nutrients and Gut Microbiota. *Nutrients*, 16(12), 1860.
30. Nishigori, H., Nishigori, T., Obara, T., Suzuki, T., Mori, M., Imaizumi, K., et al. 2023. Prenatal folic acid supplement/dietary folate and cognitive development in 4-year-old offspring from the Japan Environment and Children's Study. *Sci Rep.* 13(1), 1-14.
31. Caffrey, A., Irwin, R.E., McNulty, H., Strain, J.J., Lees-Murdock, D.J., McNulty, B.A., et al. 2018. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled tri-

- al. *Am J Clin Nutr.* 107(4), 566-575.
32. McKay, J.A., Xie, L., Manus, C., Langie, S.A., Maxwell, R.J., Ford, D., et al. 2014. Metabolic effects of a high-fat diet post-weaning after low maternal dietary folate during pregnancy and lactation. *Mol Nutr Food Res.* 58(5), 1087-1097.
 33. Ba, Y., Yu, H., Liu, F., Geng, X., Zhu, C., Zhu, Q. et al. 2011. Relationship of folate, vitamin B₁₂ and methylation of insulin-like growth factor-II in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr.* 65(4), 480-485.
 34. Sourander, A., Silwal, S., Surcel, H.M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Upadhyaya, S., McKeague, I.W., et al. 2023. Maternal Serum Vitamin B₁₂ during Pregnancy and Offspring Autism Spectrum Disorder. *Nutrients.* 15(8), 2009.
 35. Monasso, G.S., Hoang, T.T., Mancano, G., Fernández-Barrés, S., Dou, J., Jaddoe, V.W. et al. 2023. A meta-analysis of epigenome-wide association studies on pregnancy vitamin B₁₂ concentrations and offspring DNA methylation. *Epigenetics.* 18(1), 2202835.
 36. Bala, R., Verma, R., Budhwar, S., Prakash, N., Sachan, S. 2022. Fetal hyperhomocysteinemia is associated with placental inflammation and early breakdown of maternal-fetal tolerance in pre-term birth. *Am J Reprod Immunol.* 88(3), e13589.
 37. Zenobi, M.G., Bollatti, J.M., Lopez, A.M., Barton, B.A., Hixson, C.L., Maunsell, F.P. et al. 2022. Effects of maternal choline supplementation on performance and immunity of progeny from birth to weaning. *J Dairy Sci.* 105(12), 9896-9916.
 38. Korsmo, H.W., Kadam, I.I., Reaz, A., Bretter, R., Saxena, A., Johnson, C.H., et al. 2023. Prenatal Choline Supplement in a Maternal Obesity Model Modulates Offspring Hepatic Lipidomes. *Nutrients.* 15(4), 965
 39. Caffrey, A., Lamers, Y., Murphy, M.M., Letourneau, N., Irwin, R.E., Pentieva, K., et al. 2023. Epigenetic effects of folate and related B vitamins on brain health throughout life: Scientific substantiation and translation of the evidence for health improvement strategies. *Nutr Bull.* 48(2): 267-277.
 40. Tomizawa, H., Matsuzawa, D., Ishii, D., Matsuda, S., Kawai, K., Mashimo, Y., et al. 2015. Methyl-donor deficiency in adolescence affects memory and epigenetic status in the mouse hippocampus. *Genes Brain Behav.* 14(3), 301-309.



Hastaların Gözünden Tıbbi Uygulama Hataları

Medical Errors from the Perspective of Patients

Ebrar İLİMAN YALTAĞİL

EİY: 0000-0002-5255-8482

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Turizmi İşletmeciliği, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Merkez Kampüs, Cumhuriyet Sosyal Bilimler MYO, Sivas-Türkiye

Öz

Amaç: Tıbbi uygulamalarda zaman zaman karşılaşılan hatalar bazen geri dönülemez sonuçlara neden olmaktadır. Sağlık alanında belirli bir oranda risk ve hata payı olmakla beraber bunun minimumda tutulması gerekmektedir. Kimi zaman sosyal medyada yer alan sağlık hatalarının sonuçlarına ilişkin olarak yapılan haberler, bireylerin bizzat yaşadıkları veya şahit oldukları durumlar tıbbi hatalar konusunda insanları tedirgin etmektedir. Bu çalışmada tıbbi uygulama hatalarının neler olduğu hastalara sorulmuş ve onların verdikleri yanıtlar incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Nicel yöntemle yapılan araştırma çevrimiçi ve yüz yüze anket tekniği ile gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerden alınan veriler ile yapılmıştır. Araştırmanın evreni Türkiye geneli 18 yaş üstü sağlık hizmeti almış bireylerdir. Araştırmanın örneklemini ise 400 kişi oluşturmaktadır. Araştırmada kullanılan olan anket formu üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde demografik veriler ve tıbbi uygulama hataları ile ilgili ifadeleri yer alırken; ikinci ve üçüncü kısımda Bilgin ve Diğer (2019) tarafından geliştirilen ölçek ile Er ve Cezlan (2022)' in araştırmasında kullanıldığı ifadelerden faydalanılarak ve uzman kişilerin fikirleri alınarak araştırmacı tarafından nihai şekli verilen, sekiz yargı ifadesinden oluşan tıbbi hataya yönelik yaklaşım ve tıbbi hata nedenlerini belirlemeye yönelik sekiz yargı ifadesinden oluşan anket formu kullanılmıştır. Analizlerde frekans ve yüzde analiz teknikleri ile Ki Kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: 400 katılımcının çoğunluğu erkeklerden oluşmaktadır. Eğitim durumu ağırlıklı olarak ön lisans ve lisans seviyesindedir. Katılımcıların neredeyse 2/3'si tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade etmektedir. Çoğunluğu ise tıbbi uygulama hatasına maruz kalmadığını düşünmektedir.

Sonuç: Araştırma sonucunda hastaların çoğunluğunun tıbbi hatayı bildiğini ifade ettiği görülmesine karşın, komplikasyonla karıştırdıkları belirlenmiştir. Katılımcılar tıbbi hataların

Abstract

Aim: Errors that occur occasionally in medical practices can sometimes lead to irreversible consequences. While there is an inherent level of risk and a margin for error in healthcare, these should be minimized as much as possible. Sometimes, news about the implications of medical errors on social media, along with situations that individuals have either experienced or observed, can make people anxious about these mistakes. In this study, patients were surveyed about medical malpractice, and their responses were analyzed.

Material-Methods: Quantitative research was conducted using online and face-to-face survey techniques and the data was obtained from people who voluntarily agreed to participate in the study. The population of the study is individuals over the age of 18 who have received health services in Turkey. The research sample consists of 400 participants and the questionnaire form used in the study consists of three parts. The first part includes demographic data and statements about medical malpractice; in the second and third parts, the questionnaire forms consisting of eight judgment statements to determine the approach towards medical error and reasons for medical error, composed of eight judgment statements, which the researcher finalized by using the scale developed by Bilgin and Others (2019) and the statements used by Er and Cezlan (2022) in their research and taking the opinions of experts, was used. Frequency and percentage analysis techniques and chi-square tests were used in the analysis.

Results: Most of the 400 participants were male. The education levels were primarily associate degrees and bachelor's degrees. Nearly two-thirds of the participants reported that they are familiar with medical malpractice. However, the majority believe they have not personally experienced medical malpractice.

Conclusion: The study revealed that most patients reported understanding a medical error but often confused it with

çoğunluğunun önlenilebileceğini düşünmektedir. Araştırma sonuçları göz önüne alındığında, tıbbi hata ve komplikasyon konularında toplumun bilinçlendirilmesi amacı ile kamu spotlarının ve eğitimlerin yapılması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık yönetimi, hasta, tıbbi hata, malpraktis, hastane.

complication. Participants believe that most medical errors can be prevented. Given the study's results, organizing public service announcements and training sessions is essential to increase awareness of medical errors and complications.

Keywords: Health management, patient, medical error, malpractice, hospital

1. Giriş

İnsan doğası gereği hata yapma eğilimindedir. Yaptığı hataların bir kısmının telafisi mümkün olmakla birlikte sağlık alanında yapılan hatalarda bu her zaman mümkün olmamaktadır. Sağlık alanında yapılan hatalar tıbbi hata olarak adlandırılmaktadır. Tıbbi hatalar 1950'lilerde tedavinin doğasında olan ve ödenmesi zaruri olan bir bedel olarak tanımlanmaktayken 1960'larda hasta bakış açısıyla tıbbi hataların önlenilebilirliği ve sunulan sağlık hizmetinin niteliği tartışılmaya başlanmıştır. Tıbbi hataların sıklığının ve etkilerinin azaltılması için yöntemlerin geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Tıbbi hatalar İngilizcede "Malpraktis" kavramıyla ifade edilmiştir. Malpraktis, bir meslek uzmanının işini yaparken hatalı ve kusurlu hareketleri sonucunda ortaya çıkan durumu tanımlamaktadır. Tıp alanında ise malpraktis kavramı, tıbbi müdahaleye bağlı olarak hastanın gördüğü zararı ve bu zarara bağlı olarak sağlık çalışanına veya kuruma yönelik açtığı davayı kapsamaktadır (1).

Tıbbi uygulama hatalarına ilişkin davalar bulunmaktadır ve bu davaların çoğunluğunun tazminat davası konusu olduğu belirlenmiştir ve bu durum ciddi bir sorun olarak ortaya konulmaktadır (2, 3). Ancak tıbbi hata kavramının içeriğinin iyi anlaşılması ve karşılaşılan her sorunun bu kavram çatısı altına alınmaması gerekmektedir. Sağlık alanında komplikasyonla tıbbi hata terimleri karıştırılmaktadır. Tıbbi hata; uygulanan işlemin planlanan şekilde sonuçlanmamasıdır. Bir diğer deyişle kasıtsızlık içeren bir sonuç olarak kabul edilmektedir (3,4). Hastaya yanlış ilaç verme veya ilacın yanlış dozda uygulanması, yanlış bölgenin ameliyat edilmesi veya ameliyat sırasında cerrahi aletlerin hastanın vücudunda unutulması gibi cerrahi hatalar, teşhis hataları bu duruma örnek verilebilir. Komplikasyonlarda ise gereken tüm özen ve yükümlülükler yerine getirilmesine karşın oluşan istenmeyen ama öngörülen bir sonuç vardır.

Tıbbi işlem sürecinde ortaya çıkan hatalar dört ana başlık altında incelenmektedir (5,6):

Teşhis Hataları: Yanlış, eksik veya geçersiz kabul edilen teknik ve testlerin yapılması veya yorumlanması sonucu ortaya çıkar. Bu hatalar, yanlış, eksik veya gecikmiş teşhis konulmasına neden olabilir. Yanlış teşhis, yanlış ve yetersiz tedaviye yol açarak tedavi hatalarına sebep olabilir.

Tedavi Hataları: Tedavi sürecinde yapılan hatalar arasında ilaç dozunun ayarlanmasındaki hatalar ve uygulanan cerrahi işlem tekniğinin tercihi sonucu tedavinin gecikmesi yer alır.

Koruyucu Tedavi Hataları: Hastanın izlemesinde yetersizlik, tedavi ve hastalığın takip sürecindeki yanlış veya yetersizlik, eksik veya gecikmiş profilaksi nedeniyle ortaya çıkar.

Sistemsel ve Ekipman Hataları: Kullanılan sistemlerdeki veya ekipmanlardaki hatalar da tıbbi hatalara sebebiyet verebilir.

Bu hatalar, tıbbi işlem sürecinde çeşitli aşamalarda ortaya çıkabilmektedir ve her biri hasta güvenliği açısından büyük önem taşımaktadır.

Tıbbi müdahale yapılırken hastalarda görülebilen komplikasyon kavramıyla hukuktaki risk (kabul edilebilir düzey) kavramı benzer olmakla birlikte komplikasyonlarda sağlık çalışanının kusursuz olarak kabul edilmesi şartı bulunmamaktadır. Komplikasyonun niteliği, sıklığı, engellenebilirliği vb. durumlar araştırıldıktan sonra karar verilmektedir. Hastaların güvenliği açısından bakıldığında Amerika'da tıbbi hataların üçüncü ölüm nedeni olduğu ifade edilmektedir (7). Dünya Sağlık Örgütü sekiz düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkede yer alan 26 hastanede istenilmeyen olayların sıklığı ve bunların önlenilebilirliği üzerine yapılan araştırma sonucunda bir rapor yayınlamıştır (8). Bu rapordaki bilgilere göre hastanelerdeki istenmeyen olay sıklığının %8 olup bu olayların %83'lük

kısımının önlenabilir nitelikte olduğu ve bu olaylardaki hasta ölümlerinin %30'nun da bununla bağlantısı olduğu belirtilmiştir. Türkiye'deki tıbbi hatalara yönelik çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte sağlık çalışanlarının tıbbi hatalara yönelik görüş ve deneyimlerine ilişkin yapılan araştırmaların sonuçlarına göre karşılaşılan tıbbi hata oranlarının dünya geneliyle benzer olduğu söylenebilir (9, 10).

Bu kapsamda; Sağlık Bakanlığı Güvenlik Raporlama Sistemine 2017 yılında tıbbi hata ile ilgili 101.841 bildirim gelmiştir. Bunların %84.6'sı laboratuvar hatalarına yöneliktir (11). Yine Özgönül (2010) tarafından yapılan araştırmada katılımcılar, Türkiye'de sağlık alanında tespit edilen tıbbi hataların önemli boyutlarda olduğunu ifade etmiştir (12). Bunu destekler nitelikte, İşçi'nin (2015) araştırmasında hemşirelerin %21.1'lik bir kısmı kendisinin tıbbi hata yaptığını, %50.5'lik bir kısmı ise iş arkadaşı olan hemşirelerin tıbbi hata yaptıklarına şahit olduklarını belirtmiştir (13). Başka bir çalışmada ise hemşirelerin %21.9'luk bir bölümünün çalışırken hastaya zarar verebilecek bir hata yaptıkları, %51'lik bir bölümünün ise diğer sağlık çalışanları tarafından yapılan hatalara tanık oldukları sonucuna ulaşılmıştır (14). Bu sonuçlar tıbbi hatanın önemli bir boyutta olduğunu göstermektedir.

Sağlık hizmeti alan bireylerin tıbbi hataya maruz kaldıklarını kanıtlamaları için dört unsuru kanıtlamaları gerekmektedir. Bunlar (15):

- Sağlık kurumu ya da personelinin hastaya yönelik bir sorumluluğu olduğu,
- Sağlık kurumu ya da personelinin bu sorumluluğunu yerine getirmediği,
- Yapılan müdahaleden hastanın zarar gördüğü,
- Hastanın gördüğü zararın sağlık kurumu ya da personelinin kaynaklandığı.

Reason'ın (2000) sistem yaklaşımında tıbbi hatalar gizli ve aktif hata olmak üzere iki ana başlık altında ele alınmaktadır (16). Gizli hataların kökleri örgütün içinde uzun süredir yerleşmiş olan ve saklı kalan, aktif hatalara sebep olabilecek durumlar olarak tanımlanmıştır. Gizli hatalar; zaman baskısı, tecrübe eksikliği, yorgunluk, personel ve ekipman eksikliği vb. nedenlerle tıbbi hataya sebebiyet verebilecek kurumsal yapıyı oluşturmakta ve sağlık sisteminin savunmasında zayıflıklar oluşturmaktadır (17). Aktif hatalar; sağlık

sistemiyle veya hastayla doğrudan bağlantısı olan bireylerin yaptığı güvensiz eylem ve durumlardır. Aktif hataların sonuçları hastada hemen fark edilmektedir. Buna yanlış kan transfüzyonu, ilaç ve taraf cerrahisindeki yanlışlıklar örnek gösterilebilir (16). Tıbbi hataya maruz kalan ya da maruz kaldığını düşünen hastaların veya hasta yakınlarının bu noktalara dikkat etmesi gerekmektedir. Hastaların bir kısmının tıbbi hataya maruz kaldığını daha sonradan fark ettikleri belirtilmektedir (18). Hastalar, süreç içerisinde yaşadıklarını olası risk ve komplikasyon olarak kabul ettiklerini ancak sonrasında bunların bir kısmının önlenabilir tıbbi hata olduğunu anladıklarını belirtmektedir. Hastaların yaşadıkları tıbbi hataları ortaya koyan çalışmaların sayısının sınırlı olduğu göz önüne alındığında, tıbbi hata uygulamalarını hasta bakış açısından ele alacak çalışmaların gerekliliği aşikardır. Ayrıca hastaların görüşlerinin ele alınarak yaşadıklarının gerçekten tıbbi hata olup olmadığının belirlenmesi komplikasyonla tıbbi hatayı ayırt etme bilgilerinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Bu bağlamda araştırma ile tıbbi hataya neden olan etmenler, hastaların bu konudaki algıları, düşünce ve tutumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu gerekçelerle yapılan bu çalışmanın özgün ve alan yazına katkı sunacak nitelikte olacağı düşünülmektedir.

2. Gereç ve Yöntem

Nicel yöntemle yapılan kesitsel araştırma çevrimiçi ve yüz yüze anket tekniği ile gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerden alınan veriler ile yapılmıştır. Bu bölümde araştırma yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgiler sırası ile sunulmuştur.

2.1. Araştırmanın Soruları/Hipotezi

Araştırmanın amacı kapsamında, belirlenen problem cümleleri şu şekildedir:

P₁: Hastaların tıbbi uygulama hatası hakkında bilgileri var mıdır?

P₂: Hastalar komplikasyon ile tıbbi hatayı ayırt edebilecek bilgiye sahipler midir?

P₃: Hastaların gözünden tıbbi hataya neden olan etmenler nelerdir?

P₄: Hastaların tıbbi hata konusunda algıları, düşünce ve tutumları nasıldır?

Tablo 1 Katılımcılara Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Değişkenler		n	%
Cinsiyet	Kadın	171	42,8
	Erkek	229	57,3
Eğitim Durumu	Lise	53	13,3
	Ön Lisans	148	37,0
	Lisans	137	34,3
	Lisansüstü	62	15,5
Tıbbi uygulama hatası nedir, biliyor musunuz?	Hayır	37	9,3
	Kısmen	122	30,5
	Evet	241	60,3
Sağlık bakımı alırken tıbbi uygulama hatasına maruz kaldığınızı düşünüyor musunuz?	Hayır	181	45,3
	Bilmiyorum	65	16,3
	Evet	154	38,5
Sizce hastaların tıbbi uygulama hatalarından kendilerinin koruyabilme payı nedir?	Koruyamazlar	130	32,5
	Biraz koruyabilirler	244	61,0
	Büyük oranda koruyabilirler	26	6,5
Toplam		400	100,00

2.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evreni 18 yaş üstü Türkiye’de yaşayan ve sağlık hizmeti almış bireylerdir, dolayısı ile evren sayısı net olarak hesaplanamamıştır. Bu sebeple örneklem hesaplaması, Raosoft programında % 5 güven seviyesinde minimum 384 olarak hesaplanmıştır. Yüz yüze toplanan veriler için kolayda örneklem yöntemi çevrimiçi toplanan veriler için kartopu örneklem yöntemi tercih edilmiştir. Araştırmacının imkanları çerçevesinde toplam 410 kişiden veri toplanmıştır; fakat 10 kişinin anketi okumadan işaretlediği anlaşıldığı için 10 anket formu analizlere dahil edilmemiştir. Bu durumda araştırmanın örneklemi 400 kişi oluşturmaktadır.

2.3. Verilerin Toplanması ve Veri Araçları

Araştırma çevrimiçi ve yüz yüze anket tekniği ile gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerden alınan veriler ile yapılmıştır. Araştırmada kullanılan anket formu üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde demografik veriler ve tıbbi uygulama hataları ile ilgili ifadeler yer alırken; ikinci ve üçüncü kısımda Bilgin ve Diğer (2019) tarafından geliştirilen ölçek (19) ile Er ve Cezlan (2022)’in (20) araştırmalarında kullandıkları ifadelerden faydalanılmıştır. Ayrıca hekim, sağlık çalışanı, sağlık yöneticisi, konu hakkında çalışmaları olan akademisyenler ve istatistikçi olmak üzere uzman kişilerin fikirleri alınarak araştırmacı tarafından nihai şekli verilerek sekiz yargı ifadesinden oluşan tıbbi hataya yönelik yaklaşım ve tıbbi hata nedenlerini belirlemeye yönelik anket formu oluşturulmuş ve çalışmada kullanılmıştır.

2.4. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmaya başlamadan önce Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Bilimsel Araştırma Önerisi Etik Değerlendirme kurulundan 10.07.2023 tarih ve 312461 sayısı ile etik izin alınmıştır. Araştırma sürecinde katılımın gönüllülük esasına dayalı olduğu ve istedikleri zaman araştırmadan çekilebilecekleri katılımcılara yazılı ve sözlü olarak bildirilmiştir.

2.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma Türkiye’de yaşayan 18 yaş üstü sağlık hizmeti almış, okuma yazma bilen ve araştırmaya katılım gösteren kişilerle sınırlıdır. Araştırma 16.07.2023-16.08.2023 tarihleri arasında yapılmış olduğundan zaman kısıtı bulunmaktadır. Katılımcıların bilgi ve anlama düzeyleri ile yapılmış olması, sadece anket formundaki sorularla analizlerin yapılmış olması, çevre faktörünün, kültürün değerlendirme dışında olması araştırmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Son olarak araştırma verileri nicel yöntemle toplandığı için cevaplar ve analizler bu yöntemle göre kısıtlanmıştır.

2.6. Verilerin Analizi ve Değerlendirilmesi

Araştırmada verilerinin analizinde Spss 23 (Statistical Package for the Social Sciences) programından yararlanılmıştır. İlk olarak, hastaların demografik özelliklerine ilişkin istatistiksel bilgiler ve tıbbi hataya ilişkin istatistiksel bilgiler frekans analizleri ve ortalama testleri ile elde edilmiştir. İkinci aşamada, tıbbi uygulama hatası bilgisi ile diğer değişkenlerin ilişkisini belirleyen ki-kare testi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 2 Tıbbi Uygulama Hatası ile İlgili Tanımlayıcı İstatistikler

Tıbbi uygulama hatası" nedir, biliyor musunuz?	Sağlık bakımı alırken hiç tıbbi uygulama hatasına maruz kaldığınızı düşünüyor musunuz? n	%
Hayır	Hayır	14
	Bilmiyorum	12
	Evet	11
	Toplam	37
Kısmen	Hayır	53
	Bilmiyorum	19
	Evet	50
	Toplam	122
Evet	Hayır	114
	Bilmiyorum	34
	Evet	93
	Toplam	241
Tıbbi uygulama hatası" nedir, biliyor musunuz?	Sizce hastaların tıbbi uygulama hatalarından kendilerinin koruyabilme payı nedir? n	%
Hayır	Koruyamazlar	17
	Biraz koruyabilirler	18
	Büyük oranda koruyabilirler	2
	Toplam	37
Kısmen	Koruyamazlar	40
	Biraz koruyabilirler	75
	Büyük oranda koruyabilirler	7
	Toplam	122
Evet	Koruyamazlar	73
	Biraz koruyabilirler	151
	Büyük oranda koruyabilirler	17
	Toplam	241

3. Bulgular

Araştırmaya ait bulgular aşağıda yer almaktadır.

Katılımcılara ait bilgilerin yer aldığı Tablo 1 incelendiğinde; 400 katılımcının çoğunluğunun erkeklerden oluştuğu, eğitim durumunun ağırlıklı olarak ön lisans ve lisans seviyesinde olduğu görülmektedir. Katılımcıların neredeyse 2/3'si tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade etmektedir. Çoğunluğu ise tıbbi uygulama hatasına maruz kalmadığını düşünmektedir. Yine hastalar kendilerini biraz da olsa tıbbi uygulamadan koruyabileceklerini düşünmektedir.

hatasını bildiğini ifade eden hastaların %47.3'ü sağlık bakımı alırken hiç tıbbi uygulama hatasına maruz kalmadığını, bilmediğini ifade eden hastaların ise %37.8'i sağlık bakımı alırken hiç tıbbi uygulama hatasına maruz kalmadığını ifade etmektedir. Tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade eden hastaların %37.8'i sağlık bakımı alırken tıbbi uygulama hatasına maruz kaldığını, bilmediğini ifade eden hastaların ise %29.7'si sağlık bakımı alırken tıbbi uygulama hatasına maruz kaldığını ifade etmektedir.

Tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade eden hastaların %7.1'i tıbbi uygulama hatalarından kendilerini koruya-

bileceğini ifade ederken; bilmediğini ifade eden hastaların ise %5.4'ü tıbbi uygulama hatalarından kendilerini koruyabileceğini ifade etmektedir. Tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade eden hastaların %30.3'ü tıbbi uygulama hatalarından kendilerini koruyamayacaklarını ifade ederken; bilmediğini ifade eden hastaların ise %45.9'u tıbbi uygulama hatalarından kendilerini koruyamayacaklarını ifade etmektedir.

Tıbbi uygulama hatası bilgisi ile tıbbi uygulama hatasına yönelik yaklaşımı değerlendiren Ki-Kare testi sonuçları tablo 3'te verilmiştir. Buna göre tıbbi uygulama hatası bilgisi ile tıbbi uygulama hatalarını en çok yardımcı sağlık personellerinin yaptığını düşünmeleri ve tedavi sırasında veya sonrasında gelişen komplikasyonların tıbbi uygulama hatası olduğunu düşünmeleri arasında istatistiksel olarak farklılık olup ($p < 0.05$), diğer sorularda anlamlı farklılık yoktur ($p > .05$).

Tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade eden hastaların "Tıbbi uygulama hatası yapan kişinin suçsuz olduğunu düşünüyorum." sorusuna %67.1 kesinlikle katılıyorum; "Tıbbi uygulama hatası hasta ve yakını tarafından doğru bilinmesi zor olan bir durum olduğunu düşünüyorum." sorusuna %65.2 katılıyorum; "Tıbbi uygulama hatası yapan sağlık personeli-

Tablo 3 Tıbbi Uygulama Hatası Bilgisi ile
Tıbbi Uygulama Hatasına Yönelik Yaklaşımı Değerlendiren Ki-Kare Testi

Tıbbi uygulama hatası nedir, biliyor musunuz?		Tıbbi uygulama hatası yapan kişinin suçsuz olduğunu düşünüyor.					Toplam
		Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
Hayır	n	11	12	8	4	2	37
	%	6,7	11,1	10,5	12,5	10,0	9,3
Kısmen	n	43	41	22	7	9	122
	%	26,2	38,0	28,9	21,9	45,0	30,5
Evet	n	110	55	46	21	9	241
	%	67,1	50,9	60,5	65,6	45,0	60,3
Toplam	n	164	108	76	32	20	400
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson Chi-Square: 10,991; Cramer's V: ,117; p:,202							
Tıbbi uygulama hatası nedir, biliyor musunuz?		Tıbbi uygulama hatası hasta ve yakını tarafından doğru bilimesi zor olan bir durum olduğunu düşünüyor.					Toplam
		Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
Hayır	n	3	2	9	9	14	37
	%	15,0	4,8	9,2	6,4	14,1	9,3
Kısmen	n	8	16	31	40	27	122
	%	40,0	38,1	31,6	28,4	27,3	30,5
Evet	n	9	24	58	92	58	241
	%	45,0	57,1	59,2	65,2	58,6	60,3
Toplam	n	20	42	98	141	99	400
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson Chi-Square: 8,907; Cramer's V: ,106; p:,350							
Tıbbi uygulama hatası nedir, biliyor musunuz?		Tıbbi uygulama hatası yapan sağlık personelinin, hastadan gizleyeceğini düşünüyor.					Toplam
		Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
Hayır	n	7	3	4	12	11	37
	%	17,9	7,1	5,1	9,4	9,7	9,3
Kısmen	n	12	12	24	43	31	122
	%	30,8	28,6	30,4	33,9	27,4	30,5
Evet	n	20	27	51	71	71	241
	%	51,3	64,3	64,6	56,7	62,8	60,3
Toplam	n	39	42	79	127	113	400
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson Chi-Square: 10,991; Cramer's V: ,117; p:,202							
Tıbbi uygulama hatası nedir, biliyor musunuz?		Tıbbi uygulama hatalarını en çok hekimlerin yaptığını düşünüyor.					Toplam
		Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
Hayır	n	4	7	16	5	5	37
	%	13,8	9,6	9,4	5,7	12,2	9,3
Kısmen	n	5	22	67	30	8	122
	%	17,2	30,1	33,5	34,5	19,5	30,5
Evet	n	20	44	97	52	28	241
	%	69,0	60,3	57,1	59,8	68,3	60,3
Toplam	n	29	73	170	87	41	400
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson Chi-Square: 7,557; Cramer's V: ,097; p:,478							
Tıbbi uygulama hatası nedir, biliyor musunuz?		Tıbbi uygulama hatalarını en çok yardımcı sağlık personellerinin yaptığını düşünüyor.					Toplam
		Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
Hayır	n	5	4	22	3	3	37
	%	20,8	5,6	11,2	3,9	9,7	9,3
Kısmen	n	4	16	65	24	13	122
	%	16,7	22,2	33,2	31,2	41,9	30,5
Evet	n	15	52	109	50	15	241
	%	62,5	72,2	55,6	64,9	48,4	60,3
Toplam	n	24	72	196	77	31	400
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson Chi-Square: 16,119; Cramer's V: ,142; p:,041*							
Tıbbi uygulama hatası nedir, biliyor musunuz?		Tıbbi uygulama hatalarının bildirilmesinin hasta güvenliğini artıracakını düşünüyor.					Toplam
		Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
Hayır	n	3	1	5	12	16	37
	%	12,0	8,3	12,5	11,8	7,2	9,3
Kısmen	n	7	1	12	35	67	122
	%	28,0	8,3	30,0	34,3	30,3	30,5
Evet	n	15	10	23	55	138	241
	%	60,0	83,3	57,5	53,9	62,4	60,3
Toplam	n	25	12	40	102	221	400
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson Chi-Square: 6,778; Cramer's V: ,092; p:,561							
Tıbbi uygulama hatası nedir, biliyor musunuz?		Tıbbi uygulama hatasının telafisi mümkün olmayan bir durum olduğunu düşünüyor.					Toplam
		Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
Hayır	n	5	5	18	6	3	37
	%	8,1	5,8	12,1	9,2	7,9	9,3
Kısmen	n	16	23	53	16	14	122
	%	25,8	26,7	35,6	24,6	36,8	30,5
Evet	n	41	58	78	43	21	241
	%	66,1	67,4	52,3	66,2	55,3	60,3
Toplam	n	62	86	149	65	38	400
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson Chi-Square: 9,069; Cramer's V: ,106; p:,336							
Tıbbi uygulama hatası nedir, biliyor musunuz?		Tedavi sırasında veya sonrasında gelişen komplikasyonların tıbbi uygulama hatası olduğunu düşünüyor.					Toplam
		Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
Hayır	n	4	10	15	5	3	37
	%	4,0	10,5	13,0	7,1	14,3	9,3
Kısmen	n	16	26	42	29	9	122
	%	16,2	27,4	36,5	41,4	42,9	30,5
Evet	n	79	59	58	36	9	241
	%	79,8	62,1	50,4	51,4	42,9	60,3
Toplam	n	99	95	115	70	21	400
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Pearson Chi-Square: 28,042; Cramer's V: ,187; p:,000*							

Tablo 4 Tıbbi Uygulama Hatasının Nedenleri

	n	Min.	Max.	Ort.	sd.
Yapılan birçok tıbbi uygulama hatası aslında önlenabilir durumlardan kaynaklanmaktadır.	400	1,00	5,00	3,95	,95
Günlük çalışma saatinin uzun olması tıbbi uygulama hatalarını artırmaktadır.	400	1,00	5,00	3,90	1,17
Tıbbi uygulama hataları, ekip çalışmasının eksikliğinden kaynaklanmaktadır.	400	1,00	5,00	3,83	,99
Bakım verilen hasta sayısının fazla olması tıbbi uygulama hatalarını artırmaktadır.	400	1,00	5,00	3,75	1,20
Tıbbi uygulama hataları, hata yapan kişinin bilgi eksikliğinden kaynaklanmaktadır.	400	1,00	5,00	3,66	,97
Tıbbi uygulama hataları, kurum yöneticilerinin sağlık kurumunu etkin yönetememesinden kaynaklanmaktadır.	400	1,00	5,00	3,14	1,07
Tıbbi uygulama hataları, yasal ve politik düzenlemelerdeki eksikliklerden kaynaklanmaktadır.	400	1,00	5,00	2,84	1,15
Tıbbi uygulama hataları, hata yapan kişinin iletişim eksikliğinden kaynaklanmaktadır.	400	1,00	5,00	2,68	1,15

nin, hastadan gizleyeceğini düşünüyorum.” sorusuna %64.6 kararsızım; “Tıbbi uygulama hatalarını en çok hekimlerin yaptığını düşünüyorum.” sorusuna %69.0 kesinlikle katılmıyorum; “Tıbbi uygulama hatalarını en çok yardımcı sağlık personellerinin yaptığını düşünüyorum.” sorusuna %72.2 katılmıyorum; “Tıbbi uygulama hatalarının bildirilmesinin hasta güvenliğini artıracağını düşünüyorum.” sorusuna %83.3 katılmıyorum; “Tıbbi uygulama hatasının telafisi mümkün olmayan bir durum olduğunu düşünüyorum.” sorusuna %67.4 katılmıyorum; “Tedavi sırasında veya sonrasında gelişen komplikasyonların tıbbi uygulama hatası olduğunu düşünüyorum.” sorusuna %79.8 kesinlikle katılmıyorum şeklinde yanıt verdikleri görülmektedir.

Tablo 4’e göre; ilk dört maddenin ortalamasının katılmıyorum aralığına denk geldiği (kesinlikle katılmıyorum=1.00/1.80; katılmıyorum=1.81/2.60; kararsızım=2.61/3.40; katılmıyorum=3.41/4.20; kesinlikle katılmıyorum=4.21/5.00), diğer üç maddenin ortalamasının ise kararsızım aralığına denk geldiği görülmektedir. Bu bağlamda hastaların büyük oranda tıbbi hataların önlenabilir durumlardan kaynaklandığını, sağlık çalışanlarının çok uzun çalışma saatleri sonucunda tıbbi hata oranlarının arttığını, ekip çalışmasının yetersiz olduğunu ve hasta sayısının fazla olmasının sonucu olarak ortaya çıktığını düşündükleri görülmektedir.

4. Tartışma

Tıbbi hata kapsamı konusunda hastaların tam olarak bilgi sahibi olup olmadıkları tartışmalı bir konudur.

Araştırma sonucunda, tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade eden hastaların yaklaşık yarısı sağlık bakımı alırken hiç tıbbi uygulama hatasına maruz kalmadığını, bilmediğini ifade eden hastaların ise %37.8’i sağlık bakımı alırken hiç tıbbi uygulama hatasına maruz kalmadığını ifade etmektedir. Tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade eden hastaların sağlık bakımı alırken tıbbi uygulama hatasına maruz kaldığını ifade etme oranı, bilmediğini ifade eden hastalara göre daha yüksek çıkmıştır. Fakat bu durum hastaların kendi bilgileri çerçevelerinde verdikleri cevaplar olup bu cevaplarla gerçekten maruz kalma durumunun tespiti mümkün değildir. Tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade eden hastaların tıbbi uygulama hatalarından kendilerini koruyabileceğini düşünme oranları, bilmediğini ifade eden hastalarinkinden daha yüksek çıkmıştır. Buna göre çalışmaya dahil olan katılımcıların çoğunluğunun tıbbi hataların önlenabilir durumlardan kaynaklandığını ifade ettiği görülmektedir. Benzer bir çalışmada da bireylerin yaklaşık yarısının kendisi veya yakınlarının tıbbi hataya maruz kaldığı ve büyük çoğunluğunun tıbbi hataların önlenebileceği aynı zamanda kendilerini de koruyabilecekleri görüşünde olduğu belirlenmiştir (21). Alan yazın da bu durumu desteklemektedir (22-24).

Tıbbi hatalarının önlenbilmesi öncelikli olarak nedenlerinin tespiti ile mümkündür. Bu konuda hastaların; sağlık çalışanlarının çok uzun çalışma saatleri sonucunda tıbbi hata oranlarının arttığını, ekip çalışmasının yetersiz olduğunu ve hasta sayısının fazla olmasının sonucu olarak ortaya çıktığını düşündükle-

ri görülmektedir. Burada sadece hasta gözünden değil sağlık çalışanı gözünden de bir değerlendirmenin olduğu yorumunda bulunabilir. Alan yazın incelendiğinde, tıbbi hata nedenleri olarak; sağlık çalışanlarının yoğun iş yükü ve buna bağlı yorgunluk-stres yaşamaları, mesleki bilgi ve becerinin eksikliği, uzun çalışma saatleri, sağlık çalışanı istihdamının yetersiz olması, hekimlerin hastaya ayırdığı vakitlerinin çok sınırlı olması, iletişim eksikliği gibi nedenler sıralanmaktadır (25-28). Başka bir çalışmaya göre, sağlık çalışanlarının uzun saatler boyunca yorucu bir tempoyla çalıştıkları ve çok fazla sayıda hastaya hizmet vermeleri sonucunda dikkat, ilgi vb. özelliklerinde azalmalar olduğu düşünülmektedir. Bununla bağlantılı olarak da tıbbi hata iddialarının sayısında artış olmaktadır (1).

Yine hastaların tıbbi uygulama hatası bilgisi ile tıbbi uygulama hatalarını en çok yardımcı sağlık personellerinin yaptığını düşünmeleri ve tedavi sırasında veya sonrasında gelişen komplikasyonların tıbbi uygulama hatası olduğunu düşünmeleri arasında istatistiksel farklılık bulunmaktadır. Bu uyumlu bulgular hastaların tıbbi hata konusunda farkındalıklarının iyi olduğunu düşündürmektedir. Fakat bilgi düzeylerinin tespiti için yeterli değildir.

Bu noktada tıbbi hataların önlenmesi için neler yapılacağına bakılması önem arz etmektedir. Alan yazın incelendiğinde, tıbbi hataların; daha kaliteli bir mesleki eğitim verilmesi, iş yükünün azaltılması, hasta güvenliğinin artırılmasına yönelik önlemler ve sistemlerin kurulması, sağlık istihdamının genişletilmesi, hasta ve sağlık personelleri ile olan ilişkilerin geliştirilmesi, hekimlerin hastaya ayırdıkları zamanın artırılması gibi düzenlemeler ile önlenmesi mümkündür (25-28). Sağlık çalışanlarının olduğu kadar hastaların da tıbbi hataların önlenmesinde sorumlulukları bulunmaktadır. Bu bağlamda; bireylerin sağlık durumları ve tedavilerine ilişkin sorular sormaları, istenilen tetkiklerin ve işlemlerin takip edilmesi, verilen tedavinin etkin uygulanması, herhangi bir olumsuz durumda hekim ile iletişime geçilmesi, kendi bakımında etkin rol alması gibi faktörler hastaların sorumlulukları arasındadır (29,30).

Tıbbi hatalardan kaynaklı zararlar hem sağlık çalışanlarının verimliliğini düşürmekte hem sağlık hizmet maliyetlerini artırmakta hem de çoğu zaman hasta sağlığı açısından ciddi boyutlara ulaşmaktadır (31,32). Tıbbi

hataların neden olduğu zararların en aza indirilmesinde farkındalığın artırılması, böyle bir durum geliştiğinde hasta ve yakınlarına bilgi verilmesi, gerekli hukuki sürecin başlatılması ve ilgili kişilerinin sorumluluk alması önem arz etmektedir. Tıbbi hata ile ilgili verilere bakıldığında ülkemizde her 30 hekimden birinin bu konuda şikâyetine uğradığı ancak ABD’de 12 hekimden birinin şikâyet edildiği görülmektedir (33). Hastaların sağlıkla ilgili beklentilerinin, farkındalıklarının da bu konuda etkili olduğu düşünülebilir.

Sağlık alanındaki hastalar doğrudan ya da dolaylı olarak sağlık uzmanlarıyla iletişime geçmektedir. Hekim ve hemşireler hastaların en sık iletişim kurduğu sağlık uzmanlarıdır (34). Hastaların sorunlarının çözülmesinde ya da tıbbi hata olarak kabul edilen durumların açıklanmasında gerek hastalara gerekse hasta yakınlarına bilgi verilmelidir (35). Bu sayede beklenen komplikasyonlarla tıbbi hataların ayrımının anlaşılması gereksiz iddiaların ortaya atılmasının önüne geçilebilir. Adıgüzel (2005) klinik müdahalenin bilgi, iletişim becerileri, sorun çözme sorumluluğu ve fiziksel inceleme ile etkin ve doğru klinik müdahaleden oluştuğunu belirtmektedir (36). Sağlık personeli ile hastanın etkin iletişimi ve etkileşimi hasta memnuniyetini artıran, yanlış anlaşılmanın önüne geçen en etkin faktördür (37,38). Ayrıca sağlık personellerinin kendi aralarındaki etkin iletişimin bilgi akışını hızlandırma, ekip çalışmasını temin etme, üretilen hizmet standardını üst düzeye çıkarma etkisi bulunmaktadır. Bunun sonucunda ise bilgi yetersizliğinden veya koordinasyon eksikliğinden ortaya çıkan tıbbi müdahale hataları azalacaktır (39, 40). Bununla birlikte tıbbi uygulama hatalarının çözümünde alternatif uyumsuzluk çözümü de hızlı ve etkin bir yöntem olarak tercih edilebilir (41). Bu kapsamda hasta ve yakınları ile açık konuşmak bir arabulucu yardımı ile ortak bir paydada buluşmak süreci hızlandırabilir.

Sonuç

Araştırma sonuçları incelendiğinde; katılımcıların neredeyse 2/3’si tıbbi uygulama hatasını bildiğini ifade etmektedir. Çoğunluğu ise tıbbi uygulama hatasına maruz kalmadığını düşünmektedir. Yine hastalar kendilerini biraz da olsa tıbbi uygulamadan koruyabileceklerini düşünmektedir. Buna karşın verilen cevaplar, hastaların düşündüğünün aksine, tam olarak

tıbbi hatayı bilmediklerini göstermektedir. Tıbbi hata nedenleri olarak, çalışma saatinin uzun olması, ekip çalışmasının eksikliği, hasta sayısının fazla olması, bilgi eksikliği, kurum yöneticilerinin sağlık kurumunu etkin yönetememesi, yasal ve politik düzenlemelerdeki eksiklikler ve iletişim eksikliği olarak sıralanmıştır.

Araştırma sonuçları göz önüne alındığında, tıbbi hata ve komplikasyon konularında toplumun bilinçlendirilmesi amacı ile kamu spotlarının ve eğitimlerin yapılması önem arz etmektedir. Bilinçli toplum gerek kendi gerekse başkalarının hatalarının önüne geçebilecektir. Olumsuz durumları olgunlukla karşılayarak hakkını doğru arayacak ve sorunun çözümünde avantaj sağlayacaktır. Bu durum sağlık hizmetlerinin etkin sunulması için de önem arz etmektedir. Tıbbi hata nedenlerinin ve çözüm yollarının daha ayrıntılı incelenmesi hem hasta hem çalışan açısından ele alınması da gelecek araştırmacılar için yol gösterici olabilir. Sağlık çalışanlarının çalışma saatlerinin düzenlenmesi, hata bildirim sistemlerinin güçlendirilmesi, hasta güvenliği eğitimlerinin zorunlu hale getirilmesi, iletişimin güçlendirilmesi için eğitim programlarının düzenlenmesi tıbbi hataların önlenmesinde gereklilik arz etmektedir.

Received/Geliş Tarihi: 29.12.2024

Accepted/Kabul Tarihi: 18.03.2025

Kaynaklar / References

1. Özer Ö, Taştan K, Turan SET, Çayır Y, Şener M. Tıbbi Hatalı Uygulamalar. *Dicle Tıp Dergisi*, 2025;42(3),394-397. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2015.03.0597.
2. Studdert DM, Mello MM, Brennan TA. Medical Malpractice. *New England Journal of Medicine*, 2004;350(3),283-292. doi: 10.1056/NEJMp035470.
3. Can Öİ, Özkar E, Can M. Yargıtay'da Karara Bağlanan Tıbbi Uygulama Hatası Dosyalarının Değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2011;25(2),69-76.
4. Polat O, Pakiç I. Tıbbi Uygulama Hatalarında Hekim Sorumluluğu. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2011;(3),119-125.
5. Bilge Y. Medikolegal düzlem tıpta uygulama hataları. 1.baskı. İstanbul: Baskı Evi Matbaa Promosyon ve Reklam Hizmetleri; 2013.
6. Karaoğlu N. Aile Hekimlerine Hatalı Tıbbi Uygulamalar Hakkında Bazı İpuçları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 2010;14(2),91-95.
7. Makary MA, Daniel M. Medical Error-The Third Leading Cause Of Death in the US. *Bmj*, 2016;5,353-355. doi:10.1136/bmj.i2139.
8. WHO (2019). [Internet] Patient safety fact file. [Erişim tarihi: 11.10.2023]. Erişim adresi: https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/patient_safety-fact-file.pdf?ua=1
9. Frank L, Danks J. Perianesthesia Nursing Malpractice: Reducing The Risk Of Litigation. *Journal of Peri Anesthesia Nursing*, 2019;34(3),463-468. doi:10.1016/j.jopan.2018.10.001.
10. Savaş H. Yargıya yansıyan tıbbi müdahale hataları. 1. Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık;2009.
11. Sağlık Bakanlığı [Internet]. Sağlık bakanlığı güvenlik raporlama sistemi istatistik ve analiz raporu. [Erişim tarihi:11.10.2023]. Erişim adresi: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/28439.grs2017-sonpdf.pdf?0>,
12. Özgönül ML. Türkiye'de tıp etiği ve hukuk açısından tıbbi hata kavramı. Yayınlanmamış Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
13. İşçi N. Hastanede çalışan hemşirelerin mesleki profesyonellik düzeyinin tıbbi hata yapma eğilimleri üzerine etkisi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2015.
14. Kahriman İ, Öztürk H, Babacan E. Hemşirelerin Tanı, Tedavi ve Bakım Uygulamaları Sırasında Tıbbi Hata Oranlarının Değerlendirilmesi. *Vehbi Koç Hemşirelik Vakfı*, 2015;Proje No 2014/2.
15. Leape LL, Lawthers AG, Brennan TA, Johnson WG. Preventing Medical Injury. *QRB. Quality review bulletin*, 1993;19(5),144-149. doi:10.1016/s0097-5990(16)30608-x.
16. Reason J. Human Error: Models and Management. *BMJ Quality & Safety*, 2000;320(7237),768-770. doi:10.1136/bmj.320.7237.768.
17. Reason J. Understanding Adverse Events: Human Factors. *BMJ Quality & Safety*, 1995;4(2),80-89. doi:10.1136/qshc.4.2.80.
18. Aslan Y. Bir üniversite hastanesinde bildirimi yapılan tıbbi hata / olayların Dünya Sağlık Örgütü hasta güvenliği uluslararası sınıflandırmasına göre değerlendirilmesi. Yayınlanmamış Doktora Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
19. Bilgin R, Diğer H. Sağlık Kurumlarına Müracaat Eden Hasta Bireylerin Hak Ve Sorumluluk Bilgi Düzeyi Ölçeğinin Geliştirilmesi. *Bitlis Eren Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2019;8(2),621-630.
20. Er ŞN, Cezlan EÇ. Sağlık Çalışanlarının ve Hastaların Hasta Güvenliği Algısı ve Tutumu: Eğitim ve Araştırma Hastanesi Örneği. *Ekonomi ve İdari Bilimler Dergisi*, 2022;23(2),518-532. doi:10.37880/cumui-bf.1033351.
21. Yücesan A, Alkaya SA. Bireylerin Tıbbi Hatalarla İlgili Görüş ve Deneyimleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 2017;44(1), 25-31.doi:10.5798/dicletip.298577.
22. Zandieh SO, Goldmann DA, Keohane CA, et al. Risk Factors in Pre-

- ventable Adverse Drug Events in Pediatric Outpatients. *J Pediatr*. 2008;152:225-31.
23. Khoo ME, Lee WK, Sararak S, et al. Medical Errors in Primary Care Clinics-a Cross Sectional Study. *BMC Fam Pract*. 2012;13:127.
 24. Aljadhey H, Mahmoud MA, Mayet A, et al. Incidence of Adverse Drug Events in an Academic Hospital: A Prospective Cohort Study. *Int J Qual Health Care*. 2013;25:648-55.
 25. Alsafi E, Baharoon S, Ahmed A, et al. Physicians'knowledge and Practice Towards Medical Error Reporting: A Cross-Sectional Hospital-Based Study in Saudi Arabia. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2015;21:655-64
 26. Poorolajal J, Rezaie S, Aghighi N. Barriers to Medical Error Reporting. *Int J Prev Med*. 2015; 6:97-101.
 27. Aşıröz M, Ekiz A. Tıbbi Malpraktis İddialarında Çözüm Önerileri. *Bull Leg Med*. 2022;27(3):288-294. doi:10.17986/blm.1564.
 28. Durmuş SÇ. Tıbbi Hatalar: Nedenleri ve Çözüm Önerileri. *Social Sciences Studies Journal (SSSJournal)*, 2022;4(23):4388-4396. doi:10.26449/sssj.913.
 29. Rathert C, Huddleston N, Pak Y. Acute Care Patients Discuss the Patient Role in Patient Safety. *Health Care Manage Rev*. 2011;36:134-44.
 30. Severinsson E, Holm AL. Patients' Role in Their Own Safety-a Systematic Review of Patient Involvement in Safety. *Open Journal of Nursing* 2015; 5:642-53.
 31. Oyur Çelik G, Baysan Arabacı L, Ejder BG. Sağlık Bakım Uygulamalarında Tıbbi Hata Şikayet Olgularının İncelenmesi: Retrospektif Bir Çalışma. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2022;38(2), 109-117. doi:10.53490/eghehemsire.1105093.
 32. Sarı E, Demirbağ BC. Hemşirelerde Presenteizm ve Tıbbi Hata Eğilimi Arasındaki İlişki. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 2024;27(2), 283-294. doi:10.61859/hacettepesid.1405942.
 33. Ertem G, Oksel E, Akbıyık A. Hatalı Tıbbi Uygulamalar (Malpraktis) ile İlgili Retrospektif Bir İnceleme. *Dirim Tıp Dergisi*, 2009;84,1-10.
 34. Çelik F. Sağlık kurumlarında iletişim; hasta ile sağlık personeli iletişimi üzerine bir araştırma. *Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi*, Konya: Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2008.
 35. Uludağ A. Sağlık hizmetlerinde halkla ilişkiler. *Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi*, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2001.
 36. Adıgüzel Z. Sağlık personeli-vatandaş (hasta) iletişiminin niteliği ve iletişimi etkileyen faktörler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi örneği. *Yayınlanmamış Yüksek lisan tezi*, Manisa: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2005.
 37. Roter DL, Stewart M, Putnam SM, Lipkin M, Stiles W, Inui TS. Communication Patterns of Primary Care Physicians. *Jama*, 1997;277(4),350-356. doi:10.1001/jama.1997.03540280088045.
 38. Oosthuizen WT, Carstens PA. Medical Malpractice: The Extent, Consequences and Causes of The Problem. *THRHR*, 2015;78,269.
 39. Caymaz M. Sağlık Personelinin Tıbbi Uygulama Hataları Üzerine Bir Araştırma. *Uluslararası Yönetim ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 2015;2(4),1-14.
 40. Uyer G. Hemşire-Hasta İletişimi ve İletişimin Hasta Yönünden Önemi. *Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi Dergisi*, 2000;8(2),90-94.
 41. Šustek P, Holčapek T. Alternative dispute resolution in medical malpractice disputes. In Radic, Zeljko, Roncevic, Ante, Yongqiang, Li et al. *Economic and Social Development: 22nd International Scientific Conference on Economic and Social Development-“The Legal Challenges of Modern World”*: Book of proceedings, 2017.

Periodontal and Oral Status in a Group of Patients With Idiopathic Anterior Uveitis: A Pilot Study

İdiyopatik Anterior Üveitli Bir Grup Hastada Periodontal ve Oral Durum:
Bir Pilot Çalışma

Hasan HATİPOĞLU¹, Ezgi GÜRBÜZ¹, Fatih ÖZCURA², Sayime AYDIN EROĞLU³

HH: [0000-0002-1709-554X](#) EG: [0000-0001-8774-8537](#) FÖ: [0000-0001-6482-180X](#) SAE: [0000-0001-9222-6004](#)

¹Kutahya Health Sciences University, Faculty of Dentistry/Periodontology, Kutahya, Turkey.

²Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine/Ophthalmology, Kutahya, Turkey.

³Bakırçay University, Cigli Training and Hospital/Ophthalmology Clinic, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: Uveitis is an inflammatory disease of the middle layer of the eye, and the most common form is anterior uveitis. It has been observed that almost half of the anterior uveitis cases may be idiopathic in origin. Many systemic diseases are associated with the oral cavity. Periodontal diseases are often at the forefront of discussions, particularly in relation to their significant impact on overall health. The term uveitis has been regarded as a primary focus in previous studies on the oral cavity. This discussion focuses on cardiovascular conditions, pregnancy, and diabetes. We believe that evaluations should be considered not only under the disease's main title, but also according to the anatomy, disease factor, and clinical duration. Therefore, it was thought that this subject should be re-examined, considering the growing knowledge and classifications that have become widespread. The current literature generally belongs to earlier periods and includes only a few recent studies and case reports. Thus, this study aims to investigate possible periodontal-dental factors in a group of patients with idiopathic anterior uveitis.

Material- Methods: Thirty patients [15 patients with idiopathic anterior uveitis-study group (SG): 7 female-8 male; 15 healthy control group (CG): 8 female-7 male] were included in this pilot study. For each individual, the gingival index (GI), plaque index (PI), probing depth (PD), and clinical attachment level (CAL), which are used in routine periodontal examination and help to determine periodontal status, were measured. The decayed-missing-filled teeth index (DMFT) was recorded to reveal their current dental status. Mucosal changes (ulceration, hyperplasia, etc.) and abnormal conditions, if any, were noted in the individuals. This study investigated possible differences in periodontal-dental parameters

Öz

Amaç: Üveit, gözün orta tabakasının iltihabi bir hastalığıdır. En sık görülen formu anterior üveittir. Anterior üveit vakalarının neredeyse yarısının idiyopatik kökenli olabileceği belirtilmiştir. Birçok sistemik hastalık ağız boşluğu ile ilişkilidir. Özellikle bu ilişkilerde periodontal hastalıklar sıklıkla tartışılmaktadır. Bu tartışma kardiyovasküler durumlar, gebelik ve diyabet üzerine yoğunlaşmaktadır. Üveit ve ağız boşluğu üzerine yapılan önceki çalışmalarda üveit teriminin genelde ana başlık olarak ele alındığı görülmektedir. Kanaatimizce değerlendirmeler sadece hastalığın ana başlığı altında değil, anatomi, hastalık faktörü ve klinik sürenin de gözetilmesi gerektiğini düşündürmüştür. Bu nedenle artan bilgi ve yaygınlaşan sınıflandırmalar ışığında bu konunun yeniden incelenmesine karar verilmiştir. Genel olarak mevcut literatür eski dönemlere ait olup, az sayıda güncel çalışma ve olgu sunumu mevcuttur. Bu çalışmanın amacı idiyopatik anterior üveitli bir grup hastada olası periodontal-dental faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu pilot çalışmaya, otuz hasta [idiyopatik anterior üveitli 15 hasta-çalışma grubu (SG): 7 kadın-8 erkek; 15 sağlıklı kontrol grubu (CG): 8 kadın-7 erkek] dahil edilmiştir. Her bir birey için rutin periodontal muayene de kullanılan ve periodontal durum tespiti yapmaya yarayan gingival indeks (GI), plak indeksi (PI), sondlama derinliği (PD), klinik ataşman seviyesi (CAL) ölçülmüştür. Çürük-eksik-dolgu dişler indeksi (DMFT) kayıt edilerek, kişilerdeki mevcut dental durumlar ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bireylerde ayrıca varsa mukozal değişiklikler (ülserasyon, hiperplazi vb.) ve anormal durumlar not edilmiştir. Bu çalışmada, SG ve CG grupları arasındaki periodontal-dental parametrelerdeki olası



between the SG and CG groups. In statistical evaluations, a p-value of <0.05 was accepted as significant.

Results: The mean PI, PD, and CAL values were significantly higher in the SG ($p<0.05$). GI and DMFT indices failed to show any differences between SG and CG.

Conclusion: Current research is exploring the potential connection between idiopathic anterior uveitis and various periodontal parameters. Preliminary findings suggest that there may indeed be a relationship worth investigating further.

Keywords: anterior uveitis, oral health, dental clinics, focal infection.

farklılıklar araştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde p değeri <0.05 önemli olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Ortalama PI, PD ve CAL değerleri SG’de önemli ölçüde daha yüksekti ($p<0,05$). GI ve DMFT indekslerinde SG ve CG arasında herhangi bir fark izlenmemiştir.

Sonuç: Bu konu araştırmaya açıktır. Ancak, ön bulgular, idiyopatik anterior üveit ile periodontal parametreler arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: anterior üveit, oral sağlık, dental klinik, fokal enfeksiyon

1. Introduction

The oral cavity, with its characteristics and role as part of the whole body, requires particular attention in examining systemic diseases. Several systemic diseases are associated with the oral cavity. This association can be bidirectional (1,2). Systemic diseases or disorders may produce oral manifestations, or oral disorders may impact systemic health. The relationship between certain systemic issues (e.g., diabetes, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, preterm birth) and periodontal disease has been thoroughly discussed (3).

Uveitis is a disease of inflammatory origin in the middle layer of the eye. The classification (anatomic), considering the “Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group,” identified four uveitis groups: anterior, intermediate, posterior, and panuveitis (4). “International Uveitis Study Group (IUSG)” generates a categorization for uveitis (5). Hereunder, uveitis is discussed as infectious, non-infectious, and masquerade. Uveitis is divided into three types according to the duration: acute (limited duration-sudden onset), chronic (constant, relapse <3 months after discontinuing therapy), or recurrent (repetitive episodes with periods of inactivity without treatment ≥ 3 months duration) (4).

Anterior uveitis may include iritis, anterior cyclitis, and iridocyclitis (4). It is the most common form of uveitis (6). This form has typical symptoms, including pain, blurred vision, redness of the eye, photophobia, and headache (7). It may occur alongside different ocular conditions such as keratitis, scleritis, vasculitis, or other forms of uveitis. Approximately half of the cases of anterior uveitis may be of idiopathic origin (8,9). The diagnosis of idiopathic uveitis is possible only if other causes (systemic or traumatic etiology) are ruled out.

Three pathways have been proposed that can link oral infections to secondary systemic diseases. The spread of oral infections can occur through temporary bacteremia, metastatic toxicity, and immunological injury (10, 11). Oral bacteria-related metastatic inflammation may be responsible for the development of uveitis (10,12). According to this mechanism, it has been suggested that periodontal disease may cause uveitis (13).

The available literature on the term “uveitis” is limited; it was either considered a single term or not entirely defined. Therefore, revisiting this issue is necessary. This study aims to investigate the periodontal-oral findings in patients with idiopathic anterior uveitis and compare them with those without uveitis symptoms.

2. Material-Methods

Idiopathic anterior uveitis patients were recruited from the Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine. A control group (CG) was provided from patients sourced from the Department of Periodontology, Faculty of Dentistry. These patients were randomly selected due to age- and sex-matched controls. For the study group (SG), all dental examinations and treatments were conducted after the acute phase. Following an ophthalmic examination, a dental evaluation was performed. It was confirmed that the CG did not have any eye complaints or disease. Individuals were informed about the details of the study. Ethical approval was obtained from the local ethical committee (Decision Number [605/364] 2009/23). The ethical standards of the Helsinki Declaration were respected throughout the research. Participants gave informed

consent.

Non-smokers aged 18 and over were included in the study. Patients with acute or chronic systemic diseases (especially autoimmune) known to cause uveitis, those who are pregnant or nursing, individuals with Behçet's disease, immune deficiencies, intellectual disabilities, and gastrointestinal diseases were excluded from the research. Subjects who used antibiotics within three months or any drugs that affect bone metabolism were also excluded.

SG and CG periodontal clinical measurements were conducted using a manual periodontal probe (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA). The evolution of probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL) was assessed at six gingival sites (mesio-, disto-, mid-buccal, and lingual sites, measured in millimeters). Moreover, the gingival index (GI) and plaque index (PI) were recorded for four tooth surfaces (mesial, distal, buccal, and lingual, on a scale of 0-3) (14). The decay-missing-filled teeth index (DMFT) scores for the dentition were documented (15). Third molars were excluded from the dental examination.

Mucosal changes (ulceration, hyperplasia, etc.) and any abnormal conditions were noted. Additionally, panoramic radiographs and/or periapical radiographs were obtained when necessary to assess oral therapy needs.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics for the study parameters were examined. Distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Normally distributed variables were compared between groups using the independent sample t-test, while those not normally distributed were compared with the Mann-Whitney U test. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

This cross-sectional pilot study included 30 patients. The SG included 15 idiopathic anterior uveitis patients

Table 1 Descriptive data on the age, number of teeth, and sites in the groups

	SG	CG
	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.
Age (year)	38.40 $\pm$ 8.29	37.10 $\pm$ 11.60
Teeth (Number)	331	342
Sites (PI-GI)	1324	1368
Sites (PD-CAL)	1836	2052

[7 females and 8 males with a mean age of 38.40 $\pm$ 8.29 (23 to 51 years)], while the CG comprised 8 females and 7 males with a mean age of 37.10 $\pm$ 11.60 (21 to 65 years) (Table 1). Tables 2 and 3 present descriptive data on PD, CAL, PI, GI, and DMFT scores in SG and CGs.

The groups were compared regarding clinical periodontal indices and the DMFT index (Table 4). Although DMFT and GI scores did not show statistically significant differences between the groups, the periodontal indices (PI, PD, CAL) differed significantly. The mean values for PI, PD, and CAL were significantly higher in the SG (p= 0.01, p= 0.00, p= 0.00, respectively).

The mean PD value of the surveyed areas in the SG was 2.79 $\pm$ 0.68 mm. Among the studied areas, 232 tooth sites exhibited PD measurements greater than 3 mm. In the CG, the mean PD was 1.50 $\pm$ 0.47 mm, and 61 tooth sites had a PD of $\geq$ 3 mm. Ten of the fifteen patients in the SG did not present sites with PI=0, and only 61 of 331 teeth were plaque-free (PI=0). In contrast, seven subjects in the CG did not display plaque-free sites, and 70 of 342 teeth had a score of 0. Table 5 lists mucosal changes (ulceration, hyperplasia, etc.) and other conditions in both groups.

**Table 2** Descriptive data on the study parameters in the anterior uveitis group

Patient	Sex	Age	Individual Mean PI	Individual Mean PD (mm)	Individual Mean GI	Individual Mean CAL (mm)	Individual DMFT	D	M	F
1	Female	48	1.58	1.90	0.80	1.90	5	1	4	0
2	Female	51	0.20	2.03	0.15	2.30	18	1	8	9
3	Female	31	2.00	3.40	1.60	3.40	6	0	1	5
4	Male	45	1.95	2.30	0.34	2.70	7	0	4	3
5	Female	34	0.23	2.00	0.15	2.00	2	0	2	0
6	Male	37	1.82	3.00	0.36	3.40	7	1	6	0
7	Male	23	0.71	2.80	0.50	2.80	2	2	0	0
8	Male*	35	0.95	3.30	1.05	3.34	23	0	7	16
9	Female	25	1.46	2.49	0.51	2.49	4	2	2	0
10	Female	36	2.35	2.60	0.66	2.60	12	2	10	0
11	Male	36	2.50	2.60	2.00	2.80	7	3	4	0
12	Female	49	1.80	2.75	1.75	3.64	5	0	5	0
13	Male	41	3.00	4.53	1.75	4.53	12	2	10	0
14	Male	42	3.00	3.40	3.00	4.63	23	1	22	0
15	Male**	43	3.00	Measurements could not be performed because of excessive calculus formation-mobility	3.00	Measurements could not be performed because of excessive calculus formation-mobility	3	0	3	0

*Plaque index (PI), probing depth (PD), gingival index (GI), clinical attachment level (CAL), and decay-missing-filled teeth index (DMFT).

Before the complete resolution of the dental problems in patient 8, a second attack of uveitis was observed. PD measurements could not be performed in this patient because of excessive calculus formation.

Table 3 Descriptive data on the study parameters in the control group

Patient	Sex	Age	Individual mean PI	Individual mean PD (mm)	Individual mean GI	Individual mean CAL (mm)	Individual DMFT	D	M	F
1	Male	40	1.19	1.53	1.19	1.35	5	2	0	3
2	Female	47	1.15	1.6	1.03	2.13	14	1	11	2
3	Female	61	1.27	1.2	1.41	2.23	14	0	14	0
4	Male	65	1.1	2.2	1.45	1.47	23	0	23	0
5	Male	22	0.3	1.1	0.07	1.12	3	1	1	1
6	Female	29	1.42	1.14	0.37	1.1	2	1	0	1
7	Female	23	0.71	1.24	0.7	1.07	6	0	0	6
8	Female	25	0.57	1.01	0.71	1.22	9	7	0	2
9	Female	33	0.59	1.41	0.89	1.17	10	2	6	2
10	Female	21	0.97	1.4	1.17	1.3	4	0	1	3
11	Male	30	1.22	1.8	1.34	2.04	4	2	2	0
12	Male	21	1.33	1.15	1.25	1.07	0	0	0	0
13	Male	29	0.37	1.16	0.41	1.16	6	6	0	0
14	Male	49	1.75	2.67	1.64	2.76	19	2	17	0
15	Female	42	1.01	1.88	1.1	0.89	5	2	3	0

Plaque index (PI), probing depth (PD), gingival index (GI), clinical attachment level (CAL), and decay-missing-filled teeth index (DMFT).

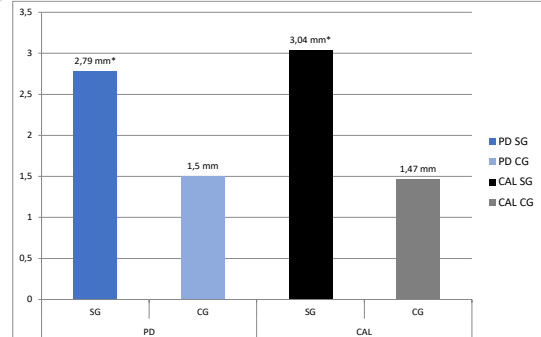
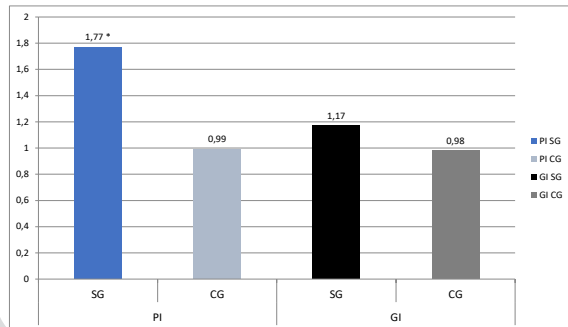
Table 4 Comparison of study parameters between the two groups

	SG	CG	P
PI (0-3)	1.77 ± 0.94 (1.82)	0.99 ± 0.41 (1.10)	0.01*
PD (mm)	2.79 ± 0.68 (2.75)	1.50 ± 0.47 (1.40)	0.00*
GI (0-3)	1.17 ± 0.96 (0.80)	0.98 ± 0.45 (1.10)	0.97
CAL (mm)	3.04 ± 0.81 (2.80)	1.47 ± 0.55 (1.22)	0.00*
DMFT	9.07 ± 7.08 (7.00)	8.27 ± 6.57 (6.00)	0.74
D	1.00 ± 1.00 (1.00)	1.73 ± 2.12 (1.00)	0.51
M	5.87 ± 5.40 (4.00)	5.20 ± 7.47 (1.00)	0.19
F	2.20 ± 4.62 (0.00)	1.33 ± 1.72 (1.00)	0.49

Plaque index (PI), probing depth (PD), gingival index (GI), clinical attachment level (CAL), and decay-missing-filled teeth index (DMFT).rut * Indicates statistical significance (p<0.05).

Table 5 Other oral examination findings in the groups

SG	CG
Traumatic extraction history (37 region-remained tooth root), aphthous ulcer (lower lip)	Left linea alba hyperkeratotic lesion
Tooth abrasions, prosthetic restorations	Periapical infection (16)
-	Maxilla, mandibula anterior erythematous, desquamative lesion
Localized Periodontitis	Prosthetic bridges (13-16, 23-25)
Bruxism	-
-	Palatal mucosa hyperkeratotic lesion
-	-
Periapical infection (16), prosthetic restorations, radio-opaque lesion (36)	Periapical infection (34)
Remained tooth root piece (26), microdont (28)	-
Remained tooth root piece (46)	-
-	Bilateral hyperkeratotic ramus lesion, periapical infection (11,12)
-	-
Remained root piece (16), caries-severe crown damage (23, 24)	-
-	Remained root piece (24), deep caries (47), periapical infection (35)
Old temporary prosthetic restoration, excessive calculus formation	Bilateral hyperkeratotic buccal lesion

Table 6-7 Graphs comparing periodontal statistics


4. Discussion

In this pilot study, PD, PI, and CAL showed statistically higher values in the SG, while GI and DMFT values were comparable in both SG and CG. Our study is novel in its methodology, as it examines idiopathic anterior uveitis patients. In our opinion, evaluations should not only be considered under the main title of the disease factor, and clinical duration. A weakness of the study is that it includes a small number of individuals. This pilot study's initial findings have been assessed. A limitation we faced was that many of the articles were outdated.

Microbial dental plaque, which contributes to the development of several significant oral diseases (periodontal disease, caries, etc.), releases a variety of bioactive products. Bacterial toxins are the primary products released, stimulating the host response. The release and production of cytokines such as interleukins (IL) (IL-1, IL-6, IL-8), prostaglandins, and tumor necrosis factor-alpha have been reported and suggested to play crucial roles in systemic disease pathways. Page (16) stated that lipopolysaccharides and Gram (-) bacteria in the biofilm may impact systemic conditions by increasing the pro-inflammatory cytokines produced in the inflamed periodontal tissues, which then enter the circulation in pathogenic quantities. Furthermore, periodontitis may influence systemic conditions in various systemic diseases. Therefore, it is essential to investigate the effect of the oral cavity on other systemic disorders.

In compliance with a recently published review article, inventive studies now indicate that non-ocular microbial dysbiosis may play a role in glaucoma, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and uveitis. Thus, the rapid definition of extraocular etiology and the methodical realization of its host-microbial interactions and mechanisms are of great importance for therapeutic and preventive interventions (17).

A study conducted in the 1950s examined whether uveitis is of dental origin. In this study, periapical and periodontal parameters were evaluated. Periodontal disorders may be more common in patients with pan-uveitis. This article also discusses the issue of uveitis formation due to periapical pathologies (18).

A case report stated that toxins could reach target organs through the blood, and it was suggested that a non-vital tooth may cause uveitis (uveitis type not specified!) (19). Similar to this case report, it has been stated that dental pulp and periapex diseases can cause inflammatory reactions in the eyes (20). In a retrospective cohort study, it has been evident that periodontal disease is moderately linked with the risk of developing uveitis, infectious keratitis, and scleritis (21). Akcalı et al. (22) investigated the possible relationship among idiopathic uveitis patients. However, the anatomical localization of uveitis in this research is unclear. We examine the possible connection between idiopathic anterior uveitis and periodontal-dental parameters. Researchers found that differences in microbial plaque composition exist among idiopathic



uveitis patients. Additionally, they noted alterations in response to local and systemic cytokines. Anti-inflammatory cytokines like IL-10 and IL-17E decrease in idiopathic uveitis patients. Once again, Th-1 and Th-17 inflammatory responses change. This study is the only partially comparable study in the literature with our results. This research showed no significant distinction between the groups in terms of age, gender, and periodontal parameters, except for PI and GI. In our study, PD, PI, and CAL levels were superior in idiopathic anterior uveitis patients.

The uveitis-oral disease relationship, which is based on outdated knowledge and insufficient clinical literature, needs to be approached from a new perspective. Our study indicates that dental studies on idiopathic anterior uveitis should adopt a broad viewpoint and focus on various event types, uveitis resolution, uveitis anatomy, uveitis clinical duration, and disease factors. This can enhance our understanding of dental-periodontal diseases and their relationship to uveitis.

5. Conclusion

PD, PI, and CAL values were higher in the SG. DMFT and GI were comparable in both groups. These results warrant further clinical research to explore dental-periodontal diseases in patients with idiopathic anterior uveitis.

Received/Geliş Tarihi: 03.03.2025

Accepted/Kabul Tarihi: 26.04.2025

REFERENCES

- Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*. 2006;94(1):10-21.
- Gesko DS, Rush WA, Durand EU. The oral-systemic link: an opportunity for collaboration. *Diabetes Spectr*. 2011;24(4):187-189.
- Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology 2000*. 2020; 83(1):7-13.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516.
- Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(1):1-2.
- McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(1):35-46.
- Goldstein DA, Pyatetsky D, Tessler HH. Classification, symptoms and signs of uveitis. In Tasman W, Jaeger EA, editors. *Duane's Clinical Ophthalmology*, 2007 Ed. New York: Lippincott-Raven. 2007.
- Weiner A, BenEzra D. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(2):151-158.
- Wakefield D, Dunlop I, McCluskey PJ, Penny R. Uveitis: aetiology and disease associations in an Australian population. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1986 14(3):181-187.
- Thoden van Velzen SK, Abraham-Inpijn L, Moorer WR. Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept. *J Clin Periodontol*. 1984;11(4):209-220.
- Falcao A, Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontology 2000*. 2019;79(1):117-128.
- Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert LF. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect*. 2000; 2(8):897-906.
- Sutedjo W, Prahasanthi C, Haryono Utomo D. The uveitis-periodontal disease connection in pregnancy: controversy between myth and reality. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease (IJTID)*. 2012; 3(1):30-34.
- Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol*. 1967;38(6):Suppl:610-616.
- Hiremath SS. Indices. In: Hiremath SS, editor. *Text Book of Preventive and Community Dentistry*. New Delhi: Elsevier; 2007. pp. 180-200.
- Page RC (1998) The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*; 3(1):108-120.
- Arjunan P, Swaminathan R. Do Oral Pathogens Inhabit the Eye and Play a Role in Ocular Diseases? *J Clin Med*. 2022;11(10):2938.
- Stanworth A, McIntyre H. Aetiology of uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1957; 41(7):385-420.
- Vasudev Ballal N, Bhat KS, Kundabala M, Krishna Rao A. A rare case of uveitis as a complication of non-vital tooth - A case Report. *International Journal of Clinical Dentistry*. 2010; 3(2):145-151.
- del Perpetuo Socorro Mendiburu Zavala CE, Josué Arce Cen D, Salvador Medina-Peralta S, Carrillo Mendiburu J. Prevalence of pulp or periapical disease as risk factor of secondary uveitis. *Revista Odontológica Mexicana*. 2016; 20(1):e22-28
- Chau SF, Lee CY, Huang JY, Chou MC, Chen HC, Yang SF (2020) The Existence of Periodontal Disease and Subsequent Ocular Diseases: A Population-Based Cohort Study. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):621.
- Akcalı A, Güven Yılmaz S, Lappin DE, Eğrilmez S, Buduneli N. Effect of gingival inflammation on the inflammatory response in patients with



ALAN EDITÖRLERİ / FIELD EDITORS

Prof. Dr. Gökhan ORAL

Adli Tıp Alan Editörü

Prof. Dr. Tülay İREZ

Androloji Alan Editörü

Doç. Dr. İtir ERKAN

Biyoloji Alan Editörü

Prof. Dr. Cemal CİNGİ

Cerrahi Alan Editörü

Prof. Dr. Hatice GÖKALP

Diş Hekimliği Alan Editörü

Prof. Dr. Gül BAKTİR

Farmakoloji ve Eczacılık Alan Editörü

Prof. Dr. Asiye NURTEN

Genel ve Dahili Tıp Alan Editörü

Prof. Dr. Bedia PALABIYIK

Genetik ve Kalıtım Alan Editörü

Prof. Dr. Oğuz KARAMUSTAFAOĞLU

Psikiyatri Alan Editörü

Prof. Dr. Nur TUNALI

Sağlık Bilimleri ve Hizmetleri Alan Editörü

Prof. Dr. Mehmet ÜNAL

Spor Bilimleri Alan Editörü

Prof. Dr. Ömer BENDER

Temel Sağlık Hizmetleri Alan Editörü

Prof. Dr. Hüseyin Avni SÖNMEZ

Tıbbi Araştırmalar Deneysel Alan Editörü

Prof. Dr. Meltem UZUN

Tıbbi Laboratuvar Teknolojisi Alan Editörü

Prof. Dr. Serap Anett AKGÜR

Toksikoloji Alan Editörü



"This page intentionally was blank

Editörden / Editorial

Nurcan Hamzaoğlu, Elif Şahin

Pankreas Kanserinin Değiştirilebilir Risk Faktörleri:
Karsinomun Kralından Kaçınılabilir mi?
Modifiable Risk Factors for Pancreatic Cancer:
Can the King of Carcinoma Be Avoided?

Çağatay Aydoğan, Hülya Yılmaz-Aydoğan

Maternal Beslenme ve Epigenetik Faktörler
Maternal Nutrition and Epigenetic Factors

Büşra Meltem Ecertaş

Hastaların Gözünden Tıbbi Uygulama Hataları
Medical Errors from the Perspective of Patients

Ebrar İlman Yaltagil

Periodontal and Oral Status in a Group of Patients With Idiopathic Anterior
Uveitis: A Pilot Study

İdiyopatik Anterior Üveitli Bir Grup Hastada Periodontal ve Oral Durum:
Bir Pilot Çalışma

Hasan Hatipoğlu, Ezgi Gürbüz, Fatih Özcür, Sayime Aydın Eroğlu