

Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi

Gazi Journal of Health Sciences

AMAÇ

Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi (Gazi Journal of Health Sciences); sağlık bilimlerinin farklı alanlarında etkin uygulama, çalışma ve araştırmaların bilimsel yayınlara dönüştürülerek ulusal ve uluslararası düzeyde yaygınlaştırılmasını ve bilim alanına katkı sağlanmasını amaçlar.

KAPSAM

Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi, beslenme ve diyetetik, dil ve konuşma bozuklukları, ergoterapi, fizyoterapi ve rehabilitasyon, hemşirelik, odyoloji, sosyal hizmet ve diğer sağlık alanlarındaki akademik, bilimsel ve araştırmaya dayalı makaleleri (araştırma makalesi, derleme, olgu/vaka sunumları, editöre mektup) değerlendirmek üzere kabul eder.

YAZAR REHBERİ

Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi, Gazi Üniversitesi'nin bir yayın organıdır. Dergi; 4 ayda bir yılda 3 kez (Mart, Ağustos ve Aralık aylarında) yayınlanan ulusal hakemli ve bilimsel bir dergidir. Bu dergi; bilimsel araştırmaları topluma ve sağlık profesyonellerine ücretsiz sunmanın bilginin küresel paylaşımını artıracak ilkesini benimseyerek içeriğine anında açık erişim fırsatı sağlamaktadır.

İlk sayısı 2015 yılında yayınlanmış olup Gazi Üniversitesi Senatosu'nca Kabul Edilen Ulusal Hakemli Dergiler arasında yayın hayatına kesintisiz olarak devam etmektedir.

Dergi yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması şartını benimsemektedir. Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar ve/veya yazarlara aittir. Editör kurulu bilimsel ve etik ihlallerden sorumlu tutulamaz. Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ya da eş zamanlı olarak yayınlanmak üzere başka bir dergiye gönderilmemiş olması veya başka bir dergide inceleme aşamasında olmaması gerekir.

Derginin yayın politikası çerçevesinde tüm giderleri, Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi tarafından karşılanmaktadır. Kabul edilen makaleler online olarak yayınlanmaktadır. Dergide makale süreçlerinin yürütülmesi için gönderim ücreti talep edilmemektedir. Dergiye gönderilen ya da yayınlanmak üzere kabul edilen makaleler için de yayınlama ücreti alınmamaktadır. Ayrıca makalelerin yazarlarına telif ücreti ödenmemekte ve ayrı bir basım (reprint) kopyası verilmemektedir.

Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi

Gazi Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakóltesi

Gazi Journal of Health Sciences

Gazi University

Faculty of Health Sciences

Ulusal Hakemli Bilimsel Dergi / National Blind Peer Reviewed Scientific Journal

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakóltesi adına

On Behalf of Gazi University Faculty of Health Sciences

SAHİBİ / OWNER

Prof. Dr. Uęur ÜNAL

Gazi Üniversitesi

EDİTÖR

Prof. Dr. Bülent ELBASAN

Gazi Üniversitesi

EDİTÖR YARDIMCILARI

Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAğ

Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA

Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. İlke KESER

Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Duygu AğAGÜNDÜZ

Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Kamile UZUN AKKAYA

Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Eda KÖKSAL

Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Naime ALTAY

Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Fatma ARPACI

Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Hande MORTAŞ

Gazi Üniversitesi

YAZIM VE DİL EDİTÖRLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Merve Esra ÇİTAR DAZİROĞLU

Gazi Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Pelin ATALAN EFKERE

Gazi Üniversitesi

Arş. Gör. Dr. Rukiye ÇELİK

Gazi Üniversitesi

Arş. Gör. Özlem TİKİT

Gazi Üniversitesi

İNGİLİZCE DİL EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. Ebru KILIÇARSLAN

Gazi Üniversitesi

Öğr. Gör. Dr. Seda KUŞCU ÖZBUDAK

Gazi Üniversitesi

SEKRETERLER

Dr. Öğr. Üyesi Merve Esra ÇİTAR DAZİROĞLU

Gazi Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Pelin ATALAN EFKERE

Gazi Üniversitesi

Arş. Gör. Dr. Rukiye ÇELİK

Gazi Üniversitesi

Arş. Gör. Özlem TİKİT

Gazi Üniversitesi

Cilt/Volume: 10

Sayı/Number: 2

Ay/Month: Ağustos

Yıl/Year: 2025

DANIřMA KURULU / ADVISORY BOARD

Etik Danıřma Kurulu

Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ

Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA

Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Nihan KAFA

Gazi Üniversitesi

İstatistik Danışma Kurulu

Prof. Dr. Bülent ÇELİK

Gazi Üniversitesi

Bilimsel Danıřma Kurulu:*

A. Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP

Gazi Üniversitesi

Alev KESER

Ankara Üniversitesi

Anna Maria Serrano

University of Minho

Antonia Gomez Conesa

University of Murcia

Andrea Guzzetta

University of Pisa

Arzu GÜÇLÜ GÜNDÜZ

Gazi Üniversitesi

Ayiře KARADAĞ

Koç Üniversitesi

Aylin AYAZ

Hacettepe Üniversitesi

Belgin AKIN

Selçuk Üniversitesi

Betül ÇİÇEK

Erciyes Üniversitesi

Bülent ELBASAN

Gazi Üniversitesi

Bülent GÜNDÜZ

Gazi Üniversitesi

Büşra AYHAN

Gazi Üniversitesi

Baran YOSMAOĞLU

Başkent Üniversitesi

Çağla ÖZKUL

Gazi Üniversitesi

Deran OSKAY

Gazi Üniversitesi

Derya DİKMEN

Hacettepe Üniversitesi

Didem TÜRKYILMAZ

Hacettepe Üniversitesi

Duygu AĞAGÜNDÜZ

Gazi Üniversitesi

Ebru KILIÇARSLAN

Gazi Üniversitesi

Eda KÖKSAL

Gazi Üniversitesi

Elif SÖZERİ ÖZTÜRK

Gazi Üniversitesi

Emine AKSOYDAN

SUYADER

Emine YASSIBAŞ

Gazi Üniversitesi

Fatma ARPACI

Gazi Üniversitesi

Feride AYYILDIZ

Gazi Üniversitesi

Gamze AKBULUT

İstanbul Kent Üniversitesi

Gamze EKİCİ ÇAĞLAR

Hacettepe Üniversitesi

Gökhan YAZICI

Gazi Üniversitesi

Gül KIZILTAN

Başkent Üniversitesi

Günay KIRKIM

Dokuz Eylül Üniversitesi

Hafize Nurgül DURMUŞ ŞENYAPAR

Gazi Üniversitesi

Hande MORTAŞ

Gazi Üniversitesi

Hatice Seyra ERBEK

Başkent Üniversitesi

Hilal YILDIRAN

Gazi Üniversitesi

Hülya BULUT

Gazi Üniversitesi

Hülya GÖKMEN ÖZEL

Hacettepe Üniversitesi

Hüsne DEMİREL

Gazi Üniversitesi

Işık Sibel KÜÇÜKÜNAL

Gazi Üniversitesi

İlke KESER

Gazi Üniversitesi

İrem DÜZGÜN

Hacettepe Üniversitesi

Kamile UZUN AKKAYA

Gazi Üniversitesi

Leyla ÖZGEN

Gazi Üniversitesi

Mahmut Hamil NAZİK

Gazi Üniversitesi

Makbule GEZMEN KARADAĞ

Gazi Üniversitesi

Meral Boşnak GÜÇLÜ

Gazi Üniversitesi

Mevlûde KARADAĞ

Gazi Üniversitesi

Naile BİLGİLİ

Gazi Üniversitesi

Naime ALTAY

Gazi Üniversitesi

Necmiye ÜN YILDIRIM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Nevin Aysel ATALAY GÜZEL

Gazi Üniversitesi

Nihan KAFA

Gazi Üniversitesi

Nilüfer TEK

Gazi Üniversitesi

Nurcan ÇALIŞKAN

Gazi Üniversitesi

Nurcan YABANCI AYHAN

Ankara Üniversitesi

Ömer Faruk CANTEKİN

Gazi Üniversitesi

Perim Fatma TÜRKER

Başkent Üniversitesi

Saniye BİLİCİ

Gazi Üniversitesi

Satı DEMİR

Gazi Üniversitesi

Selda BAŞAR

Gazi Üniversitesi

Semra NAVRUZ VARLI

Gazi Üniversitesi

Sevil GÜLER

Gazi Üniversitesi

Sevinç KUTLUTÜRKAN

Ankara Üniversitesi

Seyit ÇITAKER

Gazi Üniversitesi

Songül ATASAVUN UYSAL

Hacettepe Üniversitesi

Sultan AYZAZ ALKAYA

Gazi Üniversitesi

Şenay ALTINYAY

Gazi Üniversitesi

Şengül YAMAN SÖZBİR

Gazi Üniversitesi

Ülkü POLAT

Gazi Üniversitesi

Ümran DAL YILMAZ

Yakın Doğu Üniversitesi

Yasemin AKDEVELİOĞLU

Gazi Üniversitesi

Yeter KİTİŞ

Gazi Üniversitesi

Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL

Hacettepe Üniversitesi

Zehra GÖÇMEN BAYKARA

Gazi Üniversitesi

Zehra GÖLBAŞI

Lokman Hekim Üniversitesi

Zeynep EMİR

Gazi Üniversitesi

Zeynep GÖKTAŞ

Hacettepe Üniversitesi

Zeynep HAZAR

Gazi Üniversitesi

*Sıralama, adına göre alfabetik olarak yapılmıştır.

e-ISSN

2548-0383

YAYIN TÜRÜ / TYPE OF PUBLICATION

YEREL/SÜRELİ YAYIN

YAYIN DİLİ / LANGUAGE

TÜRKÇE, İNGİLİZCE

YAYINLANMA BİÇİMİ / PERIOD of PUBLICATION

Dört Ayda Bir

YAYIN TARİHİ / PUBLICATION DATE

31/08/2025

YAYIN YÖNETİM YERİ / ADMINISTRATION OFFICE OF PUBLICATION

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Çankaya/ANKARA

İLETİŞİM ADRESİ / CONTACT ADDRESS

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Emek Mah. Bişkek Cad. 6. Cad. (eski 81. sokak) No:2 06490

Çankaya/ANKARA-TÜRKİYE

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/gsbdergi>

gsbdergi@gazi.edu.tr

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Makaleler/ Articles

Sayfa No	Makale Adı/ Article's Name	Yazarlar
1	Medial Diz Osteoartriti Olan Yaşlı Bireylerde Lateral Kamalı Dokulu Tabanlılık Kullanımının Denge Üzerine Anlık Etkisinin Araştırılması <i>Investigation of the Immediate Effect of Lateral Wedge Textured Insoles on Balance in Elderly Individuals with Medial Knee Osteoarthritis</i>	Esra Nur Türkmen Banu Ünver Tuba Tülay Koca
13	Investigation of the Relationship between Neurovascular Unit Biomarkers and Variables Assessing Clinical Progression in Individuals with RR Multiple Sclerosis <i>RR Multipl Sklerozlu Bireylerde Nörovasküler Ünite Biomarkerları ile Klinik Progresyonu Değerlendiren Değişkenler arasındaki İlişkinin İncelenmesi</i>	Elif Asan Sebati Sinan Ürkmez Zeynep İrem Akyol Murat Terzi Banu Ünver
27	Son Evre Pankreas Kanseriinde Tıbbi Beslenme Tedavisi: Olgu Sunumu <i>Medical Nutrition Therapy in End-Stage Pancreatic Cancer: A Case Report</i>	Şeyma Nur Demirel Zehra Margot Çelik Aysel Özcan
40	The Relationship between Sleep Quality, Insomnia Severity, and Healthy Lifestyle Behaviours in Pregnant Women <i>Gebe Kadınlarda Uyku Kalitesi, Uykusuzluk Şiddeti ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları arasındaki İlişki</i>	Hatice Yeşilkaya Zehra Gölbaşı
52	Hemşirelik Öğrencilerinin Farmakovijilansa Yönelik Tutumlarının Değerlendirilmesi: Tanımlayıcı Bir Çalışma <i>Evaluation of Nursing Students' Attitudes Towards Pharmacovigilance: A Descriptive Study</i>	Yasemin Aslan Havva Nur Atalay Dolunay Özlem Zeybek

Değerli Okuyucular,

Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin 2025 yılı ikinci sayısını sizlere sunmaktan mutluluk duyuyoruz. Sağlık bilimleri alanındaki bilgi birikimini ve güncel araştırmaları paylaşma amacıyla hazırlanan bu sayının, akademisyenler, araştırmacılar ve uygulayıcılar için önemli bir başvuru kaynağı olmasını diliyoruz.

Bu sayımızda, bilimsel değeri yüksek ve özgün katkılar sunan beş araştırma makalesi yer almaktadır. Dergimiz; bilimsel etiğe bağlı, çok disiplinli yaklaşımları teşvik eden ve sağlık bilimleri literatürüne nitelikli katkılar sağlamayı hedefleyen yayın politikasıyla yoluna kararlılıkla devam etmektedir. Amacımız, yalnızca akademik bilgi üretmek değil, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin geliştirilmesine ve toplum sağlığının iyileştirilmesine ışık tutmaktır.

Her bir çalışmanın bu hedeflere katkı sağlayacağına inanıyor, özverili katkıları için yazarlarımıza, titiz değerlendirmeleriyle sürece değer katan hakemlerimize ve büyük bir sorumluluk bilinciyle çalışan editör ekibimize içten teşekkür ediyorum.

Yeni sayımızın tüm okuyucularımıza ilham vermesini ve bilimsel üretime güç katmasını temenni ederim.

Sağlık bilimleri adına yeni katkılarda buluşmak dileğiyle...

Sağlıkla ve bilimle kalın...

Prof. Dr. Bülent ELBASAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Editörü

MEDİAL DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN YAŞLI BİREYLERDE LATERAL KAMALI DOKULU TABANLIK KULLANIMININ DENGE ÜZERİNE ANLIK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Esra Nur TÜRKMEN¹, Banu ÜNVER², Tuba Tülay KOCA³

¹ Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

 0000-0002-0597-9444

² Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

 0000-0001-9758-6607

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

 0000-0002-4596-858X

ÖZ

Amaç: Diz osteoartritli bireylerde dengeyi artırmaya yönelik müdahaleler, düşme riskini azaltarak fonksiyonel bağımsızlığı korumada önemlidir. Bu kapsamda, ayak tabanından sağlanan duyuşal girdiyi artıran yaklaşımlar dikkat çekmektedir. Bu çalışma, bilateral medial diz osteoartritli yaşlı bireylerde dokulu tabanlık kullanımının denge üzerindeki anlık etkisini araştırmayı amaçlamıştır.

Yöntem: Çalışmaya, 65–75 yaş arası bilateral medial diz osteoartritli 48 birey katılmıştır. Katılımcılar rastgele iki gruba ayrılmış; çalışma grubuna (n=24) lateral kamalı dokulu, kontrol grubuna ise (n=24) lateral kamalı düz tabanlık uygulanmıştır. Denge değerlendirmesi, önce yalnızca ayakkabıyla, ardından gruplarına uygun tabanlık yerleştirilmiş ayakkabılarla HUR Smart Balance System kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunda statik denge ($p<0,001$), propriyoseptif bozulma ($p<0,001$), görsel bağımlılık ($p<0,001$) ve vestibüler dominant ($p<0,001$) skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Ağırlık dağılımı–sol ($p=0,217$) ve –sağ ($p=0,217$) skorlarında tabanlıklılı ve tabanlıksız ölçümler arasında fark görülmemiştir. Kontrol grubunda, statik denge ($p=1,000$), propriyoseptif bozulma ($p=0,830$), görsel bağımlılık ($p=0,525$), vestibüler dominant ($p=0,390$), ağırlık dağılımı–sol ($p=0,833$) ve –sağ ($p=0,833$) skorlarının hiçbirinde anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda, çalışma grubunun denge parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı üstünlüğü vardır (tümü için $p<0,001$). Ağırlık dağılımı skorlarında ise gruplar arasında fark yoktur ($p=0,375$).

Sonuç: Lateral kamalı dokulu tabanlık kullanımı, medial diz osteoartritli yaşlı bireylerde denge parametreleri üzerinde anlık olarak olumlu etkiler göstermiştir. Özellikle statik denge, propriyosepsiyon, görsel bağımlılık ve vestibüler kontrolü iyileştirmek amacıyla lateral kamalı dokulu tabanlıklar medial diz osteoartritte tedavi planına dahil edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Denge, diz osteoartriti, dokulu tabanlık

INVESTIGATION OF THE IMMEDIATE EFFECT OF LATERAL WEDGE TEXTURED INSOLES ON BALANCE IN ELDERLY INDIVIDUALS WITH MEDIAL KNEE OSTEOARTHRITIS

ABSTRACT

Aim: Interventions to improve balance in individuals with knee osteoarthritis are important in maintaining functional independence by reducing the risk of falls. In this context, approaches that increase the sensory input from the sole of the foot attract attention. This study aimed to investigate the immediate effect of textured insoles on balance in elderly individuals with bilateral medial knee osteoarthritis.

1

İletişim/Correspondence

Esra Nur TÜRKMEN

Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: e.nur5313@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.06.2025

Kabul tarihi/Accepted: 10.07.2025

DOI: 10.52881/gsbdergi.1719162

Method: The study included 48 individuals aged 65-75 years with bilateral medial knee osteoarthritis. Participants were randomly divided into two groups; the study group (n=24) received textured insoles with lateral wedge and the control group (n=24) received flat insoles with lateral wedge. Balance assessment was performed using the HUR Smart Balance System, first with shoes only and then with shoes with insoles appropriate for their group.

Results: Static balance ($p<0.001$), proprioceptive impairment ($p<0.001$), visual dependence ($p<0.001$) and vestibular dominant ($p<0.001$) scores were significantly higher in the study group compared to the control group. There was no difference in weight distribution-left ($p=0.217$) and -right ($p=0.217$) scores with and without insoles. In the control group, there were no significant differences in static balance ($p=1,000$), proprioceptive impairment ($p=0,830$), visual dependence ($p=0,525$), vestibular dominant ($p=0,390$), weight distribution-left ($p=0,833$) and -right ($p=0,833$) scores. In intergroup comparisons, the study group was significantly superior to the control group in balance parameters ($p<0.001$ for all). There was no difference between the groups in weight distribution scores ($p=0,375$).

Conclusion: The use of textured insoles with lateral wedge showed immediate positive effects on balance parameters in elderly individuals with medial knee osteoarthritis. Lateral wedge textured insoles can be included in the treatment plan for medial knee osteoarthritis, especially to improve static balance, proprioception, visual dependence and vestibular control.

Keywords: Balance, knee osteoarthritis, textured insoles

GİRİŞ

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdığında başlayan ve zamanla subkondral kemik, sinovyal membran ve çevre dokuların da etkilendiği kronik bir hastalıktır (1). Diz OA'sı, primer OA'nın en yaygın formlarından biridir ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir klinik durumdur (2). Bu durum, özellikle diz eklemlerini etkileyerek ağrıya, alt ekstremitte kas gücünde azalmaya ve anormal somatosensöryal fonksiyonlara yol açmaktadır (3, 4). Bu durum, sandalyeden kalkma, ayakta durma, yürüme ve merdiven çıkma gibi günlük yaşam aktivitelerini zorlaştırabilir (5). Özellikle ağrı, diz çevresindeki kasların istemli aktivasyonunu refleks olarak baskılayarak dengeyi koruma yetisini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, diz OA'sı olan bireyler daha yavaş yürüyebilir veya dengeyi sağlamak amacıyla yürüyüş paternlerinde değişiklik yapabilirler (6). Diz OA olan bireylerde denge kontrolü sıklıkla bozulmakta ve bu durum günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilmesini zorlaştırmaktadır. Denge kaybı; eklem ağrısı, kas zayıflığı, eklem sertliği ve duyuusal disfonksiyon gibi faktörlerden etkilenmektedir. Bu değişiklikler, bireylerin

hareket kabiliyetini ve bağımsızlığını olumsuz yönde etkileyerek düşme riskini artırabilir (7). Bu nedenle, diz OA'sı olan bireylerde dengeyi artırmaya yönelik müdahaleler, düşme riskini azaltmak ve fonksiyonel bağımsızlığı korumak açısından önem taşımaktadır (8). Diz OA'da dengeyi artırmaya yönelik çeşitli müdahaleler uygulanmaktadır. Bu müdahaleler arasında egzersiz programlarının yanı sıra, biyomekanik yüklenmeleri azaltmaya yönelik ortez ve tabanlık kullanımı da yer almaktadır. Özellikle lateral kamalı tabanlıklar, dizin medial kompartmanına binen yükü azaltarak diz biyomekaniğini düzenlemeye yardımcı olmaktadır. Khan ve ark., medial diz OA'lı bireylerde lateral kamalı tabanlık kullanımının tek başına dengeyi bozmadığını, ancak toe-in yürüyüşle birlikte uygulandığında dinamik dengeyi olumsuz etkileyebileceğini bildirmiştir (9). Hsieh ve ark. ise 5 mm lateral kamalı ve ark desteği içeren kişiye özel tabanlıkların ağrıyı azaltıp fiziksel aktiviteyi artırdığını; ancak denge üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını rapor etmiştir (10). Bu bulgular, tabanlıkların yalnızca biyomekanik yüklenme değil, aynı zamanda postüral

kontrol üzerindeki etkilerinin de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ancak, Mills ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, diz OA'lı kadınlarda kullanılan tabanlık ve destekli ayakkabıların denge üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (11). Bu durum, tabanlık türünün ve yapısal özelliklerinin denge üzerindeki etkisinin farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Hsieh ve ark. lateral kamalı ve ark destekli kişiye özel tabanlıkların ağrıyı azaltarak fiziksel aktiviteyi artırdığını; ancak denge üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmiştir. Bu bulgular, tabanlık tasarımının duyuşal geri bildirim üzerindeki rolünü ve denge parametrelerine olan etkisini ayrıntılı biçimde değerlendiren çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (12).

Son yıllarda, dengeyi iyileştirmeye yönelik çeşitli yaklaşımlar arasında, ayak tabanından sağlanan duyuşal girdiyi artıran yöntemler dikkat çekmektedir (13-15). Bu doğrultuda, plantar yüzeydeki mekanoreseptörleri uyarak duyuşal girdiyi artıran dokulu tabanlıkların, dengeyi olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (16). Daha önce yapılan çalışmalar, bu tabanlıkların çeşitli nöromüsküler hastalıkları olan bireylerde dengeyi olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (17). Ayrıca, sağlıklı yaşlı bireylerde yapılan çalışmalar da dokulu tabanlıkların özellikle gözler kapalı koşullarda postüral dengeyi iyileştirdiğini ortaya koymuştur (18, 19). Medial diz OA'nın özellikle yaşlı bireylerde daha sık görüldüğü ve bu bireylerde hem proprioseptif azalma hem de kas gücü kaybı gibi yaşa bağlı fizyolojik değişikliklerin mevcut patolojiyle birleşerek postüral stabiliteyi daha da olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir (20). Bu nedenle, yaşlı

bireylerde medial diz OA'nın denge üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi daha da önem kazanmaktadır. Ancak, diz OA'lı bireylerde dokulu tabanlıkların denge üzerine anlık etkileri hakkında sınırlı kanıt bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, diz OA'sı olan bireylerde biyomekanik yük dağılımını değiştirmeye yönelik başka tabanlık türleri de araştırılmıştır. Bu kapsamda, özellikle medial diz OA'sı olan hastalarda diz eklemine binen yükü azaltmak amacıyla lateral kamalı tabanlıklar önerilmiştir ve olumlu etkileri kanıtlanmıştır (21). Ancak, mevcut literatürde dokulu lateral kamalı tabanlık ile düz lateral kamalı tabanlıkların denge üzerine etkilerini doğrudan karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dokulu tabanlıklar plantar duyuşal geri bildirimini artırma potansiyeline sahipken, düz tabanlıklar bu özellikten yoksundur. Bu farkın klinik açıdan anlamlı olup olmadığının incelenmesi, duyuşal-mekanik bileşenleri bir arada içeren tabanlık tasarımlarının etkinliğini değerlendirmek açısından önemlidir. Bu çalışmanın amacı, bilateral medial diz OA'lı yaşlı bireylerde lateral kamalı dokulu tabanlık kullanımının denge üzerindeki anlık etkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, randomize kontrollü deneysel bir araştırmadır. Lokman Hekim Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.12.2024 tarihinde 1 numaralı karar ile onaylanmıştır. İşlem tüm hastalara ayrıntılı şekilde açıklandıktan sonra, tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Araştırma, 15

Ocak 2025-15 Mart 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Katılımcılar

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G-power programı kullanılmıştır (22). Park ve ark. tarafından yapılan, diz OA'sı olan hastalarda dokulu tabanlılık kullanımının denge üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmadan elde edilen COMP (Computerized Posturography Assessments) verileri baz alınarak örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır (23). Örneklem analizinde, 1. grup (ortalama: 75,15, standart sapma (SS): 5,64) ve 2. grup (ortalama: 64,68, SS: 13,23) değerleri kullanılmıştır. Tip 1 hata 0,05 ve %95 güç kabul edilerek, her iki grupta (grup 1 ve grup 2) 22'ser birey olmak üzere toplamda minimum 44 diz OA'lı birey alınması gerektiği hesaplanmıştır. Bu çalışmaya, lateral kamalı dokulu tabanlılık kullanan 24 bilateral medial diz OA'lı hasta ve lateral kamalı düz tabanlılık kullanan 24 bilateral medial diz OA'lı yaşlı hastadan oluşan iki grup dahil edilmiştir. Çalışmaya, 65-75 yaş aralığında, Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre 2. veya 3. derece bilateral medial diz OA'sı tanısı almış ve Mini-Mental Durum Testi (MMSE) skoru (24) en az 24 olan 48 birey dahil edilmiştir. Çalışmadan, son altı ay içinde alt ekstremitte cerrahisi geçiren, diyabetik nöropati veya nörolojik hastalığı bulunan, diz OA için herhangi bir tedavi sürecine devam eden, diz OA'sı dışında travma öyküsü bulunan, diz ve ayakla ilişkili sistemik hastalığı olan, son altı ay içinde fizik tedavi almış, yürümeyi engelleyecek düzeyde ağrıya sahip, pes planus veya lomber disk hernisi tanısı alan bireyler dışlanmıştır.

Randomizasyon

Katılımcılar, çalışma ve kontrol gruplarına atanırken blok randomizasyon yöntemi kullanılmıştır. Randomizasyon, çevrim içi bir randomizasyon aracı ile gerçekleştirilmiş ve blok boyutu 4 olarak belirlenmiştir. Her blokta 2 katılımcı çalışma, 2 katılımcı kontrol grubuna atanarak dengeli dağılım sağlanmıştır. Sonuç olarak, çalışma (n=24) ve kontrol (n=24) grupları eşit şekilde oluşturulmuştur.

Müdahale (Tabanlılık Uygulaması)

Çalışma grubu, lateral kamalı dokulu tabanlılık kullanan bilateral medial diz OA'lı yaşlı hastalardan, kontrol grubu ise lateral kamalı düz tabanlılık kullanan bilateral medial diz OA'lı yaşlı hastalardan oluşmaktadır. Çalışma grubundaki hastalar, Waddington ve ark. tarafından tanımlanan prensiplere uygun olarak (25) tasarlanmış, cm² başına 4 yarı küresel çıkıntı içeren ve EVA malzemeden üretilmiş 6 mm lateral kamalı dokulu tabanlıklar kullanmıştır. Tabanlıkların lateral kamaları, kalkaneus hizasından başlayarak ayak tabanının lateral longitudinal arkı boyunca uzanacak şekilde, tabanlılığın lateral yüzeyine yerleştirilmiştir. Bu tabanlıklar, hastaların ayakkabı iç tabanına uygun şekilde kesilerek yerleştirilmiştir. Kontrol grubundaki hastalar ise aynı malzemeden üretilmiş, ancak düz olan 6 mm lateral kamalı tabanlıkları kullanmıştır. Çalışma grubunun tabanlılığı Şekil 1'de, kontrol grubunun tabanlılığı ise Şekil 2'de gösterilmiştir. Tüm hastaların demografik bilgileri alındıktan sonra, Hur Smart Balance System ile denge değerlendirmesi yapılmıştır. Değerlendirme önce yalnızca ayakkabı ile (tabanlıksız) gerçekleştirilmiş, ardından çalışma grubundaki bireyler için dokulu, kontrol

grubundaki bireyler için ise düz lateral kamalı tabanlıklar ayakkabılara yerleştirilmiş ve tekrar ölçüm yapılmıştır.

Tabanlıklar yerleştirildikten sonra 3 dakika beklenmiş, ardından denge değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. Çalışma grubunun tabanlığı (lateral kamalı ve dokulu)



Şekil 2. Kontrol grubunun tabanlığı (lateral kamalı ve düz)

Denge Değerlendirmesi

Çalışmada katılımcıların denge değerlendirmesi HUR Smart Balance Sistemi (HUR, Helsinki, Finland) ile

gerçekleştirilmiştir (Şekil 3). Bu sistem, bilimsel denge ölçümleri ve kapsamlı raporlama yapabilen bir denge analiz cihazıdır. Katılımcılar cihazın kuvvet

platformu üzerinde belirlenen test pozisyonlarında değerlendirilmiştir.

Ölçülen temel parametreler şunlardır:



Şekil 3. HUR Smart Balance System

- *Statik Denge Skoru:* Gözler açık ve sabit bir yüzeyde hareketsiz durabilme yeteneğini göstermektedir. Puanlama 0 ile 100 arasında değişir; 100 en iyi skordur. Daha düşük bir skor daha yüksek bir düşme riski göstermektedir.
- *Görsel Bağımlılık Skoru:* Gözler kapalıyken sabit bir yüzeyde durma becerisini değerlendirmektedir. Puanlama 0 ile 100 arasında değişir. Düşük skor, görsel girdilere daha fazla bağımlılığı göstermektedir.
- *Proprioseptif Bozulma Skoru:* Yumuşak bir yüzeyde gözler açık şekilde dengeyi sürdürme yetisini ölçmektedir. Puanlama 0 ile 100 arasında değişir. Düşük skor, proprioseptif geri bildirimlerin bozulduğunu göstermektedir.
- *Vestibüler Dominant Skoru:* Yumuşak bir yüzeyde gözler kapalı olarak dengede durabilme becerisini göstermektedir. Puanlama 0 ile 100 arasında değişir. Düşük skor,

vestibüler sistemin zayıf çalıştığını göstermektedir.

- *Ağırlık Dağılımı:* Vücut ağırlığının sağ ve sol ayak arasındaki dağılımını yüzdelik olarak ifade etmektedir. Ölçüm yüzde olarak ifade edilir. Dengesiz ağırlık dağılımı, dengenin bozulduğunu gösterebilmektedir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 30.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tüm parametrelerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle non-parametrik testler tercih edilmiştir. Grupların demografik ve fiziksel özelliklerinin karşılaştırılmasında; sürekli değişkenler için Independent Samples t-testi (boy ve VKİ), normal dağılmayan sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi (yaş, kilo, ayakkabı numarası) ve kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Çalışma ve kontrol gruplarında tabanlıklılı ve tabanlıksız ölçümlerin grup içi karşılaştırmaları Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, non-parametrik veriler için ise medyan ve sıra ortalaması şeklinde raporlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Grupların demografik ve fiziksel özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, boy, kilo, ayakkabı numarası ve vücut kütle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$). Ayrıca, cinsiyet, medeni durum ve eğitim düzeyi gibi kategorik değişkenler açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı

Tablo 1. Demografik ve Fiziksel Özellikler

görülmüştür ($p>0.05$). Bu sonuçlar, her iki grubun başlangıçta homojen olduğunu göstermektedir.

Özellik	Çalışma Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=24)	p
Yaş (yıl)	68,3 ± 3,9	67,3 ± 2,8	0,504 ^a
Boy (cm)	163,2 ± 8,0	163,4 ± 7,0	0,909 ^a
Kilo (kg)	83,0 ± 17,1	82,0 ± 14,8	0,837 ^a
Ayakkabı Numarası	39,6 ± 2,5	39,6 ± 2,3	0,859 ^a
VKİ (kg/m ²)	32,0 ± 5,9	30,8 ± 5,6	0,807 ^a
MMSE	26,13 ± 1,65	26,46 ± 1,41	0,438 ^b
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	17 (%70.8)	17 (%70.8)	1,000 ^b
Erkek	7 (%29.2)	7 (%29.2)	
Medeni Durum, n (%)			
Evli	20 (%83.3)	21 (%87.5)	0,429 ^b
Dul	4 (%16.7)	2 (%8.3)	
Bekar	0 (%0)	1 (%4.2)	
Eğitim Durumu, n (%)			
İlkokul	10 (%41.7)	16 (%66.7)	0,399 ^b
Üniversite	4 (%16.7)	2 (%8.3)	
Diğer	10 (%41.6)	6 (%25.0)	

Veriler $\bar{x} \pm ss$ ya da n (%) olarak verilmiştir. $\bar{x}$: ortalama, ss: standart sapma, n: frekans, %: yüzde, p^a: Sürekli değişkenler için kullanılan testleri temsil eder, (Boy ve VKİ için Independent Samples t-Test; Yaş, Kilo ve Ayakkabı numarası için Mann–Whitney U testi), p^b: Kategorik değişkenler için Ki-Kare Testi sonuçlarını temsil eder. VKİ: vücut kütle indeksi, MMSE: mini mental durum testi.

Çalışma ve kontrol gruplarının tabanlıksız ve tabanlıklı ölçüm sonuçlarına ilişkin grup içi karşılaştırmaları Tablo 2’de sunulmuştur. Çalışma grubunda statik denge skoru, propriyoseptif bozulma skoru, görsel bağımlılık skoru ve vestibüler dominant skorlarında tabanlık sonrası anlamlı artış görülmüştür ($p<0.001$). Buna karşın, sol ve sağ ağırlık dağılımı parametrelerinde anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$). Kontrol grubunda

ise hiçbir parametrede tabanlık sonrası anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 2. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Tabanlık Uygulamasının Denge Üzerine Anlık Etkisinin Grup İçi Karşılaştırması

Parametre	Grup	Tabanlıksız Ölçüm		Tabanlıklı Ölçüm		p değeri
		$\bar{x} \pm SS$	Medyan	$\bar{x} \pm SS$	Medyan	
Statik Denge Skoru	Çalışma	72,92±18,02	76,00	87,29±10,55	90,50	<0,001*
	Kontrol	72,00±27,83	82,50	70,16±23,00	76,50	1,000
Propriyoseptif Bozulma Skoru	Çalışma	68,66±16,83	71,00	86,04±15,17	88,00	<0,001*
	Kontrol	71,54±18,95	71,00	67,87±16,55	68,50	0,830
Görsel Bağımlılık Skoru	Çalışma	62,16±21,81	60,50	80,87±15,73	83,50	<0,001*
	Kontrol	57,63±27,44	62,50	56,70±24,76	63,00	0,525
Vestibüler Dominant Skoru	Çalışma	68,66±16,83	71,00	86,04±15,17	88,00	<0,001*
	Kontrol	71,54±18,95	71,00	67,87±16,55	68,50	0,390
Ağırlık Dağılımı-Sol	Çalışma	50,91±2,43	50,57	50,20±2,07	50,36	0,217
	Kontrol	50,16±2,61	49,76	49,98±1,83	50,36	0,833
Ağırlık Dağılımı-Sağ	Çalışma	49,08±2,43	49,43	49,79±2,07	49,65	0,217
	Kontrol	49,84±2,61	50,24	50,01±1,83	49,65	0,833

$\bar{x}$: ortalama, ss: standart sapma, *:p<0,05. Tüm grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır.

Tabanlık uygulamalarının denge parametreleri üzerindeki anlık etkilerine ilişkin gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 3'te gösterilmiştir. Statik denge skoru, propriyoseptif bozulma skoru, görsel bağımlılık skoru ve vestibüler dominant skoru açısından çalışma grubunun

skorlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (p<0.001). Ağırlık dağılımı (sol ve sağ) parametrelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 3. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Tabanlık Uygulamasının Denge Üzerine Anlık Etkisinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Parametre	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p değeri
	Medyan	Ortalama Sıra	Medyan	Ortalama Sıra	
Statik Denge Skoru	10,00	33,25	1,00	15,75	<0,001*
Propriyoseptif Bozulma Skoru	10,00	33,08	1,00	15,92	<0,001*
Görsel Bağımlılık Skoru	13,00	33,02	1,00	15,98	<0,001*
Vestibüler Dominant Skoru	12,00	32,69	1,00	16,31	<0,001*
Ağırlık Dağılımı-Sol	-0,61	22,71	0	26,20	0,375
Ağırlık Dağılımı-Sağ	0,61	26,29	0	22,71	0,375

*:p<0,05. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler medyan olarak sunulmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışma, bilateral medial diz OA'sı olan yaşlı bireylerde lateral kamalı dokulu tabanlık kullanımının denge üzerinde olumlu anlık etkiler oluşturabileceğini göstermiştir. Özellikle statik denge, propriyoseptif kontrol, görsel bağımlılık ve vestibüler sistemle ilişkili denge becerilerinde gelişme gözlemlenmiş; buna karşın vücut ağırlığının sol ve sağ ayak arasında dağılımında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Çalışmamızın bulguları, Park ve ark. tarafından yaşlı bireylerde yapılan meta-analiz çalışmasının sonuçlarıyla ve Nor Azhar ve ark. tarafından gerçekleştirilen kapsamlı derleme çalışmasıyla paralellik göstermektedir (26, 27). Dokulu ve vibrasyonlu tabanlıkların plantar mekanoreseptörleri uyararak statik denge ve yürüyüşü orta düzeyde iyileştirdiği bildirilmiştir. Kenny ve ark., dokulu materyallerin özellikle gözler kapalı koşullarda statik dengeyi anlık olarak iyileştirdiğini bildirmiştir (19). Çalışmamızın sonuçları, Ma ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği sistematik derleme çalışması ile de uyumludur (28). İlgili çalışmada farklı tabanlık türlerinin yaşlılarda dengeyi iyileştirebileceği, ancak etkinliğin tasarım ve bireysel özelliklere bağlı olduğu vurgulanmıştır. Barbosa ve ark.'ın çalışmasında düz ve dokulu tabanlıkların denge üzerine etkileri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (29). Kenny ve ark.'nın derlemesinde, dokulu tabanlıkların plantar duyu girdilerini artırarak yaşlılarda dengeyi iyileştirdiği, ancak en uygun tasarımın henüz netleşmediği belirtilmiştir (15). Park ve ark.'nın genç sağlıklı bireylerde yürüttüğü çalışmada, dokulu tabanlık kullanımının

dinamik dengeyi artırdığı, ancak statik denge üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (30). Khan ve ark., lateral kamalı tabanlıkların bazı koşullarda postüral dengeyi olumsuz etkileyebileceğini bildirmiştir. Özellikle toe-out yürüyüş ile kombinasyonlarında denge parametrelerinde bozulma gözlemlenmişlerdir (31). Çalışmamızda ise, lateral kamalı dokulu tabanlıkların statik denge ve propriyoseptif kontrolü artırdığı bulunmuştur. Bunun sebebi, tabanlığın hem mekanik dizilimi düzeltmesi hem de plantar duyuyu artırmasına bağlı olabilir. Çalışmamızın medial diz OA'lı yaşlı bireylere odaklanması, yüksek heterojenlik bildirilen önceki çalışmalara kıyasla literatüre daha özgün bir katkı sağlamaktadır.

Park'ın diz OA'lı bireylerde yürüttüğü çalışmada, dokulu tabanlık kullanımının hem diz OA'lı hem de sağlıklı bireylerde denge parametrelerini anlık olarak iyileştirdiği bildirilmiştir (23). Vestibüler ve postural skorlar üzerindeki iyileşmeler, plantar duyu artışının dengeye katkısını desteklemektedir. Benzer şekilde, çalışmamızda da lateral kamalı dokulu tabanlıklar statik denge, propriyoseptif bozulma, görsel bağımlılık ve vestibüler skorları anlamlı düzeyde iyileştirmiştir. Ayrıca çalışmamızın ileri yaş grubunda ve mekanik dizilimi hedefleyen özel bir tabanlıkla yürütülmesi, literatüre özgün katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, literatürde dokulu tabanlıkların dengeye etkisi çeşitli popülasyonlarda incelenmiş olsa da medial diz OA'lı bireylerde lateral kamalı dokulu tabanlık kullanımını değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız hem plantar duyu hem de mekanik dizilime

yönelik etkisiyle bu özel grupta denge ve propriyoseptif kontrolü anlık olarak iyileştirdiğini göstererek literatüre özgün ve klinik açıdan önemli bir katkı sağlamaktadır. Uzun dönemli çalışmalarla bu etkilerin kalıcılığı desteklenmelidir.

Sınırlılıklar

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, hastalar ayak deformiteleri açısından ayrıntılı biçimde değerlendirilmemiştir. Olası postüral bozukluklar, tabanlıkların etkilerini doğrudan ya da dolaylı olarak değiştirebilir. Ayrıca, katılımcıların plantar duyu düzeyleri önceden ölçülmemiştir. Taban altı duyu hassasiyetlerindeki bireysel farklılıklar, dokulu yüzeye verilen yanıtları etkileyebilir. Bu değişkenler dikkate alınmadan yapılan değerlendirmeler, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilir.

SONUÇ

Bu çalışma, medial diz OA'lı yaşlı bireylerde lateral kamalı dokulu tabanlık kullanımının denge parametreleri üzerindeki anlık etkilerini araştırmıştır. Elde edilen bulgular, lateral kamalı dokulu tabanlık kullanımının statik denge, propriyoseptif bozulma, görsel bağımlılık ve vestibüler dominant skorlarında anlık anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermiştir. Ancak ağırlık dağılımı parametrelerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Ayrıca, çalışmamızda kullanılan lateral kamalı düz (dokulu olmayan) tabanlığin denge parametreleri üzerinde anlık anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Çalışmamız hem plantar duyu stimülasyonu hem de mekanik dizilimde iyileşme sağlayan tabanlık tasarımının, medial diz

OA'lı yaşlı bireylerde dengeyi anlık olarak iyileştirebileceğini ortaya koyarak literatüre klinik açıdan önemli bir katkı sağlamaktadır.

MADDİ DESTEK

Yazarlar finansal destek olmadığını teyit etmektedirler.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını teyit etmektedirler.

ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU

Lokman Hekim Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu, 1 numaralı (kod no: 2024312) çalışmayı onaylamıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak 10.01.2025 ile 10.03.2025 arasında gerçekleştirilmiştir.

ARAŞTIRMA KATKI ORANI BEYANI

Çalışmanın tasarımı: BÜ, ENT; İlgili literatürün taranması: ENT, TTK; Makale taslağının oluşturulması: ENT, BÜ; TTK; Veri toplama: ENT; Veri analizi: ENT; İçerik için eleştirel gözden geçirme: BÜ, TTK; Yayınlanacak versiyonun son onayı: BÜ.

KAYNAKÇA

1. Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C. Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: what else is new? An update. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(7).
2. Zhang W, Doherty M, Leeb B, Alekseeva L, Arden N, Bijlsma J, et al. EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis – report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics

- (ESCISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008.
3. Tarigan T, Kasjmir YI, Atmakusuma D, Lydia A, Bashiruddin J, Kusumawijaya K, et al. The degree of radiographic abnormalities and postural instability in patients with knee osteoarthritis. *Acta Medica Indonesiana*. 2009;41(1):15-9.
 4. Van der Pas S, Castell MV, Cooper C, Denkiner M, Dennison EM, Edwards MH, et al. European project on osteoarthritis: design of a six-cohort study on the personal and societal burden of osteoarthritis in an older European population. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14:1-11.
 5. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee osteoarthritis. *Rheumatology*. 2012;51(3):535-43.
 6. Eyigor S. A comparison of muscle training methods in patients with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*. 2004;23:109-15.
 7. Mostafaei N, Pirayeh N, Moosavi SS. Reliability, validity, responsiveness and minimal important changes of common clinical standing balance tests in individuals with knee osteoarthritis. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2025:1-9.
 8. Levinger P, Dunn J, Bifera N, Butson M, Elias G, Hill KD. High-speed resistance training and balance training for people with knee osteoarthritis to reduce falls risk: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):384.
 9. Khan SJ, Khan SS, Usman J, Mokhtar AH, Abu Osman NA. Combined effects of knee brace, laterally wedged insoles and toe-in gait on knee adduction moment and balance in moderate medial knee osteoarthritis patients. *Gait & Posture*. 2018;61:243-9.
 10. Hsieh RL, Lee WC. Immediate and medium-term effects of custom-moulded insoles on pain, physical function, physical activity, and balance control in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2014;46(2):159-65.
 11. Moseng T, Vliet Vlieland TPM, Battista S, Beckwée D, Boyadzhieva V, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024;83(6):730-40.
 12. Yeap SS, Abu Amin SR, Baharuddin H, Koh KC, Lee JK, Lee VKM, et al. A Malaysian Delphi consensus on managing knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1):514.
 13. Alfuth M. Textured and stimulating insoles for balance and gait impairments in patients with multiple sclerosis and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Gait & Posture*. 2017;51:132-41.
 14. Asgari N, Yeowell G, Sadeghi-Demneh E. A comparison of the efficacy of textured insoles on balance performance in older people with versus without plantar callosities. *Gait & Posture*. 2022;94:217-21.
 15. Kenny RPW, Eaves DL, Martin D, Hatton AL, Dixon J. The effects of textured insoles on quiet standing balance in four stance types with and without vision. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. 2019;11:5.
 16. Collins KA, Turner MJ, Hubbard-Turner T, Thomas AC. Gait and plantar sensation changes following massage and textured insole application in patients after anterior cruciate ligament reconstruction. *Gait & Posture*. 2020;81:254-60.
 17. Alaei SJ, Barati K, Hajiaghahi B, Ghomian B, Moradi S, Poorpirali M. Immediate effect of textured insoles on the balance in patients with diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes Investigation*. 2023;14(3):435-40.

18. Haowlader S, Apps C, Bisele M, Vagnetti R, Magistro D. The effect of minimal shoes in combination with textured and supportive insoles on static and dynamic stability in older adults. *Applied Ergonomics*. 2025;128:104548.
19. Kenny RPW, Atkinson G, Eaves DL, Martin D, Burn N, Dixon J. The effects of textured materials on static balance in healthy young and older adults: a systematic review with meta-analysis. *Gait & Posture*. 2019;71:79-86.
20. de Oliveira DC, Barboza SD, da Costa FD, Cabral MP, Silva VM, Dionisio VC. Can pain influence the proprioception and the motor behavior in subjects with mild and moderate knee osteoarthritis? *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014;15:321.
21. Arnold JB, Wong DX, Jones RK, Hill CL, Thewlis D. Lateral wedge insoles for reducing biomechanical risk factors for medial knee osteoarthritis progression: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*. 2016;68(7):936-51.
22. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007;39(2):175-91.
23. Park H. Effects of textured insoles on the balance of individuals with knee osteoarthritis in dynamic perturbations. *Applied Sciences*. 2021;11(18):8615.
24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-98.
25. Waddington G, Adams R. Football boot insoles and sensitivity to extent of ankle inversion movement. *British Journal of Sports Medicine*. 2003;37(2):170-4.
26. Nor Azhar A, Bergin SM, Munteanu SE, Menz HB. Footwear, orthoses, and insoles and their effects on balance in older adults: a scoping review. *Gerontology*. 2024;70(8):801-11.
27. Park JH, Jeon HS, Kim JH, Yoon HB, Lim OB, Jeon M. Immediate effect of insoles on balance in older adults. *The Foot*. 2021;47:101768.
28. Ma CZ, Lam WK, Chang BC, Lee WC. Can insoles be used to improve static and dynamic balance of community-dwelling older adults? A systematic review on recent advances and future perspectives. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2020;28(6):971-86.
29. de Moraes Barbosa C, Bértolo MB, Gaino JZ, Davitt M, Sachetto Z, de Paiva Magalhães E. The effect of flat and textured insoles on the balance of primary care elderly people: a randomized controlled clinical trial. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:277-84.
30. Park JH, Benson RF, Morgan KD, Matharu R, Block HJ. Balance effects of tactile stimulation at the foot. *Human Movement Science*. 2023;87:103024.
31. Khan SJ, Khan SS, Usman J, Mokhtar AH, Abu Osman NA. Combined effects of knee brace, laterally wedged insoles, and toe-out gait on knee adduction moment and fall risk in moderate medial knee osteoarthritis patients. *Prosthetics and Orthotics International*. 2019;43(2):148-57.

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUROVASCULAR UNIT BIOMARKERS AND VARIABLES ASSESSING CLINICAL PROGRESSION IN INDIVIDUALS WITH RR MULTIPLE SCLEROSIS

Elif ASAN¹, Sebati Sinan ÜRKMEZ², Zeynep İrem AKYOL³, Murat TERZİ⁴, Banu ÜNVER⁵

¹ Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

 0000-0002-5586-0716

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

 0000-0002-8821-1835

³ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Samsun, Türkiye

 0009-0004-6030-2382

⁴ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

 0000-0002-3586-9115

⁵ Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

 0000-0001-9758-6607

ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune neurodegenerative disease characterised by inflammation, demyelination and axonal damage. The present study was designed to examine the relationship between biomarkers assessing Neurovascular Unit functioning in individuals with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and physical parameters used for progression assessment in the clinic, including the Expanded Disability Status Scale (EDSS), the 6-Minute Walk Test (6MWT), the Timed Up and Go Test (TUG), and the 9-Hole Peg Test (9HPT).

Methods: Thirty RRMS patients who had a definitive diagnosis of MS and met the inclusion criteria were included in the study. Initially, the Mini Mental State Examination (MMSE) was administered to patients who scored 24 or higher. These patients completed a demographic data form and clinically assessed MS progression using the EDSS scale, the 6MWT, TUG test and the 9HPT. Blood samples were then collected for Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) analysis of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), and Neurofilament Light Chain (NfL) biomarkers, which assess Neurovascular Unit function.

Results: A positive and significant relationship was detected between serum NfL level and the “time since last attack” variable ($\rho=0.366$, $p=0.047$). No statistically significant associations were observed between serum GFAP and serum VEGF levels and sociodemographic or clinical parameters ($p > 0.05$). No significant relationship was detected between serum NfL, serum VEGF-a, and serum GFAP levels and EDSS, 9DPT (Dominant and Non-Dominant), TUG, and 6MWT scores ($p>0.05$).

Conclusions: These findings suggest that serum VEGF-a and GFAP levels may have limited utility in determining disease progression in MS, whereas serum NfL could serve as a potential biomarker for monitoring long-term progression and the transition to Secondary Progressive MS.

Keywords: Multiple sclerosis, clinical progression markers, Neurovascular Unit

RR MULTİPL SKLEROZLU BİREYLERDE NÖROVASKÜLER ÜNİTE BİOMARKERLARI İLE KLİNİK PROGRESYONU DEĞERLENDİREN DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ÖZ

Giriş: Multipl Skleroz (MS), inflamasyon, demiyelinizasyon, akson hasarı ile karakterize otoimmün nörodejeneratif bir hastalıktır.

Amaç: Bu çalışma, Ataklarla Seyreden Multipl Skleroz (RRMS) bireylerinde Nörovasküler Ünite işleyişini

değerlendiren biyobelirteçlerle, klinikte progresyonu değerlendirmek için kullanılan Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS), 6 Dakika Yürüme Testi(6DYT), Zamanlı Kalk ve Yürü Testi(ZKYT) ve 9 Delikli Peg Testi (9DPT) gibi fiziksel parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla tasarlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya kesin MS tanısı almış olan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 30 RRMS hastası dahil edilmiştir. Hastalara başlangıçta Standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulanarak 24 puan ve üzeri alan hastalara demografik veri formu ve klinikte MS progresyonunu değerlendiren EDSS, 6DYT, ZKYT ve 9DPT uygulandı. Sonrasında hastalardan alınan kan örnekleriyle nörovasküler ünite fonksiyonunu değerlendiren Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve Nörofilament Hafif Zincir (NfL) biomarkerlarının Enzim Bağlantılı İmmünoabsorbent Analizleri (ELİSA) yapıldı.

Bulgular: Serum NfL düzeyi ile "son atak üzerinden geçen süre" değişkeni arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($\rho=0,366$, $p=0,047$). Serum GFAP ve serum VEGF düzeyleri ile sosyodemografik ve klinik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Serum NfL, serum VEGF-a ve serum GFAP düzeyleri ile EDSS, DDPT (Dominant ve Non-Dominant), ZKYT ve 6DYT skorları arasında anlamlı bir ilişkisi olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Sonuç: Bu bulgular, serum VEGF-a ve GFAP düzeylerinin MS'te hastalık progresyonunu belirlemede sınırlı yarar sağlayabileceğini, ancak serum NfL'nin uzun dönem progresyonun ve Sekonder Progresif MS'e geçişin izlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, klinik progresyon belirteçleri, nörovasküler ünite

INTRODUCTION

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic neurodegenerative disease with a complex clinical course, characterized by inflammation, demyelination, and axonal degeneration (1). Key elements of Multiple Sclerosis pathophysiology include oligodendrocyte death and large-scale leukocyte migration into the Central Nervous System (CNS) parenchyma. These processes occur in the context of a compromised Blood-Brain Barrier (BBB) and trigger an inflammatory cascade that results in demyelination, gliosis, and neurodegeneration(2). The multicellular structure that orchestrates all of this cerebrovascular functioning and is central to MS pathology is the Neurovascular Unit (NVU) (3).

The NVU is a network of cells that regulates blood flow according to neuronal and glial energy demands. It also mediates the transport of molecules and cells across the BBB and controls neuroinflammation through intercellular communication (4). The NVU is composed of endothelial cells, pericytes, vascular smooth muscle cells, basal lamina, astrocytes, microglia, and neurons (5). In MS, blood vessels are damaged, endothelial cell tight junctions

are disrupted, pericytes are lost, Oligodendrocyte Progenitor Cells (OPCs) disrupt the vasculature, and astrocytes are activated and detached from the vessels (6). Damage to the NVU resulting from these events can lead to the leakage of blood-borne products such as fibrinogen and leukocytes, which can lead to microglial activation, proliferation, and migration of perivascular fibroblasts from the Virchow-Robin Space, inflammation, oligodendrocyte death, demyelination, and neurodegeneration (7).

Although the exact mechanisms of MS pathogenesis are not fully understood, some biomarkers provide valuable information on the pathogenesis, severity, progression, and therapeutic efficacy (8). These biomarkers can be used to assess the pathophysiological status of brain cells, including neurons, astrocytes, microglia, oligodendrocytes, specialized microvascular endothelial cells, pericytes, and NVU and BBB disruption (9). Neurofilament Chain (NfL), Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), which are associated with NVU dysfunction in MS, are some important neuroinflammatory markers, and

integrating these markers into clinical practice may improve therapeutic outcomes by monitoring disease progression (10,11).

GFAP is one of the proteins expressed in astrocytes, a type of glial cell, and is critical for a healthy NVU. For this reason, elevations of this protein serve as indicators of astrocyte damage and, consequently, NVU damage (12). VEGF is a growth factor that induces angiogenesis and increases vascular permeability. It plays key roles in the loss of BBB integrity, which is part of the NVU, and is increased in NVU dysfunction (13, 14). NfL is an intermediate filament protein that is part of the neuronal cytoskeleton and serves as a biomarker of neurodegeneration. Its levels, measured in CSF and serum, have been found to be elevated in NVU dysfunction (12,15).

Previous studies examining the neurovascular unit (NVU) in multiple sclerosis (MS) have demonstrated that MS is associated with vascular risk factors and that many of the cellular components of the NVU are disrupted (16, 17). Nevertheless, the precise interplay between NVU dysfunction and disease progression remains poorly understood. In this context, the present study aimed to provide a more comprehensive understanding by specifically investigating the relationship between clinical measures of physical function and the biomarkers NfL, GFAP, and VEGF-a, which serve as indicators of neuroinflammation and neurodegeneration associated with NVU pathology in MS.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

The study had a single-center, cross-sectional design and was conducted to investigate in depth the relationship

between NVU components and parameters assessing clinical progression in individuals with MS. The study was conducted at the Neurology Outpatient Clinic of Ondokuz Mayıs University Hospital between February and July 2025.

Participants

A total of 30 individuals with RRMS who presented to the Ondokuz Mayıs University Neurology Clinic with a definite diagnosis of MS and who volunteered to participate in the study and met the inclusion criteria were included in the study. Inclusion criteria for the study were: a definitive diagnosis of MS according to the McDonald Criteria, being between 20 and 50 years of age, an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score between 0 and 4.0, and no change in medication therapy in the last 6 months. Exclusion criteria were: a history of relapses within the last 3 months, having another known neuromuscular disorder other than MS, receiving immunomodulatory therapy within the last 6 months, and being pregnant or breastfeeding.

Measures

Individuals who met the inclusion criteria were administered the Standardized Mini Mental State Test (SMMT). Patients who scored 24 points or higher were administered the Demographic Data Form, EDSS Scale, 9-Hole Peg Test (9HPT), 6-minute walk test (6MWT), and Timed Up and Go Test (TUG). Peripheral blood samples were then collected from the individuals to analyze serum NVU biomarkers and preserved for biochemical analysis, and the evaluation process was concluded. All clinical tests were

performed by a single physiotherapist with 10 years of professional experience in neurological rehabilitation. The assessor was blinded to the biomarker results to minimize potential bias.

Demographic Data Form: Data, such as the patient's age, gender, MS type, date of MS diagnosis, total number and times of attacks, time since the last attack, medications used, chronic diseases, previous surgeries, presence and level of fatigue (The presence and level of fatigue were assessed based on the participants' subjective reports), were questioned.

EDSS (Expanded Disability Status Scale): The scale is used in clinical settings to monitor disease and evaluate treatment outcomes in MS. Developed by John Kurtzke, the scale was adapted from the previous 10-stage Disability Status Scale and created in 1983. The EDSS is a common language used worldwide in assessing MS. Scoring is calculated on a scale of 0 to 10 based on the body functions affected by the disease (18).

Standardized Mini Mental Test (SMMT): The SMMT consists of 11 items under five main headings: orientation, register memory, attention-calculation, recall, and language. Scoring ranges from 0 to 30, with one point assigned to each correct answer on the SMMT. The SMMT scores are categorized as severe cognitive impairment in the 0–9 range, moderate cognitive impairment in the 10–19 range, mild cognitive impairment in the 20–23 range, and normal cognitive impairment in the 24–30 range. Validity and reliability research in the Turkish population was conducted by Güngen et al. (19).

6-Minute Walk Test (6MWT): The test is performed on a 30-meter flat track. Before starting the test, the patient is questioned about any contraindications. If the patient has no contraindications, their blood pressure, oxygen saturation by pulse oximeter, pulse rate, and degree of dyspnea and fatigue based on the BORG Scale are measured. The patient is instructed to walk at their own pace for 6 minutes. They can end the test at any time if they have any complaints. They can stop and rest if needed during the test, and they must continue the test until the “test is over” command is given. The test should be terminated if the patient experiences chest pain, intolerable shortness of breath, leg cramps, staggering, bruising, or fainting, and an oxygen saturation of <85%. After the test, the patient's oxygen saturation by pulse oximeter, pulse rate, and degree of dyspnea and fatigue based on the BORG scale are measured. The test is concluded by calculating the distance the patient walked in 6 minutes. Validity and reliability studies of the 6-MWT have been conducted for MS patients, and its use has been reported to be appropriate (20).

Nine-Hole Peg Test (9HPT): Used to assess upper extremity functional status and fine motor movements. The 9HPT requires a wooden block with nine holes of specified diameter (0.71 cm), depth (1.3 cm), and spacing (3.2 cm), and nine cylindrical rods of specified diameter (0.64 cm) and length (3.2 cm). The patient is asked to insert and remove the rods as quickly as possible, and the time is recorded in seconds using a stopwatch. The 9HPT is a test whose validity and reliability have been studied in MS patients and is sensitive to clinical changes (21).

Timed Up and Go Test (TUG): The TUG test, frequently used in the clinic, is a valid and reliable test to determine the level of functional mobility and the risk of falling in MS patients. Although the cut-off values of the test have not been determined for MS patients, a study by Kalron et al. on 256 MS patients reported that patients with recurrent falls (who fell at least once) had longer TUG times than patients who did not experience falls, and that increased TUG times in patients with recurrent falls were an excellent predictor of falls and could be used to determine the risk of falls (22).

NFL, GFAP, and VEGF Analysis

Peripheral blood samples were taken from the patients during clinical evaluations, and the serum samples obtained after centrifugation were transferred to microtubes and stored at -80°C in the Department of Medical Biochemistry at Ondokuz Mayıs University Hospital until the day of analysis.

When all samples were completed, serum samples were analyzed using the sandwich ELISA method using commercially available ELISA kits. Human GFAP (FineTest, Cat. No: EH0410, China), Human VEGF- α (FineTest, Cat. No: EH0327, China), and Human NEFL (FineTest, Cat. No: EH1205, China) kits were used to measure protein levels of the study parameters.

Each sample was assayed in duplicate, and the coefficient of variation (CV) between duplicates was calculated. Samples with a CV greater than 10% were re-analyzed. As all assays were performed within a single batch, inter-assay variability could not be directly assessed; instead, intra-assay repeatability was evaluated.

Sample Size and Power

Post-hoc power analysis was performed using the G*Power software (version 3.1.9, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany). The correlations of EDSS with 9DPT (Dominant), 9DPT (Non-Dominant), TUG, and 6MWT were used in the post-hoc power analysis. The post-hoc power was calculated as 94.7%, 90.9%, 99.9%, and 99.9%, respectively, for analyses with a sample size of 30 and an alpha level of 0.05.

DATA ANALYSIS

The IBM SPSS Statistics 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software was used for statistical analyses. The conformity of numerical variables to normal distribution was examined using visual (histogram and probability plots) and analytical methods (Shapiro-Wilk Test, skewness and kurtosis values, coefficient of variation). Descriptive statistics were given using frequencies and percentages for nominal and ordinal variables, and median and 25th-75th percentiles or mean and standard deviation for numerical variables (23-24). The relationship between variables was examined using the Pearson Correlation Test or Spearman Correlation Test according to the conformity of the data to normal distribution. Correlation coefficient values were 0.00–0.20: very weak, 0.21–0.40: weak, 0.41–0.60: moderate; Values between 0.61 and 0.80 were interpreted as strong, and 0.81 and 1.00 as very strong (23-24). Type 1 error levels below 5% were considered statistically significant.

ETHICAL DIMENSION OF THE RESEARCH

Written permission was obtained from Lokman Hekim University Scientific Research Ethics Committee (2024313, 31.01.2025) and the relevant institution

where the study was conducted. Written informed consent was obtained from the participants before starting the study.

RESULTS

The study was conducted with the participation of 30 individuals diagnosed with RRMS. The mean age of the participants was 42.63 ± 10.70 years, mean body weight was 74.73 ± 12.8 kg, mean height was 164.87 ± 8.83 meters, mean

Body Mass Index (BMI) was 27.67 ± 5.39 kg/m², mean EDSS score was 2.68 ± 0.89 , and mean disease duration was 11.83 ± 6.14 years. When the gender distribution of the participants was examined, 23 (76.67%) were female, 7 (23.33%) were male, and the highest rate of education was detected to be in undergraduate graduates (10 individuals, 33.33%) (Table 1).

Table 1. Some sociodemographic and clinical characteristics of the participants (n=30)

	$\bar{x} \pm SD$	Median (25/75th percentile)
Age (years)	42.63 ± 10.70	44 (38/50)
Body weight (kg)	74.73 ± 12.8	78 (63/85)
Height (m)	164.87 ± 8.83	163 (157/170)
BMI (kg/ m²)	27.67 ± 5.39	26.85 (23.30/32.05)
Disease Duration (years)	11.83 ± 6.14	12 (6/16)
EDSS (score)	2.68 ± 0.89	2.50 (2/3)
Time elapsed since the last attack (months)	19.47 ± 12.52	17.50 (10/24)
	N	%
EDSS (distribution)		
1.5	6	20
2	3	10
2.5	9	30
3	5	16.67
4	7	23.33
Gender		
Female	23	76.67
Male	7	23.33
Education		
Primary school	8	26.67
Middle school	3	10.00
High school	7	23.33
Undergraduate	10	33.33
Postgraduate	2	6.67
Dominant side		
Right	27	90
Left	3	10

$\bar{x}$: mean, SD: Standard Deviation, n: frequency, %: percentage, BMI: Body Mass Index, EDSS: Expanded Disability Status Scale

Descriptive statistics for NVU and clinical progression markers are presented in Table 2. The mean 9DPT for the dominant side was 24.44 ± 4.56 seconds, and the mean for the non-dominant side was 25.88 ± 6.68 seconds. The mean TUG was 8.86 ± 1.69

seconds, and the mean 6MWT was 420.1 ± 70.82 meters. Among the biomarkers, the mean serum NfL was 29.76 ± 42.49 , the mean serum VEGF-a was 401.17 ± 231.58 , and the mean serum GFAP was 0.53 ± 0.31 .

When the relationship between biological markers and other variables was examined, a weakly significant positive relationship was detected between serum NfL level and the “time since last attack” variable ($\rho=0.366$, $p=0.047$). Serum NfL did not show significant associations with 9DPT (dominant: $\rho = -0.189$, $p = 0.316$; non-

dominant: $\rho = -0.181$, $p = 0.339$), TUG ($\rho = -0.153$, $p = 0.419$), or 6MWT ($\rho = 0.255$, $p = 0.174$). Similarly, serum VEGF-a was not significantly correlated with 9DPT (dominant: $\rho = 0.004$, $p = 0.984$; non-dominant: $\rho = -0.113$, $p = 0.551$), TUG ($\rho = -0.322$, $p = 0.083$), or 6MWT ($\rho = 0.140$, $p = 0.460$).

Table 2. Descriptive statistics of Neurovascular Unit and clinical progression markers (n=30)

	$\bar{x} \pm SD$	Median (25/75th percentile)
9DPT (Dominant) (s)	24.44 $\pm$ 4.56	23.17 (21.42/27.32)
9DPT (Non-Dominant) (s)	25.88 $\pm$ 6.68	24.49 (21.63/27.55)
TUG (s)	8.86 $\pm$ 1.69	8.41 (7.6/9.91)
6DYT (meters)	420.1 $\pm$ 70.82	429 (360/480)
NfL	29.76 $\pm$ 42.49	19.04 (3.64/42.41)
VEGF-a	401.17 $\pm$ 231.58	341.85 (239.98/432.66)
GFAP	0.53 $\pm$ 0.31	0.42 (0.25/0.81)

$\bar{x}$: mean, SD: Standard Deviation, s: seconds, 9DPT: 9-Hole Peg Test, TUG: Timed Up and Go Test, 6MWT: 6-minute Walk Test, NfL: Neurofilament Light Chain, VEGF-a: Vascular Endothelial Growth Factor, GFAP: Serum Glial Fibrillary Acidic Protein

Table 3. Relationship between biological markers and other variables (n=30) ρ , r, and p are written in lowercase letters.

		NEFL	VEGF-a	GFAP
Age	Rho	-0.189	0.016	0.177
	P	0.316	0.935	0.348
BMI	Rho	-0.146	-0.219	0.036
	P	0.440	0.245	0.849
Time elapsed since the last attack	Rho	0.366	-0.143	-0.005
	P	0.047	0.450	0.980
Duration of illness	Rho	-0.010	-0.298	-0.088
	P	0.959	0.110	0.644
EDSS	Rho	-0.248	-0.156	0.082
	P	0.186	0.412	0.666
9DPT (Dominant)	Rho	-0.189	0.004	-0.087
	P	0.316	0.984	0.649
9DPT (Non-Dominant)	Rho	-0.181	-0.113	0.192
	P	0.339	0.551	0.309
TUG	Rho	-0.153	-0.322	0.051
	P	0.419	0.083	0.789
6MWT	Rho	0.255	0.140	-0.181
	P	0.174	0.460	0.338

Rho: Spearman Correlation Test, BMI: Body Mass Index, EDSS: Expanded Disability Status Scale, 9DPT: 9-Hole Peg Test, TUG: Timed Up and Go Test, 6MWT: 6-minute Walk Test, NfL: Neurofilament Light Chain, VEGF-a: Vascular Endothelial Growth Factor, GFAP: Serum Glial Fibrillary Acidic Protein

Serum GFAP levels were also not associated with 9DPT (dominant: $\rho = -0.087$, $p = 0.649$; non-dominant: $\rho = 0.192$, $p = 0.309$), TUG ($\rho = 0.051$, $p =$

0.789), or 6MWT ($\rho = -0.181$, $p = 0.338$) (Table 3).

When evaluating the relationships between physical markers and other variables, a moderate significant positive correlation

($\rho=0.589$; $p=0.001$) was observed between the EDSS score and 9DPT (Dominant). Similarly, a moderate

significant positive relationship was also found between the EDSS score and 9DPT (Non-Dominant) ($\rho=0.554$; $p=0.001$).

Table 4. Relationship between physical markers and other variables (n=30)

		9DPT (Dominant)	9DPT (Non-Dominant)	TUG	6MWT
Age	R	0.067	0.073	0.207	-0.222
	P	0.723	0.701	0.273	0.237
BMI	R	-0.205	-0.083	0.095	-0.056
	P	0.277	0.664	0.617	0.768
Time elapsed since the last attack	Rho	-0.064	-0.321	-0.175	0.297
	P	0.736	0.083	0.355	0.111
Duration of illness	R	0.101	0.151	0.391	-0.273
	P	0.594	0.427	0.033	0.144
EDSS	Rho	0.589	0.554	0.838	-0.835
	P	0.001	0.001	<0.001	<0.001

r: Pearson Correlation Test, rho: Spearman Correlation Test, BMI: Body Mass Index, EDSS: Expanded Disability Status Scale, 9DPT: 9-Hole Peg Test, TUG: Timed Up and Go Test, 6MWT: 6-minute Walk Test, NfL: Neurofilament Light Chain, VEGF-a: Vascular Endothelial Growth Factor, GFAP: Glial Fibrillary Acidic Protein

A weak but significant positive correlation was observed between TUG and disease duration ($r = 0.391$; $p = 0.033$), while a significant and positive relationship was determined between the EDSS score and disease duration ($\rho = 0.838$; $p < 0.001$). Additionally, a significant and negative correlation was found between the 6MWT and the EDSS score ($\rho = -0.835$; $p < 0.001$) (Table 4).

DISCUSSION

The present study aimed to contribute to the literature in this area by examining the relationship between biomarkers involved in NVU functioning (NfL, GFAP, VEGF-a) and parameters assessing clinical MS progression in individuals with MS. Our results demonstrated a significant but low correlation between serum NfL levels and the time since the last attack, and no correlation between other biomarkers and findings indicating clinical progression. These findings suggest that NfL may have potential utility as a long-term progression marker, while VEGF-a and GFAP appear

less informative in RRMS, though the small sample size limits the strength of these conclusions.

Studies of the structures involved in NVU function in MS date back to the mid-19th century evidence of venous involvement by Charcot and Bourneville (25). MS pathology studies revealed that pathological features are not limited to specific lesions; histopathological and biochemical analyses have shown that areas of grossly Normal-Appearing White Matter (NAWM) distant from lesions can show infiltration, including myelin-specific protein loss, changes in neurofilament phosphorylation, and macrophages and T lymphocytes (26, 27, 28, 29). Advanced imaging, such as proton magnetic resonance spectroscopy and magnetization transfer imaging, further support widespread pathological features in NAWM (30, 31). Over the years, evidence for altered vascular structure and flow in the pathology of MS has increasingly accumulated (32, 33, 34).

The results of previous studies conducted on NVU functioning in MS have shown that in MS, the tight junctions of endothelial cells are disrupted, pericytes are lost, and OPCs are destroyed due to damage to blood vessels. While some studies suggest that astrocytes are activated and leave the vessels as a result of damage to the vascular system by myelin, some studies suggest that autoreactive encephalitogenic CD4⁺ T cells cross the BBB and reach the CNS parenchyma to initiate MS lesions (35,36). Another theory suggests that peripheral inflammatory signals in MS damage the NVU, allowing autoimmune reactions within the CNS and initiating the myelin deterioration characteristic of MS (37).

Mostly associated with angiogenic activity, vascular permeability, and vascular survival activity in the NVU, VEGF-a is suggested to increase in relapsed and shorter remission phases in individuals with MS and, for this reason, could be used as a prognostic biomarker for MS (38, 39, 40). Another study examining serum VEGF levels in individuals with MS found a positive and significant correlation between EDSS scores and VEGF levels (40). However, in this study, no significant correlations were observed between serum VEGF-a and EDSS, 6MWT, TUG, or 9HPT, suggesting limited utility in RRMS. Neurofilaments are cytoskeletal proteins released into the CSF and blood from damaged axons (41). NfL levels, which can be used as a biomarker for NVU assessment, were higher in the blood of subjects with cerebrovascular disorders than in healthy controls. NfL levels also correlated with neuroimaging lesions such as lacunes and microhemorrhages, and with cognitive function in Vascular Cognitive Disorders (VCD) and Cerebral

Small Vessel Disease (SVD) (41, 42, 43). The study results showed that there was no significant relationship between serum NfL levels and any of the EDSS, 6MWT, TUG, or 9HPT scores that assess MS progression ($p>0.05$), but there was a significant relationship between serum NfL levels and prolonged intervals between attacks ($p=0.047$). Studies have found that increased serum NfL levels are associated with increased CD4⁺ T lymphocytes, which play a role in the inflammation seen in MS, and with the progression of RRMS to Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS) (8). Studies have found that high serum NfL concentrations in individuals with MS are associated with short- and long-term clinical disability and brain atrophy, and are predictive of progression to SPMS (44,45). Furthermore, some studies suggest that individuals transitioning from RRMS to SPMS experience a steady accumulation of disability over time, with fewer or no relapses (46,47). These findings suggest that high NfL levels, coupled with decreased relapse frequency, indicate a progressive phase of the disease and ongoing underlying neuroaxonal damage, further supporting the study's finding that NfL may be an important biomarker for monitoring disease progression, independent of relapses (44, 48). Again, based on the study results, it can be concluded that serum NfL levels may be a MS-specific biomarker independent of NVU dysfunction.

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) is among the brain-specific biomarkers that target NVU (49). Several previous studies have reported significant correlations between GFAP levels and disease severity, degree of neuroinflammation, and progression in MS (50,51,52). However, in

a study conducted by Abdelhak et al., a significant relationship was detected between serum GFAP levels and the EDSS score and age-related multiple sclerosis severity score in primary progressive MS (PPMS) and progressive multiple sclerosis (PMS), while no significant relationship was detected between RRMS and EDSS scores (53). The lack of a significant correlation between serum GFAP levels and the EDSS, 6MWT, TUG, and 9HPT scores assessing MS progression in RRMS individuals supports Abdelhak et al.'s findings regarding RRMS. The findings of this study also suggest that GFAP may provide limited information for assessing disease severity in RRMS.

In the study, a positive and significant relationship was detected between EDSS scores and physical performance-reflecting 6MWT, TUG, and dominant and non-dominant 9HPT times ($p=0.001$). This supports the notion that 6MWT, TUG, and 9HPT are valid and reliable assessments in individuals with RRMS (54, 55, 56, 57, 58).

However, the cross-sectional design, small sample size, and absence of long-term follow-up limit causal inferences and generalizability. Future longitudinal studies with larger cohorts are needed to validate these findings and clarify NVU biomarker utility in MS progression.

Limitations

The main limitation of the present study was that it had a small sample size and could not make comparisons between long-term follow-up and re-evaluations of patients. This should be particularly considered when interpreting nonsignificant correlations, as the limited sample size may have prevented the

detection of small or subtle effects. Additionally, the cross-sectional design of the study limits the ability to draw causal inferences. Therefore, the generalizability of the findings is restricted, and future studies with larger sample sizes and longitudinal designs are needed to support these results.

CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS

The results of the present study contribute to the limited literature in this area by examining the relationship between markers assessing NVU dysfunction in MS and parameters assessing MS progression. In conclusion, no correlation was detected between serum NfL, GFAP, and VEGF levels and findings indicating clinical progression, but a low-level significant relationship was detected between serum NfL levels and the time since the last attack.

These results may provide insights into key biomarkers for monitoring MS progression and could inform its diagnosis and treatment practices. However, larger longitudinal studies are needed to confirm and extend these findings.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Literature review, methodology, and data analysis, B.Ü.-EA-SSÜ.-MT-Z.İ.A.; writing-original translation-terminology-drafting, B.Ü.-EA-SSÜ.-Z.İ.A.; review and editing, B.Ü.-EA-SSÜ.-MT-Z.İ.A.; All five authors have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the work and approved it for publication.

FUNDING

The study did not receive any support from any funder.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to sincerely thank the management and employees of the institution where the study was conducted for their support, and all participants who volunteered to participate in the study and completed it with dedication for their cooperation.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have declared no conflict of interest.

REFERENCES

1. Paul A, Comabella M, Gandhi R. Biomarkers in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2019;9(3):a029058.
2. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2018;174(6):358-63.
3. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;8(3):a028936.
4. Brown LS, Foster CG, Courtney JM, King NE, Howells DW, Sutherland BA. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019;13:282.
5. Benarroch E. What are the roles of pericytes in the neurovascular unit and its disorders?. *Neurology*. 2023;100(20):970-7.
6. Schreiner TG, Romanescu C, Popescu BO. The blood–brain barrier—a key player in multiple sclerosis disease mechanisms. *Biomolecules*. 2022;12(4):538.
7. Cashion JM, Young KM, Sutherland BA. How does neurovascular unit dysfunction contribute to multiple sclerosis?. *Neurobiology of Disease*. 2023;178:106028.
8. Yang J, Hamade M, Wu Q, Wang Q, Axtell R, Giri S, et al. Current and future biomarkers in multiple sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(11):5877.
9. Arneth B, Kraus J. Laboratory biomarkers of multiple sclerosis (MS). *Clinical Biochemistry*. 2022;99:1-8.
10. Barro C, Healy BC, Liu Y, Saxena S, Paul A, Polgar-Turcsanyi M, et al. Serum GFAP and NfL levels differentiate subsequent progression and disease activity in patients with progressive multiple sclerosis. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022;10(1):e200052.
11. Amini Harandi A, Siavoshi F, Shirzadeh Barough S, Amini Harandi A, Pakdaman H, Sahraian MA, et al. Vascular endothelial growth factor as a predictive and prognostic biomarker for multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation*. 2022;29(4):476-85.
12. Hansra GK, Jayasena T, Hosoki S, Poljak A, Lam BCP, Rust R, et al. Blood biomarkers of the neurovascular unit in cerebrovascular disease and vascular cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Cerebral Circulation - Cognition and Behavior*. 2024;100216.
13. Gong Y, Wu M, Huang Y, He X, Yuan J, Dang B. Research developments in the neurovascular unit and the blood brain barrier. *Biomedical Reports*. 2025;22(5):88.
14. Moon S, Chang MS, Koh SH, Choi YK. Repair mechanisms of the neurovascular unit after ischemic stroke with a focus on VEGF. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8543.
15. Pekny M, Wilhelmsson U, Stokowska A, Tatlisumak T, Jood K, Pekna M. Neurofilament light chain (NfL) in blood—a biomarker predicting unfavourable outcome in the acute phase and improvement in the late phase after stroke. *Cells*. 2021;10(6):1537.

16. Uzuner GT, Uzuner N. Neurovascular coupling in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016;146:24-8.
17. Cashion JM, Young KM, Sutherland BA. How does neurovascular unit dysfunction contribute to multiple sclerosis?. *Neurobiology of Disease*. 2023;178:106028.
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-54.
19. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(4):273-81.
20. Baert I, Freeman J, Smedal T, Dalgas U, et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2014;28(7):621-31.
21. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(5):711-20.
22. Kalron A, Dolev M, Givon U. Further construct validity of the Timed Up-and-Go Test as a measure of ambulation in multiple sclerosis patients. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2017;53(6):841-7.
23. Barton B, Peat J. Medical statistics: a guide to SPSS, data analysis and critical appraisal. Chichester: John Wiley & Sons. 2014.
24. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS statistics. London: SAGE Publications Limited. 2024.
25. Charcot J. Histologie de la sclerose en plaques. *Gazette Hôpitaux*. 1868;41:554.
26. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(5):278-85.
27. Adams CWM, Poston RN, Buk SJ, Sidhu YS, Vipond H. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 1985;69(3):269-83.
28. Trotter JL, Wegescheide CL, Garvey WF, Tourtellotte WW. Studies of myelin proteins in multiple sclerosis brain tissue. *Neurochemical Research*. 1984;9(1):147-52.
29. Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. Multiple sclerosis: distribution of T cells, T cell subsets and Ia-positive macrophages in lesions of different ages. *Journal of Neuroimmunology*. 1983;4(3):201-21.
30. Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004;231(3):645-52.
31. Filippi M, Campi A, Dousset V, et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995;45(3):478-82.
32. Loevner LA, Grossman RI, Cohen JA, Lexa FJ, Kessler D, Kolson DL. Microscopic disease in normal-appearing white matter on conventional MR images in patients with multiple sclerosis: assessment with magnetization-transfer measurements. *Radiology*. 1995;196(3):511-5.
33. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Mannon LJ, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of normal-appearing gray matter and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Journal of*

- Computer Assisted Tomography. 2002;26(1):62-8.
34. Haacke EM, Ge Y, Sethi SK, Buch S, Zamboni P. An overview of venous abnormalities related to the development of lesions in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:561458.
 35. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858-75.
 36. El-Taibany AA, Heydarian P, Porada DA, Seeds MC, Atala A. Multiple sclerosis: etiology in the context of neurovascular unit and immune system involvement and advancements with in vitro blood-brain barrier models. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1595276.
 37. Balasa R, Barcutean L, Mosora O, Manu D. Reviewing the significance of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis pathology and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8370.
 38. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*. 2004;25(4):581-611.
 39. Amini Harandi A, Siavoshi F, Shirzadeh Barough S, Amini Harandi A, Pakdaman H, Sahraian MA, et al. Vascular endothelial growth factor as a predictive and prognostic biomarker for multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation*. 2022;29(4):476-85.
 40. Kouchaki E, Shahreza BO, Faraji S, Nikoueinejad H, Sehat M. The association between vascular endothelial growth factor-related factors with severity of multiple sclerosis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2016;15(3):204-11.
 41. Sanchez JD, Martirosian RA, Mun KT, Chong DS, Llorente IL, Uphaus T, et al. Temporal patterning of neurofilament light as a blood-based biomarker for stroke: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:841898.
 42. Hansra GK, Jayasena T, Hosoki S, Poljak A, Lam BCP, Rust R, et al. Fluid biomarkers of the neurovascular unit in cerebrovascular disease and vascular cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Cerebral Circulation - Cognition and Behavior*. 2024;6:100216.
 43. Kempuraj D, Dourvetakis KD, Cohen J, Valladares DS, Joshi RS, Kothuru SP, et al. Neurovascular unit, neuroinflammation and neurodegeneration markers in brain disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2024;18:1491952.
 44. Uphaus T, Steffen F, Muthuraman M, Ripfel N, Fleischer V, Groppa S, et al. NfL predicts relapse-free progression in a longitudinal multiple sclerosis cohort study. *EBioMedicine*. 2021;72:103590.
 45. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018;141(8):2382-91.
 46. Dimitriou NG, Meuth SG, Martinez-Lapiscina EH, Albrecht P, Menge T. Treatment of patients with multiple sclerosis transitioning between relapsing and progressive disease. *CNS Drugs*. 2023;37(1):69-92.
 47. Healy BC, Zurawski J, Chitnis T, Weiner HL, Glanz BI. Patient-reported outcomes associated with transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Quality of Life Research*. 2022;31(6):1799-807.
 48. Thebault S, Abdoli M, Fereshtehnejad SM, Tessier D, Tabard-Cossa V, Freedman MS. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):10381.

49. Mir IN, Chalak LF. Serum biomarkers to evaluate the integrity of the neurovascular unit. *Early Human Development*. 2014;90(10):707-11.
50. Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, Buchinger W, Raabe A, Redl H. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *Journal of Neurotrauma*. 2004;21(11):1553-61.
51. Martínez MAM, Olsson B, Bau L, Matas E, Calvo AC, Andreasson U, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(5):550-61.
52. Kassubek R, Gorges M, Schocke M, Hagenston VA, Huss A, Ludolph AC, et al. GFAP in early multiple sclerosis: A biomarker for inflammation. *Neuroscience Letters*. 2017;657:166-70.
53. Abdelhak A, Huss A, Kassubek J, Tumani H, Otto M. Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):14798.
54. Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, Weber K. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *The American Journal of Occupational Therapy*. 1985;39(6):386-91.
55. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(5):711-20.
56. Lamers I, Feys P. Assessing upper limb function in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(7):775-84.
57. Sebastião E, Sandroff BM, Learmonth YC, Motl RW. Validity of the timed up and go test as a measure of functional mobility in persons with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2016;97(7):1072-7.
58. Nilsagard Y, Lundholm C, Gunnarsson LG, Denison E. Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with multiple sclerosis. *Physiotherapy Research International*. 2007;12(2):105-14.

SON EVRE PANKREAS KANSERİNDE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Şeyma Nur DEMİREL^{1,2}, Zehra Margot ÇELİK¹, Aysel ÖZCAN^{1,3}

¹ Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Elazığ, Türkiye

³ Tuzla Devlet Hastanesi, Beslenme ve Diyetetik Birimi, İstanbul, Türkiye

 0009-0000-6027-1337

 0000-0002-4622-9252

 0009-0000-6994-4788

ÖZ

Genel prognozu kötü ve hayatta kalma oranı düşük olan pankreas kanseri sıklıkla geç teşhis edilir ve teşhis edildiğinde genellikle diğer bölgelere metastaz yapmış durumdadır. Malnütrisyon, pankreas kanseri hastalarında sık görülen bir sorundur. Bu süreçte hastanın yaşam kalitesini artırmak adına beslenme durumunun takip edilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması oldukça önemlidir. Bu olgu sunumunda, ileri evre pankreas kanseri tanısı ile palyatif bakım servisine yatırılan 68 yaşındaki erkek hastanın beslenme yönetimi ele alınmıştır. Hasta vücut ağırlığı kaybı, halsizlik, güçsüzlük ve iştahsızlık semptomları ile başvurmuş ve Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM; Küresel Beslenme Liderliği Girişimi) kriterlerine göre ileri düzey malnütrisyon tanısı almıştır. Palyatif bakım servisinde hastanın beslenmesi oral enteral ürün ile desteklenmiş ancak komplikasyonlar nedeniyle dönemsel olarak parenteral beslenme uygulanmıştır. Uygulanan beslenme tedavisi ile hastada iştah artışı ve oral alımda geçici iyileşmeler sağlanmıştır. Ancak hastalık süreci komplikasyonlarla seyretmiş ve hasta palyatif serviste takip sürecinde ex olmuştur. Bu olgu, pankreas kanseri hastalarında malnütrisyonun sık görüldüğünü ve bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisinin, kısıtlı imkanlar dahilinde bile, yaşam kalitesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Enteral parenteral nütrisyon, pankreas kanseri, tıbbi beslenme tedavisi

MEDICAL NUTRITION THERAPY IN END-STAGE PANCREATIC CANCER: A CASE REPORT

ABSTRACT

Pancreatic cancer, which has a poor overall prognosis and low survival rate, is often diagnosed at a late stage and is usually metastatic at the time of diagnosis. Malnutrition is a common problem in patients with pancreatic cancer. During this process, monitoring the patient's nutritional status and providing appropriate interventions are crucial for improving quality of life. This case report presents the nutritional management of a 68-year-old male patient with advanced pancreatic cancer who was admitted to a palliative care unit. The patient presented with symptoms of weight loss, fatigue, weakness, and loss of appetite, and was diagnosed with severe malnutrition according to the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria. In the palliative care unit, the patient's nutrition was supported with oral enteral supplements, but due to complications, parenteral nutrition was administered intermittently. With the applied nutritional therapy, temporary improvements in appetite and oral intake were achieved. However, the disease course was complicated, and the patient died during follow-up in the palliative care unit. This case highlights that malnutrition is common in pancreatic cancer patients and demonstrates that individualized medical nutrition therapy, even under limited conditions, can contribute to improving quality of life.

Keywords: Enteral parenteral nutrition, pancreatic cancer, medical nutrition therapy

İletişim/Correspondence

Şeyma Nur DEMİREL

Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Elazığ, Türkiye

E-posta: dyt.seymanur@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.07.2025

Kabul tarihi/Accepted: 28.08.2025

DOI: 10.52881/gsbdergi.1738768

GİRİŞ

Kanser, vücudun herhangi bir bölgesinde başlayabilen ve kontrolsüz hücre çoğalmasıyla karakterize edilen geniş bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu hücreler normal sınırların ötesine büyüyerek çevre dokulara yayılabilmekte ve uzak organlara metastaz yapabilmektedir (1). Kanser hücrelerinin oluşturduğu bu anormal kitleye “tümör” adı verilmektedir. Tümör vücudun diğer bölgelerine yayılmış olsa bile, bulunduğu yeni bölgelerde de orijinal olarak başladığı organa göre adlandırılmaktadır (2).

Pankreas, karnın derinliklerinde, midenin arkasında ve omurganın önünde bulunmaktadır. Pankreasın konumundan, erken evrelerinde semptom göstermemesi ve semptom mevcut olduğunda diğer birçok hastalığın belirti ve semptomlarına benzemesinden kaynaklı pankreas kanserinin tespit edilmesi zordur (3). Pankreas kanseri tanısı sıklıkla geç konulmakla birlikte tanı anında hastaların yalnızca yaklaşık %20'sinde cerrahi olarak çıkarılabilen tümörün mevcut olduğu bildirilmektedir (4, 5). Pankreas kanseri tanısı konulduğunda genellikle vücudun başka bölgelerine metastaz yapmış durumdadır (6). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından geliştirilen Küresel Kanser Gözlem Veritabanı (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre pankreas kanseri, kanserden kaynaklı ölümlerin önde gelen yedinci nedenidir ve en yüksek insidans oranları Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya/Yeni Zelanda'dadır (7). Pankreas kanserinin genel prognozu kötüdür, 5 yıllık hayatta kalma oranı %5 (8) ve ortalama hayatta kalma süresi 6 ay olarak bildirilmiştir (9). Genetik, yaş,

sigara kullanımı, kırmızı et ve işlenmiş etlerden zengin diyetler, obezite, uzun süredir devam eden kontrolsüz diyabet ve kronik pankreatit pankreas kanserinin risk faktörleri arasında gösterilmektedir (2). Birey yaşlandıkça hücre onarım mekanizmaları daha az etkili olma eğilimi göstermekte ve genel olarak yaşla birlikte kanser insidansı artmaktadır (1).

Konumu itibarıyla pankreas tümörleri ancak bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya endoskopik ultrason gibi görüntüleme çalışmaları ile belirlenebilmektedir (2). Pankreas kanserinin semptomları ise sarılık, açık renkli dışkı, koyu renkli idrar, üst veya orta karın ve sırtta ağrı, yorgunluk, nedeni belli olmayan vücut ağırlığı ve iştah kaybıdır (3).

Uygun ve etkili tedavi için doğru kanser tanısı şarttır çünkü her kanser türü spesifik bir tedavi rejimi gerektirmektedir. Tedavi genellikle cerrahiye, radyoterapiyi ve/veya sistemik tedaviyi (kemoterapi, hormonal tedaviler, hedefe yönelik biyolojik tedaviler) içermektedir (1). Pankreas kanserini radikal bir şekilde tedavi etmenin tek yolu cerrahi rezeksiyondur (4). Hastalarda tedavi hedefleri belirlenirken temel amaç; kanseri tedavi etmek veya hastanın sağkalım süresini uzatmaktır. Hastanın fiziksel, psikososyal ve ruhsal sağlığının desteklenmesi ve kanserin son evrelerinde palyatif bakımın sağlanması yoluyla hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi de önemli bir hedeftir. Palyatif bakım, kanserin neden olduğu semptomları ve acıyı iyileştirmekten ziyade hafifletmeye, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik tedavidir (1).

Malnütrisyon pankreas kanseri hastalarında sık görülen bir sorundur (10). Prospektif, çok merkezli bir kohort çalışması, pankreas kanseri hastalarının %71'inin tanı sırasında kaşektik olduğunu, ancak bunların yalnızca %56'sının beslenme danışmanlığı aldığını göstermiştir (11). Beden kütle indeksi (BKİ) ne kadar düşükse ve ağırlık kaybı ne kadar yüksekse hastaların hayatta kalma oranlarının da o kadar düşük olduğu bildirilmiştir (12). Pankreas kanseri olan hastalarda kaşeksi veya yetersiz beslenmeyi önlemek için farklı beslenme müdahaleleri mevcuttur. Bunlar parenteral beslenme (PN), enteral beslenme (EN), besin takviyesi ve özel formülalardır (13). European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN; Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği) Kılavuzları, tüm kanser hastalarının tanı anında beslenme durumunun değerlendirilmesini ve ihtiyaç halinde öncelikle beslenme danışmanlığı, ardından EN veya PN beslenme desteği verilmesini önermektedir (14).

Bu olgu sunumunda, palyatif bakım servisine yatırılan 4. evre pankreas kanseri tanıılı bireye uygulanan tıbbi beslenme tedavisi, beslenme durumundaki değişiklikler (besin alımı, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular) ile ele alınacaktır.

OLGU SUNUMU

68 yaşındaki erkek hasta, 22.06.2023 tarihinde vücut ağırlığı kaybı, halsizlik, güçsüzlük ve iştahsızlık semptomlarıyla bulunduğu ildeki şehir hastanesine başvurmuş ve burada mideye metastaz yapmış olan 4. evre pankreas kanseri tanısı konulmuştur. Birkaç gün içinde İstanbul'daki bir eğitim ve araştırma

hastanesine sevk edilmiştir. Burada hastaya cerrahi operasyonun gerektiği belirtilmiş, ancak hasta ve yakınları operasyonu kabul etmeyerek evine geri dönmüştür. Hasta 10.09.2023 tarihinde tekrar rahatsızlanarak bulunduğu şehirdeki başka bir hastaneye başvurmuş ve burada kendisine 3 ünite kan transfüzyonu uygulanmıştır. Aynı gün hastada hematemez gelişmiş, bunun üzerine ambulans ile yakın ildeki bir şehir hastanesine sevk edilmiş, buradan da 18.09.2023 tarihinde yeniden İstanbul'daki eğitim ve araştırma hastanesine yönlendirilmiştir. Burada cerrahi operasyon planlanmış, ancak hasta yine operasyonu kabul etmemiştir. Birkaç gün sonra yeniden hematemez gelişince hasta ambulansla Gebze'de bir devlet hastanesinin yoğun bakım ünitesine götürülmüştür. Burada bir gün gözlem altında tutulduktan sonra operasyona alınmış; ancak hastalığın ileri evrede olması nedeniyle cerrahi girişim gerçekleştirilememiş ve hasta kapatılarak servise geri alınmıştır. Hastaya moral ve motivasyonunu artırmak amacıyla operasyonun planlandığı şekilde tamamlandığı ve midenin kısmi rezeksiyonunun gerçekleştirildiği bilgisi verilmiştir. Daha sonra hastaya Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG) işlemi yapılmış ve hasta rejim 2 (R2) oral beslenme ile birlikte PEG yoluyla EN desteği almaya başlamıştır. Ancak bu dönemde mide bulantısı ve kusma atakları gelişmiştir. Hasta, operasyondan bir hafta sonra taburcu edilmiş; taburculuğu takiben 15. günde ağrıları başlamış ve bu tarihten itibaren her gün acil servise başvurarak intravenöz sıvı ve/veya analjezik tedavi almıştır. Daha sonra çeşitli hastanelere başvurmuş ve en sonunda 30.10.2023 tarihinde İstanbul'da bir devlet hastanesinin palyatif bakım servisine yatışı

yapılmıştır. Hastanın tanı ve palyatif bakıma yatış sürecindeki zaman çizelgesi Tablo 1’de verilmiştir.

Fizik muayene bulgularına bakıldığında hastanın bilinci açık, yutma fonksiyonu yerinde olup, yatakta hareket edebilmekte ve yürüyüş yapabilmektedir. Boy uzunluğu 175 cm, vücut ağırlığı 65 kg ve BKİ değeri 21,2 kg/m²’dir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre BKİ değeri normal aralıktadır (15). Hastanın vücut ağırlığı, standart bir tartı ile ölçülmüş; boy uzunluğu ise stadiometre kullanılarak

belirlenmiştir. Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, gastroözofajiyel reflü, demir eksikliği anemisi, D vitamini eksikliği ve dermatit tanıları mevcuttur. Soy geçmişinde farklı bir kanser tanısı bulunmamaktadır. Hasta intravenöz bir şekilde çeşitli analjezik ilaçlar almakla beraber oral olarak antihipertansif, antialerjik ve antipsikotik ilaçlar kullanmaktadır. Hastanın sosyodemografik ve klinik tanımlayıcı özellikleri Tablo 2’de verilmiş ve hastaya ait biyokimyasal parametreler Tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 1. Hastanın Tanı ve Palyatif Bakıma Yatış Sürecindeki Zaman Çizelgesi

Tarih	Olay/Durum	Açıklama
22.06.2023	İlk başvuru	Vücut ağırlığı kaybı, halsizlik ve iştahsızlık şikâyetleri ile bulunduğu ildeki şehir hastanesine başvurdu; mide metastazlı 4. evre pankreas kanseri tanısı konularak İstanbul’daki Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne (EAH) sevk edildi.
25.06.2023	İstanbul EAH	Cerrahi operasyon önerildi ancak hasta kabul etmedi ve taburcu edildi.
10.09.2023	Yeniden başvuru ve sevk süreci	Rahatsızlanma üzerine bulunduğu ildeki başka bir hastaneye başvurdu; 3 ünite kan transfüzyonu uygulandı. Aynı gün hematemez gelişmesi üzerine yakın ildeki şehir hastanesine, oradan İstanbul EAH’ye sevk edildi.
18.09.2023	İstanbul EAH	Cerrahi girişim planlandı, ancak hasta tekrar kabul etmedi.
20.09.2023	Gebze Devlet Hastanesi	Hematemez tekrarı yaşandı ve sonrasında yoğun bakımda değerlendirildi; operasyona alındı ancak ileri evre nedeniyle cerrahi girişim uygulanmadı.
27.09.2023	Taburculuk	Operasyondan bir hafta sonra taburcu edildi.
13.10.2023	Taburculuk sonrası	Taburculuğu takiben 15. günde ağrıları başladı ve bu günden itibaren her gün acil servise başvurarak intravenöz sıvı ve/veya analjezik tedavi aldı.
30.10.2023	Palyatif bakım servisine yatış	Bu serviste hastanın medikal beslenme tedavisi yeniden düzenlendi.
02.01.2024	Eksitus	Hasta palyatif bakım servisinde eksitus oldu.

Tablo 2. Hastanın Sosyodemografik ve Klinik Tanımlayıcı Özellikleri

Parametre	Değer
Yaş	68
Cinsiyet	Erkek
Boy (cm)	175
Vücut Ağırlığı (kg)	65
BKİ (kg/m ²)	21.2
Tıbbi Öykü	Hipertansiyon, gastroözofajiyel reflü, D vitamini eksikliği, demir eksikliği anemisi
Kanser Evresi	Evre 4 pankreas adenokarsinomu
İlaçlar	Antihipertansif, antialerjik, antipsikotik

Beslenme öyküsü

Hasta palyatif bakım servisine ilk geldiğinde PEG ile her 1-2 saatte 40 cc olacak şekilde izokalorik enteral ürün (günde toplam 1 kutu, ürün içeriği için; Tablo 4) ve oral olarak R2 diyet ile beslenmektedir. Ancak PEG’de sızıntı ve enfeksiyon gelişmesi sonucu R2 oral +

hiperkalorik oral enteral ürün (günde toplam 2 kutu, ürün içeriği için; Tablo 4) olacak şekilde hastanın beslenmesi yeniden planlanmıştır. Hastanın enerji gereksinimi, ESPEN 2021 kılavuzunun önerisine göre 25–30 kkal/kg/gün ile hesaplandığında, 1625-1950 kkal/gün aralığında çıkmaktadır (16).

Tablo 3. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal Parametreler (Referans Aralıkları)	30.10.2023 (İlk Yatış)	07.11.2023 (1 Hafta Sonra)	05.12.2023 (~ 1 Ay Sonra)	19.12.2023 (~1,5 Ay Sonra)	26.12.2023 (~2 Ay Sonra)
Glukoz (74 - 109 mg/dL)	111,9 ↑	182,6 ↑	87,2	81,8	109,1
Albumin (35 - 52 g/L)	27 ↓	20 ↓	27 ↓	27 ↓	27 ↓
Prealbumin (0,2 – 0,4 g/L)	0,07 ↓	0,09 ↓	0,08 ↓	0,08 ↓	0,1 ↓
Üre (16,6 – 48,5 mg/dL)	91 ↑	23,1	30,6	22,5	18,4
Kreatinin (0,7 – 1,2 mg/dL)	2,02 ↑	0,53 ↓	0,56 ↓	0,58 ↓	0,46 ↓
GFR (90 – 120 mL/min/1)	33 ↓	109	106	104	114
Hemoglobin (13,2 – 16,6 g/dL)	8,1 ↓	6,5 ↓	6,5 ↓	5,9 ↓	6,9 ↓
Hematokrit (HCT) (43,2 – 54,5 %)	25,8 ↓	20,6 ↓	20,6 ↓	19,1 ↓	22 ↓
CRP (0 - 5 mg/L)	328,17 ↑	104,42 ↑	102,4 ↑	84,61 ↑	84,18 ↑

Tablo 4. Enteral ve Parenteral Ürünlerin İçerikleri

ENTERAL	Daha Önce PEG’den Aldığı Ürün	Palyatif Bakım Servisinde Başlanan Oral Enteral Ürün	Protein Takviyesi
Hacim (ml)	500 ml	200 ml	24 g – 300 ml
Enerji (kkal/ml)	520 kkal (1,04 kkal/ml)	300 kkal (1,5 kkal/ml)	89 kkal (0,3 kkal/ml)
Protein (g)	27,5 g	13,5 g	14,8 g (24 g’da)
Karbonhidrat (g)	62,5 g	36,8 g	6,5 g (24 g’da)
Yağ (g)	16,5 g	11 g	0,02 g (24 g’da)
Lif (g)	7,5 g	0	0
Özellik	*İzokalorik *Arjinin içeriyor (4,3 g)	*Hiperkalorik *Hidrolize whey (%70) *MCT içeriyor (7,66 g)	*Arjinin içeriyor (7,4 g) *Glutamin içeriyor (7,4 g) *HMB içeriyor (1,3 g)
PARENTERAL	Enerji (kkal)	Amino Asit (g)	Osmolarite (mOsm/l)
Periferal parenteral ürün (1500 ml)	915	33	750
Santral parenteral ürün (1500 ml)	1800	60	1450

HMB: Beta-Hidroksi-Beta-Metilbütirat, MCT: Orta Zincirli Yağ Asidi, PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi

Schofield Denklemi ve Scrimshaw faktörüne göre %25 fiziksel aktivite faktörü kullanılarak $[(11,7 \times \text{Ağırlık} + 585) \times 1,25]$ formülü ile hesaplandığında günlük enerji gereksiniminin yaklaşık 1700 kkal (≈ 26 kkal/kg/gün) olduğu belirlenmiştir. Bu değer, ESPEN 2021 kılavuzunda önerilen aralık ile uyumludur. Protein gereksinimi ESPEN 2021 önerisine göre; 1-1.5 g/kg olacak şekilde 65-97,5 g/gün aralığında hesaplanmıştır (16). Hastaya ait

24 saatlik besin tüketim kaydı Tablo 5'te verilmiş, söz konusu veriler çubuk grafik ile görselleştirilerek Şekil 1'de sunulmuştur. Ayrıca Hastanın günlük enerji ve protein gereksinimleri ile bu gereksinimlerin karşılanma düzeyleri Tablo 6'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

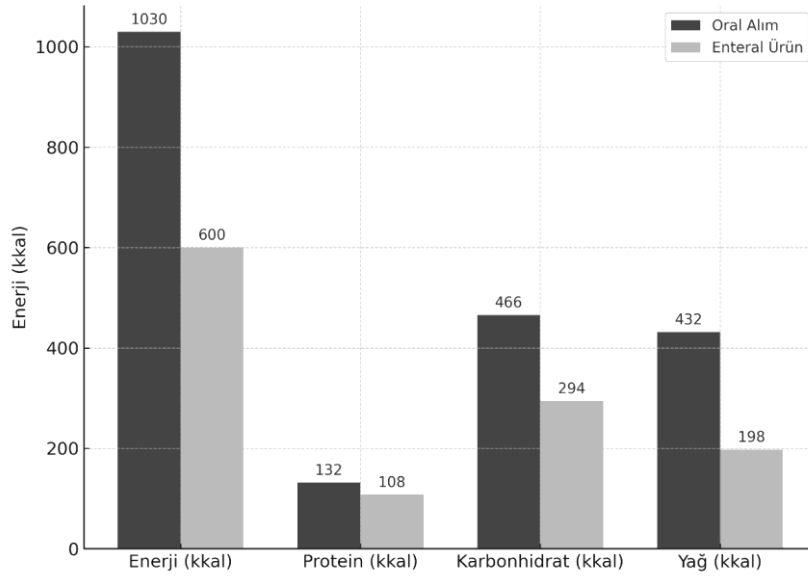
Tablo 5. Besin Tüketim Kaydı

24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı (13.12.2023)			
Kahvaltı (08.30)	Ara Öğün (10.30)	Öğle Yemeği (12.30)	Akşam Yemeği (17.30)
1 bardak çay (1 küp şeker) ½ domates 5 adet siyah zeytin ~40 g beyaz peynir ½ ev yapımı poğaç	1 adet kabuksuz elma	1 kase yoğurt çorbası Tavuk fajita fırın (~70 g) Fırın patates (~100 g) 1 adet Kemalpaşa tatlısı	1 kase mercimek çorbası 200 ml yoğurt 1 ince dilim ekmek
+ Gün içinde 2 kutu 1,5 kkal/ml olan enteral ürün tüketmiştir. NOT: Hasta bugün için yemekleri beğenmediğinden dolayı az yediğini belirtmiştir.			
Toplam Alınan Enerji: 1030 kkal besinlerden + 600 kkal enteral üründen = 1630 kkal Toplam Alınan Protein: 33 g besinlerden + 27 g enteral üründen = 60 g (E%14,7) (kg başına 0,9 g) Toplam Alınan Karbonhidrat: 116,5 g besinlerden + 73,6 g enteral üründen = 190,1 g (E%46,65) Toplam Alınan Yağ: 48 g besinlerden + 22 g enteral üründen = 70 g (E%38,65)			

Tablo 6. Hastanın Beslenme Tedavisine Yönelik Enerji ve Protein Hedefleri ile Gerçekleşen Alımın Karşılaştırılması

Enerji /Besin Ögesi	ESPEN 2021 Önerisi	Hastanın gereksinimi	Hastanın aldığı miktar (24 saatlik tüketim kaydı)	Karşılama yüzdesi (%)
Enerji (kkal/gün)	25–30 kkal/kg/gün	1625–1950 kkal	1630 kkal	%100
Protein (g/gün)	1–1,5 g/kg/gün	65–97,5 g	60 g	%92

* ESPEN kılavuzuna göre, günlük enerjinin makrobesinlerden gelen sabit yüzdeleri yoktur. Bunun yerine, toplam enerji ve protein hedefleri önceliklidir; makrobesin dağılımı ise hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilmelidir (16).



Şekil 1. Hastanın Besin Tüketim Kaydına Göre Besinler ve Oral Enteral Ürünlerden Günlük Enerji Alımı (Makro Besin Dağılımı)

Hastanın palyatif bakım servisine yatışı yapıldığında Glomerüler Filtrasyon Hızının (GFR) düşük, üre ve kreatinin düzeyinin ise yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesinde biyokimyasal parametreler dikkate alınmıştır (Tablo 3). Oral enteral ürüne başlandıktan yaklaşık 1 hafta sonra hastaya tekrar kan tahlili yapılmış böbrek fonksiyonlarında iyileşme olduğu ancak albümin (20 g/L, ↓) ve prealbümin (0,09 g/L, ↓) düzeylerinin düşük seyrettiği görülmüştür. Ayrıca, düşük kreatinin (0,53 mg/dL, ↓) değeri kas kütlelerinde azalmaya işaret etmekte olduğu için hastada protein-enerji malnütrisyonu olduğu değerlendirilmiş ve hekim önerisiyle beslenmesine 1*1/gün olacak şekilde arjinin, glutamin ve beta-hidroksi-beta-metilbütirat (HMB) içeren bir toz protein takviyesi (ürün içeriği için; Tablo 4) eklenmiştir. Bir hafta sonra hastanın iştahında iyileşme olduğu ve hastanın oral besin alımının arttığı gözlemlenmiştir. Kullanılan protein takviyesi 7,4 g glutamin içermektedir. Mevcut yayımlanmış insan

klirik deney verileri, glutaminin 14 g/gün'e kadar olan alımlarında olumsuz etkilere rastlanmadığını ve bu düzeylerin sağlıklı yetişkinler için Gözlenen Güvenli Seviye (OSL) olarak tanımlandığını güçlü biçimde göstermektedir (17). Ancak literatürde tutarlı klinik verilerin yetersizliği nedeniyle onkoloji hastaları için rutinde glutamin takviyesi önerilmediğinden (16) ve hasta, geç de olsa toz formdaki protein takviyesi sonrası kendisinde diyare geliştiğini ifade ettiğinden dolayı hastanın oral alımı arttığında bu takviye kesilmiştir.

Hasta, palyatif bakım servisine yatışından yaklaşık 2 hafta sonra artık katı besin de tüketebileceğini belirtmiş; ancak gastrointestinal toleransı artırmak amacıyla doğrudan rejim 3 (R3) yerine R2-R3 arasında esnek bir beslenme düzenine (ör. et yerine kıyma, ezilmiş sebze yemekleri vb.) geçilmiştir. Hastaya azar azar ve sık sık beslenmesi; aşırı yağlı, kızartılmış, çok baharatlı, rafine şekerli, paketli ve katkı maddeli besinlerden kaçınması önerilmiştir. Hasta oral enteral ürünü iyi

tolere ettiği ve tadını beğendiği için 1 ay daha 2*1 oral enteral + R2-R3 oral alım şeklinde beslenmesine devam edilmiştir.

Palyatif bakım servisine ilk yatış sırasında hastanın Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002; Beslenme Risk Tarama 2002) skoru 3 olarak belirlenmiştir. Hastanın yatışı yapıldığında son 6 ay içinde 85 kg'dan 65 kg'a düşerek %23,5 oranında vücut ağırlığı kaybı yaşadığı saptanmıştır. Global Leadership In Malnutrition (GLIM; Küresel Beslenme Liderliği Girişimi) 2019 malnütrisyon tanı kriterlerine göre malnütrisyon tanısı, en az bir fenotipik kriter (vücut ağırlığı kaybı, düşük BKİ, kas kütlesi azalması) ve en az bir etiyolojik kriterin (yetersiz besin alımı, akut veya kronik hastalığa bağlı inflamasyon) bulunması ile konulmaktadır. Fenotipik olarak son 6 ay içerisinde >%10 vücut ağırlığı kaybı, şiddetli malnütrisyon olarak sınıflandırılmaktadır (18). Olgu sunumu yapılan hastada fenotipik olarak %23,5 oranında ciddi vücut ağırlığı kaybı ve etiyolojik olarak ileri evre pankreas kanserine bağlı inflamasyon ve yetersiz besin alımı mevcut olduğundan hasta, GLIM (2019) kriterlerine göre ileri düzey malnütrisyon olarak değerlendirilmiştir. Hastanın yatışından yaklaşık 1,5 ay sonra, 12.12.2023 tarihinde, NRS-2002 skoru 2 olarak belirlenmiştir.

Hastaya palyatif bakım servisine yatmadan önce başvurduğu hastanelerde kan transfüze edildiğinde hematemez geliştiği daha önce de belirtilmiştir. Palyatif bakım servisine yatışı yapıldıktan sonra 2 kez daha kan transfüzyonu yapılmış ve hastada komplikasyon gelişmemiştir, ancak 14.12.2023 tarihinde yapılan kan transfüzyonundan sonra aynı gece hastada

tekrardan hematemez gelişmiştir. Bu komplikasyondan sonra hastanın oral alımı tamamen durdurulmuş ve kısa süreli beslenme amacıyla periferik total parenteral nütrisyona (TPN) geçilmiştir (24 saatte 1500 ml, ürün içeriği için; Tablo 4). Periferik TPN uygulaması 18.12.2023 tarihine kadar sürmüş ve hastanın durumu yeniden stabil olduğunda oral enteral + R2 diyet düzenine geçilmiştir. Hastanın diyetinde tolere etme durumuna göre 20.12.2023 tarihinde R2-R3 (yumuşak katı) ve 22.12.2023 tarihinde ise R3 şeklinde değişiklik yapılmıştır. Hastanın iştahının, hematemez gelişmesinden önceki iştahına kıyasla azaldığı gözlemlenmiştir. Hastada 26.12.2023 tarihinde dispne gelişmesi üzerine hastaya maske yoluyla non-invaziv oksijen desteği başlanmıştır. Aynı dönemde hastanın iştahı ve oral besin alımı daha da azaldığı için hastaya tekrardan R2 diyet verilmeye başlanmıştır. Hastanın oral besin alımı yetersiz kaldığı için hastaya santral katater ile PN destek başlanmıştır (24 saatte 1500 ml, ürün içeriği için; Tablo 4). Hastanın kullanmış olduğu tüm nutrisyonel ürünlerinin içerik bilgileri Tablo 4'te sunulmuştur. Parenteral destek başlangıcından yaklaşık 1 hafta sonra hasta tedavi gördüğü hastanenin palyatif servisinde ex olmuştur. Hastanın zaman içinde tıbbi beslenme tedavisindeki düzenlemeler Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hastanın Tıbbi Beslenme Tedavisine Yönelik Zaman Çizelgesi

Tarih	Beslenme Öyküsü	Açıklama
30.10.2023 (İlk yatış)	R2 diyet + PEG ile izokalorik enteral ürün (her 1-2 saatte 40 cc olacak şekilde günde 1 kutu)	Gebze Devlet Hastanesinde başlanan ve devam ettirilen beslenme düzeni
31.10.2023	R2 diyet + hiperkalorik oral enteral ürün (günde 2 kutu)	PEG’de sızıntı ve enfeksiyon gelişmesi nedeniyle beslenme yeniden planlandı.
07.11.2023	R2 diyet + hiperkalorik oral enteral ürün (günde 2 kutu) + arjinin, glutamin, HMB içeren toz formda protein desteği (günde 1 şase)	Böbrek fonksiyonlarının toparlanması ve protein ihtiyacı nedeniyle diyet protein takviyesi eklendi.
14.11.2023	R2 diyet + hiperkalorik oral enteral ürün (günde 2 kutu)	Diyare gelişimi ve oral besin alımı artışı nedeniyle protein desteği kesildi.
15.11.2023	R2-R3 esnek diyet + hiperkalorik oral enteral ürün (günde 2 kutu)	Katı besinleri tolere edebilmesi için yumuşak geçiş (ör. kıyma, ezilmiş sebze) uygulandı.
14.12.2023	TPN (periferik, 24 saatte 1500 ml)	Kan transfüzyonu sonrası hematemez gelişmesi nedeniyle oral alım durduruldu.
18.12.2023	R2 diyet + hiperkalorik oral enteral ürün (günde 2 kutu)	Durum stabil olduktan sonra oral ve enteral beslenme yeniden başlatıldı.
20.12.2023	R2-R3 esnek diyet + hiperkalorik oral enteral ürün (günde 2 kutu)	Yumuşak katı beslenme düzenine geçildi.
22.12.2023	R3 diyet + hiperkalorik oral enteral ürün (günde 2 kutu)	Tam yumuşak katı beslenme düzenine geçildi.
26.12.2023	R2 diyet + PN (santral, 24 saatte 1500 ml)	Dispne nedeniyle non-invaziv O ₂ desteği başlandı; oral alım azalması üzerine PN desteği eklendi.

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda, tanı aldıktan yaklaşık 4 ay sonra palyatif bakım servisine yatırılmış son evre pankreas kanseri bir hastanın antropometrik ölçümleri, besin alımı, yeme düzeni ve uygulanan tıbbi beslenme tedavisi anlatılmaktadır. Hastaya pankreas kanseri tanısının geç konmuş olması ve tanı konduğunda tümörün çoktan başka bir bölgeye metastaz yapmış olması literatür ile uyumlu bir durumdur (4, 5, 6). İleri evre pankreas kanserli hastalar ile

yürütülen bir çalışmada hastaların yaklaşık %60’ı son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10’unundan fazlasını kaybetmiştir (10). Olgu sunumundaki hastada ise son 6 ayda %23,5 oranında vücut ağırlığı kaybı ile daha ileri düzeyde bir tablo gözlenmiştir. Pankreas kanseri hastalarında tanı anında ve tedavi süresince malnutrisyon ve kas kaybı sık görülmekte olup; bu durumun yaşam kalitesi ve sağkalım üzerinde olumsuz etkileri olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (19). Hastanın biyokimyasal parametreleri

değerlendirildiğinde, ilk yatış sırasında belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR düşüklüğü, üre ve kreatinin yüksekliği) ile ciddi inflamasyon (CRP: 328 mg/L) ve protein-enerji malnütrisyonu düşündüren düşük albümin (27 g/L) ve prealbümin (0,07 g/L) düzeyleri dikkati çekmiştir. Bu tablo, pankreas kanseri olan hastalarda sık görülen sistemik inflamasyon, katabolizma ve malnütrisyon ile uyumludur (20, 21). Bununla birlikte pankreas kanseri tanısına rağmen hastanın kan glukoz düzeyleri normal sınırlarda seyretmiştir.

Hastanın daha önce başvurduğu merkezde oral alımın yetersiz olması nedeniyle PEG yoluyla enteral beslenme başlandığı, ancak palyatif servise yatışı sırasında PEG’de sızıntı ve enfeksiyon geliştiği görülmüştür. Bu nedenle, malnütrisyonun varlığı da dikkate alınarak, enteral destek oral ürünlerle sürdürülmüştür. Hastanın bilinci açık, yutma fonksiyonu yerinde ve gastrointestinal sistemi işlevsel olduğu sürece enteral yol tercih edilmiştir. Literatürde, pankreas kanserinde enteral beslenmenin TPN’ye göre hastanede kalış süresini kısalttığı, komplikasyonları azalttığı ve kilo kaybını önleyebildiği bildirilmektedir (22). Ancak süreç içinde gelişen hematemez nedeniyle oral/enteral yol güvenli bulunmamış ve hastaya kısa süreli periferik TPN uygulanmıştır. Hasta stabilize olunca yeniden oral/enteral beslenmeye geçilmiştir. İlerleyen dönemde dispne nedeniyle oksijen maskesi kullanımıyla oral alım daha da zorlaşmış ve uzun süreli destek gereksinimi öngörüldüğünden santral kateter ile PN’ye geçilmiştir. Santral yol, daha yüksek yoğunlukta ve uzun süreli beslenme desteği sağlaması açısından uygun bir seçenek olmuştur. Bu noktada PEG veya

Perkütan Endoskopik Jejunostomi (PEJ) açılmamasının nedeni, hastanın palyatif evrede olması, ileri düzey malnütrisyon ve sık komplikasyonlarla seyretmesi nedeniyle ek cerrahi/endoskopik invaziv girişimlerden kaçınılmasıdır. Ayrıca daha önce PEG’de sızıntı ve enfeksiyon gelişmiş olması, yeniden uygulanmasının yüksek komplikasyon riski taşımasına yol açmıştır.

ESPEN 2021 pratik rehberine göre; onkolojik hastalarda kullanılan EN ürünlerin izokalorik olması önerilse de (16), hiperkalorik bir oral EN ürünü tercih edilmiştir. Bunun nedeni; iştahı ve besin tüketimi azalmış hastada enerji açığını kapatmaya öncelik verilmesidir. Hastanın yatışı sırasında yapılan kan tahlili sonucunda GFR’sinin (33 mL/min/1) düşük ve üre (91 mg/dL) ve kreatininin (2,02 mg/dL) yüksek olduğu saptanmıştır. Bu açıdan, kullanılan EN ürününün diğer hiperkalorik ürünlere kıyasla protein içeriğinin daha düşük (standart ürünlere daha yakın) olması tercih edilme sebeplerindendir. Yeni beslenme planından 1 hafta sonra yapılan kan tahlillerinde hastanın böbrek fonksiyon testlerinde (sırasıyla; GFR 109 mL/min/1, üre: 23,1 mg/dL) iyileşmeler gözlenmiştir. Seçilen oral EN ürününün hidrolize whey proteini içeriyor olması yine tercih edilme sebeplerindendir. Whey proteini kanserle mücadelede bağışıklık sistemini güçlendiren ve beslenme durumunu iyileştiren bir diyet müdahalesi olarak umut verici olabilmektedir (23). Çeşitli çalışmalar whey proteininin kanser hastalarına fayda sağlayabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca protein hidrolizinin antikanser etkinliğini artırabileceği gösterilmiştir (24, 25). Hidroliz, proteinleri daha küçük tri- ve dipeptitlere ve serbest

amino asitlere dönüştürerek emilim oranını arttırmaktadır (26).

Hastanın ameliyatın başarılı geçtiğine inanmasının ve buna bağlı olarak moral düzeyinin görece yüksek olmasının, zamanla iştah artışına katkıda bulunan bir faktör olduğu değerlendirilmiştir. Hastadan 24 saatlik hatırlatma yöntemiyle alınan besin tüketim kaydında, ilgili gün hedeflenen enerji ve protein alımına ulaşamadığı gözlenmiştir. Ancak hastanın o gün yemekleri beğenmediğini belirtmesi, bu durumun o güne özgü olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle enerji ve protein hedeflerine ulaşmanın günlük değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Takip sürecinde hastada hematemez komplikasyonunun tekrarlaması, iştahında yeniden azalmaya neden olmuş ve oral alımı kısıtlamıştır. Bu durum, iştah kaybı yaşayan kritik hastalarda besin alımını desteklemek amacıyla hastane mutfaklarında bireyselleştirilmiş tariflerin uygulanmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Hasta takibi süresince doğrudan beslenme kaynaklı bir komplikasyon gözlemlenmemiştir; ancak gelişen komplikasyonlar dolaylı olarak hastanın beslenme düzenini etkilemiştir. Bu süreçte yaşam kalitesini artırmak amacıyla hastanın beslenme durumunun düzenli olarak izlenmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması büyük önem taşımaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Beslenme durumu, özellikle iştahsızlık ve malnütrisyon pankreas kanseri hastalarının prognozunu ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Hastada ağırlık kaybının önlenmesi ya da azaltılabilmesi için

tıbbi beslenme tedavisi dikkate alınmalı ve gelişen semptomların iyileştirilmesindeki destekleyici rolü göz ardı edilmemelidir. Kanserli hastalarda beslenme bakım sürecinin etkisini belirlemek adına gelecekte randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

SINIRLILIKLAR

Bu olgu sunumu, tek bir hastanın izlemine dayandığından elde edilen bulgular genellenebilir nitelikte değildir. Ayrıca, hastanın klinik sürecinde sık hastane değişiklikleri, tedavi kararlarında hasta ve yakınlarının tutumu ile komplikasyonların sıklığı, beslenme takibinde sürekliliği kısıtlamıştır. Besin alımı değerlendirilirken hasta beyanına dayalı veriler kullanılmış, kantitatif ölçüm imkanları sınırlı kalmıştır. Bu sınırlılıkların, hastanın beslenme durumunun izlenmesi ve değerlendirilmesinde farklılıklara neden olmuş olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak, 24 saatlik hatırlatma yöntemiyle yapılan değerlendirmede, hastanın besin tüketiminin günlük olarak hedeflenen enerji ve protein alımına ulaşamaması ve bu durumun bazı günlerde yemek tercihlerinden kaynaklanabilmesi, beslenme alımının günlük değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymuştur. Hasta ve yakınlarının düzenli olarak besin tüketim kaydı tutma konusunda uyumsuzluk göstermesi nedeniyle belirli aralıklarla ayrıntılı tüketim verisi elde edilememiştir. Bu durum, beslenme alımının objektif değerlendirilmesini kısmen sınırlandırmıştır.

Gelecek çalışmalarda, daha geniş hasta grupları ile uzunlamasına yapılan takiplerin yanı sıra, standardize edilmiş ölçütler kullanılarak yapılan randomize kontrollü çalışmaların tıbbi beslenme

tedavisinin etkinliğini daha net ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

ARAŞTIRMA KATKI ORANI BEYANI

Çalışmanın Tasarlanması: ŞND, AÖ, ZMÇ; Veri Toplanması: ŞND, AÖ; Analiz ve/veya Yorum: ŞND, AÖ; Kaynak Taraması: ŞND; Makalenin Yazımı: ŞND, ZMÇ; Denetleme/Danışmanlık: ZMÇ

MADDİ DESTEK

Yazarlar araştırmanın yürütülmesi sürecinde bir finansal destek almadıklarını beyan ederler.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

ETİK HUSUSLAR

Bu olgunun sunulabilmesi için hastadan yazılı onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cancer. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Pancreatic Cancer Action Network. What is pancreatic cancer? 2018. Available at: <https://pancan.org/facing-pancreatic-cancer/about-pancreatic-cancer/what-is-pancreatic-cancer/>.
3. National Cancer Institute. Pancreatic cancer treatment. 2023. Available at: <https://www.cancer.gov/types/pancreatic/patient/pancreatic-treatment-pdq>.
4. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. The Lancet. 2011;378(9791):607-20.
5. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(44):9694-705.
6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(1):7-33.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49.
8. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World Journal of Gastroenterology. 2018;24(43):4846-61.
9. Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, et al. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2013;51(12):1395-440.
10. Witvliet-van Nierop JE, Lochtenberg-Potjes CM, Wierdsma NJ, Scheffer HJ, Kazemier G, Ottens-Oussoren K, et al. Assessment of nutritional status, digestion and absorption, and quality of life in patients with locally advanced pancreatic cancer. Gastroenterology Research and Practice. 2017;2017:6193765.
11. Latenstein AEJ, Dijksterhuis WPM, Mackay TM, Beijer S, van Eijck CHJ, de Hingh IHJT, et al. Cachexia, dietetic consultation, and survival in patients with pancreatic and periampullary cancer: a multicenter cohort study. Cancer Medicine. 2020;9(24):9385-95.
12. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(1):90-9.

13. Emanuel A, Krampitz J, Rosenberger F, Kind S, Rötzer I. Nutritional interventions in pancreatic cancer: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2212.
14. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017;36(1):11-48.
15. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series, No. 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
16. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):2898-913.
17. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2008;50(3):376-99.
18. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):1-9.
19. Gärtner S, Krüger J, Aghdassi AA, Steveling A, Simon P, Lerch MM, Mayerle J. Nutrition in pancreatic cancer: a review. *Gastrointestinal Tumors*. 2016;2(4):195-202.
20. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-95.
21. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition*. 2017;36(5):1187-96.
22. Emanuel A, Krampitz J, Rosenberger F, Kind S, Rötzer I. Nutritional interventions in pancreatic cancer: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2212.
23. Patel S. Emerging trends in nutraceutical applications of whey protein and its derivatives. *Journal of Food Science and Technology*. 2015;52:6847-58.
24. Attaallah W, Yılmaz AM, Erdoğan N, Yalçın AS, Aktan AÖ. Whey protein versus whey protein hydrolyzate for the protection of azoxymethane and dextran sodium sulfate induced colonic tumors in rats. *Pathology and Oncology Research*. 2012;18:817-22.
25. Zhang QX, Ling YF, Sun Z, Zhang L, Yu HX, Kamau SM, et al. Protective effect of whey protein hydrolysates against hydrogen peroxide-induced oxidative stress on PC12 cells. *Biotechnology Letters*. 2012;34:2001-6.
26. Pennings B, Boirie Y, Senden JM, Gijzen AP, Kuipers H, van Loon LJ. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;93(5):997-1005.

THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP QUALITY, INSOMNIA SEVERITY, AND HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS IN PREGNANT WOMEN

Hatice YEŞİLKAYA¹, Zehra GÖLBAŞI²

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Sivas, Türkiye

²Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye

 0000-0002-3208-2341  0000-0002-0410-7433

ABSTRACT

This study aims to determine the relationship between sleep quality, insomnia severity, and healthy lifestyle behaviors among pregnant women. The research was conducted with 349 pregnant women who visited a university hospital for pregnancy controls. Data were collected using a Pregnant Information Form, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Insomnia Severity Index (ISI), and Healthy Lifestyle Behavior Scale-II (HLBES-II). The average PSQI score of the pregnant women was 7.16 ± 3.96 , indicating that 59.0% of the participants had poor sleep quality. Among those in their first trimester, 51.7% reported poor sleep quality. According to ISI results, 48.4% of the pregnant women experienced varying degrees of insomnia. The average total score on HLBES-II was calculated as 124.95 ± 20.13 . It was found that scores on the stress management sub-dimension were lower in women with poor sleep quality (17.97 ± 4.17) compared to those with good sleep quality (19.25 ± 4.31). A significant negative correlation was observed between HLBES-II scores and both ISI and PSQI scores ($p < 0.05$). Findings from this study reveal that nearly half of pregnant women experience insomnia issues, and more than half have poor sleep quality. Furthermore, it has been observed that an increase in healthy lifestyle behaviors is associated with improved sleep quality and reduced insomnia severity among these women.

Keywords: Pregnancy, Sleep Quality, Insomnia, Healthy lifestyle behaviors.

GEBE KADINLARDA UYKU KALİTESİ, UYKUSUZLUK ŞİDDETİ VE SAĞLIKLI YAŞAM BİÇİMİ DAVRANIŞLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZ

Bu araştırma gebe kadınlarda uyku kalitesi, uykusuzluk şiddeti ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırma bir üniversite hastanesine gebelik kontrolleri için başvuran 349 gebe ile yürütülmüştür. Veriler Gebe Bilgi Formu, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ) ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği II (SYBDÖ II) ile toplanmıştır. Gebe kadınların toplam PUKİ puanı $7,16 \pm 3,96$ olup, %59'unun uyku kalitesinin kötü olduğu bulunmuştur. UŞİ sonuçlarına göre gebelerin %48,4'ünün klinik olarak önemli düzeyde uykusuzluk yaşadığı belirlenmiştir. Gebelerin SYBDÖ II toplam puan ortalaması $124,95 \pm 20,13$ olarak belirlenmiştir. Stres yönetimi alt boyut puan ortalamasının uyku kalitesi kötü olan kadınlarda ($17,97 \pm 4,17$), uyku kalitesi iyi olan kadınlardan ($19,25 \pm 4,31$) düşük olduğu saptanmıştır. SYBDÖ II ile hem UŞİ hem de PUKİ toplam puan ortalaması arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar, gebelerin yarıya yakınında uykusuzluk sorunu olduğu ve yarısından fazlasının uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermiştir. Gebelerin sağlıklı yaşam biçimi davranış düzeyi yükseldikçe uyku kalitesi yükselmekte, uykusuzluk şiddeti ise azalmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Uyku kalitesi, Uykusuzluk, Sağlıklı yaşam biçimi davranışları.

INTRODUCTION

Sleep disturbances are prevalent in pregnancy. Many pregnant women report significant sleep alterations such as decrease in mean sleep duration, an increase in sleep disturbances, and longer time to fall asleep, and poor sleep quality due to physiological, hormonal, psychological and mechanical change (1-4). In a systematic review and meta-analysis by Mislal et al (5), poor sleep quality was identified as 37.46% in the first trimester, 47.62% in the second trimester, and 60.05% in the third trimester.

Sleep disturbances are associated with significant maternal/fetal complications, but they are often overlooked. A systematic review found evidence that low sleep quality related to low maternal health-related quality during pregnancy (6). After conducting an extensive meta-analysis of 23 studies, Abbasi et al. have determined that sleep disorders including poor sleep quality significantly increase the risk of developing preeclampsia (7). Poor sleep during pregnancy is associated with increased odds of preterm birth, cesarean section, hypertension, gestational diabetes, and longer deliveries (8).

Preventing health problems during pregnancy, including sleep problems, and improving and maintaining the health of pregnant women are important for their quality of life. Therefore, every pregnant woman should adopt health-promoting lifestyle behaviors. Also, it is important to adopt healthy lifestyle behaviours during pregnancy in order to improve sleep quality and to prevent sleep problems. There is a significant link between Healthy Lifestyle Behaviours (HLBs) and good health. HLBs include self-actualisation, adequate and regular exercise, balanced nutrition,

interpersonal relationships, health responsibility and stress management (9). HLBs are even more important during pregnancy, a very special period in a woman's life. This is because a healthy pregnancy will form a solid foundation for both the mother's health and the health of the foetus. Studies evaluating HLBs in pregnant women generally show that HLBs scale scores are not at the desired level. In one study, HLBs was examined in primiparous and multiparous pregnant women, and the mean total HLBs scores were found to be 138.58 ± 16.72 in primiparous pregnant women and 123.51 ± 19.04 in multiparous pregnant women (10). In another study, HLBs was compared between normal and high-risk pregnancies. The mean total scale score was 117.27 ± 24.24 in normal pregnancies and 123.62 ± 25.44 in high-risk pregnancies (11). Considering that the maximum score that can be obtained from the scale is 208, it can be stated that these scores are not at the desired level. Minimising pregnancy-related discomfort will not only help ensure a healthier pregnancy but also reduce sleep problems associated with such discomfort. In this context, it is extremely important to identify the sleep problems experienced by pregnant women and their HLBs and to develop solutions to these problems. This study was conducted to determine the sleep quality, severity of insomnia, and HLBs of pregnant women and sought answers to the following questions.

- What is the level of sleep quality and prevalence of insomnia in pregnant women?
- What is the level of HLBs among pregnant women?

- Is there a relationship between insomnia, sleep quality and the level of HLBs during pregnancy?

MATERIAL AND METHOD

Research Population and Sample

The study was conducted at Sivas Cumhuriyet University Hospital antenatal clinic between 17 March 2017 and 30 June 2017 as a descriptive study. The population of the study consisted of women who visited the clinic for antenatal care. In 2016, an average of 168 pregnant women visited the antenatal clinic each month, with a total of 3,728 visits for the year. The number of pregnant women to be included in the sample was calculated using a formula ($n = N \cdot t^2pq / d^2(N-1) + t^2pq$) used in studies examining the frequency of events in cases where the population is known ($N=3728$, $p=0.50$, $q=0.50$, $d=0.05$, $t=1.96$) and found to be 349 (12). The sample of the determined number was selected from among pregnant women who visited the hospital's obstetrics clinic, were between 8 and 40 weeks pregnant, and agreed to participate in the study. Written consent was obtained from the pregnant women who agreed to participate in the study, and these women were included in the study.

Data Collection

Prior to the commencement of the study, approval was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of a university (Decision No: 2017-01-20). In addition, institutional approval was obtained from the hospital where the study was conducted. Furthermore, the completed questionnaires were anonymous, and participants were asked not to include personal information such as their full names. The study was conducted in accordance with the principles

of the Helsinki Declaration. The data for the study were collected using the Pregnant Information Form which were prepared by the researchers, Insomnia Severity Index, Pittsburgh Sleep Quality Index, and Healthy Lifestyle Behaviours Scale II.

Pregnant Information Form: This form was prepared by the researchers and consists of 29 questions covering the socio-demographic characteristics of pregnant women as well as their previous and current obstetric histories. The first eight questions concern the socio-demographic characteristics of pregnant women. Questions 9-19 on the form concern the marital, obstetric, and health histories of pregnant women, while questions 20-29 concern the history of the current pregnancy.

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): The index was developed by Buysse and colleagues, and its internal consistency was found to be 0.83. The index is a measure that provides information about sleep quality and the type and severity of sleep disorders over the past month. The scale consists of a total of 24 questions. Questions answered by the individual are included in the evaluation, while questions answered by the bed partner are not included. The index consists of a total score and seven subscales (subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disorder, sleep medication use, and daytime dysfunction). Each item on the scale is scored between 0 (no distress) and 3 (severe distress). The sum of the scores for the seven subdimensions gives the total PSQI score. Each subdimension score ranges from 0 to 3. The total PSQI score ranges from 0 to 21. A total score of ≤ 5 or below indicates 'good' sleep quality, while >5 indicates 'poor sleep quality' (13). In

Turkey, Ağargün and colleagues (1996) found the internal consistency coefficient to be 0.80. (14).

Insomnia Severity Index: The Insomnia Severity Index (ISI) was published in 1993 by Morin, but the first psychometric assessment was published in 2001 by Bastien and et al. The seven items of the scale are scored on a scale of 0-4. ISI scores range from 0 to 28, with higher scores indicating more severe insomnia symptoms. Scores between 0 and 7 on the index are interpreted as clinically insignificant insomnia, scores between 8 and 14 as subthreshold insomnia, scores between 15 and 21 as clinical insomnia (moderate severity), and scores between 22 and 28 as clinical insomnia (severe) (15). Boysan and colleagues (2010), who adapted the scale into Turkish, found the internal consistency coefficient to be 0.79 and reported that the scale has sufficient validity and reliability for use by researchers in the Turkish sample. (16).

Healthy Lifestyle Behaviour Scale-II: The Healthy Lifestyle Behaviour Scale-II (HLBES-II) was developed by Walker and colleagues in 1987. The scale measures an individual's health-promoting behaviours related to a healthy lifestyle. The scale consists of a total of 52 items and has 6 subscales. The sub-factors are, in order: health responsibility, physical activity, nutrition, mental development, interpersonal relationships, and stress management. All items in the scale are positive. The rating is on a four-point Likert scale: never (1), sometimes (2), often (3), regularly (4). The lowest possible score for the entire scale is 52, and the highest possible score is 208. The total score of the scale reflects the individual's healthy lifestyle behaviour score. A higher total

score indicates that individuals have better levels of healthy lifestyle behavior (17). The adaptation of the scale to Turkish society and its psychometric analysis were conducted by Bahar and colleagues. They found the reliability coefficient of the scale to be 0.92, indicating a high degree of reliability (18).

Statistical Analysis

The data were analysed using SPSS 20.0 software. Data obtained from counts were presented as frequency distributions, while data obtained from measurements were presented as means and standard deviations. The normality of the distribution of the data obtained from measurements was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. The chi-square test was used to compare sleep quality according to the individual and obstetric characteristics of pregnant women. When comparing the mean HLBES-II scores of pregnant women with good and poor sleep quality, the independent sample t-test was used when the conditions for normal distribution were met in two groups, and the Mann-Whitney U test was used when they were not met. Spearman correlation analysis was performed to examine the relationship between ISI, PSQI, HLBES-II mean scores. A correlation coefficient between 0.10 and 0.29 was considered to be low, between 0.30 and 0.49 was considered to be medium, and above 0.50 was considered to be high (19). The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The distribution of pregnant women's total PSQI scores and subscale scores according to sleep quality and insomnia severity is shown in Table 1. According to the table, the scores obtained by pregnant women on

the total PSQI score was found to be 7.16 ± 3.96 . Based on the cut-off point of the scale ($PSQI > 5$), it was determined that 59.0% of pregnant women had poor sleep quality. According to the results of the insomnia severity index, it was found that 16.9% of pregnant women experienced clinical insomnia.

Table 2 shows the mean scores of pregnant women on the HLBES-II. The mean HLBES-II scores were as follows: 21.21 ± 4.61 for health responsibility, 11.56 ± 3.92 for physical activity, 21.18 ± 4.21 for nutrition, 26.64 ± 4.43 for spiritual development, 25.85 ± 4.92 for interpersonal relationships, and 18.50 ± 4.27 for stress management. The total HLBES-II score was determined to be 124.95 ± 20.13 .

Table 3 compares some characteristics of pregnant women with poor and good sleep quality. It was determined that 51.7% of pregnant women in the first trimester, 44.5% of women in the second trimester, and 73.9% of those in the third trimester had poor sleep quality, and the difference between the groups was statistically significant ($p < 0.001$). It was found that 75.3% of women who had experienced sleep problems in their previous pregnancies had poor sleep quality, while 50.6% of those who had not experienced sleep problems had poor sleep quality ($p < 0.001$).

Table 4 shows the comparison of the HLBES-II total and subscale mean scores between pregnant women with good and poor sleep quality. The mean subscale score for stress management in pregnant women with good sleep quality (19.25 ± 4.31) was found to be statistically significantly higher than that of pregnant women with poor sleep quality (17.97 ± 4.17) ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between pregnant women with good

and poor sleep quality in terms of other subscale scores and HLBES-II total scores ($p > 0.05$).

Table 5 shows the correlation results between women's ISI and PSQI scores and their HLBES-II total and subscale mean scores. According to the table, there was a statistically significant weak negative relationship between the total HLBES-II score and the average subscale scores for health responsibility, nutrition, spiritual development, and stress management among pregnant women, and the average total ISI score ($p < 0.05$). No significant relationship was found between ISI and the subscale mean scores of HLBES-II for physical activity and interpersonal relationships ($p > 0.05$). Additionally, statistically significant negative relationship was found between the total score of HLBES-II and the subscale mean scores of health responsibility, spiritual development, and stress management subscale scores, and the PSQI total score average showed a statistically significant weak negative correlation ($p < 0.05$); no significant correlation was found between the PSQI total score and the physical activity, nutrition, and interpersonal relationships subscale scores ($p > 0.05$).

Table 1. Distribution of sleep quality and insomnia severity with total and subscale mean scores of PSQI in pregnant women

PSQI sub-dimensions	Mean	SD	Min.	Max.
Subjective sleep quality	1,25	0,81	,00	3,00
Sleep latency	1,33	0,98	,00	3,00
Duration of sleep	0,68	1,03	,00	3,00
Habitual sleep efficiency	1,10	1,22	,00	3,00
Sleep disturbance	1,90	0,65	,00	3,00
Use of sleeping medication	0,00	0,00	,00	,00
Daytime dysfunction	0,86	0,93	,00	3,00
Total PSQI	7,16	3,96	,00	18,00
			n	%
Sleep quality				
Good sleep quality (PSQI≤5)			143	41,0
Poor sleep quality (PSQI>5)			206	59,0
Insomnia severity				
No clinically significant insomnia			180	51,6
Subthreshold insomnia			110	31,5
Clinical insomnia (moderate severity)			45	12,9
Clinical insomnia (severe)			14	4,0

SD: Standart Deviation

Table 2. Average scores on the HLBES-II for pregnant women

HLBES-II				
Sub-dimensions	Mean	SD	Min.	Max
Health Responsibility	21,21	4,61	10,00	33,00
Physical Activity	11,56	3,92	8,00	28,00
Nutrition	21,18	4,21	11,00	33,00
Spiritual Development	26,64	4,43	12,00	36,00
Interpersonal Relationships	25,85	4,92	11,00	36,00
Stress Management	18,50	4,27	8,00	31,00
Topal HLBES-II	124,95	20,13	64,00	183,00

SD: Standart Deviation

Table 3. Comparison of some characteristics of pregnant women with good and poor sleep quality

Variables	Sleep quality				Statistical test*	
	Good sleep quality (PSQI ≤5) (n=143)		Poor sleep quality (PSQI >5) (n=206)			
	n	%	n	%	x ²	p
Age Group						
17-29	77	37,4	129	62,6	3,129	0,209
30-35	42	44,2	53	55,8		
35 and over	24	50,0	24	50,0		
Family						
Extended family	35	51,5	33	48,5	3,847	0,050
Nuclear family	108	38,4	173	61,6		
Employement						
Yes	23	42,6	31	57,4	0,069	0,793
No	120	40,7	175	59,3		
Income						
Income is less than expenses	48	37,2	81	62,8	1,428	0,490
Income equals expenses	84	42,6	113	57,4		
Income is more than expenses	11	47,8	12	52,2		
Education						
Primary school and below	44	49,4	45	50,6	4,416	0,220
Middle school	28	34,1	54	65,9		
High school	35	41,2	50	58,8		
University	36	38,7	57	61,3		
Trimester						
First	14	48,3	15	51,7	29,306	0,000
Second	86	55,5	69	44,5		
Third	43	26,1	122	73,9		
Planned pregnancy						
Yes	102	41,2	146	58,9	0,008	0,927
No	41	40,6	60	59,4		
Gravida						
Primigravida	48	40,7	70	59,3	0,006	0,936
Multigravida	95	41,1	136	58,9		
Sleep problems in previous pregnancies						
Yes	19	24,7	58	75,3	12,900	0,000
No	76	49,4	78	50,6		

* Chi-square test

Table 4. Comparison of HLBES-II total and subscale mean scores between pregnant women with good and poor sleep quality

HLBES-II Sub-dimensions and Total Score	Sleep Quality				Statistical Test	
	Good sleep quality (PSQI ≤5) (n=143)		Poor sleep quality (PSQI >5) (n=206)			
	Mean	SD	Mean	SD		
Health Responsibility	21,55	4,26	20,97	4,84	*z =-1,35	p= 0,175
Physical Activity	11,53	3,67	11,58	4,08	*z=-0,23	p= 0,514
Nutrition	21,36	4,27	21,05	4,18	*z=0,66	p= 0,507
Spiritual Development	25,78	5,05	25,90	4,85	**t=0,81	p= 0,415
Interpersonal Relationships	26,04	4,83	25,77	4,97	*z=-0,23	p=0,817
Stress Management	19,25	4,31	17,97	4,17	*z=2,78	p= 0,006
HLBES Total Score	126,37	20,25	123,98	20,04	**t=1,09	p= 0,275

SD: Standart Deviation; *Mann-Whitney U test; ** Independent sample t-test

Table 5. Correlation results between women's ISI and PSQI and HLBES-II total and subscale mean scores

	HLBES-II Total Score	Health Responsibility	Physical Activity	Nutrition	Spiritual Development	Interpersonal Relationships	Stress Management
	<i>r* / p</i>						
ISI	-,194/0,000	-,180/ 0,001	-,029/0,584	-,135/0,012	-,181/0,001	-,098/0,067	-,269/0,000
PSQI	-,146/0,006	-,132/0,013	-,086/0,107	-,068/0,203	-,110/0,041	-,014/0,793	-,268/0,000

* *Spearman correlation analysis*

DISCUSSIONS

The study found that 59.0% of pregnant women had poor sleep quality and, according to the insomnia severity index results, 16.9% experienced clinical insomnia (moderate and severe). In their studies, Mindell and colleagues found that 76% of pregnant women, Yang and colleagues found that 87% of pregnant women, Çoban and Yanıkerem found that 54% of pregnant women, and Çelikgöz found that 68% of pregnant women had poor sleep quality (20-23). In a meta-analysis conducted by Sedov and colleagues, 45.7% of pregnant women were found to have poor sleep quality (24). The results obtained from the study are similar to some studies (22,23), but lower than the results of some other studies (20,21). This may be related to differences in the sample characteristics and measurement methods of the studies. On the other hand, it can be said that poor sleep quality is common among pregnant women and must be evaluated as part of prenatal care services. The study found that approximately half (48.4%) of pregnant women experienced insomnia to varying degrees (threshold, moderate and severe). In a study evaluating insomnia during pregnancy, the prevalence of insomnia among 486 pregnant women was found to be 52.2% (25). In other study it was stated that more than half (57%) of pregnant women experienced insomnia (20). These results support the findings of

our study and indicate that insomnia is a common problem among pregnant women.

The total HLBES-II score for pregnant women was determined to be 124.95 ± 20.13 . Some of the study results are similar to those of our study. In the studies by Saydam and colleagues (26) on high-risk pregnancies, the HLBES-II total score was 121.31 ± 21.02 , in the study by Onat and Aba (27) it was 130.7 ± 20.0 , and in the studies by Kırca and colleagues (28) it was 124.48 ± 19.26 . Differences in the study results may be related to the characteristics of the sample group, risk status during pregnancy, and gestational age. In studies, the lowest subscale score average was in the physical activity factor (26-28). These results indicate that the physical activity sub-dimension is a neglected dimension. It is considered important to increase health awareness, promote and sustain positive health behaviours, prepare adequate facilities and environments for physical activity, and encourage pregnant women to engage in these activities in order to improve health.

Our study found that pregnant women in the first and last trimesters had poorer sleep quality than those in the second trimester. These results suggest that physiological discomfort experienced in the first trimester (e.g., nausea, vomiting, frequent urination, etc.) negatively affects sleep quality, while in the third trimester, increased mechanical

load, respiratory distress, leg cramps, and frequent urination may contribute to poor sleep quality. In the third trimester, sleep problems may occur due to back pain caused by an enlarged abdominal circumference, sudden foetal movements, heartburn, and nocturia. Some studies have also found that the frequency of poor sleep quality in pregnant women in the third trimester is higher than in other trimesters (31-33). In a study by Li and colleagues involving Chinese pregnant women between 13 and 28 weeks of pregnancy, 38.8% of pregnant women were found to have poor sleep quality (34). In Güdücü and colleagues' study, it was determined that 30.8% of women in their first trimester, 37.5% of women in their second trimester, and 31.7% of women in their third trimester had sleep problems (35). These results mostly indicate that women in their first and last trimesters have poor sleep quality. It is important to carefully evaluate sleep problems in pregnant women during this period, especially within the scope of antenatal care. In addition, our study found a significant difference in sleep quality between pregnant women with and without sleep problems in previous pregnancies ($p<0.05$). Pregnant women who experienced sleep problems in their previous pregnancies also experience sleep problems in their current pregnancies. In this context, it may be recommended that multigravida women who have experienced sleep problems in previous pregnancies be evaluated effectively in terms of sleep quality. The different research results regarding the frequency of poor sleep quality during pregnancy may be due to differences in the characteristics of the sample group in which the studies were conducted, the health status during pregnancy, and the week of gestation.

Pregnant women with good sleep quality had higher stress management scores than those with poor sleep quality. The results of the study by Pınar Ertekin and colleagues also support our study and indicate that as the perceived stress level of pregnant women increases, their sleep quality deteriorates (36). When pregnancy is considered a developmental stressor, it is important to be able to cope effectively with this event and adapt to the changes experienced. In this regard, it can be said that developing stress management skills in pregnant women will also improve sleep quality.

Existing literature demonstrates a relationship between healthy lifestyle behaviors, such as nutrition, physical exercise, and stress management, and sleep quality (37-39). While sleep quality in pregnant women is a frequently studied topic, there are insufficient studies examining its relationship with healthy lifestyle behaviors. A few studies address the relationship between perceived stress during pregnancy and sleep quality (36,40). In our study, we found significant relationships between pregnant women's HLBs and their average ISI and PSQI scores. These results show that as the level of healthy lifestyle behaviours among pregnant women increases, both sleep problems decrease and sleep quality improves. In particular, health-promoting behaviours such as coping with stress, nutrition, spiritual development, and health responsibility are related to the sleep function of pregnant women. In this context, it can be said that increasing and developing the healthy lifestyle behaviour levels of pregnant women is an important factor in reducing and/or eliminating sleep-related problems.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

The results of the study showed that nearly half of pregnant women had insomnia and more than half had poor sleep quality. It was found that sleep quality was poorer in the first and third trimesters and better in the second trimester. It was found that the level of healthy lifestyle behaviours among women during pregnancy was moderate. When the distribution of the sub-dimensions of the scale was examined in relation to sleep quality, a significant relationship was found between the stress management sub-group and sleep quality. Pregnant women with high stress management scores had better sleep quality, while those with lower stress management scores had poorer sleep quality. Based on these results, it is recommended that programmes aimed at improving healthy lifestyle behaviours among pregnant women be included in antenatal care services, that all pregnant women be assessed for sleep problems and healthy lifestyle behaviours, and that appropriate interventions be planned for pregnant women with identified issues.

LIMITATIONS

This study has some limitations. First, the study included data from pregnant women who applied to the hospital for pregnancy check-ups, so the results cannot be generalized to the whole population. In addition, insomnia severity and sleep quality were obtained through self-reported questionnaires and are based on the perception of the woman. Because conditions that affect sleep quality, such as preexisting sleep problems, chronic illnesses, and psychiatric disorders, were not used as exclusion criteria, the presence

of these conditions may have influenced the results. The study results should be interpreted accordingly. Additionally, the causality between sleep quality and healthy lifestyle behaviors should be interpreted in line with the limitations of cross-sectional studies.

RESEARCH CONTRIBUTION DECLARATION

Study design: ZG, HY; literature search: HY, ZG; Data collection: HY, ZG, Data analysis: ZG, HY, Manuscript writing: HY, ZG; Critical reading: ZG, HY, Final approval: HY, ZG.

FINANCIAL SOURCE

This research has not received any grants from any funding organisation/sector.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

ETHICAL APPROVAL

Ethics approval was obtained from Sivas Cumhuriyet University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Decision number: 2017-01/20, Date: 20.01.2017) The study was conducted in agreement with the Declaration of Helsinki, and informed consent was obtained from all patients.

REFERENCES

1. Gökdemir F, Yılmaz T. Maternal uyku sorunlarının obstetrik sonuçlara etkisi ve bakım. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi.2022; 15(3): 418-429.
2. Gündüz CS, Yıldız H. Gebelikte uyku sorunlarının perinatal süreçteki etkileri ve çözüm sürecinde hemşirelik yaklaşımları. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2021; 14(4): 471- 478.
3. Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X, et al. Sleep disturbances during pregnancy and

- adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;58:1-14.
4. Wang R, Xu M, Yang W, Xie G, Yang L, Shang L, Zhang B, Guo L, Yue J, Zeng L, Chung MC. Maternal sleep during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2022 Jul;13(7):1262-1276.
 5. Misl, E., Kumsa, H., Tadesse, S. et al. Sleep quality disparities in different pregnancy trimesters in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024; 24: 627.
 6. Peters AEJ, Verspeek LB, Nieuwenhuijze M, Harskamp-van Ginkel MW and Meertens RM. The relation between sleep quality during pregnancy and health-related quality of life-a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2023;36(1): 2212829.
 7. Abbasi M, Rasool D, , Kharaghani R, Khanjari Z, Barati Z, Hosseinkhani A, Ahmadian E and Haseli A. Association between sleep disorders and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2024; 37(1):2419383.
 8. Meers J and Nowakowski S. Sleep During Pregnancy. *Current Psychiatry Reports.* 2022;24:353-357.
 9. Pender NJ, Barkauskas VH, Hayman L, Rice VH, Anderson ET. Health promotion and disease prevention: Toward excellence in nursing practice and education. *Nursing Outlook.* 1992; 40(3): 106-112.
 10. Akkaş MB, Ege E. Primipar ve multipar gebelerin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının incelenmesi: karşılaştırmalı bir çalışma. *H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2023; 10(2): 341-351.
 11. Aksoy Y E, Çeber Turfan E, Dereli Yılmaz S. Assessment of health-promoting lifestyle habits in normal and high-risk pregnancies. *Perinatal Journal.* 2017; 25(1):26-31.
 12. Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical Issues in Calculating the Sample Size for Prevalence Studies. *Archives of Orofacial Sciences.* 2006; 1:9-14.
 13. Buysse D.J, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28:193-213.
 14. Ağargün M Y, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1996; 7(2): 107-115.
 15. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2(4): 297-307.
 16. Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L, Kalafat T. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'nin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2010; 11:248-252.
 17. Walker SN, Sechrist KR and Pender NJ. The Health Promoting Lifestyle Profile development and psychometric characteristics. *Nursing Research.* 1987;36(2):76-80.
 18. Bahar Z, Beşer A, Gördes N, Ersin F, Kıssal A. Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği II' nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi.* 2008;12(1): 1-13.
 19. Kalaycı Ş. SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri. Asil Yayın Dağıtım, 2006;116.
 20. Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med.* 2015; 16(4):483-488.
 21. Yang Y, Mao J, Yeb Z, Zeng X, Zhao H, Liua Y, Lia J. Determinants of sleep quality among pregnant women in China: a cross-sectional survey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2017;1-6.
 22. Çoban A, Yanikkerem UE. Gebelerde uyku kalitesi ve yorgunluk düzeyi. *Ege Journal of Medicine / Ege Tıp Dergisi.* 2010; 49(2): 87-94.
 23. Çelikköz D. Gebelikte uyku bozukluklarının yaşam kalitesine etkisi. *Hemşirelik Programı Yüksek Lisans Tezi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.* 2015.
 24. Sedov ID, Cameron EE, Madigan S, Tomfohr-Madsen LM. Sleep quality during pregnancy: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews.* 2017; 1-9.
 25. Kızıllırmak A, Timur S, Kartal B. Insomnia in pregnancy and factors related to insomnia, *The Scientific World Journal,* 2012; 1-8.
 26. Saydam BK, Bozkurt BÖ, Hadımlı AP, Can HÖ, Soğukpınar N. Riskli gebelerde öz-bakım gücünün sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına etkisinin incelenmesi. *Perinatoloji Dergisi.* 2007; 15(3):131-139.
 27. Onat G, Aba YA. Health-promoting lifestyles and related factors among pregnant women. *Türk J Public Health.* 2014; 12(2):69-79.
 28. Kırca N, Şahin Altun Ö, Ejder Apay S, Şahin F, Öztürk Z. Gebelerde sağlıklı yaşam biçimi davranışları ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi.* 2022;14(1):43-51.

29. Aşcı Ö. Gebe kadınlarda sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının geliştirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2013.
30. Altıparmak S, Kutlu Koca A. 15–49 yaş grubu kadınlarda sağlığı geliştirme davranışları ve etkileyen faktörler. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2006; 8(5): 421-427.
31. Hung HM, Ko SH, Chen CH. The association between prenatal sleep quality and obstetric outcome. The Journal of Nursing Research. 2014; 22(3): 147-154.
32. Çelik F, Köse M. Gebelikte uyku kalitesinin trimester ile ilişkisi. Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal. 2017; 18:85-88.
33. Köybaşı ŞE, Oskay Yeşiltepe Ü. Gebelik sürecinin uyku kalitesine etkisi. Gülhane Tıp Dergisi. 2017; 59:1-5.
34. Li L, Kong L, Zhou H, Kang X, Fang Y, Li P. Relationship between prenatal maternal stress and sleep quality in Chinese pregnant women: the mediation effect of resilience. Sleep Medicine. 2016; 25: 8–12.
35. Güdücü N, Şolt Kırca A, Kanza Gül D. Insomnia during pregnancy and related factors. Journal of Turkish Sleep Medicine. 2023;10:137-143.
36. Pınar Ertekin Ş, Arslan Ş, Polat K, Çiftçi D, Cesur B, Dağlar G. Gebelerde uyku kalitesi ile algılanan stres arasındaki ilişkinin incelenmesi. Doku Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi. 2014; 7(3):171-177.
37. Koohsari MJ, Yasunaga A, McCormack GR, Shibata A, Ishii K, Liao Y, Nagai Y and Oka K. Sedentary behaviour and sleep quality. Scientific Reports. 2023;13:1180.
38. Li B, Liu N, Guo D, Li B, Liang Y, Huang L, Wang X, Su Z, Zhang G, Wang P. Association between sleep quality and central obesity among southern Chinese reproductive-aged women. BMC Womens Health. 2021 Aug 4;21(1):280.
39. Qiao Y, Wang C, Chen Q, Zhang P. Effects of exercise on sleep quality in women-A systematic review and meta-analysis. Journal of Science and Medicine in Sport. 2025; 28:274-281.
40. Mengistie Zeleke A, Tassew WC, Bayeh GM and Ferede YA. Poor sleep quality and associated factors among pregnant women in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. Clinical Epidemiology and Global Health. 2024; 29:101755.

HEMŞİRELİK ÖĞRENCİLERİNİN FARMAKOVİJİLANS YÖNELİK TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TANIMLAYICI BİR ÇALIŞMA

Yasemin ASLAN¹, Havva Nur ATALAY¹, Dolunay Özlem ZEYBEK¹

¹Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Balıkesir, Türkiye

 0000-0001-6292-2332  0000-0002-2805-1921  0000-0003-1219-3308

ÖZ

Farmakovijilans, advers ilaç reaksiyonlarının izlenmesi ve bildirilmesi yoluyla ilaç güvenliğinin sağlanmasını hedefleyen önemli bir halk sağlığı uygulamasıdır. Bu çalışma, hemşirelik öğrencilerinin farmakovijilansa yönelik tutumlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmanın örneklemini Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi 2022-2023 bahar döneminde hemşirelik bölümünde öğrenim görmektedir olan 507 öğrenci oluşturmaktadır. Anket formlarını tam doldurarak çalışmaya gönüllü katılım sağlayan 330 öğrenci ile çalışma tamamlanmıştır. Veriler tanımlayıcı bilgi formu ile farmakovijilansa yönelik tutum anketi kullanılarak toplanmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Öğrencilerin farmakovijilansın halk sağlığının korunmasındaki önemine büyük ölçüde inanma maddesinin ortalama puan değeri $3,964 \pm 0,892$ iken raporlamanın ulusal farmakovijilans sisteminin etkinliğine önemli katkı sağlayacağını düşünme maddesinin ortalama puan değeri $3,812 \pm 0,892$ 'dir. Buna karşın bildirim sürecinin zaman alıcı olduğu ve iş yükünü artırabileceği maddesinin ortalama puan değeri $3,37 \pm 1,036$; bazı advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesinin mesleki yetersizlik ve ihmalkar çalışma algısına yol açabileceği maddesinin ortalama puan değeri ise $3,700 \pm 1,057$ bulunmuştur. Farmakovijilans süreçlerinin sağlık profesyonellerinin sorumluluğunda olması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği olmakla birlikte, mali teşviklere yönelik tutumların daha nötr olduğu görülmüştür. Sonuçlar, hemşirelik öğrencilerinin genel olarak farmakovijilansa yönelik olumlu bir tutuma sahip olduğunu ancak bildirim sürecine dair belirli kaygılar taşıdıklarını ortaya koymaktadır. Mezuniyet öncesi eğitim programlarında öğrencilerin farmakovijilansa yönelik endişelerinin giderilmesini sağlayacak ders ve konulara yer verilmesi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Farmakovijilans, advers ilaç reaksiyonları, ilaçla ilgili yan etkiler, hemşirelik öğrencileri, tutum.

EVALUATION OF NURSING STUDENTS' ATTITUDES TOWARDS PHARMACOVIGILANCE: A DESCRIPTIVE STUDY

ABSTRACT

Pharmacovigilance is an important public health practice that aims to maintain drug safety by monitoring and reporting adverse drug reactions. This study aims to evaluate nursing students' attitudes toward pharmacovigilance. The sample of the study consists of 507 students studying in the nursing department of Bandırma Onyedi Eylül University in the spring semester of 2022-2023. The study was completed with 330 students who voluntarily participated by fully completing the questionnaire. The data collection tools included a descriptive information form and an attitude survey on pharmacovigilance. Descriptive statistical methods were used to analyze the data. While the mean score for the item indicating that students largely believe in the importance of pharmacovigilance in protecting public health was 3.964 ± 0.892 , the mean score for the item indicating that they think reporting would make a significant contribution to the effectiveness of the national pharmacovigilance system was 3.812 ± 0.892 . On the other hand, the mean score for the item stating that the reporting process is time-consuming and may increase workload was 3.37 ± 1.036 , while the mean score for the item stating that reporting some adverse drug reactions may lead to perceptions of professional incompetence and negligent practice was 3.700 ± 1.057 . Although there was a general consensus that pharmacovigilance processes should be the responsibility of healthcare professionals, attitudes toward financial incentives were found to be more neutral. The results indicate that nursing students generally have a positive attitude toward pharmacovigilance, although they express certain concerns regarding the reporting process. It is recommended that undergraduate curricula include courses and topics that address students' concerns about pharmacovigilance.

Keywords: Pharmacovigilance, adverse drug reactions, drug-related side effects, nursing students, attitude.

GİRİŞ

Farmakovijilans, advers ilaç reaksiyonlarının ve ilaçlarla ilgili tespit edilen sorunların değerlendirilmesi ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyet ve bilimsel çalışmalar şeklinde tanımlanmıştır. Advers ilaç reaksiyonu ise bir farmasötik ürünün kullanımıyla ilgili müdahaleden kaynaklanan, gelecekte yaşanması muhtemel tehlikeyi öngören ve önlenmesini veya özel tedaviyi, dozaj rejiminin değiştirilmesini veya ürünün geri çekilmesini gerektiren, gözle görülür derecede zararlı bir istenmeyen tıbbi olay olarak tanımlanmıştır (1).

Advers ilaç reaksiyonları Tip A ve Tip B olarak iki şekilde sınıflandırılmaktadır. İlacın bilinen farmakolojik özellikleri sonucu ortaya çıkan advers reaksiyonlara Tip A reaksiyonlar denir. A tipi reaksiyonlar yaygındır ve advers ilaç reaksiyonlarının %85 ila %90'ını oluşturur. Doz aşımı, yan etkiler, ilaç etkileşimleri bu kategoride değerlendirilir (2, 3). İlacın bilinen farmakolojik özelliklerinin dışında görülen advers reaksiyonlar Tip B reaksiyonlar olarak tanımlanır. Tip B reaksiyonlar kendi içinde dört gruba ayrılır. Tip I reaksiyonlar; ilk maruziyette ilaca özgü IgE oluşan ve mast hücreleri ile bazofillerin yüzey reseptörlerini işgal ettiği, ürtikerli döküntü, kaşıntı ve kızarma gibi semptomlarla birlikte anjiyoödem, hipotansiyon ve anafilaksi gibi şiddetli reaksiyonlara kadar neden olabilen durumlardır. Tip II reaksiyonlar, IgG veya IgM'nin hücrel veya hücre dışı matris antijenlerine bağlanmasıyla ortaya çıkan, hücrel yıkıma ve doku hasarına yol açabilen, genellikle ilaca maruz kaldıktan 5 ila 8 gün sonra ortaya çıkan hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropeniye neden olabilen reaksiyonlardır. Tip III

reaksiyonlar, bağışıklık kompleksleri ve kompleman aktivasyonu aracılığıyla semptomlarının ortaya çıkması haftalar alabilen, eklemler, böbrekler ve kan damarları dahil olmak üzere çeşitli dokularda meydana gelen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlara penisilinler, sefalosporinler ve fenitoine bağlı vaskülit, difteri ve tetanoz aşılara bağlı görülen Arthus reaksiyonları örnek olarak verilebilir. Tip IV reaksiyonlar, T hücreleri aracılığıyla gerçekleşen, sitokin salgılamak üzere hangi hücrelerin aktive olduğuna bağlı olarak; IVa (makrofajlar), IVb (eozinofiller), IVc (T hücreleri) ve IVd (nötrofiller) olmak üzere birkaç alt tipe ayrılan, kontakt dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, Stevens-Johnson sendromu (SJS), ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromu (DiHS) ve eozinofili ve sistemik sendromlu ilaç reaksiyonu (DRESS) örnek olarak verilebildiği reaksiyonlardır (2-6).

Amerika Birleşik Devletleri Food and Drug Administration (FDA) advers olay raporlama sistemine 2024 yılı içerisinde toplam 2,038,235 advers olay raporlanmış olup bu reaksiyonların 1,064,936'sının ciddi olduğu ve 147,913 tanesinin ölümle sonuçlandığı raporlanmıştır (7). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) faaliyetleri kapsamında 2024 yılında Dünya Sağlık Örgütü'ne 8862 adet advers reaksiyon bildirimi yapıldığını ve bu reaksiyonlardan 984'ünün ciddi reaksiyon grubuna girdiğini raporlamıştır (8). Yatan hastalarda advers ilaç reaksiyonu prevalansını değerlendirmek amacıyla son yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın %0,03 ila %29 arasında değiştiği görülmektedir (9-12). En fazla advers ilaç reaksiyonu görülen ilaç grubu antibiyotikler ve antineoplastik ajanlardır (10, 11, 13, 14).

Yüksek gelirli ülkelerde advers ilaç reaksiyonu prevalansı düşük ve orta gelirli ülkelere kıyasla daha düşük olup yaşanan advers ilaç reaksiyonlarının büyük bir kısmı önlenebilir nitelik taşımaktadır (9, 10, 15).

Önlenebilir advers ilaç reaksiyonları mortalitenin ve morbiditenin artmasına, hastanede yatış süresinin uzamasına neden olmakta ve bakım maliyetlerini artırmaktadır (16, 17). Fransa'da 2023 yılında advers ilaç reaksiyonları nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar için hasta başına ortalama toplam maliyet 5.208 ± 3.719 € olarak hesaplanmıştır. Ulusal düzeyde yıllık toplam maliyetin yaklaşık 1.3 milyar € olduğu tahmin edilmektedir. Fiyatı yüksek ilaç sayısının artması, yaşlanan nüfus ve polifarmasi gibi sorunların yanı sıra, advers ilaç reaksiyonları nedeniyle yaşanan ciddi hastane yatışlarının ekonomik etkisinin sağlık harcamalarını önemli ölçüde etkilediği tespit edilmiştir (18). Önlenebilir advers ilaç reaksiyonlarının ekonomik yükünün değerlendirildiği bir sistematik derleme çalışmada, yatarak tedavi gören hastalarda önlenebilir advers ilaç reaksiyonlarından kaynaklanan maliyetin 2.851 € ile 9.015 € arasında, ayakta tedavi gören hastalar için 174 € ile 8.515 € olduğu bulunmuştur. Önlenebilir advers ilaç reaksiyonlarının yatış süresi üzerindeki etkisinin ise ayakta tedavi gören hastalarda $9,2 \pm 0,2$ gün, yatarak tedavi gören hastalara $6,1 \pm 2,3$ gün olduğu tespit edilmiştir (19). Japonya'da pediatrik yatan hastalarda önlenebilir advers ilaç reaksiyonlarının hastanede kalış süresi ve sağlık hizmetleri maliyetleri üzerindeki yükünün değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %3,4'ünün hastanede yatış sırasında önlenebilir advers ilaç reaksiyonu yaşadığı, bu durumun hastanede kalış süresini 14,1

gün arttırarak bireysel maliyetlerde 8258 \$ artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Japonya'da ulusal düzeyde önlenebilir advers ilaç reaksiyonları nedeniyle yıllık ekstra 329.676.760 \$ sağlık harcaması yapıldığı görülmüştür (20). Bir diğer çalışmada advers ilaç reaksiyonlarından kaynaklanan maliyetlerin hastane, sağlık sigortası veya sağlık sistemi açısından yaklaşık 6.000 € ile 10.000 € arasında değiştiği tespit edilmiştir (21).

Advers ilaç reaksiyonlarının önlenmesi amacıyla raporlanmanın önemli olduğu ve farmakovijilansın önündeki en büyük engellerden birinin advers etki bildirimlerinin beklenen düzeyin altında olduğu belirtilmiştir (22). Özellikle gönüllü bildirim sistemleri, yeni ve ciddi advers ilaç reaksiyonları konusunda bilgi edinmenin etkili yollarından biridir (23). Hemşirelik öğrencileri üzerinde yürütülen bir çalışmada, raporlamanın önündeki en büyük engellerin; raporlamanın nasıl ve nereye yapılacağına dair bilgi eksikliği, bildirim formlarına erişimin kolay olmaması, hasta yönetiminin advers ilaç reaksiyonlarını raporlamadan daha önemli olduğu algısı ve hasta gizliliği sorunları olduğu bulunmuştur (23). Bu bulgular hemşirelik eğitiminde farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması konularına yer verilmesinin önemini göstermektedir. Araştırmalar hemşirelik eğitiminde bu konulara yeterli düzeyde ağırlık verilmediğini göstermektedir (23-28).

Türkiye'de farmakovijilans ile ilgili çalışmalar 1985 yılında başlamış olmakla birlikte, yasal zemini Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bağlı TÜFAM'ın 2005 yılında kurulmasıyla tamamlanmıştır (14). Ulusal farmakovijilans çalışmalarının temel amacı;

advers ilaç reaksiyonlarını izlemek, değerlendirmek ve Dünya Sağlık Örgütü'ne raporlamak, ilaç güvenliği uyarılarını takip etmek, ek izlemeye tabi ilaç listelerini yayımlamak, sağlık profesyonellerine eğitim vermek ve advers reaksiyonlarını bildirmeye teşvik etmektir. Konuyla ilgili bilgilendirme amacıyla 2014 yılından itibaren çok sayıda iyi uygulama kılavuzu ve rehber yayımlanmıştır (29). Türkiye'de yapılan sınırlı sayıdaki araştırmanın sonuçları, hemşirelerin farmakovijilansa dair farkındalık düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir (14, 30). Dört devlet hastanesinde görev yapan 329 hemşire ve ebenin dahil edildiği çalışmada, katılımcıların yaklaşık %45'i farmakovijilans hakkında bilgi sahibi olduğunu belirtmiş ancak sadece %23,3'ü farmakovijilansı doğru bir şekilde tanımlayabilmiştir. Katılımcıların yaklaşık %65'i görevleri sırasında advers ilaç reaksiyonu yaşadıklarını ifade etmekle birlikte, reaksiyonu raporladığını ifade edenlerin oranı %2,4 bulunmuştur. Ayrıca advers reaksiyonların bir merkeze bildirilmesi gerektiğini kabul eden katılımcıların oranı %24,3 iken yalnızca %1,2'si bu merkezin adını (Türkiye Farmakovijilans Merkezi-TÜFAM) doğru bir şekilde vermiştir (14). Türkiye'deki bir devlet hastanesinde görev yapan 112 hemşirenin dahil edildiği bir diğer çalışmada, katılımcıların %70,5'i advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesi gerektiğine inanmakla birlikte, %34,9'u advers ilaç reaksiyonlarının farmakovijilans sorumlusuna bildirilmesi gerektiğini ve %8'i ise bildirimlerin Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne yapılması gerektiğini doğru ifade etmiştir. Aynı çalışmada hemşirelerin yalnızca %8'i mesleki hayatları içerisinde advers ilaç reaksiyonu bildirmiştir (30). Bu çalışmada

bir üniversitenin sağlık bilimleri fakültesi hemşirelik öğrencilerinin farmakovijilansa yönelik tutumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Türkiye'de hemşirelik öğrencilerinin farmakovijilansa ilişkin tutumlarının değerlendirildiği çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir (31). Bu yönüyle çalışma, hemşirelik eğitimi sürecinde ilaç güvenliği, farmakovijilans, advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması ve hasta güvenliği kültürünün geliştirilmesine yönelik önemli veriler sunarak, alanyazında bu konudaki boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır. Ayrıca araştırma, hemşirelik öğrencilerinin mesleki eğitim süreçlerinde farmakovijilans konusundaki tutumlarını ortaya koyarak, müfredatın güncellenmesine ve bu alanda eğitimsel müdahalelerin planlanmasına katkı sağlayabilir. Bu bağlamda çalışmanın gerek teorik gerekse uygulamaya dönük öneriler içermesi açısından sağlık hizmetlerinin kalitesini ve hasta güvenliğini doğrudan etkileyebilecek özgün bir değere sahip olduğu düşünülmektedir.

YÖNTEM

Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın evrenini Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi 2022-2023 bahar döneminde hemşirelik bölümünde öğrenim görmekte olan 507 öğrenci oluşturmuştur. Gürbüz ve Şahin (2018) tarafından %95 güven aralığında %5 hata payı ile 500 kişilik bir evrende ulaşılması gereken minimum örneklem sayısı 247 olarak belirtilmiştir (32). Çalışmada evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiş, toplam 344 öğrenciye ulaşılmış ancak eksik veya hatalı doldurulan formlar çıkarıldıktan sonra 330 katılımcı verisi ile çalışma tamamlanmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi hemşirelik bölümünde 2022-2023 bahar döneminde öğrenim görmek
- En az bir dönem ilaç güvenliği ile ilgili bir ders almış olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- 18 yaş üzerinde olmak.

Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Araştırma kapsamında oluşturulan anket formu iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde katılımcıların yaşı, cinsiyeti, sınıfı ve sağlık meslek lisesi mezunu olma durumunu içeren dört sosyodemografik bilgiye yer verilmiştir (31, 33). İkinci bölümde ise Živanović ve arkadaşları (2022) tarafından tıp, diş hekimliği, eczacılık ve hemşirelik alanında eğitim gören öğrencilere yönelik geliştirilen Farmakovijilansa Yönelik Tutum Ölçeği yazarların izni doğrultusunda referans alınarak oluşturulan 20 ifadeye yer verilmiştir. 5’li Likert tipte tasarlanan ölçek, advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesine yönelik pozitif tutumu içeren 13 ifade (4,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,19,20) ve farmakovijilansa yönelik pozitif tutumu gösteren yedi ifadeyi (6,7,2,3,5,1 ve 18) kapsayan iki alt boyuttan meydana gelmektedir. Ölçeğin birinci alt boyutu olan advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesine yönelik pozitif tutum bölümünden en düşük 13, en yüksek 65 puan alınabilmektedir. Maddelerden alınan puan arttıkça farmakovijilansa yönelik daha olumlu tutumun olduğu söylenebilir. Orijinal çalışmada bu alt boyut ile ilgili katılımcı grubunda elde edilen ortalama puan 43,12 olarak bulunmuştur. Ölçeğin ikinci alt

boyutu olan farmakovijilansa yönelik pozitif tutum bölümünden en düşük 7 en yüksek 35 puan alınabilmektedir. Orijinal çalışmada katılımcı grubunda elde edilen ortalama puan 31,98 olarak bulunmuştur. Her iki alt boyut için ölçek maddeleri 1-5 aralığında puanlanmış olup madde ortalama puanı 3 olarak kabul edilmiştir. Ölçeğin genelinde 1,2,3,5,6, ve 7. ifadeleri olumlu tutumu göstermekte ve alınan puan 3’ün üzerindeyse olumlu tutum artmaktadır. Ölçeğin güvenilirliğinin değerlendirildiği ordinal alpfa değeri 0,91 olarak yüksek düzeyde güvenilir bulunmuştur (33). Ölçek ifadelerinin Türkçe ankete çevirisinde literatürde 3-5 aralığında uzman görüşünün yeterli olduğu belirtilmekte olup bu doğrultuda dört uzman görüşünden faydalanılmıştır (34, 35).

Veriler 15.06.2023-15.07.2023 tarihleri arasında, sınıf ortamında, yüz yüze bilgilendirme yapılarak ortalama 20 dakikada toplanmıştır. Veriler toplanmaya başlamadan önce katılımcılara çalışmanın amacı hakkında bilgilendirme yapılarak, çalışmaya gönüllü katılımlarına dair yazılı onamları alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için; SPSS 26.0 programıyla tanımlayıcı istatistikler (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, ortanca) uygulanmıştır.

BULGULAR

Katılımcıların tanımlayıcı özelliklerine ilişkin bulgular Tablo 1’de ele alınmıştır.

Katılımcıların %78,5 (259)’i kadın, %25,5 (84)’i 23 yaş ve üzerinde, %15,5 (47)’i sağlık meslek lisesi mezunu olup, çoğunluğu 3.sınıfta öğrenim görmektedir (%27,9) (Tablo 1).

Tablo 2'de, araştırma kapsamında kullanılan anket formunda yer alan maddelere ilişkin tanımlayıcı istatistikler sunulmuş olup, katılımcıların her bir ifadeye verdikleri yanıtların ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri belirtilmiştir. Farmakovijilansın, halk sağlığının korunmasına katkı sağlaması nedeniyle araştırmalarda daha ayrıntılı olarak ele alınması gerektiğine olan inanç maddesinin ortalama puan değeri $3,964 \pm 0,892$, advers ilaç reaksiyonlarını izleyen ve raporlayan sağlık profesyonellerinin, ulusal farmakovijilans sisteminin etkinliğine önemli katkı sağladıkları maddesinin ortalama puan değeri $3,812 \pm 0,892$, gelecekteki klinik pratiklerinde kullanılacak ilaçlar için advers ilaç reaksiyonlarını mümkün olduğunca izlemeye ve bildirmeye gönüllü olma maddesinin ortalama puan değeri ise $3,788 \pm 0,908$ bulunmuştur. Buna ek olarak öğrencilerin advers ilaç reaksiyonları bilgilerine erişimin, gelecekteki mesleki çalışmaların kalitesi açısından çok önemli olduğuna duyulan inanç maddesinin ortalama puan değeri $3,824 \pm 0,871$, ilaçların güvenli kullanımının ancak sağlık profesyonellerinin advers ilaç reaksiyonları hakkındaki mevcut bilgilerini sürekli olarak zenginleştirilmesi ile mümkün olabileceği maddesinin ortalama puan değeri $3,788 \pm 0,901$ ve ilaçların kullanılmasına dahil olan bütün sağlık profesyonellerinin, advers ilaç reaksiyonlarının izlenmesinden ve bildirilmesinden sorumlu olması gerektiği maddesinin ortalama puan değeri ise $3,794 \pm 0,995$ olarak bulunmuştur.

Çalışmada bazı advers ilaç reaksiyonlarının profesyonel yetersizliğe veya ihmalkâr çalışmaya atfedilebilme riski nedeniyle dikkatli bir şekilde bildirilmesi gerektiği maddesinin ortalama puan değeri $3,700 \pm 1,057$, bütün advers ilaç reaksiyonlarının kayıtsız şartsız bildirilmesi durumunda,

gelecekteki çalışmalarda çeşitli sorunlar yaşayacağından hatta cezalandırılacağından endişe etme maddesinin ortalama puan değeri $2,473 \pm 0,971$ ve gelecekteki advers ilaç reaksiyonu bildirim kararının, istihdam edileceği kurumun iş politikası ve/veya üstlerinin görüş ve tutumlarından büyük ölçüde etkileneceğine inanma maddesinin ortalama puan değeri ise $3,127 \pm 0,959$ bulunmuştur. Ayrıca şu ana kadar elde edilen deneyime dayanarak, sağlık profesyonellerinin genellikle advers ilaç reaksiyonlarını izleme ve bildirim için yeterli zamanlarının olmadığına inanma maddesinin ortalama puanı $3,37$ bulunmuştur. “Hastalar tarafından bildirilen advers ilaç reaksiyonlarından elde edilen bilgilere şüpheyle yaklaşıyorum ve bunun her zaman dikkatli bir şekilde ele alınması gerektiğine inanıyorum.” maddesinin ortalama puanı ise $3,585$ bulunmuştur.

Yukarıda belirtilen bulgulara ek olarak advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesinin ek bir çaba ve zaman gerektirdiğine duyulan inanç nedeniyle bildirim yapan sağlık profesyonellerine mali teşvik verilmesinden memnun olmama ifadesinin ortalama puan değeri $3,267 \pm 0,959$, hemşirelik öğrencilerinin farmakovijilansa yönelik tutum anketinin toplam puan ortalaması ise $3,203 \pm 0,399$ bulunmuştur.

Tablo 1. Katılımcılara ait sosyodemografik veriler (n=330)

		n	%		n	%	
Cinsiyet	Kadın	259	78,5	Sınıf	1.Sınıf	91	27.6
	Erkek	71	21.5		2.Sınıf	77	23.3
Yaş	19	30	9.1		3.Sınıf	92	27.9
	20	64	19.4		4.Sınıf	70	21.2
	21	78	23.6	Sağlık Meslek Lisesi Mezunluğu	Evet	47	14.5
	22	74	22.4		Hayır	283	85.5
	23 ve üzeri	84	25.5				

Tablo 2. Farmakovijilansa yönelik tutum maddelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Maddeler	Ort	Medyan	SS	Min	Max
Advers ilaç reaksiyonlarını çok sık bildirirsem, gelecekteki profesyonel itibarım olumsuz etkilenebilir.	2,191	2,000	0,950	1,000	5,000
Bir ürünün gereksiz yere piyasadan çekilmesine yol açabileceğinden orta düzeyde ve/veya nadir görülen advers ilaç reaksiyonlarını bildirmenin gereksiz olduğuna inanıyorum.	2,167	2,000	0,896	1,000	5,000
Çok tanınmayan/bilinmeyen üreticilerin ilaçlarında advers ilaç reaksiyonlarının oluşmasına özel dikkat gösterilmelidir, çünkü çoğu durumda ilacın markasının da onun güvenliğinin garantisi olduğuna inanıyorum.	3,464	4,000	1,011	1,000	5,000
Bazı advers ilaç reaksiyonları, benim profesyonel yetersizliğime veya ihmalkâr çalışmama atfedilebileceği için dikkatli bir şekilde bildirilmelidir.	3,700	4,000	1,057	1,000	5,000
Bazı durumlarda, advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesi önerilmemektedir.	2,479	2,000	0,959	1,000	5,000
Bütün advers ilaç reaksiyonlarını kayıtsız şartsız bildirirsem, gelecekteki çalışmalarımda çeşitli sorunlar yaşayacağım hatta cezalandırılacağım endişe ediyorum.	2,473	2,000	0,971	1,000	5,000
Nadir advers ilaç reaksiyonlarının çoğu, sağlık profesyonelinin yetersiz gözlemi veya rakip ilaç şirketlerinin manipülasyonunun sonucudur.	3,058	3,000	0,872	1,000	5,000
Advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesine karşıyım çünkü Türkiye Cumhuriyeti'nde bunların raporlanmasına yönelik mevcut prosedürün idari açıdan aşırı yük getirdiğine inanıyorum.	2,479	2,000	1,026	1,000	5,000
Gelecekteki advers ilaç reaksiyonu bildirim kararlarımın, istihdam edileceğim kurumun iş politikası ve/veya üstlerimin görüş ve tutumlarından büyük ölçüde etkileneceğine inanıyorum.	3,127	3,000	0,959	1,000	5,000

Tablo 2-devam. Farmakovijilansa yönelik tutum maddelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Maddeler	Ort	Medyan	SS	Min	Max
Uzun süredir kullanılan ilaçların etkilerinin zaten kapsamlı bir şekilde araştırıldığına inandığım için advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesi öncelikle yeni ilaçlara odaklanılmalıdır.	3,036	3,000	1,043	1,000	5,000
İlacın prospektüsünde açıklanmayan advers ilaç reaksiyonlarını belirleme ve bildirim konusunda kendime güvenmiyorum.	2,700	3,000	0,967	1,000	5,000
Hastalar tarafından bildirilen advers ilaç reaksiyonlarından elde edilen bilgilere şüpheyle yaklaşıyorum ve bunun her zaman dikkatli bir şekilde ele alınması gerektiğine inanıyorum.	3,585	4,000	0,996	1,000	5,000
Advers ilaç reaksiyonlarını bildirmenin ek bir çaba ve zaman gerektirdiğine inandığım için reaksiyonları izleyen ve bildiren sağlık profesyonellerine mali teşvik verilmemesinden memnun değilim.	3,267	3,000	0,959	1,00	5,00
Advers ilaç reaksiyonlarını izleyen ve raporlayan sağlık profesyonelleri, ulusal farmakovijilans sisteminin etkinliğine önemli bir katkı sağlamaktadır.	3,812	4,000	0,892	1,00	5,00
Gelecekteki klinik pratiğimde kullanacağım ilaçlar için advers ilaç reaksiyonlarını mümkün olduğunca izlemeye ve bildirmeye gönüllüyüm.	3,788	4,000	0,905	1,00	5,00
Advers ilaç reaksiyonları bilgilerine erişimin, gelecekteki mesleki çalışmalarımın kalitesi açısından çok önemli olduğuna inanıyorum.	3,824	4,000	0,871	1,00	5,00
İlaçların güvenli kullanımı, ancak sağlık profesyonellerinin advers ilaç reaksiyonları hakkındaki mevcut bilgilerini sürekli olarak zenginleştirilmesi ile mümkündür.	3,788	4,000	0,901	1,00	5,00
İlaçların kullanılmasına dahil olan bütün sağlık profesyonelleri, advers ilaç reaksiyonlarının izlenmesinden ve bildirilmesinden sorumlu olmalıdır.	3,794	4,000	0,995	1,00	5,00
Farmakovijilans, halk sağlığını korumanın önemli bir yönüdür ve araştırmalar sırasında daha ayrıntılı olarak çalışılması gerektiğine inanıyorum.	3,964	4,000	0,892	1,00	5,00
Şimdiye kadarki çalışmalardan edindiğim deneyime dayanarak, sağlık profesyonellerinin genellikle advers ilaç reaksiyonları izleme ve bildirim için yeterli zamanlarının olmadığına inanıyorum.	3,37	3,000	1,036	1,00	5,00

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma. Min: Minimum, Max: Maksimum

TARTIŞMA

Hemşirelik öğrencilerinin farmakovijilansa yönelik tutumunun değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada, öğrencilerin çoğunluğu farmakovijilansın halk sağlığına katkı sağladığını ve bu konu ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gerektiğini dile getirmiştir. Advers ilaç reaksiyonları farmakoterapi ile ilişkili önemli sorunlardan biri olup, mortalite ve morbiditeye neden olduğu için topluma ve sağlık bakım sistemlerine ekonomik yük getiren önemli bir halk sağlığı sorunudur (20, 21). Buna ek olarak öğrencilerin hastalar tarafından bildirilen advers ilaç reaksiyonlarından elde edilen bilgilere şüpheyle yaklaştıkları ve bu durumun her zaman dikkatli bir şekilde ele alınması gerektiğine inandıkları maddesinin ortalama puanı yüksektir. Bu bulgu öğrencilerin Türkiye’de hastaların advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması konusunda yeterli bilgi ve farkındalığa sahip olmadıklarını ve ulusal politikalarda hasta ve hasta yakınlarının advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması konusunda ek düzenleme yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı’nın merkezi politika birimlerinde ve toplumla iç içe olan aile sağlığı merkezleri ve eczanelerde, halkın Türkiye’de yürütülen ulusal farmakovijilans çalışmaları ve advers ilaç reaksiyonları hakkında bilgilendirilmesi, bireylerin sağlık okuryazarlığını artırmak amacıyla bu alana yönelik kamu spotları hazırlanması, Milli Eğitim Bakanlığı ve Yükseköğretim Kurulu ile iş birliği halinde çalışmalar yürütülmesi faydalı olabilir.

Öğrencilerin büyük bir kısmı advers ilaç reaksiyonlarını izleyen ve raporlayan sağlık profesyonellerinin, ulusal farmakovijilans sisteminin etkinliğine önemli katkı sağladıklarını belirtmiştir. Buna ek olarak

öğrenciler gelecekteki klinik pratiklerinde kullanılacak ilaçlar için advers ilaç reaksiyonlarını mümkün olduğunca izlemeye ve bildirmeye gönüllü olduklarını, advers ilaç reaksiyonları bilgilerine erişimin, gelecekteki mesleki çalışmaların kalitesi açısından çok önemli olduğuna duydukları inancın yüksek olduğunu ve bütün sağlık profesyonellerinin, advers ilaç reaksiyonlarının izlenmesinden ve bildirilmesinden sorumlu olması gerektiğine dair maddelere yüksek puan vermişlerdir. Türkiye’de hemşirelik öğrencilerinin farmakovijilansa ilişkin tutumlarının değerlendirildiği çalışmaların sınırlı olması nedeniyle bu bölümde ulusal ölçekte hemşireler üzerinde yapılan çalışmalara yer verilmiştir. Bu durum çalışmanın bir kısıtıdır. Türkiye’de hemşireler üzerinde yapılan bir çalışmada, katılımcıların %24,3’ü advers reaksiyonların bir merkeze bildirilmesi gerektiğini kabul ederken, yalnızca %1,2’si bu merkezin adını doğru bir şekilde vermiştir (14). Aynı çalışmada katılımcıların yarıdan fazlası çalışma hayatları içerisinde advers ilaç reaksiyonuyla karşılaştıklarını ancak yalnızca %2,4’ü advers ilaç reaksiyonunu raporladıklarını belirtmiştir. Tiftik, Duman ve Ün (2019), bir üniversite hastanesinde görev yapan hemşirelerin farmakovijilansa ilişkin bilgi, tutum ve uygulamalarını değerlendirdikleri çalışmada, hemşirelerin %83,9’unun farmakovijilansı doğru tanımladığı, %81,7’sinin advers ilaç reaksiyonu bildiriminin profesyonel bir yükümlülük olduğunu, %48,8’i yaşanan bir advers ilaç reaksiyonuna tanık olmakla birlikte sadece %0,2’sinin advers ilaç reaksiyonu bildirimi yaptığı tespit edilmiştir (36). Bir devlet hastanesinde görev yapan hemşirelerin dahil edildiği bir çalışmada, katılımcıların %74,1’i advers ilaç

reaksiyonlarını bildiğini, %34,9'u advers etki bildirimlerini farmakovijilans sorumlusuna yapmaları gerektiği hakkında bilgi sahibi olduğu, hemşirelerin %70,5'inin advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesinin gerekliliğini bilmesine rağmen sadece %8'inin TÜFAM hakkında bilgi sahibi olduğu tespit edilmiştir (30).

Uluslararası literatürde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; Malezya'da özel bir üniversitenin hemşirelik bölümünde eğitim gören öğrencilerin farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesine yönelik farkındalık ve tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada, öğrencilerin farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyon bildirim konusunda orta düzeyde farkındalık sahibi oldukları tespit edilmiştir (37). Sağlık bilimleri alanında eğitim alan öğrenciler üzerinde yürütülen bir çalışmada, farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonu bildirimlerine yönelik farkındalığın düşük olduğu ve advers ilaç reaksiyonlarına yönelik genel bildirim oranının yalnızca %35,1 olduğu tespit edilmiştir (26). Hindistan'da hemşirelik öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada, eğitim programı uygulanmadan önce öğrencilerin %52'sinin farmakovijilansın tanımını bildiği, bu oranın eğitimden sonra %100'e yükseldiği görülmüştür. Aynı çalışmada katılımcıların sadece %33'ünün Hindistan'da ulusal advers ilaç reaksiyonu izleme sistemlerinin varlığından haberdar olduğu ve bu oranın eğitim programının ardından %89'a yükseldiği tespit edilmiştir. Çalışma genelinde eğitim programı uygulanmadan önce öğrencilerin %32 olan farmakovijilansa yönelik farkındalık oranının, eğitim müdahalelerinin ardından %95'e yükseldiği görülmüştür (25). Hindistan'da hemşirelik öğrencileri üzerinde yürütülen farklı bir çalışmada,

başlangıçta öğrencilerin yalnızca %37,6'sının farmakovijilansın neyle ilgilendiğini bildiği, %45,9'unun her türlü advers ilaç reaksiyonlarını bildirmek istediği, %54,1'inin sadece ciddi reaksiyonları bildirmek istediği, %29,6'sının ise yeni ilacın neden olduğu reaksiyonları bildirmek istediği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada öğrencilerin yalnızca %1,2'si farmakovijilans bölgesel raporlama merkezini bildiklerini ifade etmiştir (23). Hindistan'da hemşirelik öğrencilerinin dahil edildiği bir çalışmada, kimlerin advers ilaç reaksiyonlarını raporlayabileceği ifadesine öğrencilerin yalnızca %22,3'ü bütün sağlık profesyonelleri yanıtını verirken, %57'si sadece hekimlerin, %49'u sadece hemşirelerin ve %61,8'i sadece eczacıların advers ilaç reaksiyonlarını bildirebileceğini ifade etmiştir (23). Bir diğer çalışmada, öğrencilerin %19,1'i advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesinin bütün sağlık hizmeti sunucuları için mesleki bir yükümlülük olduğuna inanırken, %17,3'ü advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması gerektiğine inandığını, %26,4'ü bu konuda nötr olduğunu, %37,3'ü ise bu görüşlere katılmadığını ifade etmiştir (27). Hindistan'da yapılan farklı bir çalışmada eğitim programı uygulanmadan önce öğrencilerin yaklaşık yarısının hemşirelerin ve diğer sağlık çalışanlarının advers ilaç reaksiyonlarını bildirebileceğinin farkında olduğu, katılımcıların %17,1'i sadece doktorların advers ilaç reaksiyonlarını bildirebileceğine inanırken, %18,6'sı ise sadece eczacıların bunu yapabileceğine inanıyordu. Buna ek olarak öğrencilerin %75,7'si advers reaksiyonların eksik bildirilmesinin sağlık hizmetlerinde önemli bir endişe kaynağı olduğunu ve %80'i bütün sağlık profesyonelleri için bildirim zorunlu olması gerektiğini vurgulamıştır. Aynı

çalışmada, eğitim öncesinde katılımcıların %18,6'sı yalnızca yaşamı tehdit eden reaksiyonların bildirilmesi gerektiğini, %14,3'ü yalnızca yeni ilaçlardan kaynaklanan reaksiyonların bildirilmesi gerektiğine inandığını ifade etmiştir (24). Pakistan'da yürütülen bir diğer çalışmada, öğrencilerin yalnızca %18,2'si, mevcut bilgisiyle gelecekteki uygulamalarda herhangi bir advers ilaç reaksiyonu bildirmeye hazır olduğunu ifade etmiştir (27). Raikar ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmada, hemşirelik öğrencilerinin %90'ı advers ilaç reaksiyonu ve ilaç yan etkisi terimlerini duyduklarını, %66'sı farmakovijilans teriminin anlamını bildiklerini, %55'i kendi ülkelerindeki advers ilaç reaksiyonlarını toplamak ve izlemekten sorumlu kuruluşun adını bildiklerini ifade etmiştir. Buna ek olarak advers ilaç reaksiyonlarını raporlamanın önemli olduğunu düşünen öğrencilerin oranı %90, advers ilaç reaksiyonunu raporladığını belirtenlerin oranı %82, advers ilaç reaksiyonlarının önlenilebileceğini düşünenlerin oranı %92, advers ilaç reaksiyonları hakkında herhangi bir farkındalık programı ya da kampanyaya katılanların oranı %68 bulunmuştur (28). Literatür bulguları, Türkiye'de ve uluslararası arenada hemşirelik öğrencilerinin farmakovijilansa yönelik bilgi ve farkındalık düzeylerinin genellikle sınırlı olduğunu ve advers ilaç reaksiyonu raporlama oranlarının ise düşük düzeyde kaldığını göstermektedir. Farklılıkların temel nedeni, ülkelerin hemşirelik eğitimine farmakovijilans konusunu entegre etme durumu, ülkedeki yasal zorunluluklar, ulusal farmakovijinsa sisteminin varlığı ve olgunlaşma düzeyi, ülkeler düzeyinde advers ilaç reaksiyonlarının raporlanma durumu ile ilgili mesleki ve kültürel farklılıklar olabilir.

Eğitim programlarının, bilgi düzeyini ve raporlama istekliliğini artırmada etkili olduğu görülmektedir. Bu bağlamda, hemşirelik eğitim müfredatında farmakovijilans eğitimine yer verilmesi, klinik uygulama sırasında raporlama kültürünü teşvik eden politikaların geliştirilmesi önemlidir.

Çalışma bulguları araştırmaya katılan hemşirelik öğrencilerinin advers ilaç reaksiyonlarının bildirimine ilişkin belirli endişeler taşıdığını göstermektedir. Öğrenciler özellikle bazı advers ilaç reaksiyonlarının profesyonel yetersizliğe veya ihmalkâr çalışmaya atfedilebilme riski nedeniyle dikkatli bir şekilde bildirilmesi gerektiği maddesi ile gelecekteki advers ilaç reaksiyonu bildirim kararının, istihdam edileceği kurumun iş politikası ve/veya üstlerinin görüş ve tutumlarından büyük ölçüde etkileneceğine inanma maddelerine yüksek puan vererek bildirimle ilgili çekinceleri olduğunu dile getirmiştir. Hindistan'da hemşirelik öğrencilerinin dahil edildiği bir çalışmada, öğrencilere eğitim verilmeden önce %70,6'sı advers ilaç reaksiyonlarını bildiriminin mesleki imaja zarar verdiğini belirtirken, farmakovijilans eğitimi sonrasında öğrencilerin %94,1'i reaksiyonları raporlamanın mesleki imaja zarar vermediğini ifade etmiştir. Aynı çalışmada mezuniyet aşamasına gelen öğrencilerin yalnızca %1,2'sinin advers ilaç reaksiyonları nedeniyle yasaklanan ilaçlardan haberdar olduğu, %12,9'unun ise yaygın advers ilaç reaksiyonları ve bunlara neden olan ilaçlar hakkında bilgi sahibi olduğu tespit edilmiştir (23). Hindistan'da hemşirelik öğrencilerinin farmakovijilans hakkındaki bilgi, tutum ve uygulamaları üzerinde eğitim müdahalesinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yürütülen bir çalışmada, öğrencilerin eğitim öncesi ve

eğitim sonrası farmakovijilansa yönelik tutumlarında önemli bir değişiklik olduğu, eğitim sonrası öğrencilerin istatistiksel olarak daha büyük bir oranının farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonları hakkında bilgi sahibi olduğu görülmüştür (25). Hemşirelik öğrencileri üzerinde yürütülen bir diğer çalışmada, advers ilaç reaksiyonları hakkında bildirimde bulunmanın hukuki sonuçlardan endişe duyduklarını belirtenlerin oranı %60 bulunmuştur (24). Bulgular, advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması konusundaki çekincelerin büyük ölçüde mesleki imaj, hukuki sonuçlar ve kurum politikaları gibi faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Eğitim uygulamalarının öğrencilerin bu konudaki farkındalığını geliştirdiği görülmektedir.

Çalışmada, öğrencilerin advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesinin ek bir çaba ve zaman gerektirdiğine duyulan inanç nedeniyle mali teşvik uygulamalarına ilişkin tutumlarının nötr olduğu görülmüştür. Bu bulgu öğrencilerin farmakovijilans süreçlerini temel olarak mesleki bir sorumluluk olarak değerlendirdiklerini ve etik sorumluluk bilincinin farkında olduklarını ancak teşvik edici unsurların gerekliliği konusunda kesin bir görüşe sahip olmadıklarını göstermektedir. Teşvik mekanizmaları konusunda net bir tutumun olmaması, konuyla ilgili politika ve bilgilendirmelerin yeterli olmamasına bağlanabilir.

Çalışmada hemşirelik öğrencilerinin farmakovijilansa yönelik tutum anketinin toplam puan ortalaması 3,203 olarak orta düzeyin üzerinde bulunmuştur. Bu durum, hemşirelik öğrencilerinin konuya yönelik bir farkındalık ve ilgisinin olduğunu ancak mevcut tutumun davranışa dönüşmesi ve daha güçlü şekilde benimsenmesi için ek

önlemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Özellikle farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması konularının teorik eğitim programlarıyla birlikte farkındalık çalışmaları ve klinik gözlem olanaklarıyla desteklenmesi orta düzeydeki tutumun iyileştirilmesine katkı sağlayabilir.

Öğrenciler sağlık profesyonellerinin genellikle advers ilaç reaksiyonlarını izleme ve bildirim için yeterli zamanlarının olmadığı, ilacın prospektüsünde açıklanmayan advers ilaç reaksiyonlarını belirleme ve bildirim konusunda kendilerine güvenmediklerini belirtmiştir. Hindistan'da hemşirelik öğrencilerinin dahil edildiği ve advers ilaç reaksiyonlarını raporlamanın önündeki engellerin değerlendirildiği bir çalışmada, advers ilaç reaksiyonlarını bildirmek için yeterli zamanın olmaması önemli bir endişe kaynağı olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada, bildirilen tek bir reaksiyonun ADR veritabanını önemli ölçüde etkilemeyebileceği algısının yaklaşık %30 olduğu bulunmuştur (25). Bir diğer çalışmada, katılımcıların %52,8'i çalışma bulgularına benzer şekilde raporlamanın iş yükünü artırdığı ve çok fazla zaman aldığını düşünmektedir. Aynı çalışmada eğitim programı öncesinde öğrencilerin %78,6'sı advers ilaç reaksiyonlarını tespit etme ve bildirme konusunda kendilerine güvenirken, eğitim sonrası bu oran %91,4'e yükselmiştir (24). Öğrencilerin farmakovijilansa yönelik bilgi ve tutumlarının değerlendirildiği çalışmalar, farmakovijilans eğitimi öncesi ve sonrası bilgi ve tutum düzeyinde önemli ilerlemeler olduğunu göstermiştir (23-25). Öğrenciler farmakovijilansın hemşirelik eğitiminin vazgeçilmez bir parçası olması gerektiği ve hemşirelik eğitiminde farmakovijilans konusuna teorik ve uygulamalı olarak daha

fazla yer verilmesi gerektiği görüşündedir (24, 27). Bu bulgular hemşirelik eğitim programlarında farmakovijilansa yer verilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Özellikle zaman ve stres baskısı altında hizmet sunulan sağlık sektöründe advers ilaç reaksiyonlarının raporlanmasına dair kullanıcı dostu sistemlerin tasarlanması, iş yükünün dengeli dağılımı, sürekli eğitim programlarıyla farmakovijilansa yönelik bilgi ve farkındalığın artırılması, ilaç güvenliğiyle ilgili kalite ve akreditasyon standartlarının uygulanması ve ilaç bilgilerine erişimi kolaylaştıracak web tabanlı ilaç yönetimi sistemlerinin kullanılması faydalı olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma bulguları, öğrencilerin farmakovijilans konusunda genel olarak olumlu bir tutuma sahip olduklarını ancak bazı advers ilaç reaksiyonlarının profesyonel yetersizliğe veya ihmalkâr çalışmaya atfedilebilme riski nedeniyle de endişe duyduklarını göstermektedir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, hemşirelik eğitimi müfredatında farmakovijilans ve ilaç güvenliği konularına daha fazla yer verilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Özellikle klinik eğitim sırasında vaka temelli farmakovijilans uygulamalarına yer verilmesi, öğrencilerin advers ilaç reaksiyonlarının bildirimine yönelik çekincelerini azaltabilir ve bildirim süreçlerine daha etkin katılım göstermelerini sağlayabilir. Ayrıca, sağlık sisteminde advers ilaç reaksiyonlarını raporlamanın bütün sağlık profesyonellerinin sorumluluğu olduğuna dair açık ve bütüncül bir yaklaşımın benimsenmesi, farmakovijilans sisteminin etkinliğini artırabilir. Bu uygulamalar hastalar açısından advers ilaç

reaksiyonlarının önlenerek, mortalite ve morbiditenin azaltılmasına, hasta güvenliği uygulamalarının iyileştirilmesine fayda sağlayabilir. Ülke sağlık sistemi açısından düşünüldüğünde, önlenebilir advers ilaç reaksiyonları kaynaklı hastanede yatış süresinin kısaltılmasına ve bakım maliyetlerinin azaltılarak, sağlık hizmet kalitesinin yükseltilmesine ve sağlık sistemi performansının iyileştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu kapsamda, hemşirelik eğitimi sürecinde farmakovijilans farkındalığını artırmaya yönelik yapılandırılmış eğitim programlarının etkisini inceleyen ileri düzey çalışmaların yapılması önerilmektedir. Ayrıca mezuniyet öncesi farklı sağlık profesyonellerinin farmakovijilansa yönelik bilgi ve tutumlarının değerlendirileceği araştırmaların yapılması bütüncül bir yaklaşımla farkındalığın sağlanması açısından faydalı olabilir. Gelecekte yapılacak araştırmalarda eğitimlerin etkinliğinin değerlendirilmesini sağlayacak deneysel çalışmalara da yer verilebilir.

SINIRLILIKLAR

Bu çalışma belirli bir süre zarfında bir üniversitenin sağlık bilimleri fakültesi hemşirelik bölümünde eğitim gören ve çalışmaya gönüllü katılım sağlayan öğrencilerden elde edilen verilerle sınırlıdır. Bu nedenle çalışma bulguları genelleştirilemez.

ARAŞTIRMA KATKI ORANI BEYANI

Fikir: YA, HNA, DÖZ; Tasarım: YA, HNA, DÖZ, Kaynaklar: YA, HNA, DÖZ, Veri Toplama ve İşleme: YA, HNA, DÖZ, Analiz: HNA, Literatür Taraması: YA, DÖZ; Makale Yazımı: YA, HNA, DÖZ, Eleştirel İnceleme: YA.

MADDİ DESTEK/TEŞEKKÜR

Yazarlar finansal destek olmadığını teyit etmektedirler. Çalışma için gerekli izni veren Hemşirelik Bölüm Başkanlığına ve çalışmaya katılım sağlayan öğrencilere teşekkür ederiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu'ndan 25.05.2023 tarih ve 137/20 sayılı kararı ile onay alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölüm Başkanlığının yazılı izni alınmıştır. Çalışmaya gönüllü katılım sağlayan öğrencilerin yazılı bilgilendirilmiş onamı alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9).
2. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(5):481-5. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-481>.
3. Kommu S, Carter C, Whitfield P. Adverse drug reactions. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599521/> Accessed on July 4, 2025.
4. Bajwa SF, Mohammed RH. Type II Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563264/#:~:text=Type%20II%20hypersensitivity%20reaction%20refers,loss%2C%20or%20damage%20to%20tissues> Accessed on July 4, 2025.
5. Usman N, Annamaraju P. Type III Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559122/#:~:text=In%20type%20III%20hypersensitivity%20reactions,trigger%20the%20classical%20complement%20pathway> Accessed on July 4, 2025.
6. Marwa K, Kondamudi NP. Type IV Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562228/#:~:text=Type%20IV%20hypersensitivity%2C%20or%20delayed,can%20take%20weeks%20to%20manifest> Accessed on July 4, 2025.
7. FDA. Adverse event reporting system (FEARS) public dashboard. U.S. Food and Drug Administration; 2025. Available at: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> Accessed on July 6, 2025.
8. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. 2024 yılı idare faaliyet raporu. Erişim adresi: http://www.sp.gov.tr/upload/xSPRapor/files/VCaxM+titck_2024_fr.pdf. Erişim tarihi: 10.08.2025.
9. Yadesa TM, Kitutu FE, Deyno S, Ogwang PE, Tamukong R, Alele PE. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211039099. <https://doi.org/10.1177/20503121211039099>
10. Khan Z, Karataş Y, Kiroğlu O. Evaluation of adverse drug reactions in paediatric patients: a retrospective study in Turkish hospital. *Front Pharmacol*. 2021;12:786182. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.786182>.
11. Khan Z, Öz E, Kiroğlu O, Karataş Y. Analysis of adverse drug reactions in hospitalized patients reported to pharmacovigilance center in a teaching hospital. *Cukurova Medical Journal*. 2020;45(2):556-61. <https://doi.org/10.17826/cumj.671198>.
12. Laatikainen O, Miettinen J, Sneek S, Lehtiniemi H, Tenhunen O, Turpeinen M. The prevalence of medication-related adverse

- events in inpatients-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(12):1539-49.
<https://doi.org/10.1007/s00228-017-2330-3>.
13. Aslan Y. Yatan hastalarda raporlanan advers ilaç reaksiyonlarının değerlendirilmesi. *Hacettepe Univ Fac Health Sci J*. 2023;10(2):452-68.
<https://doi.org/10.21020/husbfd.1146973>
 14. Alan S, Ozturk M, Gokyildiz S, Avcibay B, Karataş Y. An evaluation of knowledge of pharmacovigilance among nurses and midwives in Turkey. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(6):616-8.
<https://doi.org/10.4103/0253-7613.121375>
 15. Jennings ELM, Murphy KD, Gallagher P, O'Mahony D. In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2020;49(6):948-58.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afaa188>
 16. Patel TK, Patel PB, Bhalla HL, Dwivedi P, Bajpai V, Kishore S. Impact of suspected adverse drug reactions on mortality and length of hospital stay in the hospitalised patients: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(1):99-116.
<https://doi.org/10.1007/s00228-022-03419-7>
 17. Wolfe D, Yazdi F, Kanji S, Burry L, Butler C, Esmailisariji L, Hamel C, Hersi M, Skidmore B, Moher D, Hutton B. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205426.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205426>
 18. Laroche ML, Tarbouriech N, Jai T, Valnet-Rabier MB, Nerich V. Economic burden of hospital admissions for adverse drug reactions in France: the IATROSTAT-ECO study. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(2):439-50. <https://doi.org/10.1111/bcp.16266>
 19. Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, Ingrassiotta Y, Salvo F, Spina E, Trifirò G. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):681-95.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1491547>
 20. Iwasaki H, Sakuma M, Ida H, Morimoto T. The burden of preventable adverse drug events on hospital stay and healthcare costs in Japanese pediatric inpatients: the JADE study. *Clin Med Insights Pediatr*. 2021;15:1179556521995833.
<https://doi.org/10.1177/1179556521995833>
 21. Durand M, Castelli C, Roux-Marson C, Kinowski JM, Leguelinel-Blache G. Evaluating the costs of adverse drug events in hospitalized patients: a systematic review. *Health Econ Rev*. 2024;14(1):11.
<https://doi.org/10.1186/s13561-024-00481-y>
 22. Campbell JE, Gossell-Williams M, Lee MG. A review of pharmacovigilance. *West Indian Med J*. 2014;63(7):771-4.
<https://doi.org/10.7727/wimj.2013.251>
 23. Patil D, Shivamurthy RM, Geetha S, Patil UN. Evaluation of awareness of knowledge, attitude and practices of nursing students on monitoring and reporting of adverse drug reactions in a tertiary care hospital. *World J Pharm Res*. 2015;4(5):1361-71.
<https://doi.org/10.51131/IJPCCR/v2i4.6>
 24. Gafoor A, Mutha AS, Sahai J, Sankpal JT. Knowledge, attitude and practice study on pharmacovigilance among nursing students and staff before and after a training session at a tertiary care hospital in India. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2025;14(4):492-8.
<https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20251832>
 25. Gosavi PA, Kalikar MV, Mahakalkar SM, Pawar SP, Bansod S, Nama P. Impact of educational intervention on knowledge, attitude & practice about pharmacovigilance in nursing students in a tertiary care teaching hospital in India: a cross-sectional study. *J Pharm Res Int*. 2024;36(6):67-76.
<https://doi.org/10.9734/jpri/2024/v36i67523>
 26. Tadv NA, Alromaih AA, Aldahash AA, Almuheissen AA, Alotaibi SH, Alduhayshi IS, Alrukimi AS, Sami W. Knowledge, attitude and practice of pharmacovigilance in healthcare professionals and medical students in Majmaah, Saudi Arabia care centre. *Health Sci*. 2018;7(4):101-17.
 27. Maqsood S, Afzal M, Abdullahi KO, Gilani SA. Knowledge and attitude of nursing students towards pharmacovigilance and adverse drug reactions. *Merit Res J Med Med Sci*. 2022;10(2):31-6.
<https://doi.org/10.5281/zenodo.6275144>
 28. Raikar SR, Sneha S, Sreeraj G, Janarthanan R. Awareness and knowledge of adverse drug reactions and pharmacovigilance among medical and nursing students and staff in a tertiary care hospital. *Cureus*.

- 2024;16(9):e69981.
<https://doi.org/10.7759/cureus.69981>
29. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). Farmakovijilans. T.C. Sağlık Bakanlığı; 2025. Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/> 18. Erişim tarihi: 06 Haziran 2025.
 30. Vural F, Ciftci S, Vural B. The knowledge, attitude and behaviours of nurses about pharmacovigilance, adverse drug reaction and adverse event reporting in a state hospital. *North Clin Istanbul*. 2014;1(3):147-52. <https://doi.org/10.14744/nci.2014.41636>
 31. Sayılan H, Gürkan S, Turan K, Duran MK, Akpınar G. Hemşirelik lisans öğrencilerinin farmakoloji eğitimine yönelik görüşlerinin değerlendirilmesi. *Journal of 5N1Quality*. 2023;1(2):57-65.
 32. Gürbüz S, Şahin F. Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri, 3. Baskı, Seçkin Yayıncılık, Ankara 2018.
 33. Živanović D, Mijatović Jovin V, Javorac J, Kvirgić S, Rašković A, Stojkov S, Kašiković Lečić S, Savić N, Kralj M, Milenković A. Measuring pharmacovigilance knowledge and attitudes among healthcare sciences students: development and validation of a universal questionnaire. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(4):1196-214. https://doi.org/10.26355/eurrev_202202_28112
 34. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25:3186-91.
 35. Polit DF, Beck CT. The content validity index: Are you sure you know what's being reported? critique and recommendations. *Res Nurs Health*. 2006;29:489-97. <https://doi.org/10.1002/nur.20147>
 36. Tiftik RN, Duman İ, Ün İ. Bir üniversite hastanesinde görev yapan hemşirelerin farmakovijilans hakkında bilgi, tutum ve uygulamalarının değerlendirilmesi. *Lokman Hekim Derg*. 2019;9(3):285-93. <https://doi.org/10.31020/mutftd.581540>
 37. Sivadasan S, Sellappan M. A study on the awareness and attitude towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among nursing students in a private university, Malaysia. *Int J Curr Pharm Res*. 2015;7(1):84-9.