

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/330311306>

CEREBRAL EDEMA AND ANTIDIURETIC HORMONE ANTAGONISM

Chapter · December 2018

CITATION

1

READS

5,082

2 authors:



Betül Can

Eskisehir Osmangazi University

18 PUBLICATIONS 61 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Ozkan Alatas

Eskisehir Osmangazi University

109 PUBLICATIONS 1,457 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

**SAĞLIK BİLİMLERİNDE
GÜNCEL AKADEMİK ÇALIŞMALAR-2018**

**CURRENT ACADEMIC STUDIES
IN HEALTH SCIENCES-2018**

VOLUME / CİLT: II

Editör / Editor

Asst. Prof. Dr. Ayhan GÜLER

ISBN 978-9940-540-53-1



CURRENT ACADEMIC STUDIES
IN **HEALTH SCIENCES**-2018

VOLUME / CİLT: I

SAĞLIK BİLİMLERİNDE
GÜNCEL AKADEMİK ÇALIŞMALAR-2018

Editor / Editör

Asst. Prof. Dr. Ayhan GÜLER

Cetinje 2018



Editor / Editör
Asst. Prof. Dr. Ayhan GÜLER

First Edition •© December 2018 /Cetinje-Montenegro

ISBN • 978-9940-540-53-1

© copyright
All Rights Reserved

Ivpe
web: www.ivpe.me
Tel. +382 41 234 709
e-mail: office@ivpe.me



Print
Ivpe
Cetinje, Montenegro

ÖN SÖZ

Hemem hemen otuz beş seneyi aşan bir süreden beri ülkemizin çeşitli üniversite, kurum ve kuruluşlarında eğitim veren ve Sağlık alanında birçok dersi literatürlerden izleyip en yeni bilgilerle donatarak öğrencilerime aktarmaktayım. Diğer yandan yetiştirdiğimiz akademik kadroların da bilimsel aktivitelerde yer almasına yönelik bu tür çalışmalarda da yer alıyorum. Günümüzde gelişen teknolojiye paralel olarak, medya araçları ile bilgiye ulaşmada her ne kadar kolaylıklar olsa da doğru bilgiye ulaşmada problemler yaşanmaktadır. Tam da bu doğrultu ülkemizde yetişen her akademisyenin özellikle Sağlık bilimlerindeki yapılan tüm çalışmaların, geliştirilen yeni teknoloji ve tekniklerden kongreler aracılığı ile haberdar olabilmesi ve yapılan araştırmaların, ortak bir çalışmada değerlendirilmesi, araştırmacıların birbirleri ile iletişimlerinin hızlandırılması açısından da oldukça önem arz etmektedir.

Bilimsel kongrelerde sunulan çalışma ve araştırmaların uluslararası düzeyde değerlendirilebilmesi yönünde, hem de toplumsal bilinçlendirme açısından basılı kitap olarak ortaya konulması da oldukça önemlidir. Çünkü yeni yetişen nesillerde okuma alışkanlıkları görsel medya (sanal medya) bağımlılığı yüzünden giderek azalmaktadır. Toplumun kitap alışkanlıklarını yeniden kazandırılması açısından da bu tür çalışma ve gayretlerin artırılması yönünde de bir katkı sunacağı aşikardır. Uluslararası bir çalışmada bir bildirinin nasıl sunulacağı, yayına nasıl hazırlanacağı konusun da mesleğinin başında olan genç bilim adamlarına, tecrübelerinin ve deneyimlerinin artırılmasına da katkı sağlamasının açısından da önemlidir.

Tüm bunları göz önünde bulundurduğumuz da genç nesillere bir bakış açısı getirebilmek, yazılı bir eser ortaya kayma yönünde, sağlık bilimleri alanında bu türlü yaklaşımlarda bizlerinde bir katkı sunmasına vesile olan ISMS (İnternational Symposium on Multidisciplinary Studies) düzenleyicilerine ve özellikle Doç.Dr. Abidin TEMİZER hocama teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Ayhan GÜLER

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

PREFACE / ÖN SÖZ /-I

CONTENTS / İÇİNDEKİLER /-III

REFEREE BOARD / HAKEM KURULU /-VI

TEMEL TIP BİLİMLERİ / BASIC MEDICAL SCIENCES

Yalancı (Pseudo) R-Kare Ölçülerine Genel Bakış / **S. Keskin** /-3

Tetrakorik ve Polikorik Korelasyon Katsayıları / **S. Keskin** /-11

Regresyon Analizinde Kategorik Değişkenler İçin Kodlama Tipleri / **S. Keskin** /-15

Effect of Pioglitazone on Oxidative Stress in Liver of Metabolic Syndrome Rats / **A. Bilginoglu** /-23

Alzheimer Hastalığında Potansiyel Tedavi Stratejileri ve Terapötik Ajanlar / **C. Hacıoğlu & F. Kar** /-29

Cerebral Edema and Antidiuretic Hormone Antagonism / **B. Can –Ö. Alataş** /-39

Depresyonda Yeni Yaklaşımlar: Biyobelirteçler ve Hayvan Modellemeleri / **F. Kar – C. Hacıoğlu** /-57

Katkı Maddesi İçeren Gıdaların Mikrobiyota, Anksiyete ve Depresyonla İlişkisi / **I. Cetin** /-69

Stop The Stats! On The Road to Apoptosis Induction and Regain of Chemotherapeutic Response in Leukemia / **B. Tezcanlı Kaymaz** /-85

Mikrobiyota ve Sağlık Açısından Önemi / **S. Aydoğdu** /-95

Diagnosis and Treatment Methods of Duchenne Muscular Dystrophy / **M. Karadağ Alpaslan** /-101

Cystic Fibrosis Genetics and Treatment / **M. Karadağ Alpaslan** /-111

Investigation of The Effect of *in Punica Granatum* Streptozotocin Induced Diabetic Rat Testis / **P. Toros & B. ŞEN & P. Kılıçaslan Sönmez – M. Mete - İ. Tuğlu** /-121

Carvacrol Inhibits Lung and Neuroblastoma Cancer Cell Lines Proliferation / **E. Şahin** /-127

Silymarin: A Hepatoprotective Agent / **N. E.Bektur Aykanat – V. Şahintürk** /-133

Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türlerinin Tanımlanmasında Kullanılan İki Farklı Yöntemin Değerlendirilmesi / **E. K.Çakmaklıoğulları** /-137

Blefaritli Hastalarda Kirpik Dibi Akar İncelemesi; *Demodex Folliculorum* / **M. Çakmaklıoğulları - E. K.Çakmaklıoğulları** /-143

Major Üropatojenlere Karşı *Cornus Mas L.* (Kızılılık)'in Antimikrobiyal Aktivitesinin Araştırılması / **N. Duran** /-151

18-BETA Glycyrrhetinic asid, Lycopene ve Rosmarinic Asid'in HEPG2 ve K-562 Hücreleri Üzerinde Antiproliferative Etkilerinin Araştırılması / **N. Duran** /-161

Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnç Durumunun Araştırılması / **N. Aşgın** /-172

Seroprevalance of Hepatitis C Positive Patients in Our **Region** /**Ç. E. Balkan Bozlak** /-179

Klebsiella Pneumoniae ve *Escherichia Coli*'ye Bağlı İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Genişlemiş Spektrumlu BETA-Laktamaz Enzim Varlığı ve Komorbidite İle İlişkinin Araştırılması / **M. Behcet** /-183

Çölyak Hastalığı; 2 Yıllık Otoantikör Düzeylerinin Değerlendirilmesi / **F. Avcıoğlu** /-191

Molecular Biology of Chronic Lymphoid Leukemia / **H. Kayhan** /-195

In Silico Analysis of T-UCR-Containing Genes With miRNA-Mediated ceRNA Potential in Renal Cell Carcinoma / **S. Ergün – D. Us Altay** /-201

&

MEDICAL SERVICES / TIBBİ HİZMETLER

Hasta Hastane Sendromu Kavramı ve Çalışan Sağlığına Etkisi / **S. Somunoğlu İkinci - D. Ünal** /-211

Şiddetin Boyutlarından Biri: Gebelikte Şiddet ve Sonuçları / **D. Ünal** - **S. Somunoğlu İkinci** /-219

&

HEALTH EDUCATION / SAĞLIK EĞİTİMİ

Lisans Öğrencilerinin Duygusal Zekâ Düzeylerinin İncelenmesi / **F. Ö. Yılmaz –M. A. Erişen – M. Banaz** /-227

Öğrencilerin Sağlık Okuryazarlık Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi / **İ. Biçer – N. Kartal – P. Yalçın Balçık** /-239

&

ONCOLOGY / ONKOLOJİ

2012 - 2017 Yılları Arasında Üniversite Hastanesinde Kansere Tanısı Alan Erişkinlere Ait Tıbbi Verilerin Retrospektif Değerlendirilmesi / **M. S. Yıldız** - **E. Altu** - **R. Çıtıl** - **Y. Önder** - **İ. Okan** /-255

Ege Bölgesinde Kemoterapi Alan Hastaların İstatistiksel Analizi / **A. M. Şenışık** - **H. Tanyıldızı** - **S. Sugeçti** - **A. F. Özel** - **M. Zivalı** /-273

Effet of Punica Granatum to Cell Survival Pathway on Breast Cancer Cell Line / **B. Şen** - **P. Toros** - **P. Sönmez** - **M. Mete** - **M. İ. Tuğlu** /-277

Tümörde Spesifik Olarak Etkinleşecek Disülfit Bağlı Dimerik Fotosensitizerlerin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi / **A. Gök Yurttaş** - **T. Elgün** - **S. N. Hekim** /-281

Sterile Inflammation and Lung Cancer / **E. Şahin** - **N. E. Bektur Aykanat** - **V. Şahintürk** /-285

Periampuller Bölge Kanselerine Multidisipliner Yaklaşım / **M. Şit** - **B. Özer** - **S. Peltek Özer** /-289

Silymarin Shows Anti-Cancerogenic Effect On Du145 Prostate Cancer Cell Lines / **N. E. Bektur Aykanat** - **S. Kaçar** - **E. Şahin** - **V. Şahintürk** /-293

Genel Cerrahi Kliniğinde Onkoloji Hastalarında Nutrisyon Deneyimimiz / **M. Şit** - **O. Çatal** /-303

Kansere Gelişiminde Beslenme ve Genetiğin Rolü / **M. Yüce** /-309

Çörek Otunun Antikanser Etkileri / **R. E. Karakaya** - **L. S. Akan** - **Y. Özdoğan** /-327

The Effect of Real And Virtual Bolus Usage In Head Cancer / **Y. Yahşi Çelen** - **A. Okumuş** - **T. O. Gürsoy** - **H. O. Kizilkaya** /-335

Meme Lezyonlarında Tanı ve Tedavi Yöntemi; Meme Lezyon Eksizyon Sistemi (Bles) İle Tecrübelerimiz / **H. Gündoğdu** - **Z. G. Kılıçoğlu** /-339

Üçüncü Basamak Bir Hastanede Kolorektal Kanseri Tarama Programı Kapsamında Yapılan Gaitada Gizli Kan Testi Sonrasındaki Kolonoskopi Sonuçları / **Ö. Altın** /-341

Kolorektal Kansere ve Eser Element / **F. B. Özgeriş** - **M. S. Keleş** /-347

Investigation of Set-Up Errors in Head-Neck Cancers / **Y. Yahşi Çelen** - **A. Okumuş** - **T. O. Gürsoy** - **H. O. Kizilkaya** /-357

&

THEMATIC / TEMATİK

Determination of Critical Organ Dose for Different Age Groups in Whole Body Computed Tomography: A Monte Carlo Study / **H. Tanyıldızı – S. Sugeçti – A. M. Şenışık – M. Zıvalı – A. F. Özel** /-365

Yaşlanma Korkusu / **H. Erkurun** /-369

Hepatit Delta Virüsü (HDV): Epidemiyolojik Bir Bakış / **P. Özmen** /-375

Kadına Yönelik Şiddette Multidisipliner Yaklaşımın Önemi / **F. Özpulat – D. Öztaş** /-391

Helal Yaşam Tıbbı / **Hayrullah Yazar** /-413

Is Facial Width-To-Height Ratio A Sexual Dimorphic Trait for Human Newborns? / **B. Ertuğrul – B. Özener** /-417

REFEREE BOAD / HAKEM KURULU

Prof. Dr. Hasan EKİM, Bozok Üniversitesi University Turkey

Prof. Dr. Nizami DURAN, Hatay Mustafa Kemal University, Turkey

Prof. Dr. Sıddık KESKİN, Van Yüzüncü Yıl University Turkey

Assoc. Prof. Dr. Ayna GÜLER, Hakkari University, Turkey

Assoc. Prof. Dr. DERYA, Gökçınar Ankara Numune Eğitim ve Araştırma hastanesi

Assoc. Prof. Dr. Meral EKİM, Bozok University Turkey

Asst. Prof. Dr. Oğuz ÇATAL, Bolu Abant İzzet Baysal University Turkey

Asst. Prof. Dr. Eyyup Sabri PELİT, Harran University Turkey

Asst. Prof. Dr. Mehmet DEMİR, Harran University Turkey

Asst. Prof. Dr. Murat A. KUŞ, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Turkey

Asst. Prof. Dr. Mustafa KÜPELİ, Tokat Gaziosmanpaşa University Turkey

Asst. Prof. Dr. Tuğba ATMACA, Temrel, Health Science University, Turkey

Dr Aydın TURAN, , Gaziosmanpaşan University

Dr. Pervin KARLI, Amasya University Turkey

TEMEL TIP BİLİMLERİ / BASIC MEDICAL SCIENCES

YALANCI (PSEUDO) R-KARE ÖLÇÜLERİNE GENEL BAKIŞ

Sıddık KESKİN

*Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD. Tuşba-Van,
skeskin@yyu.edu.tr*

Giriş

Bilimsel çalışmalarda, araştırmacının bağımlı değişken olarak varsaydığı cevap değişkeni ile bağımsız değişken olarak varsaydığı açıklayıcı değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiyi bulmak üzere, gerekli olan eşitlik ve bu eşitlikte yer alan katsayıların yorumlama sürecini kapsayan analiz yöntemi, standart regresyon analizi olarak bilinir. Standart regresyon analizinde, bağımlı değişkendeki varyasyonun açıklayıcı değişkenler tarafından açıklanabilen kısmını gösteren istatistik R-kare (R^2) istatistiğidir. Bu istatistik aynı zamanda model yardımıyla tahmin edilen değerler için tahminlerdeki doğruluk ya da isabet derecesini belirtir. Ancak, başta Lojistik regresyon analizini de içeren, genelleştirilmiş doğrusal modellerin kullanılması durumunda elde edilecek olan R-kare istatistiklerinin yorumlanması ve bunlar arasındaki ilişkiler, standart regresyon analizindeki R-kare'den farklılık göstermektedir. Uygulamalarda bu R-kare ölçütleri yalancı (pseudo) R-kare ölçütleri olarak adlandırılmaktadır. Bu ölçütlerin özelliklerinin ve bunlar arasındaki ilişkilerin yeterince bilemediği ve uygulamalarda yanlış yorumlandığı dikkat çekmiştir. Bu nedenle çalışmada, özellikle daha çok Lojistik regresyon analizinde kullanılan ve yalancı R-kare indisleri veya ölçütleri olarak bilinen istatistiklere ilişkin genel bilgiler verilmiş, özellikleri tanıtılmış ve aralarındaki ilişkilere değinilmiştir.

Yalancı (Pseudo) R-Kare Ölçüleri

Bilindiği üzere, standart regresyon analizindeki R-kare istatistiği (Eşitlik 1), cevap değişkenindeki varyasyonun açıklayıcı değişkenler tarafından açıklanabilen kısmını ifade etmektedir.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2} \quad (1)$$

Eşitlik 1' deki ifade, genelleştirilmiş doğrusal modellerdeki R-kare'ye benzer şekilde ifade edilecek olursa, eşitliğin paydasında yer alan değer, null (Boş model veya yalnızca sabit terimi içeren temel model) modelden elde edilen hata kareler toplamı, yani modelde herhangi bir açıklayıcı değişken olmadan yapılan tahminlerdeki hata kareler toplamı olarak ifade edilebilir. Böylece, her bir Y değişkeninin değeri, null modelde, Y değerlerinin ortalaması olarak tahmin edilir. Eşitliğin payında yer alan kısım ise modele ilişkin hata kareler toplamıdır. Böylece oran, null modelin yapmış olduğu tahmine göre açıklayıcı değişken içeren ya da fit

edilen modelin belirleme derecesini ifade etmektedir. Bu oranın küçük olması, R-karenin büyük olmasını ve modelin de anlamlılık derecesini artırmaktadır. R-kare istatistiği ölçülen Y değerleri ile açıklayıcı değişkenler arasındaki çoklu korelasyon katsayısının karesidir. Korelasyonun büyük olması R-karenin büyümesine neden olacaktır.

Genelde genelleştirilmiş doğrusal modellerde, özelde ise Lojistik regresyon analizinde buna eşdeğer bir R-kare istatistiği yoktur. Lojistik regresyon analizinde model maksimum olabilirlik tahminleri ile iteratif süreç sonucunda tahminlenmektedir. Burada katsayılar ya da model parametreleri varyansı minimize edecek şekilde hesaplanmamaktadır. Dolayısıyla standart regresyon analizindeki yaklaşım ile uyum iyiliği olarak düşünülemez. Ancak lojistik modellerde uyum iyiliği olarak değerlendirilebilen yalancı R-kare istatistikleri geliştirilmiştir. Bu istatistiklere yalancı R-kare istatistikleri denilmesinin nedeni R-kare'nin aynı veya benzer ölçekte 0 ile 1 arasında değiştiği ve bazılarının ise hiçbir zaman 0 veya 1 değerine ulaşamamasından kaynaklanmaktadır. Diğer yandan, bu istatistiklerin 1 değerini alması ise modelin iyiliğinin mükemmel olduğunu belirtmez. İstatistik paket programlarında yer alan yaygın yalancı R-kare ölçütleri aşağıda özetlenmiştir:

1) Efron'un Yalancı R -kare istatistiği

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{\pi}_i)^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}$$

$\hat{\pi} = \text{Model tahmin olasılığı}$

Efron istatistiğinde artıklara (residuals) ait kareler toplamı, bağımlı değişkene ait kareler toplamına bölünür ve bu R-kare istatistiği aynı zamanda tahmin edilen değerler ile gerçek değerler arasındaki korelasyonun karesine eşittir. Efron istatistiğindeki artıklar, standart regresyon analizindeki artıklar ile karşılaştırılabilir değildir. Zira Lojistik regresyonda cevap değişkeni sürekli bir değişken değildir ve tahmin edilen değer gerçek değer olmayıp olasılık değeridir. Oysaki standart regresyon analizinde, gerçek değerleri ile tahmin edilen değerlerin her ikisi de aynı ölçekte sürekli değişkendir. Bu nedenle gerçek değerler ile tahmin edilen değerler arasındaki farklılıklar kolayca yorumlanabilir (Walker ve Smith, 2016)

2) McFadden'in Yalancı R-kare istatistiği

$$R^2 = 1 - \frac{LL (Full)}{LL (Null)}$$

Eşitlikte LL(Full); test edilmek modelin log-olabilirlik değeri, LL(Null) ise yalnızca sabit terimi içeren modelin log-olabilirlik değeridir (Walker

ve Smith, 2016). McFadden'in R-kare istatistiğinde, yalnızca sabit terimi içeren modele ait log-olabilirlik değeri, genel kareler toplamı olarak, tam modele yada test edilmek istenen modele ilişkin olabilirlik değeri ise hata kareler toplamı olarak düşünülür. Böylece olabilirliklerin oranı, yalnızca sabit terimi içeren modele göre tam modelin başarısını ifade etmektedir. Olabilirlik 0 ile 1 arasında yer almaktadır. Böylece olabilirliğin logaritması Sıfıra eşit veya daha küçüktür. Model çok düşük bir olabilirlik değeri içeriyorsa, olabilirlik logaritması büyük değer alacaktır. Böylece olabilirliğin logaritmasının küçük değerli olması, tam modelin yalnızca sabit terimi içeren modelden daha iyi olduğunu ifade etmektedir. Aynı veri setleri için 2 model karşılaştırıldığında, McFadden istatistiğinin, büyük olabilirlik değerine sahip olan model için daha yüksek değer alacağı söylenebilir.

3) McFadden'in Düzeltilmiş Yalancı R -kare istatistiği

$$R^2 = 1 - \frac{LL (Full) - (K + 1)}{LL (Null)}$$

McFadden'in düzeltilmiş yalancı R-kare istatistiği, modeli çok sayıda açıklayıcı değişkenin dahil edilmesine karşı bir çeşit ceza terimi uygulamaktadır. Bu açıklayıcı değişkenler modelde etkin iseler bu ceza terimi, açıklayıcı değişkenlerin modeli olan ilave katkılarına göre göreceli olarak daha düşük olacaktır. Ancak model, ilave katkı sağlamayan açıklayıcı değişkenleri içeriyor ise ceza kayda değer şekilde büyük olacak ve R-kare değerinin azda olsa artışına karşılık, düzeltilmiş R-kare değeri, modele açıklayıcı değişkenlerin eklenmesiyle birlikte azalacaktır. McFadden'in düzeltilmiş yalancı R-kare değerinin negatif değer olarak elde edilmesi mümkün olabilecektir (Walker ve Smith, 2016).

4) Cox-Snell Yalancı R -kare istatistiği

$$R^2 = 1 - \left\{ \frac{L(Null)}{L(Full)} \right\}^{2/N}$$

Eşitlikte $L(Full)$; test edilmek modelin olabilirlik değeri, $L(Null)$ ise yalnızca sabit terimi içeren modelin olabilirlik değeridir (Walker ve Smith, 2016). Cox-Snell yalancı R-kare istatistiği Full modelin yalnızca sabit terimi içeren modele göre başarısını göstermektedir. Böylece değerin küçük olması modelin başarısının daha iyi olduğunu ifade etmektedir. $L(M)$, açıklayıcı değişkenlerin bulunduğu durumda, cevap değişkenine ait koşullu olasılık olarak tanımlandığında ve N veri setindeki gözlem sayısını ifade ettiğinde; $L(M)$, bu olasılıklar ile N'in çarpımıdır. Böylece, $L(M)$ çarpımının karekökü, her bir Y değeri için olabilirlik değerinin tahminini verir.

Cox-Snell yalancı R-kare istatistiği, Lojistik regresyonda yakınsamayı belirlemek için kullanılan $-2\ln[L(M_{Intercept})/L(M_{Full})]$ istatistiğinin transformasyonu olarak ifade edilebilir.

Cox-Snell istatistiğinin maksimum değeri hiçbir zaman bir olmaz. Cox-Snell full model en iyi şekilde tahmin ediyor ise log olabilirlik değeri 1 olacak ve böylece Cox-Snell istatistiğinin değeri $1-L(M_{Intercept})^{2/N}$, eşitliği gereğince 1'den küçük olacaktır. (Walker ve Smith 2016).

5) Nagelkerke/Cragg&Uhler's Yalancı R-kare istatistiği

$$R^2 = \frac{1 - \left\{ \frac{L(Null)}{L(Full)} \right\}^{2/N}}{1 - L(Null)^{2/N}}$$

Bu istatistik, Cox-Snell istatistiğini düzeltir ve böylece istatistiğin Maximum değerini 1'e genişletir. Bu istatistiğin hesaplanabilmesi için Cox-Snell istatistiği Maximum değer olan $1-L(Null)^{2/N}$ değerine bölünür. Böylece sıfır model iyi bir şekilde tahmin yaptığında olabilirlik değeri de 1 değerini alacaktır.

$L(full)=1$ ve $R^2=1$ olursa; Nagelkerke/Cragg&Uhler's R-squared=1 olacaktır.

$L(full)=L(Null)$ ise $R^2=0$ olacaktır.

6) McKelvey&Zavoina's Yalancı R-kare İstatistiği

$$R^2 = \frac{\hat{Var}(\hat{y}^*)}{\hat{Var}(\hat{y}^*) + Var(\varepsilon)}$$

McKelvey&Zavoina's yalancı R-kare istatistiği, gizli model yapısına dayalı olarak cevap değişkeninin ikili ya da multinomial olması durumunda ve doğrusal modeller tahmin edilirken ilişkili olarak sürekli gizli değişkenin kategorize edilmesi durumunda kullanılan yalancı R-kare istatistiğini önermiştir. Bu istatistik kovaryet değişken tarafından gizli değişkendeki varyansın açıklanabilen oranını belirtir (Shao ve Palta, 2006).

7) Sayı Yalancı R-kare İstatistiği

$$R^2 = \frac{\#Correct}{Total\ Count}$$

Standart regresyon analizindeki yaklaşımla karşılaştırıldığında, yalancı R-kare istatistiği, uyum iyiliği testi olarak düşünülemez. Bu istatistik, tahmin edilen (sürekli) olasılıkları, aynı ölçekte ikili (binary) değişkene dönüştürür. Böylece çıktı değişkeni 0 ve 1 değerlerini alır. Tahminlerin

doğru ya da yanlış olduğunu inceler. R-kare istatistiği, herhangi bir değer için 0,5 olasılık değerine göre işlem yapar. Tahmin edilen olasılık değerlerinin 0,5 ve daha büyük değerleri için cevap değişkeninin tahmin edilen değerini 1 olarak, tahmin edilen olasılıkların 0,5 ve daha düşük değerler olması durumunda cevap değişkeninin değerini sıfır olarak alır. Daha sonra 1 ve 0' lar için tahmin edilen değerler ile gerçek değerleri eşleştirilir. Eşleşenler verilen 0,5 kesim değerine göre doğru olarak tahmin edilenlerin sayısı olarak alınır. Böylece R-kare istatistiği toplam sayı içerisindeki doğru olan sayıların oranını belirtir.

8) Düzeltilmiş Sayı Yalancı R-kare istatistiği,

$$R^2 = \frac{\#Correct - n}{Total - N}$$

n=En sık tekrar eden frekans (count of most frequent outcome)

Düzeltilmiş R-kare istatistiği açıklayıcı değişkenlerin sayısı ile ilişkili olmayıp standart regresyon analizindeki düzeltme ya da McFadden istatistiğindeki düzeltme gibi düşünülüp bunlarla karşılaştırılmaz.

Standart regresyon analizindeki R-kare istatistiğinin yorumlanması göreceli olarak makul ve mantıklıdır. Zira cevap değişkenindeki varyasyonun modelde yer alan değişkenler ile açıklanabilen kısmını belirtir. Herhangi bir model kurulduğunda bu modelin cevap değişkenindeki varyasyonu en iyi şekilde açıklayabilmesi amaçlanır. Standart regresyon analizinde R-kare 0 ile 1 arasında değer alır ve bu bir anlam ifade etmektedir. Zira bu bir orandır ve aynı zamanda korelasyon katsayısının karesidir.

Standart regresyon analizinde cevap değişkeni için gerçek değerlerle tahmin edilen değerler arasındaki farklara ilişkin kareleri minimize edilir. Oysaki bu Lojistik regresyonda doğru değildir. Bu nedenle standart regresyon analizindeki R-kare modelin iyiliği hakkında bilgi verirken yalancı R-karelere ilişkin farklı metotlar modele ilişkin farklı amaçlara göre farklı şekilde yorumlanır. Eğer incelenen model Efron'un R-kare istatistiğini ve "Sayı R-kare" istatistiğini değerlendiriyorsa, bunlar farklı kriterleri dikkate almaktadır. Her ikisi de artıkları incelemektedir. Ancak cevap değişkeninin değerleri ve tahmin edilen olasılıkları arasındaki farklara bağlı olarak artıklar birbirinden farklıdır. Efron istatistiğindeki artıklara ait kareler toplamı modelde yer alan değişkene dayalı olurken, Sayı R-kare istatistiğinde 0,49 ile 0,51 arasındaki fark daha belirgin olmaktadır.

Lojistik regresyonda yalancı R-kareleri hesaplamak için farklı yollar bulunmaktadır ancak bunlardan hangisinin iyi olduğu konusunda herhangi bir fikir birliği yoktur. Uzun süredir Cox-Snell R-kare istatistiğinin McFadden R-kare istatistiğine göre daha iyi olduğu düşünülürken, daha

sonraki yıllarda ise bunun hatalı olduğu fark edilerek McFadden R-kare istatistiğinin daha iyi olduğu ifade edilmektedir (Veall ve Zimmermann, 1996).

Mbachu ve ark. (2012), genelleştirilmiş doğrusal modellerin, iteratif sürece bağlı olarak maksimum olabilirlik yöntemi ile model tahmini yaptığı ve varyansı minimize etmek için herhangi bir hesaplama yapmadığı için standart en küçük kareler yaklaşımındaki uyum iyiliği testi olarak kullanılan R-kare istatistiğinin, genelleştirilmiş doğrusal modeller için kullanılamayacağını belirtmişlerdir. Ayrıca, genelleştirilmiş doğrusal modeller için uyum iyiliğini değerlendirmede, yalancı R-kare istatistiklerinin hesaplanması gerektiğini vurgulamışlardır. Diğer yandan genelleştirilmiş doğrusal modeller için uyum iyiliği istatistikleri olarak sapma ve genelleştirilmiş R-kare istatistiğinin yaygın olarak kullanıldığını belirtmişlerdir.

Hemmert ve ark. (2018), kategorik bağımlı değişkenleri modellemede uyum iyiliği ölçüsü olarak yalancı R-kare olarak adlandırılan çeşitli ölçülerin geliştirildiğini ve bu ölçülerin standart regresyon analizindeki gibi açıklanan varyansı belirtmeyip, boş modele ya da yalnızca sabit terimi içeren modele göre tam modeli geliştirmede kullanıldıklarını vurgulamışlardır.

Sonuç

Yalancı R-kareler, bir önceki modele göre cevap değişkeninin uyumu için incelenen modelin daha iyi olup olmadığını belirtir. Dolayısıyla yalancı R-kareler veri setlerinden bağımsız olarak yorumlanamazlar. Yani bunların geçerliliği ve kullanılabilirliği incelenen çoklu modellere ve aynı veri seti için aynı cevap değişkenini tahmin etme durumuna göre değerlendirilir. Diğer bir ifadeyle yalancı R-kare istatistikleri veri setinden bağımsız olarak fazla anlam ifade etmez. Herhangi bir yalancı R-kare istatistiği aynı veri seti için başka bir R-kare istatistiği ile karşılaştırıldığında anlam ifade etmektedir.

Kaynaklar

Hemmert, G.A.J., Schons, L.M., Wieseke, J., Schimmelpfennig, H. (2018). Log-likelihood-based Pseudo-R² in Logistic Regression: Deriving Sample-sensitive Benchmarks. *Sociological Methods & Research*. 47, 3, 507-531.

Mbachu, H.I., Nduka, E.C., Nja, M.E. (2012). Designing a Pseudo R-Squared Goodness-of-Fit Measure in Generalized Linear Models. *Journal of Mathematics Research*, 4, 2, 148-154.

Shao, B.H.J. ve Palta, M. (2006). Pseudo-R² in Logistic Regression Model. *Statistica Sinica* 16, 847-860.

Walker, DA, ve Smith, TJ. (2016). JMASM36: Nine Pseudo R^2 Indices for Binary Logistic Regression Models (SPSS). Journal of Modern Applied Statistical Methods, 15, 1, 848- 854.

Veall, MR, ve Zimmermann, KF. (1996). Pseudo- R^2 Measures for Some Common Limited Dependent Variable Models. Sonderforschungsbereich, Germany, 386, 18.

TETRAKORİK VE POLİKORİK KORELASYON KATSAYILARI

Sıddık KESKİN

*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD. Tuşba-Van,
skeskin@yyu.edu.tr*

Giriş

Bilimsel çalışmalarda genellikle, ilgilenilen değişken bakımından, bu değişkene etkili olabileceği düşünülen faktörün seviyeleri arasında fark olup olmadığı, yada ilgilenilen değişkenler arasında ilişki olup olmadığı incelenir. İlişkiler genel olarak doğrusal ve doğrusal olmayan ilişkiler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Doğrusal ilişkiler, doğrusal olmayan ilişkilere göre gerek hesaplama adımlarının, gerekse yorumlamalarının kısmen kolay olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir.

Değişkenler veya özellikler arasındaki ilişkileri belirlemede çok sayıda ilişki katsayısı geliştirilmiştir. Bu katsayılar, değişken tiplerine göre farklılık göstermektedir. Aralarında doğrusal ilişki bulunmak istenen iki değişken sürekli ise bu değişkenler arası ilişki ölçüsü olarak en yaygın kullanılan korelasyon katsayısı Pearson korelasyon katsayısıdır. Ancak, aralarında korelasyon belirlenmesi istenen değişkenler, orijinalinde sürekli olup, normal dağılıma uygun olduğu halde, iki kategorili (binary) olarak gözlenmiş olması durumunda, tetrakorik korelasyon katsayısı kullanılmaktadır. Bu korelasyon katsayısı aynı zamanda iki değerlendirici arasındaki uyumun güçlü ya da zayıf olduğunu belirtir. Bu çalışmada, birbiri ile ilişkili olan polikorik ve tetrakorik korelasyon katsayıları hakkında bilgi verilmiştir.

Tetrakorik ve polikorik korelasyon katsayısı

İlk olarak Pearson (1901) tarafından önerilen tetrakorik korelasyon, binary değişkenler bakımından değerlendiriciler arasındaki uyumu belirlemede kullanılan katsayılardan birisidir. Gözlenen her iki değişkenin de ikili (dikotom veya binary) değişken olduğu durumda uygulanan polikorik korelasyonun özel bir halidir. Her iki korelasyon katsayısına bu isimler, korelasyonların tahmininde kullanılan polikorik ve tetrakorik serilere atfen verilmiştir.

Değerlendiriciler, sürekli ölçek olarak değerlendirilen herhangi bir özelliği, binary yada ikili hale getirerek değerlendirmek durumunda kalabilir. Örneğin depresyon ölçeği sürekli bir ölçek iken, belirli bir kesim değerine göre ayrılarak depresyon var ve yok şeklinde binary değişkene dönüştürülebilir. Bu durumda tetrakorik korelasyon katsayısı kullanılabilir. Tetrakorik korelasyon, değerlendiriciler arası uyumu özellik

düzeyinde ve herhangi bir kategori düzeyinde ayrı ayrı değerlendirme imkanı sağlar.

Tetrakorik korelasyonun uygulanması: Örneğin, iki değerlendircinin veya psikiyatristin, depresyon ölçeği ile elde edilen puanları, belirli bir eşik değerini dikkate alarak, “Depresyon var” ve “Depresyon yok” şeklinde dikotom değişken olarak kodladığı varsayalım. Bu durumda, değişkenin orijinalinde sürekli değişken olduğu ve normal dağılım gösterdiği varsayılabilir. Depresyon durumunun, iki değerlendiriciye göre dağılımı “2x2” lik çapraz tabloda aşağıdaki gibi gösterilir (Tablo 1).

Tablo 1’ de, a, b, c, d; frekanslar olmayıp, her iki değerlendirici tarafından depresyon var ve yok olarak tanımlanan bireylerin oranıdır. Buna göre tetrakorik korelasyon katsayısı (r_t) aşağıdaki eşitlik ile hesaplanır.

$$r_t = \cos\left(\frac{180}{1 + \sqrt{\frac{bc}{ad}}}\right) \text{ (Anonymous 2018b)} \quad r_t = \cos\left(\frac{180}{1 + \sqrt{\frac{8 \times 10}{68 \times 14}}}\right) = 0.761$$

Tablo 1 Değerlendiriciler için depresyon durumu için sınıflandırma oranları

		Birinci değerlendirici		
		Depresyon yok (-)	Depresyon var (+)	Toplam
İkinci değerlendirici	Depresyon yok (-)	a(68)	b (8)	a + b (76)
	Depresyon var (+)	c (10)	d (14)	c + d (24)
Toplam		a + c (78)	b + d (22)	100

Polikorik korelasyon katsayısı iki sıralı değişken arasında hesaplanır. Sıralı veya ordinal iki gizli (latent) değişkenin, iki değişkenli normal dağılım gösterdiği varsayılır. Tetrakorik korelasyon katsayısının genelleştirilmiş halidir.

Polikorik korelasyon katsayısı, sıralı değişkenler için çoklu değerlendiriciler arası uyumu belirler. Böylece sıralı-kategorik veriler için kullanılabilir. Sıralı değişkenin kategorilerinde herhangi bir bölme yada çarpma uygulanamaz. Bilgisayar veya paket programı olmadan doğrudan elle hesaplaması zordur. Elle hesaplama, biraz basitleştirilerek Mangal (2010) tarafından önerilmişse de bu yaklaşım pek fazla kullanılmamaktadır. Mangal (2010), elle hesaplama için tetrakorik

korelasyona benzer şekilde; $r_p = \cos\left(\frac{180}{1 + \sqrt{\frac{ad}{cd}}}\right)$ eşitliğini önermiştir. [Eşitlikte (ad/bc) odds oranıdır](Anonymous 2018b).

Paket programları maksimum olabilirlik yöntemini kullanarak hesaplama yapmaktadır. Veriler genellikle n x m boyutlu çapraz tablo olarak girilmektedir (Anonymous, 2018a).

Tetrakorik ve Polikorik Korelasyon katsayılarının özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Her iki istatistikte değerlendiriciler arası uyumu bir korelasyon katsayısı olarak bilinen ve alışlagelmiş şekilde ifade eder.

Kategoriler arası benzerliği de ayrı ayrı ifade etme imkanı verir. Katsayılar, değerlendiricilerin değerlendirmedeki seviyelerinin sayısına bağlı değildir. Böylece bu korelasyon dikkate alınarak, değerlendirme düzeyi sayısı farklı olan çalışmalar birbiri ile karşılaştırılabilir. Farklı değerlendiriciler ve farklı sayıda derecelendirme seviyesi olsa bile her iki istatistikte kullanılabilir. Polikorik korelasyon için varsayımlar kolaylıkla test edilebilir ve hesaplaması paket programlarda yer almaktadır. Yalnızca iki puanlayıcı için, tetrakorik korelasyon varsayımlarını test etmenin bir yolu yoktur.

Tetrakorik ve polikorik korelasyonlar için bazı varsayımlar vardır. Polikorik korelasyon için varsayımlar test edilebilir. Ancak tetrakorik korelasyon için yalnızca iki değerlendirici varsa varsayımlar test edilemez. Bazı uygulamalarda, model uyumu testi yapılmadan, teorik değerlendirmeler ile tetrakorik korelasyonun varsayımlarının sağlandığına karar verilip bu korelasyon kullanılabilir.

Polikorik korelasyon katsayısı istatistikte, teorik olarak normal dağılım gösterdiği varsayılan sürekli iki gizli değişkenin iki gözlenen sıralı değişken olması durumunda arasındaki korelasyonun tahmin edilmesi veya hesaplaması için kullanılır (Uebersax 2015).

Her iki katsayı için de katsayının 0' a yaklaşması uyumun azaldığını belirtirken, 1'e yaklaşması uyumun mükemmel olduğunu belirtir. Tetrakorik korelasyon katsayısı 2 x 2'lik tablolarda kullanılmaktadır. Polikorik korelasyon katsayısı ise n x m boyutlu tablolara genelleştirilmiştir. Diğer bir ifade ile tetrakorik korelasyon, değişkenlerin her ikisi de dikotom (binary) olarak gözlemlendiğinde, polikorik korelasyonun 2 x 2'lik tablolarda kullanılan özel halidir. Korelasyon katsayılarının hesaplanması için frekansları içeren tablolar kullanılabilceği gibi verileri içeren matris de kullanılabilir.

Sonuç olarak, her iki korelasyon katsayısının kullanılmak istenmesi durumunda, değişken tipine ve çapraz tablonun boyutuna dikkat edilmesi gerektiği söylenebilir.

Kaynaklar

Anonymous (2018a) Uebersax JS. The tetrachoric and polychoric correlation coefficients. Statistical Methods for Rater Agreement. Web, Erişim tarihi: 10.11.2018.

Anonymous (2018b) Statistics How To <https://www.statisticshowto.datasciencecentral.com/tetrachoric-correlation/>Erişim tarihi: 10.11.2018

Mangal, S.K. (2010) Statistics in Psychology and Education. Second edition. UK.

Uebersax, JS. (2015). "Introduction to the Tetrachoric and Polychoric Correlation Coefficients." *Obtenido de Http://Www. John-Uebersax. Com/Stat/Tetra. Htm.[Links]*.

REGRESYON ANALİZİNDE KATEGORİK DEĞİŞKENLER İÇİN KODLAMA TİPLERİ

Sıddık KESKİN

*Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD. Tuşba-
Van, skeskin@yyu.edu.tr*

Giriş

Bilimsel çalışmalarda, cevap değişkeni ile ilişkili olabileceği düşünülen açıklayıcı değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere, uygun eşitliğin bulunması ve bu eşitlikte yer alan katsayıların yorumlanma işlemlerini içeren analiz yöntemi, Çoklu regresyon analizi olarak bilinir. Analizde, modelde yer alan cevap değişkeni için yapılacak tahminlerde doğruluk derecesinin diğer bir ifade ile belirleme katsayısının yüksek olması istenir.

Çoklu regresyon modelinde, cevap değişkeni ile ilişkili olabileceği düşünülen açıklayıcı değişken sayısının artmasıyla modele ilişkin belirleme katsayısı da artma eğilimi gösterir. Birçok durumda, belirleme katsayısını artırmak veya diğer bir ifade ile tahminlerdeki hataları azaltmak bakımından kategorik ve sıralı (ordinal) değişkenlerin de modele dahil edilmesi gerekebilir. Ancak bu değişkenler doğrudan doğruya modele dahil edilemeyip, transformasyon yapılarak veya kodlama ile modele dahil edilmeleri gerekir. Çoklu regresyon modeli için açıklayıcı değişkenlerin tümünün kategorik veya sürekli olduğu durumlar için farklı regresyon modelleri geliştirilmiştir. Ancak, kategorik değişkenlerin sürekli değişkenlerle birlikte çoklu regresyon modeline dahil edilebilirliği konusundaki yöntemler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle çalışmada, yaygın kodlama tipleri olarak; Kukla kodlama, Etki kodlama, Sapma kodlama, İleri dönük fark kodlama ve Geriye dönük fark kodlama tipleri incelenmiştir.

Materyal ve Yöntem

Materyal

Çalışmada uygulama materyali olarak; Normal, Hipotiroid ve Hipertansiyon gruplarına ait 100 anneden doğan bebeğe ait doğum ağırlıkları (g) için hipotetik (varsayımsal) veriler kullanılmıştır. Bebek doğum ağırlığı (Y, kg) bağımlı değişken, Grup (X; 1: Normal, 2: Hipotiroid, 3: Hipertansiyon) ise bağımsız değişken olarak alınmıştır.

Yöntem

1) Kukla kodlama (Dummy coding)

Kukla kodlamada, kategorik değişkenin seviyeleri, önceden belirlenmiş ve referans grup (kontrol grubu) olarak adlandırılan seviye ile karşılaştırılır. Bu tip kodlamada, referans grup veya kontrol grubu, 0 olarak

kodlanır ve analiz sonucunda elde edilen regresyon sabiti (a veya b_0) kontrol grubunun ortalamasına eşit olur. Değişkenlere ait elde edilen regresyon katsayıları (b_i) deneme grubunun ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasındaki farkı belirtir. Böylece regresyon katsayısının negatif işaretli olması, ilgili grubun ortalamasının kontrol grubu ortalamasından daha düşük olduğunu gösterir (Anonim, 2018).

Çalışmada grup değişkeni 3 seviyeli (Normal, Hipotirod ve Hipertansiyon) ve Normal bireyler referans grup (kontrol grubu) alınarak kukla kodlama aşağıdaki gibi oluşturulmuştur.

Grup	D1	D2
Normal	0	0
Hipotiroid	1	0
Hipertansiyon	0	1

Bu durumda Y cevap değişkeni için kukla değişkenlere göre regresyon eşitliği;

$$Y = a + b_1 D_1 + b_2 D_2$$

olarak yazılır. Böylece Normal bireyler için eşitlik;

$$Y = a + b_1 D_1 + b_2 D_2$$

$$Y = a + b_1 0 + b_2 0$$

$$Y = a \text{ olur.}$$

Normal bireyler, referans kategori olarak alındığı için bu gruba ait regresyon eşitliğinde regresyon sabiti; Y değişkeni, yani bağımlı değişken bakımından Normal annelerden doğan bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması olacaktır.

Hipotiroid grubu için eşitlik;

$$Y = a + b_1 1 + b_2 0$$

$$Y = a + b_1 \text{ olur.}$$

Hipotiroid grubu için yazılan eşitlikte regresyon katsayısı; Y değişkeni, yani bağımlı değişken için; Hipotiroid grubun ortalamasının, referans kategori olarak belirlenen Normal grubun ortalamasından olan sapması olacaktır.

Hipertansiyon grubu için eşitlik;

$$Y = a + b_1 0 + b_2 1$$

$$Y = a + b_2 \text{ olur.}$$

Hipertansiyon grubu için yazılan eşitlikte regresyon katsayısı; Y değişkeni için Hipertansiyon grubun ortalamasının, referans kategori olarak belirlenen normal grubun ortalamasından olan sapması olacaktır (Anonim, 2018).

2) Etki kodlama (Effect coding)

Etki kodlamada gruplardan herhangi birisi diğer bütün gruplar ile karşılaştırılır. Kukla kodlamadaki referans grup, bu kodlamada yoktur. Regresyon sabiti olan a, genel ortalamadır. Etki kodlamada karşılaştırılmak istenilen grup, “1” kodu ile kodlanır. Kukla kodlamadan temel farkı, çalışmada en az ilgilenilen grup, -1 olarak kodlanır. Kukla kodlamada olduğu gibi “g-1” adet kodlama değişkeni kullanıldığından, “-1” olarak kodlanan gruptan herhangi bir veri gelmeyecektir. Böylece bu grup, en az ilgilenilen grup olacaktır. Diğer tüm gruplar “0” ve “1” olarak kodlanır. Çalışmada etki kodlama aşağıdaki gibi yapılmıştır.

Grup	E1	E2
Normal	-1	-1
Hipotiroid	0	1
Hipertansiyon	1	0

Bu durumda Y cevap değişkeni için regresyon eşitliği;

$$Y = a + b_1 E_1 + b_2 E_2$$

olarak yazılır. Böylece Normal grup için eşitlik;

$$Y = a + (b_1 - 1) + (b_2 - 1)$$

$$Y = a - b_1 - b_2 \text{ olur.}$$

Hipotiroid grup için eşitlik;

$$Y = a + b_1 0 + b_2 1$$

$$Y = a + b_2 \text{ olur.}$$

Hipertansiyon grup için eşitlik;

$$Y = a + b_1 1 + b_2 0$$

$$Y = a + b_1 \text{ olur.}$$

Bu eşitliklerde a; genel ortalama olup, b_i bağımlı değişken veya cevap değişkeni için i. kategori (grup) ortalamasının genel ortalamadan olan sapmasıdır (Anonim, 2018).

3) Sapma kodlama

Sapma kodlama, bağımlı değişken için kategorik değişkenin karşılaştırılmak istenen seviyesi diğer seviyelerin ortalaması ile karşılaştırır. Bunun için de kontrast kullanır.

Çalışmada kullanılan sapma kodlama aşağıda verilmiştir.

Grup	S1	S2
Normal	2/3	-1/3
Hipotiroid	-1/3	2/3
Hipertansiyon	-1/3	-1/3

4) İleri dönük fark kodlama (Forward difference coding)

Bu tip kodlamada kategorik değişkenin bir seviyesi için bağımlı değişkenin ortalaması, bir sonraki (komşu) seviye ile karşılaştırılır. Bu tip kodlama nominal yada ordinal değişkenler için uygundur.

Çalışmada, birinci değişken için (F1), Normal grup, Hipotiroid grup ile karşılaştırılmış ve bu gruplar sırası ile; 1 ve -1 kodlarını alırken, diğer gruplar (kategoriler) 0 kodunu almıştır. Benzer şekilde, ikinci karşılaştırmada (F2) Hipotiroid grup, Hipertansiyon grubu ile karşılaştırılmış bu gruplar sırası ile 1 ve -1 kodunu alırken, diğer gruplar 0 kodunu almıştır (Anonim, 2018).

Grup	F1	F2
Normal	1	0
Hipotiroid	-1	1
Hipertansiyon	0	-1

5) Geriye dönük fark kodlama (Backward difference coding)

Bu tip kodlamada bağımlı değişken ortalaması bakımından, kategorik değişkenin bir seviyesi, bir önceki (komşu) seviye ile karşılaştırılır.

Çalışmada, birinci değişken için (B1), Hipotiroid grubu, Normal grup ile karşılaştırılmış ve bu gruplar sırası ile; 1 ve -1 kodlarını alırken, diğer gruplar (kategoriler) 0 kodunu almıştır. Benzer şekilde, ikinci karşılaştırmada (B2) ise Hipertansiyon grubu, hipotiroid grup ile karşılaştırılmış bu gruplar sırası ile 1 ve -1 kodunu alırken, diğer gruplar 0 kodunu almıştır (Anonim, 2018). Tüm kodlama tiplerinde katsayıların önem kontrolü t testi ile yapılır.

Grup	B1	B2
Normal	-1	0
Hipotiroid	1	-1
Hipertansiyon	0	1

Bulgular ve Tartışma

Çalışmada ele alınan bağımlı değişken olan doğum ağırlığı için gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ile birlikte, varyans ve regresyon analizi sonuçları, Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Tanımlayıcı istatistikler ve analiz sonuçları

	Ort.	St. Sap.	St. Hata	Min.	Mak.			KT	KO	
Normal	2.49	0.98	0.11	0.41	3.90	F= 5.89 p = 0.004	Regresyon	10.61	5.30	F= 5.89 p =0.004
Hipotiroid	1.81	0.95	0.24	0.24	3.50		Hata	87.29	0.90	
Hipertansiyon	1.72	0.66	0.18	0.72	2.62		Genel	97.90		
Genel	2.29	0.99	0.09	0.24	3.90	R ² = %11				

Tablo 1’ de görüldüğü üzere, gruplar arası fark istatistik olarak önemli ($p<0.05$) bulunmuş olup, en yüksek doğum ağırlığı ortalaması, 2.49 ile Normal grupta gözlenirken, Hipotiroid ve Hipertansiyon gruplarına ait ortalamalar sırasıyla 1.81 ve 1.72 kg olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde, regresyon analizi sonuçlarında da, her ne kadar R², %11 gibi küçük değer olarak gözlenmiş olsa da, model istatistik olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen 5 adet kodlama tipine göre regresyon analizi sonuçları Tablo 2’ de özetlenmiştir. Tablo 2’ de görüldüğü üzere, kukla kodlamadan elde edilen regresyon sabiti 2.49 olup, bu değer referans grup olan normal grubun doğum ağırlığı ortalamasıdır.

Tablo 2. Kodlama tiplerine göre analiz sonuçları

Katsayı	Kukla	Etki	Sapma	İDF	GDF
Sabit	2.49 ± 0.11 **	2.01 ± 0.13 **	2.00 ± 0.13 **	2.01 ± 0.13 **	2.01 ± 0.13 **
b ₁	-0.68 ± 0.26**	-0.29 ± 0.19	0.78 ± 0.29**	0.49 ± 0.14**	-0.49 ± 0.14**
b ₂	-0.78 ± 0.28**	-0.19 ± 0.18	0.10 ± 0.36	0.29 ± 0.11	-0.29 ± 0.19

Etki kodlamada, Hipotiroid ve Hipertansiyon grubu, Normal grup ile karşılaştırılmıştır. Böylece etki kodlamadaki regresyon sabiti: $Y = a - b_1 - b_2$ eşitliğinden (2.49 -0.29- 0.19) 2.01 olarak bulunmuştur ve bu değer etki

kodlamaya göre Normal gruptaki ortalama doğum ağırlığına karşılık gelmektedir. Hipotiroid grup için “ $Y = a + b_2$ ” eşitliğinden b_2 katsayısı; Hipotiroid grubun ortalamasının (1.81) Normal grubun ortalamasından (2.01) 0.19 kg (190 g) daha düşük olduğunu belirtmektedir. Benzer şekilde b_1 katsayısı, Hipertansiyon grup için “ $Y = a + b_1$ ” eşitliğinden; Hipertansiyon grubun ortalamasının (1.72) Normal grubun ortalamasından (2.01) 0.29 kg (290 g) daha düşük olduğunu belirtmektedir. Ancak bu katsayıların her ikisi de istatistik olarak önemli bulunmamıştır. (Not: Yuvarlamalar nedeniyle değerler arasında küçük farklılıklar bulunmaktadır).

Tablo 2, Sapma kodlama bakımından incelendiğinde, b_2 katsayısı dışında diğer iki katsayının (sabit ve b_1) istatistik olarak önemli olduğu görülür. Benzer durum ileriye dönük fark ve geriye dönük fark için de geçerlidir. İleriye dönük fark ile geriye dönük fark birbirinin tersi olduğundan gruplara ilişkin katsayılar işaret değiştirmiştir.

Kategorik değişkenler, sayısal değer olarak bir anlam ifade etmez. Bu nedenle, bunların doğrudan doğruya modele dahil edilmesinin bir anlamı olmayıp, 2’den fazla seviyeli kategorik değişkenlerin, kodlanarak modele dahil edilmesi gerekmektedir.

Kukla değişkenler, yapay değişken olarak adlandırılır. Zira, bu değişkenler, orijinal veride bulunmayıp, yalnızca kategorik verileri nümerik verilere dönüştürmek için oluşturulur (Kris ve Emerson, 2011). Kukla değişken kodlamada “0” ya da “1” değerlerini kullanma zorunluluğu yoktur, ancak yorumlamada kolaylık sağlaması açısından bu değerler tercih edilmektedir. Diğer yandan regresyon modellerinde kukla değişken kullanımı, analizler için ek bir zorluk getirmez. Katsayıların istatistik olarak önemli olup olmadığı t istatistiği ile sınanabilir (Yalta, 2011).

Kukla kodlamada, kategorik değişkenin seviye sayısının “1” eksiği kadar kukla değişken oluşturulur. Seviye sayısı kadar kukla değişken kullanılması durumunda, iki değişkenin doğrusal olarak bağımlılığı ortaya çıkacak ve model tahmin edilemez olacaktır (Shalizi, 2015). Diğer yandan Wissmann ve ark. (2007), Regresyon analizinde kukla değişkenlerin, muhtemel çoklu bağlantının kaynağı olabileceğini belirterek, herhangi bir kategorik değişken için referans kategorinin seçiminin, veri setindeki çoklu bağlantının derecesini etkileyebileceğini vurgulamışlar ve doğru referans kategorinin seçimi ile çoklu bağlantı probleminin azaltılabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Sonuç olarak, kategorik değişkenlerin modele kodlanarak dahil edilebileceği, ancak, araştırmacının regresyon analizi sonucu elde edeceği regresyon katsayılarını yorumlamadaki tercihi göre kullanılacak

kodlama tiplerinin değişeceği ve bu nedenle de uygun kodlama tipinin seçiminin oldukça önemli olduğu söylenbilir.

Kaynaklar

Anonim (2018). Lecture 9, pp.1–18. Erişim tarihi: 11.11.2018, <http://www.biostat.umn.edu/~will/6470stuff/Class09-12/Handout09.pdf>.

Kris, HG., Emerson, WA., (2011). Chapter 9 Multiple and Categorical Regression 1. In pp. 257–284.

Shalizi, C. (2015). Lecture 16: Polynomial and Categorical Regression Adding Curvature : Polynomial Regression. In pp. 1–25. Erişim tarihi:11.11.2016
<http://www.stat.cmu.edu/~cshalizi/mreg/%0ALecture>.

Wissmann, M., Toutenburg, H., Shalabh (2007). Role of Categorical Variables in Multicollinearity in the Linear Regression Model. Technical Report Number , Department of Statistics University of Munich <http://www.stat.uni-muenchen.de>, (8), pp.1–34.

Yalta, T. (2011). Kukla değişkenlerle bağlanım, Ekonometri ders notları. TBA (Türkiye Bilimler Akademisi) Açık Ders Malzemeleri Projesi, TOBB, ETU. 184p. Ankara.

EFFECT OF PIOGLITAZONE ON OXIDATIVE STRESS IN LIVER OF METABOLIC SYNDROME RATS

Ayca Bilginoglu

Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara-Turkey. draycabilginoglu@hotmail.com

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is a combination of medical disorders linked to overweight, central obesity, insulin resistance and dyslipidemia. MetS could be associated with liver function. MetS is often associated with oxidative stress, a condition in which an imbalance results between the production and inactivation of reactive oxygen species (Wang et al. 2017; Lee et al. 2011).

Pioglitazone is a peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)-gamma agonist that reduces insulin resistance in liver, muscle, and adipose tissue (Gross et al. 2007). The possible mechanism responsible for insulin sensitivity by pioglitazone is primarily promoting fatty acid uptake to adipose tissue that eventually results in decreasing serum fatty acids (Gross et al. 2007).

In the present study, we investigated whether pioglitazone exerts protective effects on oxidative stress in rats with metabolic syndrome. In this respect, we examined the oxidative stress parameters, especially, total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), aspartate transaminase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and thioredoxin 1 (TRX1) level were measured in liver tissues of all of the experimental groups.

Material and methods

Experimental groups

Three-months-old male Wistar Albino rats (200-250g) were used and maintained under standardized conditions (12-hour (h) light/ dark cycle, 24±2°C, 35-60% humidity). Rats were fed with standard laboratory chow with free access to water. The animals were randomly divided into the three groups consisting of 8 rats each. Control group (Con) received standard laboratory diet and drinking water. Metabolic syndrome induced group (MetS) received 32% sucrose (935 mM) including drinking water for 20 weeks (21, 22). Pioglitazone treated MetS group (MetS-P) received pioglitazone treatment (30 mg/kg/day, via gavage) for two weeks at the end of the 18th weeks of MetS group. All animal procedures and

experiments described in present study were approved by the Animal Ethics Committee of Ankara University Faculty of Medicine (2015-2-37).

Tissue Homogenization

Livers were homogenized with a motor-driven teflon to glass homogenizer in cold (mM) TrisHCl 20 (pH 7.4), NaCl 150, KCl 2, EDTA 2, DTT 0.5, protease inhibitor cocktail 100, PMSF 0.4 and 2% NP-40. And then centrifugation step was done to separate the cell membrane and cytosol. Protein content of cytosol was used in biochemical assays and western blot measurement.

Biochemical Assays

After homogenization of liver tissues, protein content was analyzed using the Bradford method (Bio-Rad), and bovine serum albumin was used as the standard. Then, important enzymes such as lactate dehydrogenase (LDH) and aspartate aminotransferase (AST) were measured using commercial kits (Cusabio, Biovision; respectively). Total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) such a marker of oxidative stress were determined using commercial kits (Rel assay diagnostics). Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) were estimated in sera as described by Wasowicz et al.

Thioredoxin 1 (TRX1) protein level

Protein level of thioredoxin 1 (TRX1) was determined by Western blot. Shortly, equal amount of proteins (20 µg) from samples were loaded and separated on 10 % sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis under reducing conditions. After electrophoresis (150 V, 1.5 h), the samples were electro blotted onto a PVDF membrane (20 V, 2 h). TRX1 contents in the samples were identified using anti-TRX1 (1/1000, rabbit, Abcam) antibody. Immunoreactive protein bands were visualized using the ECL plus detection system.

Statistical Analysis

All parameters were expressed as mean $\pm$ standard error of mean (S.E.M.). Statistical analyses were performed using one-way analysis of variance followed by Bonferroni post-hoc analysis. The p values less than 0.01 were considered to be statistically significant.

Results

MetS animals had significantly high glucose levels compared with control animals at the end of the 20 weeks of experimental period (Table 1). During this period, also they gain weight compared with Con group.

The activities of TOS in experimental groups in liver tissues showed in Figure 1A. TOS level was significantly increased in MetS as compared to

the Con group. Pioglitazone treatment decreased (not significantly) the activities of TOS in liver as compared to the MetS rat. The activities of TAS were shown as a graph in Figure 1B for tissues of liver. MetS group showed significantly reduced levels of TAS as compared to the Con group.

The activities of AST were significantly increased in MetS as compared to the Con group (Figure 2A). MetS-P group showed significant decreases in AST levels as compared with the MetS group. Activities of LDH were significantly increased in MetS as compared to the Con group (Figure 2B). Pioglitazone treatment decreased (not significantly) the activities of LDH in liver as compared to the MetS group. Figure 2C represents TBARS as a graph in tissues of liver. TBARS in MetS group increased as compared to the Con group. Pioglitazone treatment significantly reduced the activities of TBARS in liver as compared to the MetS group.

Figure 3 showed that TRX1 level in MetS group was decreased significantly as compared to the Con group. Pioglitazone treatment increased significantly TRX1 level in MetS group.

Discussion

We aimed to assess the oxidative damage in liver tissues from sucrose-fed rats (Dobrian et al. 2001). We found that sucrose-fed rats had higher daily water intake and higher glycemia than control group. Measuring plasma total antioxidant status is a sensitive and reliable marker in evaluation of the effects of different treatments such as exercise on plasma redox status (Sonmez et al. 2015). TOS level was increased significantly in liver tissues from MetS group as compared with the Con group. Furthermore, there was a significant decrease in the TAS level in MetS group as compared with the Con group. Clinical surveys and animal model experiments have revealed that raised level of AST activities are indicative of organ damage (Razavizade et al. 2013). In the present study, AST increased significantly in liver tissues of MetS group compared with the Con group. Pioglitazone treatment decreased significantly AST level in MetS group. LDH is a soluble cytosolic enzyme that is released into the culture medium following loss of membrane integrity resulting from either apoptosis or necrosis. LDH activity, therefore, is used as an indicator of cell membrane integrity. The results in LDH levels increased significantly in liver tissues of MetS group as compared with the Con group. Also, TBARS level was increased in MetS group as compared to Con group. Treatment of pioglitazone decreased significantly TBARS level in MetS group. TRX1 is an oxidoreductase that plays an important role in maintaining intracellular thiols in a reduced state. Our results indicated that TRX1 protein level significantly decreased in MetS group as compared with Con group.

In conclusion, this study determined that the levels of oxidative stress parameters of liver were indeed associated with the MetS. Pioglitazone treatment may be a significant protective effect against MetS induced oxidative stress in liver. It is necessary that also liver function should be seriously evaluated to judge the MetS risk.

References

Wang S, Zhang J, Zhu L, Song L, Meng Z, Jia Q, Li X, Liu N, Hu T, Zhou P, Zhang Q, Liu L, Song K, Jia Q. (2017) Association between liver function and metabolic syndrome in Chinese men and women. Scientific Reports, 7:44844.

Lee H. C. (2011) Liver function tests as indicators of metabolic syndrome. The Korean journal of hepatology. 17, 9–11.

Gross B, Staels B. (2007) PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 21(4):687-710.

Dobrian AD, Davies MJ, Schriver SD, Lauterio TJ, Prewitt RL. (2001) Oxidative stress in a rat model of obesity-induced hypertension. Hypertension. 37[part 2]:554-560.

Sonmez E, Cacciatore I, Bakan F, Turkez H, Mohtar YI, Togar B, Stefano AD. (2015) Toxicity assessment of hydroxyapatite nanoparticles in rat liver cell model in vitro.

Human and Experimental Toxicology 1–11.

Razavizade M, Jamali R, Arj A, Matini SM, Moraveji A, Taherkhani E. (2013) The Effect of Pioglitazone and Metformin on Liver Function Tests, Insulin Resistance, and Liver Fat Content in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double Blinded Clinical Trial. Hepat Mon. 13(5):e9270.

Table 1: Characteristics of experimental groups.

	Body Weight (g)	Blood Glucose (mg/dL)
Con (n=8)	362.3 ± 22.5	159.0 ± 14.2
MetS (n=8)	460.8 ± 9.7*	373.0 ± 53.8*
MetS-P (n=8)	402,5 ± 21.4* [‡]	226.4 ± 52.0*

All parameters were expressed as mean ± standard error of mean (S.E.M.). Con: control, MetS: metabolic syndrome, MetS-P: pioglitazone treated metabolic syndrome group, n number of rats. *p<0.01 versus Con; [‡]p<0.01 versus MetS.

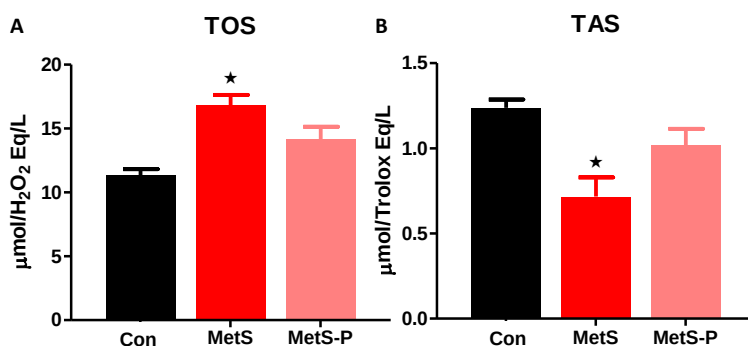


Figure 1: Changes of total oxidant status (TOS) (A) and changes of total antioxidant status (TAS) (B) in liver of experimental groups. Bar graph was expressed as mean $\pm$ standard error of mean (S.E.M.) from control group (Con, n=8), metabolic syndrome group (MetS, n=8), pioglitazone treated metabolic syndrome group (MetS-P, n=8). * $p < 0.01$ versus Con.

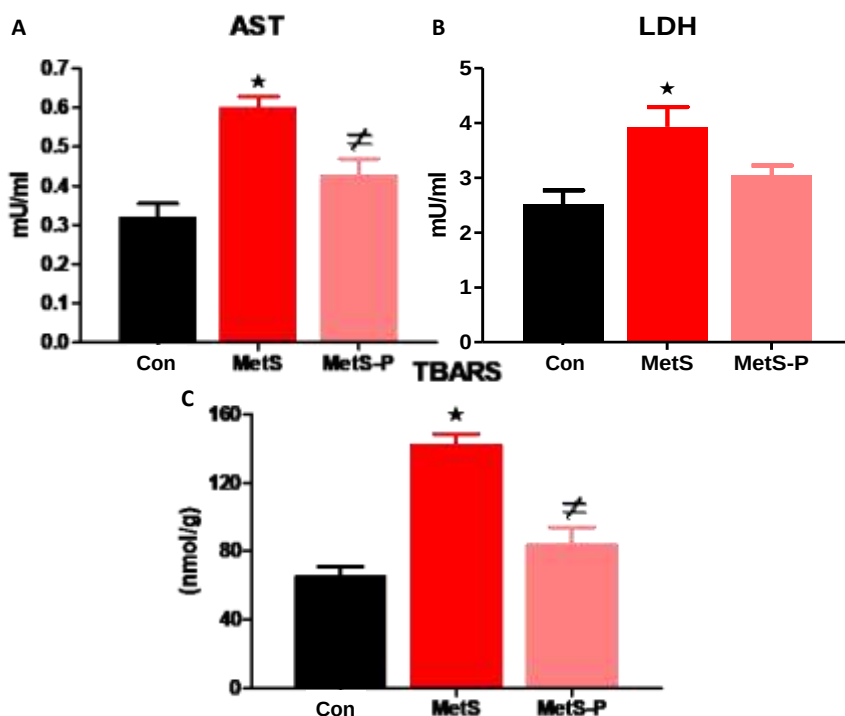


Figure 2: Changes of aspartate aminotransferase (AST) (A), changes of lactate dehydrogenase (LDH) (B) and changes of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in liver of experimental groups. Bar graph

was expressed as mean $\pm$ standard error of mean (S.E.M.) from control group (Con, n=8), metabolic syndrome group (MetS, n=8), pioglitazone treated metabolic syndrome group (MetS-P, n=8). * p<0.01 versus Con, $\neq$ p<0.01 versus MetS.

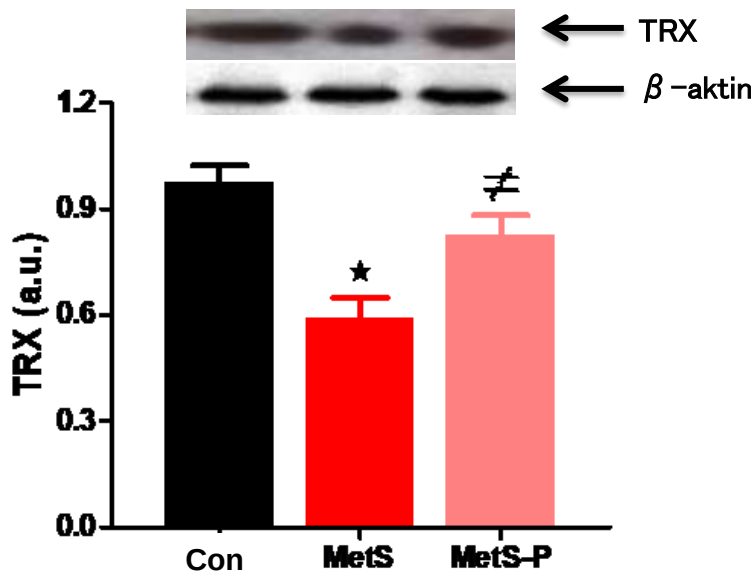


Figure 3: Representative western blots of thioredoxin 1 (TRX1) of liver in experimental groups is given at the top of the bar graphs. Bar graphs were expressed as mean $\pm$ standard error of mean (S.E.M.) from control group (Con, n=8), metabolic syndrome group (MetS, n=8), pioglitazone treated metabolic syndrome group (MetS-P, n=8) * p<0.01 versus Con, $\neq$ p<0.01 versus MS.

ALZHEİMER HASTALIĞINDA POTANSİYEL TEDAVİ STRATEJİLERİ VE TERAPÖTİK AJANLAR

Potential Treatment Strategies and Therapeutic Agents in Alzheimer's Disease

Ceyhan HACIOĞLU¹ & Fatih KAR²

¹Araştırma Görevlisi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya
Bölümü, Düzce, Türkiye. E-mail: ceyhanhacioglu@duzce.edu.tr

²Araştırma Görevlisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Biyokimya Bölümü, Eskişehir, Türkiye. E-mail: fkar@ogu.edu.tr

Giriş

1901'de, Almanya'nın Frankfurt eyaletinde bir doktor olan Dr. Alois Alzheimer, bellek ve dil açıkları, halüsinasyonlar ve paranoya da dahil olmak üzere şiddetli bilişsel işlev bozukluğu sergileyen 51 yaşındaki bir kadın hastayı tedavi etti. Birkaç yıl sonra ölümü gerçekleşen kadının beyni, Alzheimer'e nöropatolojik analiz için gönderildi. Hastanın beyin dokularının mikroskopik analizi, plaklar ve düğümlerin yanı sıra aterosklerotik değişiklikler olarak bilinen yapıları tanımlamıştır. Bütün bu bulgular, diğer benzer araştırmacılar tarafından diğer benzer araştırmacılar tarafından, 1907 tarihli çalışmasının anlatıldığı makalesinde yayınlandı (Alzheimer, 1907). Her ne kadar Alzheimer muhtemelen yayınlamış olduğu raporuyla yeni bir hastalığın belirlenmesini başlatma niyetinde olmasa da, Alzheimer Hastalığı (AD) adı 1910 yılında Dr. Emil Kraepelin tarafından klinik açıdan kabul edilen bir hastalık olarak kabul edilmiştir.

AD'nin iki formu vardır: sporadik AD (SAD, kalıtsal olmayan) ve ailesel AD (FAD). SAD, en yaygın (tüm vakaların %95'i), başlangıcı tetikleyebilecek çevresel, genetik ve epigenetik faktörlerin etkileşmesinden kaynaklanan çok faktörlü bir patolojidir. Geri kalan AD vakaları (%5'ten az) kalıtsaldır ve semptomlar 65 yaşından önce başlar. ABD'de AD'nin yaygınlığına ilişkin güncel tahminler, 65 yaşından büyük 5 milyondan fazla bireyin hastalığa yakalandığını göstermektedir; erken başlangıçlı, ailesel form (yaklaşık 200.000) teşhis edilmiştir ve hastalık için sağlık maliyetleri şu anda yılda yaklaşık 200 milyar dolar olarak tahmin edilmektedir. Resmi kaynaklar, 2050 yılına kadar 115 milyondan fazla insanın tüm AD biçimlerine maruz kalacağını ve bunun da tedavi sürecinde 1 trilyon doların üzerinde bir artışa yol açacağını tahmin ediyor (Brookmeyer vd., 2007; Anand vd., 2014).

Açıkçası, AD hem ABD'de hem de diğer ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur ve bu nedenle hem etkilenen aileler hem de ilgili sağlık kuruluşları için muazzam bir problem oluşturmaktadır. Erken başlangıçlı AD'nin öncelikle genetik olarak belirlendiği açık olsa da, geç başlangıçlı

hastalığın etiyolojisi açıklığa kavuşturulmaya devam etmektedir. Bu karmaşıklıklara rağmen, geniş çaplı araştırmalar, AD'nin etiyolojisi ve patogenezi hakkındaki mevcut anlayışımızın temelini atmıştır (Tanzi ve Bertram, 2001).

AD'nin keşfinden yüzyıl sonra, patojenik kökenini tanımlamak için farklı hipotezler önerilmiştir ve amiloid agregasyonu, kolinerjik sistem ve kalsiyum kanalları dahil olmak üzere ana patojenik yolları hedeflemek için çoklu ilaçlar geliştirilmiştir. Şimdiye kadar, AD tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış sadece birkaç tip ilaç bulunmaktadır. Bu derlemede de yeni ve potansiyel olarak değerli olduğunu düşündüğümüz yeni ilaçlar ile terapötik stratejiler hakkında genel bir perspektif çizmekyiz.

Kolinesterazlar: Fizyolojik rolleri ve çok hedefli yönetilen ligantlar

Memeli beyin dokusunda bulunan asetilkolinesteraz (AChE), merkezi ve periferik sinir sistemleri ile ilgili nörotransmitterleri hidrolize eder (Inestrosa ve Alarcon, 1998). Asetilkolin (ACh)'nin kolin ve asetata parçalanmasını katalize eden AChE'nin inhibisyonu, sinapse ACh konsantrasyonunu artırır ve kolinerjik iletimi hızlandırır (Rees ve Brimijoin, 2003).

Kolinerjik disfonksiyona dayanan en eski hipotez olan kolinerjik hipotez, kolinerjik nöronların dejenerasyonu nedeniyle vücuttaki ACh nörotransmitterin düşük düzeylerinin, AD'li hastalarda görülen bilişsel, fonksiyonel ve davranışsal semptomlara yol açtığını önermektedir (Contestabile, 2011). AD'nin temel klinik semptomu, öğrenme ve hafıza yeteneğinde ilerleyen bozulmadır. AD hastasından alınan beyin dokusunda yapılan biyokimyasal araştırmalar, kolin asetiltransferaz ve asetilkolinesterazın aktivitelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (Davies ve Maloney, 1976). Yapılan bir in vitro çalışma da, amiloid beta peptidin kolinerjik nörotransmisyonu inhibe ettiğini bulunmuştur (Auld vd., 1998). Beynin kolinerjik sisteminde büyük kayıplar olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır. Neokorteks ve hipokampüste kolinasetiltransferaz seviyesinin, kolin tutulumunun ve ACh seviyesinin dramatik kaybını içermektedir. Ayrıca, bazal ön beyin ve Meynert nükleus basalisteki kolinerjik nöronların sayısının azalması, hastalıkta gözlenen kognitif bozukluklarla yakından ilişkilidir (Soreq ve Seidman, 2001).

Kolinerjik nörotransmisyonu güçlendiren veya bloke eden farmakolojik modülasyonlar, öğrenme ve bellekte bir miktar iyileşme veya bozulma meydana getirir. ACh, beyindeki bir nörotransmitter, öğrenme ve hafıza fonksiyonunda kritik bir rol oynar. ACh, kolinasetiltransferaz enzimi ve asetil-CoA ile kolinden sentezlenir. Kolin ACh sentezinde kullanılmak üzere presinaptik nöronlara tekrar alınır. Merkezi sinir sistemi (CNS) ve periferik sinir sistemi içinde yaygın olarak dağıtılan AChE, AD'de ACh

hidrolizi ve bilişsel bozuklukla ilişkisi nedeniyle daha fazla ilgi odağı olmuştur.

Genel AChE aktivitesindeki azalmayla birlikte, AD'li bir hastanın beyinde erken dönemlerde nörotik plak ve nörofibriler yumaklarda artmaktadır. AChE'nin, β -amiloid'in daha toksik bir amiloid formuna dönüşmesini sağlayarak birikimini artacağı önerilmektedir (Suh ve vd., 2005) Bu nedenle, AChE aktivitesinin inhibe edilmesi beyindeki sinaptik yarıktaki ACh nörotransmisyonunu artırabilir ve β -amiloid yükünü azaltabilir, bu da bilişsel fonksiyonun artmasına ve amiloid birikim sürecinin hafifletilmesine neden olur.

Yeni inhibitörlerin tasarımı için yapısal bilgi açısından, AChE'nin X-ışını analiziyle, AChE, katalitik bölgesinde cebe sahiptir olduğu bulunmuş ve ayrıca bu cebin periferik anyonik bölgeye tespit edilmiştir. AD'nin karmaşık ve heterojen etiyolojisi nedeniyle, tek bir hedef molekül veya “tek bir ilaç tek hedef” yaklaşımı, AD tedavisinde sınırlı terapötik faydalar sunmaktadır. Bununla birlikte, bir asetilkolinesteraz inhibitörü (AChEI) ile memantin (bir NMDA reseptör antagonisti) kombinasyonunun, tek bir AChE inhibitörü ile karşılaştırıldığında kognitif fonksiyonu artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, moleküllerin farklı reseptörlere veya enzimlere eşzamanlı olarak bağlanabildikleri Çoklu Hedef-Yönlendirmeli Ligantlar (MTDL) yaklaşımı, AD ilaç geliştirmede önemli bir araştırma odağı olarak ortaya çıkmaktadır. AD'nin karmaşık ve heterojen etiyolojisi nedeniyle, tek bir hedef molekül veya “tek bir ilaç tek hedef” yaklaşımı, AD tedavisinde sınırlı terapötik faydalar sunar. Bununla birlikte, bir asetilkolinesteraz inhibitörü (AChEI) ile bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistinin kombinasyonu, tek bir AChE inhibitörü ile karşılaştırıldığında kognitif fonksiyonu artırdığı gösterilmiştir (Tariot, 2006). Sonuç olarak, moleküllerin farklı reseptörlere veya enzimlere eşzamanlı olarak bağlanabildikleri Çok Hedefli Yönetilen Ligandlar (MTDL) yaklaşımı (Mao vd., 2014), AD ilaç geliştirmede önemli bir araştırma odağı olarak ortaya çıkmaktadır.

Yeni moleküllerin çoğunluğu, orijinal mevcut terapötikler (takrin, donepezil, galantamin, memantin) veya doğal ürünlerden türetilenler gibi farklı farmakoforları birleştirerek tasarlanan heterodimerik yapılara sahiptir, böylece birden fazla hedefle etkileşime girebilirler. Bu nedenle çok işlevli bileşikler, sadece semptomatik değil aynı zamanda AD'nin nedensel tedavisini de sağlayabilecek ek yararlı farmakolojik özelliklere sahip AChE inhibitörleridir.

Memoquin, bir kinon taşıyan poliamin bileşiği, bir MTDL tasarım stratejisinin bir sonucudur. AChE enzimini, amiloid agregasyonunu, β -sekretazı, Tau fosforilasyonu ve serbest radikal oluşumunu engelleyebilen gerçek çok potent bir molekül olarak tasarlanmıştır. Memoquin, iyi bilinen

bir AChE inhibitörü olan poliamineamide caproctamine ve sentetik koenzim Q (CoQ) türevi olan muskarinik M2 otoresptör antagonistinin bir kombinasyonudur. CoQ 'nun klinik bir AD deneyinde biliş ve davranışsal eksiklikleri iyileştirdiği bulunmuştur. Azalmış kolinerjik sinyalleme, AD hastalarında görülen bilişsel ve davranışsal bozukluklara aracılık etmede önemli bir role sahiptir (Bolognesi vd., 2009).

Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAID), gösterilen anti-inflamatuar ve analjezik etkilerinden dolayı dünya çapında en çok kullanılan ilaçlardır. NSAID'lerin AD riskini beş katına kadar azaltabildiği gösterilmiştir. NSAID'ler amiloidojenik yolağı üzerinde, amiloid prekürsör proteinini (APP) ayıran sekresyonları inhibe ederek, aksi takdirde β amiloid üretimine neden olurlar (in t' Veld vd., 2001). İbuprofen (NSAID) ve oktil-piridostigmin (kolinerjik inhibitörü) oluşan iki işlevli bir bileşiğin, β amiloid nörotoksitesine karşı nöro-koruyucu olduğu bulunmuştur (Fariás vd., 2005).

Takrin ve mefenamik asit, gücü arttırmak veya çoklu etki modları sergilemek için tek bir moleküle birleştirilerek sinerjik bir etki elde edildi. Mefenamik asit gibi NSAIDs, peroksidazların varlığında AChE dahil olmak üzere enzimleri inhibe etme kabiliyetine sahiptir (Bornstein vd., 2011). Çalışmalar, mefenamik asidin serbest radikal oluşumunu azalttığını ve aynı zamanda periferik anyonik bölgeye tercihli bağlanmasından dolayı bilişsel bozuklukları iyileştirirken β amiloid peptid kaynaklı nörotoksitesiteyi de azalttığını göstermiştir. Bu özellikler, mefenamik asit ve diğer benzer NSAID'leri yapı bazlı ilaç tasarımı için ideal adaylar haline getirmektedir (Du ve Carlier, 2004). Hem katalitik anyonik bölgeye hem de periferik bölgeye yönelik iki işlevli takrin bazlı hibrid moleküller içine katılabilirler, takrinin katalitik anyonik bölgeye olan afinitesinden yararlanırlar ve bunu moleküllerin mefenamik asit kısmını periferik bölgeye yönlendirmek için kullanabilirler.

Biyokimyasal kanıtlar, glutamaterjik nöronların aktivitesinin AD'de de işlevsiz olduğunu ve AD patolojisinde kolinerjik sistem ile eklem işlev bozukluğunun önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, kolinerjik ve glutamaterjik sistemleri eş zamanlı olarak hedefleyen ilaç kombinasyonları, AD hastaları için mevcut bakım standardı olarak önerilmektedir (Parsons vd., 2013). Klinik olarak, fazla miktarda glutamat ile NMDA reseptörünün aşırı aktivasyonunun, nöron içine kontrolsüz bir kalsiyum iyonu akıntısına neden olduğu, eksitotoksikite ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Galantamin, AChE üzerinde iyi bilinen inhibitör aktivitesine ek olarak, ACh reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla glutamat toksitesine karşı nörokoruyucu etkiler uygular (Posadas vd., 2013). Böylece galantamin ve memantin, aynı eksitotoksik kaska üzerinde birlikte çalışarak sinerjik bir nöroprotektif etki sağlar. Lopes ve ark. (2013)

yaptıkları çalışmada, subaktif galantamin ve memantin konsantrasyonlarının kombine nöroproteksiyona yol açabileceği bildirilmiştir. Bu çalışma, maksimum verimlilikle bir MTDL geliştirmede yeni bir tasarım stratejisi sunmaktadır.

Bağlama stratejisi, zayıf farmakokinetikten muzdarip olan yüksek moleküler ağırlığa sahip bileşikler ürettiğinden, daha iyi farmakokinetik özelliklere sahip olması beklenen daha küçük hibrit moleküllerin kullanılması daha iyidir. Bu nedenle, donepezilin farmakoforunu, kliokinolün metal şelatörü ile birleştiren yeni bir dizi hibrit bileşiğin tasarlanması için bir kaynaştırma yaklaşımı kullanılmıştır (Prati vd., 2016). İnflamasyonun ortak bir özelliği olan amiloid plakların, yüksek bakır (Cu) ve çinko (Zn) konsantrasyonları içerdiği iyi bilinmektedir. Ayrıca, β -amiloid oligomerleri üzerindeki metal iyonları için bağlanma yerleri, amiloid toksisitesine aracılık eder. Böylece, metal şelatlama tedavisi, AD ilerlemesini dengelemek için iyi bir strateji olabilir. Gerçekten de, bir dizi takrin-8-hidroksikinolin hibritleri, birleşik kolinerjik ve antioksidan özelliklerini bir araya getirmiştir (Peña-Altamira vd., 2016). Bu gözlemlere dayanarak, yeni hibrit bileşikler, 8-hidroksikinolin kısmı, AChE inhibisyonu, Cu(II) ve Zn(II) şelasyonu, serbest radikal temizleme aktivitesi ve β -amiloid birikmesinin inhibe edilmesi için benzilpiperidinlerle kaynaştırılarak rasyonel olarak tasarlandı.

AD'de terapötik bir yaklaşım olarak kalsiyum kanallarını hedeflemek

Hücrel kalsiyum (Ca^{2+}) homeostazisi, büyüme ve farklılaşma, aksiyon potansiyeli özellikleri, sinaptik plastisite ve öğrenme ve hafıza dahil olmak üzere nöronal fizyolojinin birçok yönünde önemli bir düzenleyici rol oynar. Hücre dışı Ca^{2+} , nekroz, apoptoz, otofaji kusurları ve dejenerasyon gibi patofizyolojik koşullara da katkıda bulunur (Bezprozvanny, 2009). Ca^{2+} disregülasyonunun nörodejenerasyona yol açtığı hipotezi ilk olarak 80'lerin ortasında Dr. Khachaturian tarafından önerilmiştir. Hücrel Ca^{2+} 'nin sürekli dengesizliğinin normal nöronal fonksiyonları bozabileceğini ve sonunda AD dahil nörodejeneratif hastalıklara yol açabileceğini ileri sürmüştür (Khachaturian, 1987). β amiloid birikimini hedef alan ilaçlar çoğunlukla başarısız olmakta ve Ca^{2+} dishomeostazisi, plakların ve hiperfosforile Tau'ların birikmesinden daha erken olabilir. Bu nedenle, Ca^{2+} anormallliğini düzeltmeyi hedefleyen ilaçlar AD için alternatif bir tedavi stratejisi sağlayabilir.

AD için temel risk faktörü yaşlanmadır. Bununla birlikte, hayvan çalışmaları yaşlı kemirgenlerin beyinlerinin yükselmiş sitoplazmik Ca^{2+} , voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları (VGCC) ile Ca^{2+} akışının artması, yaşa bağlı Ca^{2+} disregülasyonunun farklı düzeylerde olduğunu göstermiştir (Popugaeva ve Bezprozvanny, 2013). Yükselmiş sitoplazmik Ca^{2+} , APP

işleminde ve Tau fosforilasyonunda rol oynar. Beyindeki amiloid plakların ve yumakların birikmesine yol açan bozulmuş katlanmış protein klirensi de Ca^{2+} bozulmasının sonuçlarının altında yatan sebeplerden olabilir (Wolfe vd., 2013). Bu bağlamda, farklı Ca^{2+} kanallarını hedefleyen ya da proteinleri işleyen çeşitli ilaçlar ya da küçük moleküller geliştirilmiş ve şu anda hayvan çalışmalarında ve hatta klinik çalışmalarda valide edilmiştir. Bazıları AD belirtilerini iyileştirmek için potansiyel terapötik değerler göstermiştir. Hayvan modellerinde AD semptomlarını iyileştirmek için plazma membran Ca^{2+} giriş kanallarını hedef alan birçok ilaç iyi bir etkinlik ile geliştirilmiştir; bununla birlikte, sadece birkaç tanesi klinik çalışmalarda tatmin edici sonuçlar vermiştir. ST101 adı verilen T-tipi VGCC ilaç hedefleri, AD hastaları için faydalı olabilecek yeni bir bilişsel güçlendiricidir. Sinaptik plastisiteyi eski haline getirir ve muhtemelen asetilkolin ve dopamin salınımını artırarak nöropatolojik hasar iyileştirir. ST101'in aynı zamanda standart sekretaz parçalanma bölgelerinden ayrı bir yerde APP'yi bölerken AD farelerindeki β amiloid seviyesini de azalttığı gösterilmiştir (Yamamoto vd., 2013).

AD nöronlarındaki başlıca Ca^{2+} disregülasyonu, endoplazmik retikulumda (ER) bulunan iki önemli Ca^{2+} kanalı rol almaktadır: InsP3R ve RyR. Aşırı ER Ca^{2+} salımı, nöronal apoptoz, nörotransmitter salınımı ve sinaptik plastisite de rol oynar. Dantrolen, RyCals ve Carvedilol RyP üzerinde, InsP3R'i hedef alan xestospongine gibi farmakolojik inhibitörler, aşırı Ca^{2+} ve bununla beraber kaspaz-3'ün aktivasyonunu engelleyebilir ve hücreleri β amiloid ile uyarılan apoptozdan koruyabilir (Ferreiro vd., 2004; Lacampagne vd., 2017). AD patogenezinde hücre içi Ca^{2+} 'nın rollerini aydınlatmak için daha fazla araştırma çabalarına ihtiyaç vardır. Ca^{2+} bozulmalarını AD patolojisine bağlayan moleküler mekanizmalar konusundaki bilgilerimiz arttıkça, ER, mitokondri ve lizozom gibi hücre içi organellerin membranları üzerindeki kanalları daha spesifik terapötik ajanlar hedef alacak ve AD'nin önleme ve tedavi için yeni bir umut sağlayacaktır.

Anti-amiloid ve anti-Tau stratejileri

APP, üç sekretazın dahil olduğu iki ayrı metabolik yola sahiptir. İlk olarak, amiloid olmayan metabolizasyon, α -APP olarak bilinen bir çözünür fragmanı ve daha küçük bir 83 amino asit uzunluğunda peptid üreten α -sekretazın etkisi altında APP'nin proteolizini içerir. Bu daha küçük peptit daha sonra γ -sekretaz ile iki amiloidogenik olmayan peptide ayrılır. Bu durumda, amiloid sentezi imkansızdır çünkü α -sekretaz, APP'yi, amiloidojenik peptitleri oluşturan parçanın ortasında böler. İkincisi, amiloid metabolizasyonu, APP'nin β -sekretaz etkisi altında proteolizini içerir. Bu, β -APP olarak adlandırılan ve 91-amino asit uzunluğunda peptit ve γ -sekretaz ile ayrılan ve amiloidojenik peptitleri (A β 40, A β 42 ve A β 43)

salgılayan başka bir çözünür fragmanın üretilmesi ile sonuçlanır (Montoliu-Gaya ve Villegas, 2015). Yeni anti-amiloid ajanlar APP metabolizmasında rol oynayan sekretazların inhibisyonunu veya stimülasyonunu, A β 42 sentezinin selektif indirgenmesini, amiloid agregasyonunun ve anti-amiloid immünoterapinin önlenmesini hedefler.

Şu anda bir dizi γ -sekretaz inhibitörü araştırılmaktadır. LY450139, çeşitli klinik çalışmalarda test altında olan seçici olmayan bir γ -sekretaz inhibitörüdür. β -sekretaz inhibisyonu ayrıca A β 42'nin sentezini sınırlandırabilir. CTS-21166, PF-05297909, LY2886721, AZD3293 veya MK-8931 gibi faz I klinik deneyleri tamamlanmış ve β -sekretaz inhibitör etki göstererek plazma A β seviyelerinde azalma göstermiştir (Ghosh ve Tang, 2015).

Seçici A β 42-düşürücü maddeler arasında yer alan kolostrin, A β 42 kümeleşmesini tamamen bloke eden, koyun kolostrumundan elde edilen bir polipeptittir. 15 haftalık takip süresi ve hafif ve orta derece AD olan 105 hastayı içeren bir klinik çalışma, kolostrin kullanan hastaların %40'ının bilişsel gerilemede tam bir durma ya da bilişsel performansının artması tespit edilmiştir (Szanişzlo vd., 2009).

Gantenerumab ve Solanezumab, anti-A β 42 monoklonal antikoları içeren ilk formülasyondur. Her ne kadar AD'li hastalarda amiloid agregasyonunda bir azalmaya yol açabilse de, etkinliği hala kanıtlanmıştır (Delrieu vd., 2012; Uenaka vd., 2012).

Moleküler patoloji verileri birçok araştırmacıya nörofibriler yumak formasyonunun AD'nin ana nedeni olabileceği sonucuna götürmüştür. Bu nedenle, anti-Tau stratejileri, birçok kişinin bu hastalığın tedavisinde ana fırsat olarak kabul edilir. Aşırı Tau fosforilasyonu ve agregasyonu, nöronal ölümlere yol açan nörofibriler yumakların oluşumunda temel süreçlerdir. Tau hiperfosforilasyonu, bu işlemin başlıca sorumlusu olan glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3) inhibe ederek azaltılabilir (Maqbool vd., 2016). GSK-3, aynı zamanda, asetilkolin dahil olmak üzere M1 reseptör agonistleri tarafından uyarılan protein kinaz C tarafından da inhibe edilir ve bazı yeni çalışmalar, bu ürünlerin Tau fosforilasyonunu ve agregasyonunu azaltabildiğini kanıtlamıştır (Cai vd., 2012). Öte yandan, Tau agregasyon blokaj ajanları şimdiye kadar tanımlanmamıştır.

Son olarak, AD hastalığında umut vadeden ilaç tasarımları geliştiriliyor olsa da henüz spesifik sekretaz ve kolinesteraz inhibitörleri, kalsiyum kanal modülatörleri ve Tau agregasyon inhibitörleri henüz keşfedilmemiştir. Ayrıca, Tau hiperfosforilasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gereklidir.

Kaynakça

- Alzheimer A, 1907. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschr Psychiatr*, 64, 146-8.
- Anand R, Gill KD, Mahdi AA, 2014. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*, 76, 27-50.
- Auld DS, Kar S, Quirion R, 1998. β -Amyloid peptides as direct cholinergic neuromodulators: a missing link? *Trends Neurosci*. 21, 43–49.
- Bezprozvanny I, 2009. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med*, 15, 89–100.
- Bolognesi ML, Cavalli A, Melchiorre C, 2009. Memoquin: a multi-target-directed ligand as an innovative therapeutic opportunity for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 6(1), 152–162.
- Bornstein JJ, Eckroat TJ, Houghton JL, Jones CK, Green KD, Garneau-Tsodikova S, 2011. Tacrine-mefenamic acid hybrids for inhibition of acetylcholinesterase. *Med Chem Commun*, 2(5), 406–412.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM, 2007. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 3(3), 186–91.
- Cai Z, Zhao Y, Zhao B, 2012. Roles of glycogen synthase kinase 3 in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 9(7), 864e879.
- Contestabile A, 2011. The history of the cholinergic hypothesis. *Behav Brain Res*, 221, 334–340.
- Davies P., Maloney AJF, 1976. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2, 1403.
- Delrieu J, Ousset PJ, Vellas B, 2012. Gantenerumab for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther*, 12, 1077e1086.
- Du DM, Carlier PR, 2004. Development of bivalent acetylcholinesterase inhibitors as potential therapeutic drugs for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*, 10(25), 3141–3156.
- Farías GG, Godoy JA, Vázquez MC, Adani R, Meshulam H, Avila J, Amitai G, Inestrosa NC, 2005. The anti-inflammatory and cholinesterase inhibitor bifunctional compound IBU-PO protects from beta-amyloid neurotoxicity by acting on Wnt signaling components. *Neurobiol Dis*, 18(1), 176–183.
- Ferreiro E, Oliveira CR, Pereira C, 2004. Involvement of endoplasmic reticulum Ca^{2+} release through ryanodine and inositol

- 1,4,5-triphosphate receptors in the neurotoxic effects induced by the amyloid- β peptide. *J Neurosci Res*, 76, 872–880.
- Ghosh AK, Tang J, 2015. Prospects of β -Secretase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *ChemMedChem*, 10, 1463e1466.
- Inestrosa NC, Alarcon R, 1998. Molecular interactions of acetylcholinesterase with senile plaques. *J Physiol Paris* 92(5–6), 341–344.
- in t' Veld BA, Ruitenbergh A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, Breteler MM, Stricker BH, 2001. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 345(21), 1515–1521.
- Khachaturian ZS, 1987. Hypothesis on the regulation of cytosol calcium concentration and the aging brain. *Neurobiol Aging*, 8, 345–346.
- Lacampagne A, Liu X, Reiken S, Bussiere R, Meli AC, Lauritzen I, Teich AF, Zalk R, Saint N, Arancio O, 2017. Post-translational remodeling of ryanodine receptor induces calcium leak leading to Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive deficits. *Acta Neuropathol*, 134, 749–767.
- Lopes JP, Tarozzo G, Reggiani A, Piomelli D, Cavalli A, 2013. Galantamine potentiates the neuroprotective effect of memantine against NMDA-induced excitotoxicity. *Brain Behav*, 3(2), 67–74.
- Mao F, Yan J, Li J, Jia X, Miao H, Sun Y, Huang L, Li X, 2014. New multi target directed small molecules against Alzheimer's disease: a combination of resveratrol and clioquinol, *Org Biomol Chem*, 12(31), 5936–5944.
- Maqbool M, Mobashir M, Hoda N, 2016. Pivotal role of glycogen synthase kinase-3: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*, 107, 63e81.
- Montoliu-Gaya L, Villegas S, 2015. Protein structures in Alzheimer's disease: the basis for rationale therapeutic design. *Arch Biochem Biophys*, 588, 1e14.
- Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I, 2013. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res*, 24(3), 358–369.
- Peña-Altamira E, Prati F, Massenzio F, Virgili M, Contestabile A, Bolognesi ML, Monti B, 2016. Changing paradigm to target microglia in neurodegenerative diseases: from anti-inflammatory strategy to active immunomodulation, *Expert Opin Ther Targets*, 20(5), 627–640.

- Popugaeva E, Bezprozvanny I, 2013. Role of endoplasmic reticulum Ca²⁺ signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Front Mol Neurosci*, 6, 29.
- Posadas I, López-Hernández B, Ceña V, 2013. Nicotinic receptors in neurodegeneration. *Curr Neuropharmacol*, 11(3), 298–314.
- Prati F, Bergamini C, Fato R, Soukup O, Korabecny J, Andrisano V, Bartolini M, Bolognesi ML, 2016. Novel 8-hydroxyquinoline derivatives as multitarget compounds for the treatment of Alzheimer's disease. *ChemMedChem*, 11(12), 1284–1295.
- Rees TM, Brimijoin S, 2003. The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Drugs Today (Barc)*, 39(1), 75–83.
- Soreq H, Seidman S, 2001. Acetylcholinesterase--new roles for an old actor. *Nat Rev Neurosci*, 2(4), 294–302.
- Suh WH, Suslick KS, Suh YH, 2005. Therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Central Nervous System Agents*, 5, 259–269.
- Szanaszlo P, German P, Hajas G, Saenz DN, Kruzel M, Boldogh I, 2009. New insights into clinical trial for colostrinin in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*, 13: 235e241.
- Tanzi RE, Bertram L, 2001. New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron*, 32(2), 181–184.
- Tariot PN, 2006. Contemporary issues in the treatment of Alzheimer's disease: tangible benefits of current therapies, *J Clin Psychiatry*, 67(3), 15–22.
- Uenaka K, Nakano M, Willis BA, Friedrich S, Ferguson-Sells L, Dean RA, Ieiri I, Siemers ER, 2012. Comparison of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of the amyloid β monoclonal antibody solanezumab in Japanese and white patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Clin Neuropharmacol*, 35, 25e29.
- Wolfe DM, Lee JH, Kumar A, Lee S, Orenstein SJ, Nixon RA, 2013. Autophagy failure in Alzheimer's disease and the role of defective lysosomal acidification. *Eur J Neurosci*, 37, 1949–1961.
- Yamamoto Y, Shioda N, Han F, Moriguchi S, Fukunaga K, 2013. The novel cognitive enhancer ST101 enhances acetylcholine release in mouse dorsal hippocampus through T-type voltage-gated calcium channel stimulation. *J Pharmacol Sci*, 121, 212–226.

CEREBRAL EDEMA AND ANTIDIURETIC HORMONE ANTAGONISM

Betül Can & Özkan Alataş

*Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Eskisehir
Osmangazi University, Eskisehir, Turkey*

1. Introduction

In order to achieve a healthy neural signaling in the central nervous system, a perfect regulation of the local ionic microenvironment of synapses and axons is of great importance (1). In this regulation, interfaces between blood and neural tissue have important roles (2). These interfaces, which control and limit molecular changes between the blood, neural tissue and fluid-containing spaces of the tissue in adult and developing brain, are classified as Blood-Brain Barrier (BBB), Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier (CSF), Meningeal Barrier, Fetal Neuroependim and Adult Ependyma (3). Among these interfaces, the most important control over the microenvironment of the brain cells is provided by BBB (2).

The Blood-Brain Barrier is a complex and dynamic interface between the blood and the brain (4) and refers to a complex of cells that separates the brain interstitium from the luminal content of the cerebral vascularute (5). The term “neurovascular unit” is used to reflect the communication between components of the BBB and cells in the greater brain parenchyma (6). The neurovascular unit is a system composed of capillary endothelial cells surrounded by basal laminae, astrocytic perivascular end-feet, pericytes, neurons, microglial and smooth muscle cells (7). This is a system that functions to trigger the hemodynamic responses to neuronal activity, regulate nutrient influx to support neuronal metabolism, and modulate neuronal remodeling (5). BBB provides an optimal environment by providing integrity and homeostasis of the brain cells, which are highly fragile, under physiological conditions (8). BBB has great clinical importance since increased BBB permeability in various neuropathological conditions may cause cell damage, neuronal inflammation and brain edema (7, 9-11).

1.1. Cerebral Edema and Starling’s Principle

Brain edema is defined as abnormal fluid accumulation in brain parenchyma, leading to volumetric growth of brain tissue (12). Brain edema, during which a continuous process of intense intracellular/extracellular ion and water exchange occurs, is a common situation in various neuropathological conditions such as cerebral ischemia, hemorrhage, head trauma and brain tumor (13-16). Changes in

intracellular and extracellular volume, disruption of electrolyte homeostasis, neurological dysfunction, hemorrhagic transformation, and cerebral herniation may produce critical results by compromising regional or global cerebral blood flow and cell metabolism and by causing compression of vital brain structures and irreversible cell damage due to the constant volume of the skull. (17).

The brain hydromineral balance is based on the exchange of fluids from BBB and cell membranes; In the parenchyma, there is a two-way fluid transfer, which is guided by osmotic gradients from cell membranes (13). These osmotic gradients form the main power that provides ion and liquid transfer, and coordinated activities of many ion transporters and channels such as Na^+ and K^+ channels, epithelial Na^+ channels, transient receptor potential channels, Ca^{+2} channels, Na^+/Cl^- -co-transporters, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ and water co-transporters, Na^+/H^+ modifiers, $\text{Na}^+/\text{glucose}$ co-transporters, glutamate transporters and Na^+/K^+ -dependent ATPase play an important role in their regulation (18, 19). It has been suggested that dysfunction occurring in the activities of these ion transporters/channels leads to the deterioration of the hydromineral homeostasis and this constitutes the basis for the formation of brain edema (13).

The role of hydrostatic and osmotic forces in the fluid movement through capillary endothelial cells during edema formation is based on the English physiologist Ernest Starling's principle (5, 20). Starling's principle states that the driving force is the sum of hydrostatic and osmotic pressure gradients. In his model, edema formation requires two factors: (i) a driving force that either "pushes" or "pulls" substances into or out of tissues; (ii) a "permeability pore" that mediates the transcapillary flux of these substances (5). In its original formulation, the motion of the liquid is based on five variables: Capillary Hydrostatic Pressure (P_C), Interstitial Hydrostatic Pressure (P_i), Capillary Osmotic Pressure (π_C), Interstitial Osmotic Pressure (π_i) and a Filtration Coefficient (K_i) (conductivity constant for capillary membrane) (20). Starling's principle was reformulated in 2007, and the permeability coefficient K , was separated into two constants, the net hydraulic conductivity (K_H) and the net osmotic conductivity (K_o) to account for the transcapillary efflux of water (J_v) (16):

$$J_v = K_o (\pi_c - \pi_i) + K_H (P_c - P_i)$$

The formulation gives net filtration or net fluid movement (J_v); the force in the outward direction is positive, which means that the fluid tends to leave the capillary (20). Capillary hydrostatic pressure (P_C) is dictated by the precapillary arteriolar pressure, the postcapillary venular pressure, and the capillary resistance, while the tissue pressure (P_i) is a function of the volume of the ISF and the tissue compliance (5). The osmotic pressures of blood (π_c) and of interstitial fluid (π_i) are a function of the number of

particles suspended in each. The ability of the driving forces to actually produce fluid flux then depends on the net hydraulic (K_H) and net osmotic (K_O) conductivities of the BBB, i.e. the “permeability pores”; thus, K_H ve K_O , the filtration coefficients, determine the formation of edema. In healthy tissues, both the osmotic term [$K_O (\pi_c - \pi_i)$] and hydrostatic term [$K_H (P_c - P_i)$] are near zero and net water flux is minimal due to limited transcellular permeability of cerebral endothelial cells to ions and water and also due to brain endothelium tight junctions restricting paracellular movement of the fluid and soluble substances between these cells and thus edema does not occur in the extracellular area (21).

1.2. Classification and Pathophysiology of Cerebral Edema

Various cerebral edema types have been defined, including cytotoxic, transvascular (ionic and vasogenic) and peri-hematoma edema, characterized by their underlying pathologies. Cytotoxic edema (oncotic cell swelling) is a condition that results in intracellular fluid accumulation, and is best regarded as a premorbid precursor to extracellular ionic edema. Transvascular cerebral edema is detrimental because it manifests as brain tissue swelling. Swelling refers to a volumetric expansion of a given mass of tissue and can be generated by the accumulation of tumor, edema, or blood (5).

1.2.1. Cytotoxic Edema

In pathologies such as stroke, cytotoxic edema is the earliest clinical manifestation of hydromineral impairment in the brain; it is a premorbid process whereby cells swell due to influx of osmolites (mainly Na^+ , Cl^-) and water from the interstitial spaces into the intracellular compartment (5, 13). For cerebral edema and swelling to occur, the brain tissue must be perfused by an external fluid source. Therefore, cytotoxic edema does not generate tissue swelling, as it simply represents a rearrangement of parenchymal water mass and does not involve the addition of new water mass to the brain. Nevertheless, cytotoxic edema is an important initial step in the formation of cerebral edema and swelling, as it generates the driving force for influx of ionic and vasogenic edema, which do cause swelling (22).

1.2.2. Transvascular (Ionic and Vasogenic) Edema

Ionic edema is seen as the earliest stage of endothelial dysfunction, especially in conditions such as ischemia (20). During ionic edema, the potential energy contained in the transendothelial Na^+ gradient generated by cytotoxic edema drives extravasation of osmolites and water (5). Na^+ is transported inward along its concentration gradient by brain endothelial cells, resulting in the accumulation of Na^+ in the brain parenchyma and the generation of a nonzero osmotic driving force ($\pi_c - \pi_i$). In this process,

since the BBB is still intact, macromolecules such as serum proteins do not pass through the barrier (20). Cl^- and water follow Na^+ inward to maintain electrical and osmotic neutrality, resulting in the formation of ionic edema (20). For ionic edema to form, Na^+ , Cl^- , and water must first be transported inward through the luminal membrane and then transported through the abluminal membrane of brain capillary endothelial cells. Therefore, ionic edema is essentially a two-step transport process (5). Given that many brain endothelial channels and transporters exhibit a polarized distribution at these membrane faces, the transmembrane routes taken by ions and water differ between the luminal and abluminal membrane. As ionic edema involves, in part, the uptake of ions and water by brain endothelial cells, it is analogous to cytotoxic edema, but differs in that the ion and water fluxes are polarized (5).

Vasogenic edema is a common complication in various brain diseases such as trauma, tumor and cerebrovascular injury (23), and defined as a form of extracellular edema characterized by breakdown of BBB (20). A transendothelial permeability pore permits extravasation of water and plasma proteins such as albumin and IgG into the brain interstitial compartment. Unlike hemorrhage, capillary structural integrity is maintained during vasogenic edema such that passage of erythrocytes is prohibited (5). Once physical communication between the vascular and interstitial compartments is established, microvessels behave like fenestrated capillaries and therefore both hydrostatic and osmotic pressure gradients can affect edema formation, although hydrostatic pressure represents the primary driving force for vasogenic edema formation. Determinants of the hydrostatic pressure gradient, such as intracranial pressure (ICP), systemic blood pressure, capillary occlusion, and vasospasm are important to vasogenic edema dynamics (5).

Ionic edema and vasogenic edema are forms of extracellular edema that differ in an important way. Vasogenic edema, but not ionic edema, includes extravasated serum proteins (5). Vasogenic edema develops following cytotoxic edema as a result of impairment of the integrity of BBB due to deterioration of tight connections between the endothelial cells in the vessel wall and acceleration of its hyperpermeability, especially with oxidative and inflammatory factors released due to reperfusion injury (24). In this case, intravenous hydrostatic pressure transfers plasma derivatives into the intercellular space and drags the water together; especially in the white matter, the regional water content and tissue compliance also increases and capillary permeability to macromolecules increases and the extracellular space expands (20, 23). Vasogenic edema is the only type of cerebral edema that responds to steroids. (25).

1.2.3. Perihematoma Edema

Intracerebral hemorrhage, also referred to as hemorrhagic transformation, is a condition where the structural integrity of the capillary is lost, allowing extravasation of all constituents of the blood, including erythrocytes and other cells. Like vasogenic edema, hydrostatic pressure is the primary driving force for hemorrhagic transformation. Interestingly, extravasated blood increases the local tissue hydrostatic pressure and should thus impair further hemorrhage (5).

As a result of hematoma formation, primary damage occurs, leading to direct destruction of the brain parenchymal tissue and causing a mass effect that exerts pressure on the surrounding brain tissue. This type of damage is further accelerated by the growth and expansion of the hematoma. Although hematoma can be stabilized after interventions such as surgical hematoma treatment, aggressive reduction of hypertension, and hemostatic therapy to reduce decompensation, secondary damage may develop (26). Although it initially helps to stop the growth of hematoma, coagulation cascade activation may trigger a secondary inflammatory response; the degradation of blood products may result in the release of toxic substances by activating inflammatory and oxidative stress pathways, leading to destruction of BBB and cellular apoptosis/necrosis (26).

Processes such as hydrostatic pressure during clot formation, clot retraction, activation of the coagulation cascade with thrombin production, hemoglobin toxicity with erythrocyte lysis, activation of complement cascade in the brain parenchyma, mass effect, secondary ischemia/reperfusion injury, and BBB destruction triggers formation of cerebral edema in the shell of tissue immediately surrounding the hemorrhage, i.e. the perihematoma space, a phenomenon referred to as perihematoma edema (16, 27). Perihematoma edema may cause further damage due to tissue shifts and extra mass effect (26). Perihematoma edema occurs in three stages: ionic edema, vasogenic edema, and delayed vasogenic edema (16). In the first stage ($K_o \geq 0$ and $K_H \approx 0$) ionic edema is caused by transcapillary flow of electrolytes and water from blood vessels to the interstitial compartment of the brain; The second and third stages ($K_o \geq 0$ and $K_H \geq 0$) are characterized by progressive vasogenic edema (16).

1.2.3.1. Perihematoma Ionic Edema

Perihematoma ionic edema, which is the first stage of perihematoma edema and occurs within the first few hours after hemorrhage, is driven by transendothelial osmotic forces generated by two processes. Firstly, cytotoxic edema forms in the perihematoma space and generates a strong driving force for the influx of ionic edema. Secondly, the colloidal pressure of the perihematoma space increases with the activation of the coagulation cascade in the hematoma and the clot retraction occurring as a result of

exudation of serum proteins from the hematoma to the interstitium drives influx of water towards the interstitium (5, 26). At this stage, perihematomal edema is composed of an electrolyte rich protein-poor fluid (16).

1.2.3.2. Perihematomal Vasogenic Edema

Perihematomal vasogenic edema, the second stage of perihematomal edema, occurs when extravasation of blood products triggers changes in brain endothelium that manifest as extravasation of serum proteins without extravasation of erythrocytes. Thrombin, a protein that is extravasated with hemorrhaged blood and is produced at the site of injury, is a major contributor to the formation of perihematomal vasogenic edema. Thrombin, which is released at the vascular injury site, activates microglia through some receptors, resulting in secretion of tumor necrosis factor (TNF) and inflammatory cytokines such as IL-1 β , which elicits downregulation of tight-junction proteins in endothelial cells and BBB opening (26). In addition, thrombin enables the transmigration of circulating leukocytes by triggering endothelial retraction and endothelial upregulation of chemokines and adhesion molecules; Infiltrating leukocytes contribute to perihematomal edema through the secretion of mediators such as reactive oxygen species (ROS) (16). In addition to thrombin, the complement cascade is an important mediator of perihematomal vasogenic edema. Activation of the complement cascade results in the production of anaphylatoxins, membrane attack complex (MAC)-mediated lysis of red blood cells and iron-induced edema, as well as infiltration of neutrophils (5).

1.2.3.3. Delayed Vasogenic Edema

The third and final stage of perihematomal edema, delayed vasogenic edema, is principally mediated by hemoglobin degradation products that originate from extravasated and lysed erythrocytes (16). In the interstitium, hemoglobin is quickly oxidized to methemoglobin; the latter can spontaneously release its heme moiety, which may be further degraded by heme oxygenase enzymes to free iron (26). Erythrocyte lysis and hemoglobin degradation is apparently a relatively slow process, as free iron reaches maximal tissue levels at approximately three days following a hemorrhage event (26). Many hemoglobin degradation products can independently contribute to perihematomal delayed vasogenic edema. Free iron triggers ROS generation, MMP-9 activation, and BBB breakdown, while iron chelation reduces edema influx in models of intracerebral hemorrhage. In addition, extracellular methemoglobin has an effect that can trigger microglial TNF secretion and neuroinflammation (16). Leakage of blood components caused by disruption of BBB integrity and microvascular damage directly increases brain volume, and causes more water to be drawn into the brain with colloidal osmotic effect of albumin

(13). Since the brain volume shows a geometric function in terms of water content, very small changes in the percentage of brain water content may have a positive effect on healing by creating very large volumetric changes (28). Considering that edema is the main cause of early clinical deterioration and death, the prevention or rapid treatment of edema in the acute stage is of great importance in terms of good clinical outcome.

2. Antidiuretic Hormone (ADH) in Cerebral Edema

2.1. The Mechanism of Action of ADH

Volumetric changes in brain cells are mediated by isoosmotic or anisourosmotic volume changes in intracellular/extracellularly soluble substance contents, and the resulting transmembrane ion gradients cause water to get into or out of the cells, causing the cells to swell or shrink. Under physiological conditions, since the plasma osmolality is regulated by the hypothalamus and kidney with high sensitivity by the action of antidiuretic hormone, most of the mammalian cells are protected from abnormal anisomogenic volume changes (21).

Antidiuretic Hormone (ADH; Arginine vasopressin, Vasopressin) is a cyclic oligopeptide consisting of nine amino acids (29). It is synthesized in the hypothalamus by magnocellular neurons of supraoptic and paraventricular nuclei (30). The synthesized ADH is stored in the neurohypophysis; In response to various stimuli such as high plasma osmotic pressure and hypovolemia in the body, it is rapidly released from the hypophysis into the circulation by exocytosis of secretory granules containing ADH (31). Hormone is metabolized in the liver and kidney, and its half-life in the circulation is approximately 15-20 minutes (32).

In the studies, ADH has been reported to have various functions in the body such as liquid homeostasis, control of the arterial blood pressure, hormone regulation, cardiovascular control, control of the brain water content, regulation of the brain microvascular resistance, cell contraction and regulation of cell proliferation (29, 33, 34). The most important function is to protect the water homeostasis by reabsorption of water in the distal nephrons through receptor-mediated translocation of the Aquaporin-2 water channels from the cytoplasm to the basolateral membrane, especially in renal endothelial cells (35).

The antidiuretic hormone acts through three subtypes of membrane receptors, V_{1a} (vascular), V_2 (renal) and V_{1b} (pituitary, V_3) from the rhodopsin-like class-A G-protein-coupled receptor family (36). There are differences in the localization and signaling systems of receptors (37). V_1 receptors act through the activation of the phosphatidylinositol and 1,2-diacylglycerol signaling pathways, and the V_2 receptors act through the activation of the adenylyl cyclase signaling pathway via the stimulator G

protein (36). V_{1a} receptors are distributed especially in vascular smooth muscles, brain, platelets, hepatocytes, myometrium, some adrenal and renal cells (36). V_{1a} receptor is reported as the most common ADH receptor in the brain; it is reported to be expressed in various areas such as cerebral vasculature, cerebral cortex, central nucleus of the amygdala, sigmoid hypothalamic nucleus, suprachiasmatic nucleus, hippocampus, choroid plexus and pituitary gland (31). These histological features of ADH allow it to modulate the hydromineral balance and permeability of BBB in cell membranes (13). V_{1a} receptor activation is indicated to cause mitogenic responses in vascular smooth muscle cells, renal mesangial cells, hepatocytes and adrenal glomerulosa cells (34, 38). V_{1b} (or V_3) receptors are most commonly found in anterior pituitary corticotrope cells and to a lesser extent in the brain, kidney, pancreas and adrenal medulla (32, 34, 39, 40). V_{1b} receptor activation is reported to be a part of the adaptive reaction to stress, as well as triggering phospholipase C and protein kinase C activation, intracellular free calcium mobilization, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and endorphin secretion (36). V_{1B} receptors have been classified separately from V_{1a} and V_2 subtypes because they exhibit a specific pharmacological profile for the pituitary receptor in phospholipase C and adenylate cyclase binding studies (34). V_2 receptors are found especially in the basolateral membranes of cortical and medullary collecting channels, vascular smooth muscle and vascular endothelial cells. The binding of the hormone to these receptors located in the basolateral membranes of principal cells in the renal collector channels induces localization of aquaporin-2 water channels to the luminal membrane by phosphorylation through activation of adenylate cyclase by activating the protein Kinase A via cyclic 3',5'-adenosine monophosphate (cAMP) (41). Thus, water is reabsorbed from the tubular fluid into the blood and the tubular fluid becomes more concentrated and the urine osmolality increases.

Antidiuretic hormone has been found to play an important role in various studies on brain injuries such as global cerebral ischemia (42, 43), traumatic brain injury (30), subarachnoid hemorrhage (44), intracerebral hemorrhage (45) and ischemic stroke (46). As a strong proof of the role of ADH in acute brain injury, it was reported that the ADH gene expression is up-regulated in the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus after cerebral ischemia and reperfusion, the ADH content and activity is increased abnormally and this increase is one of the factors that cause brain damage (31, 47). In pathologies such as stroke, ADH levels have been reported to increase in plasma, cerebrospinal fluid, and various regions of the brain following brain damage (13). High ADH levels are thought to exacerbate brain edema by inducing vasospasm, platelet

aggregation, water retention, dilutional hyponatremia and low plasma osmolality (13, 34).

In parallel with the direct effect of ADH on hydromineral equilibrium, there are several approaches showing that ADH levels have important roles in the pathogenesis of brain edema: (1) ADH in the brain lateral ventricle in mice induces sympathetic activation by activation of V_{1A} receptors (48); sympathetic activation may increase adrenergic activity that activates Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ and NKCC1, which as a water co-transporter (49); (2) ADH may cause arterial constriction and tissue hypoxia; this may lead to deterioration of BBB and leakage of blood vessels (50); (3) activation of the V_{1A} receptors enhances endothelin-1 in cerebral blood vessels of the mouse; this exacerbates the sensitivity to cerebral ischemia, leading to oxidative stress and vasomotor dysfunction (51); (4) ADH increases the flow of inflammatory cells to the damaged cortex, particularly in relation to the various chemokines produced by the cerebrovascular endothelium and astrocytes (52); and (5) ADH increases the production of O_2^- in dependence on protein kinase C and therefore disrupts the integrity of BBB (53).

2.2. ADH Antagonism

One of the approaches to control antidiuretic hormone hypersecretion is the use of ADH receptor antagonists. These agents, produced in the peptide structure in the 1970s, were produced in the form of non-peptide forms in later years due to their agonist effect, their low bioavailability and their limitations in parenteral administration shown in researches on humans (37, 54). A new group of drugs produced for this purpose is the Vaptans. The Vaptans are defined as orally and/or intravenously active, non-peptide ADH receptor antagonists; these molecules keep the changes in the potassium level in plasma in minimum levels, inducing the excretion of free water not containing electrolytes from the kidneys and tend to bring Na^+ levels to normal levels (55, 56). The clinical and experimental studies focus on their effects especially on the treatment of euvolemic and hypervolemic hyponatremia. In studies, the most commonly used non-peptide ADH receptor antagonists are agents such as tolvaptan (OPC-41061), lixivaptan (VPA-985), satavaptan (SR-121463-B), mozavaptan (OPC-31260) and conivaptan (YM-087). Some pharmacological properties of these agents are given in Table 1 (36, 54).

ADH antagonists acting by binding to V_2 receptors are called aquaretic because they prevent water reabsorption in a way to cause an increase in urine output; they reduce urinary osmolality by providing free water excretion without causing any change in urinary electrolyte excretion. It is suggested that this mechanism clarifies the reason why ADH is the most prominent regulator of kidney water excretion and an important determinant of ion homeostasis with serum osmolality due to its rapid

secretion from the pituitary and short half-life (31). In the presence of an ADH antagonist, this signaling pathway is inactive; as a result, the water permeability of the cells decreases and the water is not absorbed back. Thus, it leads to diluted urinary excretion; The osmolality of urine is reduced and the sodium level of blood increases (57). In addition, it is believed that due to the possibility that ADH could be removed from its receptor and ADH secretion is stimulated as a result of a blockage of only one ADH receptor, the plasma ADH concentration may be increased and there may be an increase in the stimulation of other non-blocking receptors (32). It is therefore thought that co-blocking of V_{1A} and V₂ receptors may prevent various ischemia-related pathophysiological events (58). Some studies related to various ADH antagonists and cerebral edema and their results are summarized in Table 2.

Table 1. The pharmacological properties of ADH receptor antagonists.

Pharmacological Properties	Tolvaptan (OPC-41061)	Lixivaptan (VPA-985)	Satavaptan (SR-121463-B)	Mozavaptan (OPC-31260)	Conivaptan (YM-087)
Derivative	Benzazepine	Benzodiazepine	N-arylsulfonyl-oxindole	Benzazepine	Benzazepine
Receptor specificity	V ₂	V ₂	V ₂	V ₂	V _{1a} /V ₂
Route of administration	Oral	Oral	Oral/Intravenous	Oral	Intravenous
Metabolism	Hepatic (CYP3A4)	Hepatic (CYP3A4)	Hepatic (CYP3A4-%90; CYP2D6-%10)	Hepatic (CYP3A4)	Hepatic (CYP3A4)
Dosage (mg/d)	15-60 mg	10-400 mg	5-50 mg	30-60 mg	20-40 mg
Protein binding	99%	99%	88-90%	-	98.5%
Elimination half-life (h)	6-8	7-10	14-17	-	3-8
Elimination	Faeces	Faeces	Faeces	Faeces	Faeces

Conclusion

Cerebral edema leads to high mortality in various neuropathologies. The results obtained from recent experimental and clinical studies suggest that the use of ADH antagonists may be life saving, especially in maintaining localized and systemic control of water homeostasis in the early stage, and suggest that it can be an important basis for the development of promising new treatment modalities.

Table 2. Various Studies related to ADH Antagonism and Cerebral Edema

Targeted Receptor/ Route*/Dose	Findings	Ref.
V ₂ antagonism (OPC-31260) (oral; 10 or 30 mg/kg)	Plasma ADH levels were elevated in subarachnoid hemorrhage-induced brain edema in rats; water retention, brain water content and Na ⁺ accumulation were reported to be prevented.	59
V _{1a} antagonism (SR49059) (i.p.; 2 or 30 mg/kg)	When applied following focal embolic middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats, decreased infarct size, neurological disorders and ischemic brain edema.	60
V ₁ + V ₂ antagonism (i.c.v.; 100 or 500 ng)	When administered in mice following MCAO, a dose-dependent decrease in infarct volume, brain edema formation, BBB destruction, and functional impairment was observed with V ₁ inhibition; No significant effect was observed in V ₂ inhibition.	61
V _{1a} antagonism (SR49059) (i.v.; 2.76 mg/kg)	When applied after traumatic brain injury induced by cortical contusion, it was reported that it suppressed brain edema in rats and prevent up-regulation of AQP4 expression.	62
V ₂ antagonism (OPC-31260) (i.g.; 30 mg/kg)	It was observed that the increase of brain water content and Na ⁺ accumulation were prevented, plasma ADH levels increased and positive effects on survival when applied following general cerebral hypoxia by bilateral common carotid ligation in rats.	42
V ₂ antagonism (OPC-31260) (i.p.; 0.4 µg/kg)	In transgenic mice overexpressing astrocytic endothelin-1, it was reported that when administered prior to water intoxication, it reduced cerebral water accumulation, reduced AQP4 expression in hippocampal astrocytic end-feet, and improved neurological disorders.	63
V ₁ + V ₂ antagonism (i.c.v.; 500 or 1000 ng V ₁ ; 1000 ng V ₂)	When administered during ischemia in mice with transient MCAO, only V ₁ antagonism after reperfusion has been reported to reduce the infarct volume and water content, and cause upregulation of AQP4 expression.	64
V _{1a} antagonism (i.p. SR49059, s.c. NC1900) (0.5 or 2; 1 or 10 mg/kg)	In collagenase-induced intracerebral hemorrhage mouse model (when given 1 hour after induction), cerebral edema decreased at 24 and 72 hours and neurobehavioral disorders improved at 72 hours.	65
V _{1A} /V ₂ antagonism (conivaptan) (i.v.; 20 mg)	A 22-year-old patient who developed hyponatremia after traumatic brain injury showed improvement in cerebral perfusion pressure, intracranial pressure and serum sodium.	66
V _{1a} /V ₂ antagonism (conivaptan) (bolus; 10, 20 or 40 mg)	When a large group of patients with brain damage hyponatremia who were hospitalized in neurology intensive care unit were evaluated retrospectively, hyponatremia was reported to be improved.	67
V _{1a} /V ₂ or V ₂ antagonism (i.v. conivaptan; oral tolvaptan) (0.02 or 0.2 mg; 0.2 mg)	In mice with MCAO for 1 hour, conivaptan treatment at the beginning of reperfusion showed improvement in neurological disorders, decreased brain water content, increased plasma Na ⁺ concentration and osmolality, and a decrease in urine; no healing effects in the tolvaptan have been observed.	58
V _{1a} /V ₂ antagonism (conivaptan) (i.v.; 10 or 20 mg/mL)	In this study, which was aimed to investigate the post-ischemic effects of conivaptan and mannitol on serum tumor necrosis factor-α, interleukin-15 and interleukin-35 levels in an experimental cerebral ischemia-reperfusion rat model, which was used to induce brain edema, it was found that conivaptan was more effective than mannitol in balancing inflammatory response, dose-dependently.	68

*i.p., intraperitoneal; i.c.v. intracerebroventricular; i.v., intravenous; i.g. intragastrical; s.c. subcutaneous

Kaynaklar

1. Abbott, N. J., Patabendige, A. A., Dolman, D. E., Yusof, S. R., & Begley, D. J. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*, 37(1), 13-25. doi:10.1016/j.nbd.2009.07.030.
2. Abbott, N. J., Rönnbäck, L., & Hansson, E. (2006). Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 41. doi:10.1038/nrn1824.
3. Saunders, N. R., Ek, C. J., Habgood, M. D., & Dziegielewska, K. M. (2008). Barriers in the brain: a renaissance? *Trends Neurosci*, 31(6), 279-286. doi:10.1016/j.tins.2008.03.003.
4. Sa-Pereira, I., Brites, D., & Brito, M. A. (2012). Neurovascular unit: a focus on pericytes. *Mol Neurobiol*, 45(2), 327-347. doi:10.1007/s12035-012-8244-2.
5. Stokum, J. A., Gerzanich, V., & Simard, J. M. (2016). Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36(3), 513-538. doi:10.1177/0271678x15617172.
6. Hawkins, B. T., & Davis, T. P. (2005). The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*, 57(2), 173-185. doi:10.1124/pr.57.2.4.
7. Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*, 12(12), 723-738. doi:10.1038/nrn3114.
8. Liebner, S., Dijkhuizen, R. M., Reiss, Y., Plate, K. H., Agalliu, D., & Constantin, G. (2018). Functional morphology of the blood–brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathologica*, 135(3), 311-336. doi:10.1007/s00401-018-1815-1.
9. Shlosberg, D., Benifla, M., Kaufer, D., & Friedman, A. (2010). Blood-brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*, 6(7), 393-403. doi:10.1038/nrneurol.2010.74.
10. Schoknecht, K., & Shalev, H. (2012). Blood-brain barrier dysfunction in brain diseases: clinical experience. *Epilepsia*, 53 Suppl 6, 7-13. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03697.
11. Abbott, N. J., & Friedman, A. (2012). Overview and introduction: the blood-brain barrier in health and disease. *Epilepsia*, 53 Suppl 6, 1-6. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03696.
12. Klatzo, I. (1994). Evolution of Brain Edema Concepts. *Acta Neurochirurgica*, 60, 3-6.

13. Jia, S. W., Liu, X. Y., Wang, S. C., & Wang, Y. F. (2016). Vasopressin Hypersecretion-Associated Brain Edema Formation in Ischemic Stroke: Underlying Mechanisms. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 25(6), 1289-1300. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.002.
14. Winkler, E. A., Minter, D., Yue, J. K., & Manley, G. T. (2016). Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets. *Neurosurg Clin N Am*, 27(4), 473-488. doi:10.1016/j.nec.2016.05.008.
15. Maugeri, R., Schiera, G., Di Liegro, C. M., Fricano, A., Iacopino, D. G., & Di Liegro, I. (2016). Aquaporins and Brain Tumors. *Int J Mol Sci*, 17(7). doi:10.3390/ijms17071029.
16. Urdy, S., Kimberly, W. T., Beslow, L. A., Vortmeyer, A. O., Selim, M. H., Rosand, J., Simard, J. M., Sheth, K. N. (2015). Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage--perihematoma oedema. *Nat Rev Neurol*, 11(2), 111-122. doi:10.1038/nrneurol.2014.264.
17. Walcott, B. P., Kahle, K. T., & Simard, J. M. (2012). Novel treatment targets for cerebral edema. *Neurotherapeutics*, 9(1), 65-72. doi:10.1007/s13311-011-0087-4.
18. Benarroch, E. E. (2016). Choroid plexus--CSF system: Recent developments and clinical correlations. *Neurology*, 86(3), 286-296. doi:10.1212/wnl.0000000000002298.
19. O'Donnell, M. E. (2014). Blood-brain barrier Na transporters in ischemic stroke. *Adv Pharmacol*, 71, 113-146. doi:10.1016/bs.apha.2014.06.011.
20. Simard, J. M., Kent, T. A., Chen, M., Tarasov, K. V., & Gerzanich, V. (2007). Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*, 6(3), 258-268. doi:10.1016/s1474-4422(07)70055-8.
21. Kahle, K. T., Simard, J. M., Staley, K. J., Nahed, B. V., Jones, P. S., & Sun, D. (2009). Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. *Physiology (Bethesda)*, 24, 257-265. doi:10.1152/physiol.00015.2009.
22. Stokum, J. A., Kurland, D. B., Gerzanich, V., & Simard, J. M. (2015). Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema. *Neurochem Res*, 40(2), 317-328. doi:10.1007/s11064-014-1374-3.
23. Klatzo, I. (1967). Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*, 26(1), 1-14.

24. Michinaga, S., & Koyama, Y. (2015). Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(5), 9949.
25. Wykes, V., & Vindlacheruvu, R. Intracranial pressure, cerebral blood flow and brain oedema. *Surgery - Oxford International Edition*, 33(8), 355-362. doi:10.1016/j.mpsur.2015.06.001.
26. Kim, H., Edwards, N. J., Choi, H. A., Chang, T. R., Jo, K. W., & Lee, K. (2016). Treatment Strategies to Attenuate Perihematomal Edema in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg*, 94, 32-41. doi:10.1016/j.wneu.2016.06.093.
27. Xi, G., Keep, R. F., & Hoff, J. T. (2002). Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurg Clin N Am*, 13(3), 371-383.
28. Bhardwaj, A. (2007). Osmotherapy in neurocritical care. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7(6), 513-521.
29. Radak, D., Resanovic, I., & Isenovic, E. R. (2014). Changes in hypothalamus-pituitary-adrenal axis following transient ischemic attack. *Angiology*, 65(8), 723-732. doi:10.1177/0003319713503487.
30. Trabold, R., Krieg, S., Scholler, K., & Plesnila, N. (2008). Role of vasopressin V(1a) and V2 receptors for the development of secondary brain damage after traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma*, 25(12), 1459-1465. doi:10.1089/neu.2008.0597.
31. Ameli, P. A., Ameli, N. J., Gubernick, D. M., Ansari, S., Mohan, S., Satriotomo, I., Buckley, A. K., Maxwell, C. W., Jr., Nayak, V. H., Shushrutha Hedna, V. (2014). Role of vasopressin and its antagonism in stroke related edema. *J Neurosci Res*, 92(9), 1091-1099. doi:10.1002/jnr.23407.
32. Costello-Boerrigter, L. C., Boerrigter, G., & Butnett, J. C. (2009). Pharmacology of vasopressin antagonists. *Heart Failure Reviews*, 14, 75-82.
33. Zhao, X. Y., Wu, C. F., Yang, J., Gao, Y., Sun, F. J., Wang, D. X., Wang, C. H., Lin, B. C. (2015). Effect of arginine vasopressin on the cortex edema in the ischemic stroke of Mongolian gerbils. *Neuropeptides*, 51, 55-62.
34. Thibonnier, M., Coles, P., Thibonnier, A., & Shoham, M. (2001). THE BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY OF NONPEPTIDE VASOPRESSIN RECEPTOR ANTAGONISTS. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41(175-202).
35. Knepper, M. A., & Inoue, T. (1997). Regulation of aquaporin-2 water channel trafficking by vasopressin. *Curr Opin Cell Biol*, 9(4), 560-564.

36. Decaux, G., Soupart, A., & Vassart, G. (2008). Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet*, 371, 1624-1632.
37. Greenberg, A., & Verbalis, J. (2006). Vasopressin receptor antagonists. *Kidney International*, 69(12), 2124-2130.
38. Palmer, B. F. (2015). Vasopressin Receptor Antagonists. *Current Hypertension Reports*, 17(1).
39. Jagadeesh, J. S., Muthiah, N. S., & Muniappan, M. (2014). Vasopressin Receptors and Drugs: A Brief Perspective. *Global Journal of Pharmacology*, 8(1), 80-83.
40. Narayen, G., & Mandal, S. N. (2012). Vasopressin receptor antagonists and their role in clinical medicine. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(2), 183-191.
41. Rondon-Berrios, H., & Berl, T. (2016). Vasopressin receptor antagonists: Characteristics and clinical role. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30, 289-303.
42. Molnar, A. H., Varga, C., Berko, A., Rojik, I., Parducz, A., Laszlo, F., & Laszlo, F. A. (2008). Prevention of hypoxic brain oedema by the administration of vasopressin receptor antagonist OPC-31260. *Prog Brain Res*, 170, 519-525. doi:10.1016/s0079-6123(08)00439-1.
43. Ikeda, Y., Toda, S., Kawamoto, T., & Teramoto, A. (1997). Arginine vasopressin release inhibitor RU51599 attenuates brain oedema following transient forebrain ischaemia in rats. *Acta Neurochir (Wien)*, 139(12), 1166-1171; discussion 1171-1162.
44. Doczi, T., Laszlo, F. A., Szerdahelyi, P., & Joo, F. (1984). Involvement of vasopressin in brain edema formation: further evidence obtained from the Brattleboro diabetes insipidus rat with experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 14(4), 436-441.
45. Rosenberg, G. A., Scremin, O., Estrada, E., & Kyner, W. T. (1992). Arginine vasopressin V1-antagonist and atrial natriuretic peptide reduce hemorrhagic brain edema in rats. *Stroke*, 23(12), 1767-1773; discussion 1773-1764.
46. Joynt, R. J., Feibel, J. H., & Sladek, C. M. (1981). Antidiuretic hormone levels in stroke patients. *Ann Neurol*, 9(2), 182-184. doi:10.1002/ana.410090212.
47. Liu, X., Jin, Y., Zheng, H., Chen, G., Tan, B., & Wu, B. (2000). Arginine vasopressin gene expression in supraoptic nucleus and paraventricular nucleus of hypothalamus following cerebral ischemia and reperfusion. *Chin Med Sci J*, 15(3), 157-161.

48. Oikawa, R., Hosoda, C., Nasa, Y., Daicho, T., Tanoue, A., Tsujimoto, G., Takagi, N., Tanonaka, K., Takeo, S. (2010). Decreased susceptibility to salt-induced hypertension in subtotaly nephrectomized mice lacking the vasopressin V1a receptor. *Cardiovasc Res*, 87(1), 187-194. doi:10.1093/cvr/cvq034.
49. Song, D., Xu, J., Du, T., Yan, E., Hertz, L., Walz, W., & Peng, L. (2014). Inhibition of brain swelling after ischemia-reperfusion by beta-adrenergic antagonists: correlation with increased K⁺ and decreased Ca²⁺ concentrations in extracellular fluid. *Biomed Res Int*, 2014, 873590. doi:10.1155/2014/873590.
50. Alonso, G., Gallibert, E., Lafont, C., & Guillon, G. (2008). Intrahypothalamic angiogenesis induced by osmotic stimuli correlates with local hypoxia: a potential role of confined vasoconstriction induced by dendritic secretion of vasopressin. *Endocrinology*, 149(9), 4279-4288. doi:10.1210/en.2008-0387.
51. Faraco, G., Wijasa, T. S., Park, L., Moore, J., Anrather, J., & Iadecola, C. (2014). Water deprivation induces neurovascular and cognitive dysfunction through vasopressin-induced oxidative stress. *J Cereb Blood Flow Metab*, 34(5), 852-860. doi:10.1038/jcbfm.2014.24.
52. Szmydynger-Chodobska, J., Fox, L. M., Lynch, K. M., Zink, B. J., & Chodobski, A. (2010). Vasopressin amplifies the production of proinflammatory mediators in traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 27(8), 1449-1461. doi:10.1089/neu.2010.1331.
53. Armstead, W. M. (2001). Vasopressin-induced protein kinase C-dependent superoxide generation contributes to atp-sensitive potassium channel but not calcium-sensitive potassium channel function impairment after brain injury. *Stroke*, 32(6), 1408-1414.
54. Peri, A. (2013). The Use of Vaptans in Clinical Endocrinology. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 1321-1332.
55. Krishnankutty, S. V., & Rajan, S. (2016). The effect of intravenous conivaptan on intraocular pressure. *Journal of ophthalmic & vision research*, 11(1), 126-127.
56. Aditya, S., & Rattan, A. (2012). Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 2(2), 77-83. doi:10.4103/2229-516x.106347.
57. Berl, T. (2015). Vasopressin Antagonists. *New England Journal of Medicine*, 372(23), 2207-2216. doi:10.1056/NEJMr1403672.
58. Zeynalov, E., Jones, S. M., Seo, J.-W., Snell, L. D., & Elliott, J. P. (2015). Arginine-vasopressin receptor blocker conivaptan reduces brain

edema and blood-brain barrier disruption after experimental stroke in mice. *PLoS ONE*, 10, 1-13.

59. Laszlo, F. A., Varga, C., & Nakamura, S. (1999). Vasopressin receptor antagonist OPC-31260 prevents cerebral oedema after subarachnoid haemorrhage. *Eur J Pharmacol*, 364(2-3), 115-122.

60. Shuaib, A., Xu Wang, C., Yang, T., & Noor, R. (2002). Effects of nonpeptide V(1) vasopressin receptor antagonist SR-49059 on infarction volume and recovery of function in a focal embolic stroke model. *Stroke*, 33(12), 3033-3037.

61. Vakili, A., Kataoka, H., & Plesnila, N. (2005). Role of arginine vasopressin V1 and V2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 25(8), 1012-1019. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600097.

62. Taya, K., Gulsen, S., Okuno, K., Prieto, R., Marmarou, C. R., & Marmarou, A. (2008). Modulation of AQP4 expression by the selective V1a receptor antagonist, SR49059, decreases trauma-induced brain edema. *Acta Neurochir Suppl*, 102, 425-429.

63. Yeung, P. K., Lo, A. C., Leung, J. W., Chung, S. S., & Chung, S. K. (2009). Targeted overexpression of endothelin-1 in astrocytes leads to more severe cytotoxic brain edema and higher mortality. *J Cereb Blood Flow Metab*, 29(12), 1891-1902. doi:10.1038/jcbfm.2009.175.

64. Liu, X., Nakayama, S., Amiry-Moghaddam, M., Ottersen, O. P., & Bhardwaj, A. (2010). Arginine-vasopressin V1 but not V2 receptor antagonism modulates infarct volume, brain water content, and aquaporin-4 expression following experimental stroke. *Neurocrit Care*, 12(1), 124-131. doi:10.1007/s12028-009-9277-x.

65. Manaenko, A., Fathali, N., Khatibi, N. H., Lekic, T., Hasegawa, Y., Martin, R., Tang, J., Zhang, J. H. (2011). Arginine-vasopressin V1a receptor inhibition improves neurologic outcomes following an intracerebral hemorrhagic brain injury. *Neurochem Int*, 58(4), 542-548. doi:10.1016/j.neuint.2011.01.018.

66. Dhar, R., & Murphy-Human, T. (2011). A bolus of conivaptan lowers intracranial pressure in a patient with hyponatremia after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*, 14(1), 97-102. doi:10.1007/s12028-010-9366-x.

67. Human, T., Onuoha, A., Diringer, M., & Dhar, R. (2012). Response to a bolus of conivaptan in patients with acute hyponatremia after brain injury. *J Crit Care*, 27(6), 745.e741-745. doi:10.1016/j.jcrc.2012.03.003.

68. Can, B , Öz, S , Musmul, A , Erkmen, T , Yaver, E , Erdaş, M , Alataş, Ö . (2018). Effects of conivaptan and mannitol on serum cytokine levels (TNF- α , IL-15 and IL-35) following bilateral carotid artery occlusion. Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences, 1 (1), 22-28.

DEPRESYONDA YENİ YAKLAŞIMLAR: BİYOBELİRTEÇLER VE HAYVAN MODELLEMELERİ

Fatih Kar* & Ceyhan Hacıoğlu**

**Araştırma Görevlisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, Eskişehir, Türkiye. E-mail: fkar@ogu.edu.tr*

***Araştırma Görevlisi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, Düzce, Türkiye. E-mail: ceyhanhacioglu@düzce.edu.tr*

Giriş

Küresel olarak mevcut en yeni depresyon tahminlerine göre 322 milyon insan (dünya nüfusunun %4,4'üne denk) bu rahatsızlıktan muzdariptir. Prevalans oranlarına bakıldığında ise, kadınlar erkeklere göre daha yüksek oranda depresyona yakalanmaktadır (sırasıyla % 5,1 ve % 3,6) (World Health Organization (WHO), 2017). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporuna göre, 2030 yılında küresel ölçekte büyük sıkıntı yaratacak en önemli hastalık depresyon olacaktır (WHO, 2004). Depresif bozukluklar, bireyin fonksiyon kapasitesini önemli ölçüde etkileyen somatik ve bilişsel değişikliklerin eşlik ettiği, hüznü, boş ya da irrite ruh halinin varlığı gibi birçok ortak özellik ile karakterize edilen heterojen bir klinik durum spektrumu içerir.

Majör depresyon için geniş bir tedavi seçeneği olsa da, majör depresif bozukluğu (MDB) olan hastalarının yaklaşık üçte biri remisyona ulaşmakta ve tedaviye yanıt oranları her yeni tedavi ile düşmektedir (Gaynes vd., 2009). Ayrıca, tedaviye dirençli depresyon (TRD) uzun vadede artmış fonksiyonel bozulma, mortalite, morbidite ve tekrarlayan veya kronik ataklarla ilişkilidir (Fekadu vd., 2012). Bu nedenle, herhangi bir klinik aşamada tedaviye yanıtın iyileştirilmesi, depresyondaki genel sonuçlar için daha geniş faydalar sağlayacaktır. Farklı farmakolojik tedaviler mevcut olmasına rağmen, antidepresan tedavi yanıtında hala önemli bir değişkenlik vardır. Hastaların yaklaşık % 60'ı tek bir antidepresan uygulamasını takiben iyileşmemekte ve bu hastaların % 20'si herhangi bir müdahaleye cevap vermemektedir (Labermaier vd., 2013). Gerçekten de, her hasta için en etkili antidepresan ilaç, şu anda sadece bir deneme ve yanılma stratejisi ile tanımlanabilir (Dunlop, 2015). Bu, gerilemenin uzaması, hastanın acı çekmesi, kötü uyum, tedavi yan etkilerinin ortaya çıkması, intihar düşüncesinin kötüleşmesi ve toplum için yüksek maliyetler anlamına gelir (Leuchter vd., 2009).

Gelecekte, tedavi yanıtını tahmin edebilen biyobelirteçleri tanımlamak için acil bir ihtiyaç vardır ve ideal olarak her bir hasta için en iyi antidepresan ilacı belirleyebilen biyobelirteçler, kişiselleştirilmiş ilaç tedavisini ortaya çıkaracaktır. Hayvan modellemelerinin de

kullanılmasıyla bu tür biyobelirteçlerin keşfi; psikiyatride hassas bir ilacın geliştirilmesi, tedavinin etkinliğinin ve nihayetinde remisyonun iyileştirilmesi ve yeni antidepresan ilaçların geliştirilmesi için yeni hedeflerin ve biyokimyasal süreçlerin ortaya çıkarılmasını sağlayacaktır.

Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, çeşitli müdahalelere yanıtı belirlemek için potansiyel bir hedef sağlar (Thase, 2014). Bugüne kadar elde edilen kanıtlar, inflamatuvar, nörotransmitter, nörotrofik, nöroendokrin ve metabolik sistemlerin aktivitesini yansıtan belirteçlerin şu anda depresif kişilerde ruhsal ve fiziksel sağlık sonuçlarını öngörebildiğini, ancak bulgular arasında çok tutarsızlık olduğunu göstermektedir (Jani vd., 2015). Bu çalışmada, bu biyolojik sistemlere odaklanılmaktadır.

Schmidt ve arkadaşları (Schmidt vd., 2011), biyobelirteç panellerinin kullanımını önerdiler ve daha sonra Brand ve arkadaşları (Brand vd., 2015), her biri nadiren tek bir belirteç olan 16 “güçlü” biyobelirteç hedefini tanımlayarak, MDB için klinik ve klinik öncesi kanıtlara dayanan bir taslak paneli belirttiler. Bunlar içerisinde, beyindeki azalmış gri madde hacmi (hipokampal, prefrontal korteks ve bazal ganglion bölgelerinde), sirkadyen devir değişimleri, hiperkortizolizm ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aks hiperaktivasyonu, tiroid disfonksiyonu, azalmış dopamin, noradrenalin veya 5-hidroksindoleasetik asit yer alırken, artmış glutamat, süperoksit dismutaz ve lipid peroksidasyonu, atenüe siklik adenosin 3', 5' monofosfat ve mitojen ile aktive olan protein kinaz yolağı aktivitesi, artmış proinflamatuvar sitokinler ve triptofan, kynürenin, insülin ve spesifik genetik polimorfizmlerdeki değişiklikler yer almaktadır.

Depresyonu olan kişiler için klinik olarak yararlı biyobelirteçler araştırması, son yarım yüzyılda kapsamlı bir soruşturma başlatmıştır. En yaygın kullanılan tedaviler, monoamin depresyon teorisinden tasarlanmış; daha sonra, nöroendokrin hipotezler çok dikkat çekmiştir. Son yıllarda, en önemli araştırmalar, depresyonun inflamatuvar hipotezi üzerinde durmuştur. Bununla birlikte, Tablo 1'de gösterildiği gibi çok sayıda derleme makalesi yukarıda belirtilen beş sistemin tamamına odaklanmıştır.

Tablo 1. Depresyon için biyobelirteçler hakkındaki çalışmalar

Biyobelirteç Sistemleri	Çalışma Konuları	Kaynaklar
İnflamasyon	Proinflamatuvar belirteçler depresyonda kontrollerden daha yüksektir. Anti-inflamatuvar tedaviler depresyon şiddetini azaltır.	(Haapakoski vd., 2015). (Köhler vd., 2014)
Nöroendokrin	HHA eksenli depresyonu olan kişilerde aşırı aktif görünür.	(Horowitz ve Zunszain, 2015)
GF	Bazı nörotrofik faktörler depresyonda kontrollere göre azalır (BDNF, NGF, VEGF).	(Molendijk vd., 2014)
Nörotransmitter	Tedaviden etkilenebilecek depresyonlu kişilerde yaygın olarak artmış 5-HT1A bağlanması vardır.	(Kaufman vd., 2016)
Metabolik	BMI farkından dolayı depresyon tedavisi gelişimindeki marker çalışmaları sınırlı kalmıştır.	(Lamers vd., 2013)

Depresyonda İnflamatuvar Bulgular

On iki inflamatuvar protein, depresif ve sağlıklı kontrol popülasyonlarını karşılaştıran meta-analizlerde değerlendirilmiştir. Depresyonda interlökin-6 (IL-6) (tüm meta-analizlerde $p<0.001$; 31 çalışma dahil) ve C-reaktif protein (CRP) ($p<0.001$; 20 çalışma) sık görülür ve güvenilir bir şekilde yükselir. Önceki çalışmalarda yükselmiş tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) tespit edilmiştir ($p<0.001$), ancak daha yakın zamanda yapılan araştırmalar incelendiğinde, 31 çalışmada önemli ölçüde heterojenlik ortaya çıkmıştır (Haapakoski vd., 2015). IL-1 β depresyonla daha fazla uyumsuzlukla ilişkilidir, meta-analizler, sadece Avrupa'daki çalışmalarda yüksek seviyeler gösterirken kontrollerden farklılık göstermez (Howren vd., 2009). İnterlökinler IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 ve interferon gamma, deprese hastalar ve kontroller arasında meta-analitik düzeyde anlamlı bir farklılık göstermemiştir, ancak yine de tedavi ile değişme açısından potansiyel göstermiştir. IL-8 ileriye dönük ve kesitsel olarak şiddetli depresyonu olanlarda yüksek olarak bildirilmiştir (Baune vd., 2012). Bununla birlikte, inflamatuvar proteinleri ve tedavi yanıtını inceleyen araştırmaların neredeyse tamamının farmakolojik tedavi denemelerini kullanması dikkat çekicidir. Bu nedenle, tedavi sırasında en azından bazı inflamatuvar değişiklikler muhtemelen antidepresanlar ile ilgili olabilir. Farklı antidepresanların inflamatuvar etkileri henüz belirlenmemiştir, ancak CRP düzeylerini kullanan kanıtlar, bireylerin bazal inflamasyona dayanan spesifik tedavilere farklı yanıt verdiğini göstermektedir. Harley ve arkadaşları, psikolojik terapiye (bilişsel-davranışçı ya da kişilerarası

psikoterapi) zayıf bir yanıtı öngören yüksek başlangıç CRP'sini bildirmişlerdir, ancak hastalar nortriptilin ya da fluoksetin'e iyi bir yanıt vermişlerdir (Harley vd., 2010). Aksine, Chang ve arkadaşları fluoksetin ya da venlafaksin tedavisine cevap verenlerde cevap vermeyenlere göre daha yüksek CRP bulmuşlardır (Chang vd., 2012).

Depresyonda Nöroendokrin Bulgular

Kortizol, depresyonda incelenen en yaygın HHA eksen biyobelirticidir. Çok sayıda inceleme, HHA aktivitesinin çeşitli değerlendirmelerine odaklanmıştır; genel olarak bunlar depresyonun hiperkortizolemiyle ilişkili olduğunu ve kortizol yanıtının genellikle zayıflatıldığını düşündürmektedir (Stetler ve Miller, 2011). Ayrıca, özellikle, yüksek kortizol seviyeleri psikolojik ve antidepresan tedaviye karşı daha zayıf bir yanıtı gösterebilir (Anacker vd., 2011). Tarihsel olarak, ileriye dönük tedavi cevabının en umut verici nöroendokrin belirleyicisi, deksametazon uygulamasının ardından kortizol nonsüpresyonunun daha sonraki remisyon olasılığıyla ilişkili olduğu deksametazon supresyon testi olmuştur. Bununla birlikte, bu fenomen klinik uygulama için yeterince sağlam görülmemiştir. İlgili belirteçler kortikotropin salgılatıcı hormon ve adrenokortikotropin hormonunun yanı sıra vazopressinin, depresyonda aşırı miktarda üretildiği ve dehidroepiandrosteronun azaldığı bulunmuştur; kortizolün dehidroepiandrosteron'a oranı, remisyondan sonra daimi olarak TRD'de nispeten stabil bir belirteç olarak yükselebilir (Markopoulou vd., 2009).

Depresyonda Büyüme Faktörü Bulguları

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) bu konuda en çok çalışılan faktörlerden biridir. Çoklu meta analizler, antidepresan tedavisi sırasında serumda BDNF protein seviyelerinin arttığını göstermektedir (Molendijk vd., 2014). Bu analizlerin en güncel sonuçları, BDNF seviyelerinin en ağır depresyonlu hastalarda daha belirgin olduğunu, ancak antidepresanların, klinik remisyonun yokluğunda bile bu proteinin seviyesini artırdığını göstermektedir. Bir meta-analizde, periferik olarak değerlendirilen sinir büyüme faktörü, kontrollere göre depresyonda daha düşük olarak bildirilmiştir, ancak daha şiddetli depresyona sahip hastalarda en az seviyelerde olmasına rağmen antidepresan tedavi ile değişmediği gözlenmiştir (Chen vd., 2014).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), VEGF ailesinin diğer üyeleri (örn. VEGF-C, VEGF-D) ile birlikte anjiyogenez ve nörogenezin geliştirilmesinde rol oynar ve depresyon için umut vaat eder. Tutarsız kanıtlara rağmen, son zamanlarda yapılan iki meta-analiz, kontrol gruplarına kıyasla depresyonlu hastaların kanındaki VEGF yükselmelerini göstermiştir (16 çalışma boyunca; $p < 0.001$). VEGF proteininin seviyelerinin neden yükseldiği anlaşılmamıştır, fakat kısmen, beyin

omurilik sıvısında azalmaya neden olan depresif durumlardaki pro-inflamatuar aktivite ve/veya kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde artışa bağlı olabileceği bildirilmiştir (Carvalho vd., 2015; Tseng vd., 2015).

Depresyonda Nörotransmitter Bulguları

Depresyonda monoaminlere verilen önem göreceli olarak başarılı tedavilere yol açarken, antidepresanların monoamin hedeflerinin seçiciliğine dayalı tedaviyi optimize etmek için sağlam bir nörotransmitter belirteçleri tanımlanmamıştır. Son çalışmalar, depresyonun hem tanı hem de prognozu açısından potansiyel olarak önemli olan serotonin (5 hidroksitriptamin) 1A reseptörüne yöneliktir. 5-hidroksitriptamin hedefleyen yeni potansiyel tedaviler vardır; örneğin, yavaş salımlı bir 5-hidroksitriptofan uygulaması ((Jacobsen vd., 2016). Dopaminin artan iletimi, karar verme ve motivasyon gibi bilişsel sonuçları iyileştirmek için diğer nörotransmitterlerle etkileşir (Salamone vd., 2016). Benzer şekilde, glutamat, noradrenalin, histamin ve serotonin gibi nörotransmitterler, depresyona bağlı bir stres cevabının bir parçası olarak etkileşebilir ve aktive olabilir. Bu “taşma” ile 5-hidroksitriptamin üretimini azaltılabilir. İlginçtir, serotonin artışları her zaman terapötik antidepresan yararlarına bağlı olarak ortaya çıkmaz (Papa vd., 2010). Buna rağmen, 3-metoksi-4-hidroksifenilglukol, noradrenalin, homovanillik asit ve dopamin gibi nörotransmitter metabolitlerinin, antidepresan tedavi ile depresyonun azalmasının yanında artmış olduğu ya da bu metabolitlerin düşük seviyeleri seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tedavisine daha iyi bir yanıt verdiği bulunmuştur (Yamana vd., 2016).

Depresyonda Metabolik Biyobelirteç Bulguları

Metabolik hastalıkla ilişkili ana biyobelirteçler leptin, adiponektin, grelin, trigliseritler, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), glukoz, insülin ve albümini içerir (Srikanthan vd., 2016). Bunların birçoğu ile depresyon arasındaki ilişkiler gözden geçirilmiştir: leptin ve grelin depresyonda periferde kontrollere göre daha az görülür ve antidepresan tedavi veya remisyonun yanında artabilir (Wittekind ve Kluge, 2015). İnsülin direnci, küçük miktarlarda da olsa, depresyonda artabilir (Kan, 2013). HDL-kolesterol de dahil olmak üzere lipit profilleri, depresyonlu birçok hastada değişmiş görünmektedir (Liu vd., 2016). Ayrıca, depresyonda hiperglisemi ve hipoalbüminemi de gözden geçirilmiştir (Lustman, 2000). Yakın zamanlı bir çalışmada yapay zeka modellemesi kullanılarak, artan glukoz-lipid sinyali gösteren bir dizi metabolit, MDB teşhisinde oldukça yararlı olmuştur (Zheng, 2017).

Hayvan Modellemeleri

Eğer depresyonun tam psikiyatrik sendromu kemirgenlerde veya insan olmayan primatlarda gösterilemezse, o zaman hayvan depresyon

modellerinden bir şey çıkarmaya değer mi? Suçluluk, intihar eğilimi ve hüznün duygu durumu gibi belirtiler tamamen insan özelliklerine sahipken, depresif sendromun diğer yönleri laboratuvar hayvanlarında çoğaltılmıştır ve birçok durumda antidepresan tedavi ile iyileşmiştir. Bunlar, çaresizlik, zevk alamama, davranışsal umutsuzluk, uyku ve iştahdaki değişiklikler gibi diğer nörovegetatif değişikliklerin ölçümlerini içerir.

Aşağıda ayrıntılı olarak verilen depresyon araştırmasında kullanılan sırasıyla akut stres, genetik ve strese bağlı çeşitli modeller bulunmaktadır.

Öğrenilmiş Çaresizlik Modeli

Kuşkusuz elektrik şoklarına maruz kalma gibi kontrol edilemeyen ve kaçınılmaz bir stresin ardından, hayvanlar aynı çaresizliğe tekrar maruz kaldıklarında, artık kolay olmayan bir kaçış yolu ile hayvanların artan kaçış gecikmesi ya da tamamen başarısız olacağı şekilde bir “çaresizlik” durumu geliştirirler (Seligman vd., 1975). Bir ya da daha fazla inopere edilemeyen şok seansının ardından, sıçanların, kilo kaybı, uyku paternlerindeki değişiklikler, HHA aks aktivitesi, hipokampal bölgelerdeki omurga sinapslarının kaybı dahil olmak üzere kalıcı değişiklikler geliştirdiği gösterilmiştir. Hipokampal dokular üzerinde gerçekleştirilen DNA mikrodizi analizleri, çaresiz olmayan sıçanların, çaresiz veya stres çekmeyen sıçanlara kıyasla, farklı bir gen ekspresyonu paterni aktive ettiğini ortaya koymakta, bu da onların pasif tepkilerinin, farklı nörobiyolojik değişikliklere bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Kohen vd., 2005).

Zorunlu Yüzme Testi Modeli

Bu test ilk olarak Porsolt ve arkadaşları tarafından başlatıldı ve en çok kullanılan test oldu (Porsolt vd., 1977). Bu test sıçan ya da bir fareyi kaçamayacak kadar uzun bir su silindirine koymayı içerir, böylece hayatta kalmak için yüzmesi gerekir. Zorunlu yüzme testinde klinikte kullanılan çeşitli antidepresan ilaçların (monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi), akut uygulama sonrası hareketsiz kalma sürelerini kısalttığı gösterilmiş ve immobilite süreleri çaresizlik benzeri davranış ile ilişkilendirilerek antidepresan etkinin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Zorunlu yüzme testi; tekrarlanabilirliği yüksek, hızlı ve kolay bir test oluşu nedeni ile tercih görmektedir.

Kuyruktan Asma Testi Modeli

Bu test Cryan ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Cryan ve Holmes, 2005). Zorunlu yüzme testine içerik ve değerlendirilen parametre açısından benzer olan ancak sadece farelerde uygulanabilen akut stres testidir. Kuyruktan asma testinde, farelerin kaçmaları mümkün olmayan

bir düzenekte kuyruklarından asılmaları sağlanarak, hareketleri kaydedilmektedir. Yöntem elverişli olarak gözüktüğü de yalnızca farelerde uygulanabilir olması en önemli dezavantajıdır. Hem yüzme testi, hem kuyruktan asma testi modelleri, yeni geliştirilen antidepresanların etkinliğinin değerlendirilmesinde birlikte kullanılmaktadır ve günümüz çalışmalarında en önemli yöntemler olarak yer almaktadır.

Olfaktör Bulbektomi Modeli

Leonard tarafından geliştirilen cerrahi bir depresyon modelidir. Cerrahi olarak olfaktör bulbusların alınmasıyla oluşturulan model ile tipik davranışsal değişimler arasında motor aktivitede artış, keşifçi ve sosyal davranışlarda bozulma, öğrenme-bellek kayıpları ve anhedoni sayılabilmektedir (Leonard, 1984). Olfaktör bulbektomi modelinde gelişen depresyon-benzeri davranışlara, mevcut antidepresan ilaçların akut uygulamalarıyla yanıt alınamaz iken, kronik uygulamaları sonrası davranış düzeyinde iyileştirici etkilerin görülmesi, hastalığın klinik yönünü önemli ölçüde taklit eden bir model olarak kabul görmesini sağlamıştır.

Diğer modeller

Son zamanlarda depresyon modelleri için çok sayıda genetik model önerilmiştir. Başarıları henüz sınırlı olsa da bu model üç süreci içerir. HHA transgenik, 5HT Taşıyıcı nakavt, Taşikinin reseptörü nakavt hayvan üretimi.

Diğer depresyon modelleri olarak kronik hafif stres, sosyal stres ve erken yaşam stres modelleri yer almaktadır. Bu modeller arasında kronik hafif stres, erken yaşam stresi ve olfaktör bulbektomi modellerinin en elverişli depresyon modeli olduğu kabul edilmektedir.

Her ne kadar birçok depresyon modeli bulunsa da aynı metotlar üzerinde validasyon çalışmaları devam etmektedir. Nörobiyolojinin anlaşılması ve tedavi için yeni farmakolojik hedeflerin önerilmesi dikkat çekicidir. Ancak, depresyon belirtilerinin çoğunu temsil eden ve hayvan modeli geçerliliği için tüm kriterleri karşılayan bir modelin gelişimine öncelik verilmelidir.

Sonuç

Literatür, depresyonu olan hastaların yaklaşık üçte ikisinin başlangıç tedavisine remisyonu sağlamadığını ve tedaviye yanıt vermeme olasılığının arttığını göstermektedir. Etkin olmayan tedavilerin olması, intihar riski, üretkenlik kaybı ve boşa harcanan sağlık kaynakları da dahil olmak üzere bireysel ve toplumsal maliyetler için önemli sonuçlar

doğurmaktadır. Bu çalışma, depresyonlu insanlar için tedaviyi iyileştirme potansiyeline sahip çok sayıda biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

Depresyon hayvan modellerinde yeni deneysel tedaviler uygulanmaya devam ederken, araştırmacılar bu tedavilerin altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları araştırarak çabalarını tamamlamalıdır. Bu tür çeviri yaklaşımları, insan depresyonu ile mekanizmalarının kuramsal formülasyonları arasındaki boşluğu daha da daraltacaktır.

Son olarak, çok fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, ilgili biyobelirteçler ve depresif bozukluklar arasındaki ilişkinin kurulması, bireyin ve toplumsal düzeyde depresyonun yükünün azaltılması için önemli etkilere sahip olacaktır.

Kaynakça

Anacker, C., Zunszain, P. A., Carvalho, L. A., & Pariante, C. M. (2011). The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment?. *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 415-425.

Baune, B. T., Smith, E., Reppermund, S., Air, T., Samaras, K., Lux, O., ... & Trollor, J. N. (2012). Inflammatory biomarkers predict depressive, but not anxiety symptoms during aging: the prospective Sydney Memory and Aging Study. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1521-1530.

Carvalho, A. F., Köhler, C. A., McIntyre, R. S., Knöchel, C., Brunoni, A. R., Thase, M. E., ... & Berk, M. (2015). Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 18-26.

Chang, H. H., Lee, I. H., Gean, P. W., Lee, S. Y., Chi, M. H., Yang, Y. K., ... & Chen, P. S. (2012). Treatment response and cognitive impairment in major depression: association with C-reactive protein. *Brain, behavior, and immunity*, 26(1), 90-95.

Chen Y-W, Lin P-Y, Tu K-Y, Cheng Y-S, Wu C-K, Tseng P-T. Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: a meta-analysis and systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;11:925–933.

Cryan, J. F., & Holmes, A. (2005). Model organisms: the ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature reviews Drug discovery*, 4(9), 775.

Dunlop, B. W. (2015). Prediction of treatment outcomes in major depressive disorder.

Fekadu, A., Rane, L. J., Wooderson, S. C., Markopoulou, K., Poon, L., & Cleare, A. J. (2012). Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *The British Journal of Psychiatry*, 201(5), 369-375.

Gaynes, B. N., Warden, D., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Fava, M., & Rush, A. J. (2009). What did STAR* D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric services*, 60(11), 1439-1445.

Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 49, 206-215.

Harley, J., Luty, S., Carter, J., Mulder, R., & Joyce, P. (2010). Elevated C-reactive protein in depression: a predictor of good long-term outcome with antidepressants and poor outcome with psychotherapy. *Journal of psychopharmacology*, 24(4), 625.

Horowitz, M. A., & Zunszain, P. A. (2015). Neuroimmune and neuroendocrine abnormalities in depression: two sides of the same coin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1351(1), 68-79.

Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 71(2), 171-186.

J Brand, S., Moller, M., & H Harvey, B. (2015). A review of biomarkers in mood and psychotic disorders: a dissection of clinical vs. preclinical correlates. *Current neuropharmacology*, 13(3), 324-368.

Jacobsen, J. P., Krystal, A. D., Krishnan, K. R. R., & Caron, M. G. (2016). Adjunctive 5-Hydroxytryptophan slow-release for treatment-resistant depression: clinical and preclinical rationale. *Trends in pharmacological sciences*, 37(11), 933-944.

Jani, B. D., McLean, G., Nicholl, B. I., Barry, S. J., Sattar, N., Mair, F. S., & Cavanagh, J. (2015). Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 18.

Kan, C., Silva, N., Golden, S. H., Rajala, U., Timonen, M., Stahl, D., & Ismail, K. (2013). A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes care*, 36(2), 480-489.

Kaufman, J., DeLorenzo, C., Choudhury, S., & Parsey, R. V. (2016). The 5-HT_{1A} receptor in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 26(3), 397-410.

Kohen, R., Kirov, S., Navaja, G. P., Happe, H. K., Hamblin, M. W., Snoddy, J. R., ... & Petty, F. (2005). Gene expression profiling in the hippocampus of learned helpless and nonhelpless rats. *The pharmacogenomics journal*, 5(5), 278.

Köhler, O., Benros, M. E., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., & Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA psychiatry*, 71(12), 1381-1391.

Labermaier, C., Masana, M., & Müller, M. B. (2013). Biomarkers predicting antidepressant treatment response: how can we advance the field?. *Disease markers*, 35(1), 23-31.

Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., De Jonge, P., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular psychiatry*, 18(6), 692.

Leonard, B. E. (1984). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Polish journal of pharmacology and pharmacy*, 36(5), 561-569.

Leuchter, A. F., Cook, I. A., Marangell, L. B., Gilmer, W. S., Burgoyne, K. S., Howland, R. H., ... & Fava, M. (2009). Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Research*, 169(2), 124-131.

Liu, X., Li, J., Zheng, P., Zhao, X., Zhou, C., Hu, C., ... & Xu, G. (2016). Plasma lipidomics reveals potential lipid markers of major depressive disorder. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 408(23), 6497-6507.

Lustman, P. J., Anderson, R. J., Freedland, K. E., De Groot, M., Carney, R. M., & Clouse, R. E. (2000). Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes care*, 23(7), 934-942.

Markopoulou, K., Papadopoulos, A., Juruena, M. F., Poon, L., Pariante, C. M., & Cleare, A. J. (2009). The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 19-26.

Molendijk, M. L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B. A. A., Penninx, B. W. J. H., & Elzinga, B. M. (2014). Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic

review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). *Molecular psychiatry*, 19(7), 791.

Popa, D., Cerdan, J., Repérant, C., Guiard, B. P., Guilloux, J. P., David, D. J., & Gardier, A. M. (2010). A longitudinal study of 5-HT outflow during chronic fluoxetine treatment using a new technique of chronic microdialysis in a highly emotional mouse strain. *European journal of pharmacology*, 628(1-3), 83-90.

Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. L. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730.

Salamone, J. D., Correa, M., Yohn, S., Cruz, L. L., San Miguel, N., & Alatorre, L. (2016). The pharmacology of effort-related choice behavior: dopamine, depression, and individual differences. *Behavioural processes*, 127, 3-17.

Schmidt, H. D., Shelton, R. C., & Duman, R. S. (2011). Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2375.

Seligman, M. E., Rosellini, R. A., & Kozak, M. J. (1975). Learned helplessness in the rat: time course, immunization, and reversibility. *Journal of comparative and physiological psychology*, 88(2), 542.

Srikanthan, K., Feyh, A., Visweshwar, H., Shapiro, J. I., & Sodhi, K. (2016). Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *International journal of medical sciences*, 13(1), 25.

Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*, 73(2), 114-126.

Thase, M. E. (2014). Using biomarkers to predict treatment response in major depressive disorder: evidence from past and present studies. *Dialogues in clinical neuroscience*, 16(4), 539.

Tseng, P. T., Cheng, Y. S., Chen, Y. W., Wu, C. K., & Lin, P. Y. (2015). Increased levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1622-1630.

Wittekind, D. A., & Kluge, M. (2015). Ghrelin in psychiatric disorders—a review. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 176-194.

World Health Organization. (2004). International statistical classification of diseases and related health problems (Vol. 1). World Health Organization.

World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates.

Yamana, M., Atake, K., Katsuki, A., Hori, H., & Yoshimura, R. (2016). Blood biological markers for prediction of escitalopram response in patients with major depressive disorder: preliminary study. *J Depress Anxiety*, 5(222), 2167-1044.

Zheng, H., Zheng, P., Zhao, L., Jia, J., Tang, S., Xu, P., ... & Gao, H. (2017). Predictive diagnosis of major depression using NMR-based metabolomics and least-squares support vector machine. *Clinica Chimica Acta*, 464, 223-227.

KATKI MADDESİ İÇEREN GIDALARIN MİKROBİYOTA, ANKSİYETE VE DEPRESYONLA İLİŞKİSİ

Ihsan Cetin

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Bağırsak Mikrobiyotası ve İlişkili Hastalıklar

Bağırsak mikrobiyotası bakteri, mantar ve mayalar gibi mikroorganizmaların oluşturduğu yüksek yoğunluk ve çeşitlilikteki kolonilerden meydana gelmektedir. Fekal materyalin ise gramında 10^{12} mikroorganizma bulundurduğu tahmin edilmektedir (Holder ve Chassaing, 2018). Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasına sahip organizmalarda önemli bağışıklık ve metabolik kusurlar görülmez (Wostmann ve ark., 1983). Mikrobiyotanın metabolizmaya en önemli katkısının, tüketilen besinlerdeki makromoleküllerin parçalanmasına yardımcı olması olduğu söylenebilir. Özellikle, mikrobiyom adı verilen mikrobiyotanın kollektif genomu, barındırdığı konakçılara göre daha fazla sindirim enzimi kodlayabileceği, böylece çeşitli gıda kaynaklarından daha fazla sindirim ve enerji elde edebileceği ifade edilmiştir (Holder & Chassaing, 2018).

Temel yararlı rollerinin yanı sıra, bağırsak mikrobiyotası iyi yönetilmez ise, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi enflamatuvar hastalıkları ve metabolik sendrom gibi daha birçok hastalığın gelişimine yol açabilir (Chassaing ve ark., 2012). Crohn hastalığı ve ülseratif koliti de içeren inflamatuvar bağırsak hastalığı, şiddetli, zayıflatıcı ve kolon kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Metabolik sendrom ise, tip 2 diyabet, kardiyovasküler ve karaciğer hastalıklarının gelişmesini artıran bir risk faktörü olmakla birlikte obezite ile ilişkili hipertansiyon, hiperglisemi, anormal trigliserit ve kolesterol düzeyleri gibi bozuklukların bir kümesi olarak ifade edilebilir (Parekh ve ark., 2015). Elde edilen bulgular, bağırsak mikrobiyotasının hem inflamatuvar bağırsak hastalığının hem de metabolik sendromun etyolojisinde merkezi bir rol oynadığı göstermektedir (Parekh ve ark., 2015). Bu bozuklukların, oluşumu sırasında mikrobiyota bileşiminde değişiklik gözlemlendiği bildirilmiş ve mikrobiyota transplantasyonu yoluyla bu hastalıkların transfer edilebileceği anlaşılmıştır (Blander ve ark., 2017).

Besinlerin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi

Birçok çevresel faktör bağırsak mikrobiyotasını etkiler. Coğrafya, yaşam döngüsü, doğum şekli, besleme şekli, stres, egzersiz, enfeksiyonlar, ilaçlar ve gıdalar bunlardan bazılarıdır (Lerner ve ark., 2017). Bununla birlikte, diyetin bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli faktör

olduğunu söylemek mümkündür (Cresci ve Emmy Bawden, 2015; Lerner ve Matthias, 2015). Yenidoğan dönemden erişkinliğe kadar beslenme, bağırsak mikrobiyotasının şekli ve farklılığında büyük bir etkiye sahiptir (Matthias ve ark., 2016). Genetik teknolojiler ve biyoinformatikler, mikrobiyotanın gelişimden, bağırsak homeostazisine, hastalıklara karşı yatkınlıktan, iyileşmeye ve davranışlara kadar ki muazzam etkisini ortaya koymaktadır. Ayrıca Dünya genelinde yeme ve yaşam tarzında sağlıksız değişikliklerin meydana gelmesi kardiyovasküler, kanser, metabolik ve alerjik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir.

Besinler insan bağırsak ortamına girdiğinde, bağırsak mikrobiyota bileşimini, çeşitliliğini ve metabolomik ürün salgılanması gibi önemli etkiler de dahil olmak üzere insan fizyolojisinde belirgin değişiklikler oluşturur. Bağırsak mikrobiyomunda önemli değişiklikler esas olarak meyvelerden, sebzelerden ve diğer bitkilerden alınan lif alımıyla ilişkilendirilmiştir (Lerner ve Matthias, 2016). İlginçtir ki, Afrikalı çocukların ksilen, ksiloz ve karboksimetilselülozu sindirebilen ve böylece antiinflatuar olarak tanımlanan kısa zincirli yağ asitlerini dört kat daha fazla üreten bakteriler barındırdığı anlaşılmıştır (Lerner ve Jeremias, 2016). Bununla birlikte, erişkin vejeteryan/vegan bireylerin fekal florası omnivor bireylerle kıyaslandığında, vejeteryan/vegan bireylerin daha az sayıda *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Escherichia Coli* ve *Enterobacteriaceae* türlerine ve daha düşük pH değerine sahip oldukları anlaşılmıştır (Zimmer ve ark. 2012). Vejeteryen/vegan deneklerin yüksek oranda zenginleştirilmiş sindirilemeyen karbonhidrat ve lif diyeti, daha yüksek seviyede kısa zincirli yağ asit içeriğine ve daha düşük gaita pH'ına neden olur. Dahası yapılan önceki çalışmalarda besin liflerinin bağırsak mikrobiyotaları tarafından yüksek kısa zincirli yağ asit üretimi ile ilişkili olduğu ve buna bağlı olarak immün toleransın indüksiyonunda rol oynadığı ortaya konulmuştur (Smith ve ark., 2013).

Gıda Koruyucuları ve Bağırsak Mikrobiyotası

Kaynatma, dondurma ve soğutma, pastörizasyon ve dehidrasyon gıdaların korunması, bozulmaları önlemek için insanların kullandığı yöntemlerden bazılarıdır (Eigenmann ve Haenggeli, 2004; Hou ve Lai, 2013). Bununla birlikte, mikrobiyal büyümeyi veya istenmeyen kimyasal değişimleri önlemek için gıdaya eklenen doğal olarak oluşan veya sentetik olarak üretilen koruyucu maddelerde bulunmaktadır. Koruyucu gıda katkı maddeleri, tek başlarına veya başka gıda koruma yöntemleri ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Koruyucular, gıda bileşenlerinin oksidasyonunu engelleyen küf veya antioksidanlar dahil, bakterilerin veya mantarların büyümesini engelleyen antimikrobiyal koruyucu maddeler olabilir (Irwin ve ark., 2017). Kimyasal gıda koruyucularına benzoatlar (sodyum benzoat, benzoik asit vb.), nitritler (sodyum nitrit vb.), sülfidler

(sülfür dioksit vb.), sorbatlar (sodyum sorbat, potasyum sorbat vb.). örnek olarak verilebilir. Bağırsak mikrobiyota bileşiminin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli çevresel faktörün diyet olduğu ifade edilmektedir (Noorafshan ve ark., 2014). Sodyum benzoat (C_6H_5COONa), salata sosu, turşu, sirke, gazlı içecekler (karbonik asit), reçel ve meyve suları (sitrik asit) gibi çeşitli ürünlerde gıda koruyucu ve antimikrobiyal madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Glukoz, tuz, emülsifiye edici maddeler, organik çözücüler, gluten, mikrobiyal transglütaminaz da endüstriyel gıda işlemlerinde giderek artan düzeyde kullanılan gıda katkı maddelerindendir. İşlenmiş gıdaların çoğunda gıdanın görünüşünü korumak, asitliğini düzenlemek ve raf ömrünü uzatmak için eklenen gıda katkı maddelerinin, mikrobiyolojik değişiklikler oluşturduğu ve mikrobiyotanın bozulmasıyla ilişkili hastalıkların hızlı artan insidansında rol oynadığı ileri sürülmüştür (Roberts ve ark., 2013). Ayrıca, gıda katkı maddelerinin enterik bütünlüğü bozduğu ve otoimmün kaskadın potansiyel indükleyicileri olduğu ifade edilmektedir (Lerner ve Matthias, 2015).

Deneyssel çalışmalarla, yaygın olarak kullanılan polisorbat 80 ve karboksimetilselüloz ve işlenmiş gıdalara dahil edilen farklı türde katkı maddeleri için deneyssel modeller oluşturulmuştur (Swidsinski ve ark., 20019). Bu tür katkı maddelerine maruz kalan farelerde, düşük seviyelerde *Ruminococcus Gnavus*'un içerisinde yer aldığı çeşitli mukolitik operasyonel taksonomik ünitelerin artan seviyeleri de dahil olmak üzere mikrobiyota bileşimindeki belirgin değişiklikler ortaya çıkarılmıştır (Chassaing ve ark., 2017). Emülgatör maruziyetini takiben değişen mikrobiyotanın, yoğun mukus tabakasını infiltre etme ve bağırsakları tahrip etme kapasitelerinin arttığı gözlenmiştir. Elde edilen diğer bulgular, gıda koruyucularının kolorektal kanser modellerinde mikrobiyotayı etkilediğini ve tümör gelişimini artırdığını göstermektedir (Hansson ve Johansson, 2010).

Gıda Koruyucuları İçeren Besinler ve Davranış Değişikliği

Gıda katkı maddeleri, tat, koku, lezzet, görünüm, besin değeri ve gıdaların raf ömrü gibi özellikleri iyileştirmek amacıyla kullanılan maddelerdir. Bu maddelere yaşamın her döneminde maruz kalınması muhtemeldir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarla, merkezi sinir sisteminin gelişmesinde genetik belirleyiciler kadar çevresel faktörler de anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (Nakajima et al. 2007; Zeisel, 2009). Beslenme çevresel bir faktördür, ancak eğitim ve egzersiz gibi diğer çevresel faktörlerin aksine, beyinde rol oynayacak genetik faktörleri ve molekül düzeylerini doğrudan değiştirerek merkezi sinir sistemini etkileyebilir. Mikrobiyotayla ilişkili beslenme yetersizliği olan çocukların

8 yaşında daha agresif veya hiperaktif olduğu, 11 yaşında kendini ifade etme sorunları yaşadığı, 17 yaşında ise davranışsal bozukluklar ve aşırı motor aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir (Gultekin ve ark., 2013). Bununla birlikte, beslenme yetersizliklerinin nörodavranışsal sorunlara yatkınlığı arttırdığı, çocuk ve ergenlerin kalıcı davranış problemlerinin oluşumuna neden olduğu görülmüştür. Bebeklerde B12 vitamini eksikliği, sinirlilik, distrofi, apati, iştahsızlık ve retardasyon gibi birçok nörolojik bulguya yol açar ve bu bulgular vitamin desteği ile kolayca giderilebilir (Dror and Allen 2008).

Gıda katkı maddeleri ve davranış arasındaki ilişki, hiperaktiviteyi artıran katkı maddelerinin etkileri göz önüne alınarak önem kazanmaya başlamıştır (Gultekin ve ark., 2013). Katkı maddelerine karşı yüksek duyarlılığı olan çocuklarda hiperaktivite ve bazı nöropsikolojik bozukluklara neden olduğu iddiası ilk kez 1976 yılında Feingold tarafından ortaya atılmıştır (Feingold 1976). Takip eden yıllarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve katkı maddeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışan birçok çalışma yapılmıştır (Eigenmann ve Haenggeli, 2004). Ancak sentetik olarak üretilerek, işlenmiş gıdalardaki kullanımı hızla artan katkı maddelerinin davranışlara etkisi konusunda çalışmalar oldukça yetersizdir.

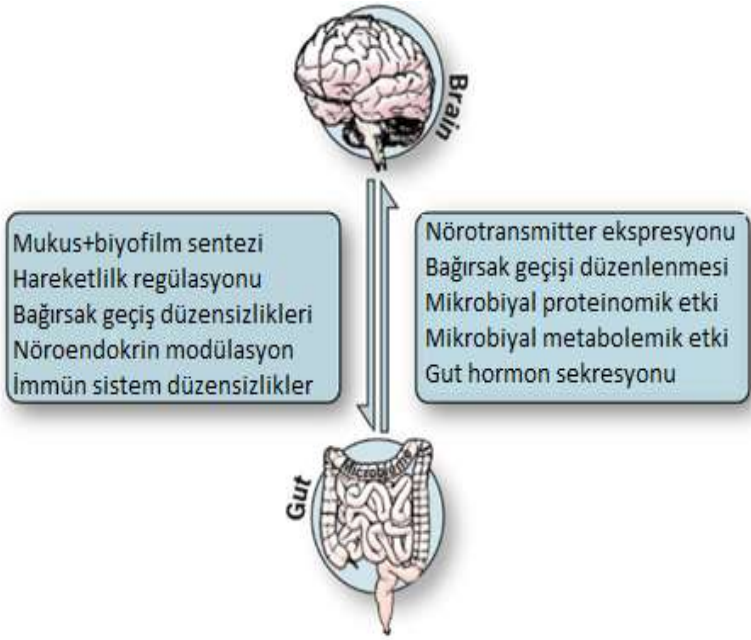
Mikrobiyotanın Değişimi, Anksiyete ve Depresyon

Bağırsak mikrobiyota bileşimi, bağırsak homeostazının korunması, patojenlere karşı savunma ve uygun bağışıklık yanıtlarının oluşturulması da dahil birçok fonksiyonla ilişkilidir (Wang ve ark., 2016). Bununla birlikte, irritabl bağırsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok gastrointestinal bozukluk, bu mikrobiyal popülasyonda bir dengesizlik sonucu oluşur (Tetel ve ark., 2018). Ayrıca, mikrobiyota çeşitliliğinin ve kompozisyonundaki farklılıkların, obezite ve astımdan çeşitli beyin bozukluklarına kadar, ekstra intestinal hastalıklarla da ilişkili olduğu gözlenmiştir (Hartstra ve ark., 2015; Adami ve Bracken, 2016; Bercik ve ark., 2012; Cryan ve O'Mahony, 2012).

Bağırsak mikrobiyotası, yiyecekleri parçalamaya yardımcı olur ve bu şekilde, beyin hücreleri dahil, konakçı hücrelerin fizyolojisini doğrudan etkileyebilen metabolitleri üretir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası patojenik bakterilere karşı bağışıklık yanıtları ve beyin fizyolojisini etkileyebilen sitokinleri ve lenfokinleri üretir (Cryan ve Dinan, 2012). Sinir sistemi konakçı fonksiyonlarının ana düzenleyicisi olduğundan, bu durum mikropların geniş bir yelpazedeki karmaşık fizyolojik süreçleri etkilemesine izin verir. Bakteriyel moleküllerin sinir sistemi üzerinde nasıl etki ettiği, davranışsal ve nörolojik bozuklukların tedavisinde geliştirilmiş terapötikler ile daha iyi anlaşılabilir (Yang ve Chiu, 2017). Bağırsak mikrobiyomu ile merkezi sinir sistemi arasındaki iletişim iki yönlü bir

şekilde gerçekleşir ve bağırsak mikrobiyom-beyin eksenini (Şekil 1) olarak adlandırılır (Bercik ve ark., 2012; Cryan ve O'Mahony, 2012; Dinan ve ark. 2015). Bu eksen, her bir organın diğerinin işleyişini ve iletişimini etkilemesine izin veren immünolojik, nörolojik, endokrin ve metabolik yolları içermektedir (El Aidy ve ark., 2015; Sommer ve ark., 2013).

Nöropeptidler sinir sistemlerinde, nöronlar ve diğer hücreler arasında faaliyet gösteren temel araçlardır (Holzer, 2016). Endokrin, sinir ve bağışıklık hücrelerinde çok yönlü habercilerdir, böylece çoklu sınırları aşarlar. Bu nöropeptidlerin birçoğu, bağırsak hormonları ile birlikte, aynı veya benzer biyolojik aktivitelerde faaliyet gösteren membran reseptörlerini paylaşmışlardır. Enterik mikrobiyota tarafından birden çok esansiyel nörotransmitterler üretilir (Holzer ve Farzi, 2014).



Şekil 1: Gastrointestinal sistem ve beynin arasındaki çift yönlü süreçler (Lerner ve ark., 2017).

Gama amino asit bütirik asit, dopamin ve 5-hidroksitriptamin olarak adlandırılan serotonin, esansiyel nörotransmitterlerden bazılarıdır (Lerner ve ark., 2017). Mikrobiyal faktörler, bağırsak mukoza sistemi ve lokal bağışıklık sistemi aracılığıyla doğrudan veya dolaylı olarak sitokinler ve bağırsak hormonlarıyla beyne giden yolları bulur, böylece iştah, metabolik denge, duygudurum, kaygı, depresyon, bilinç ve stres esnekliğini etkiler (Holzer ve Farzi, 2014). Bağırsak mikrobiyotasının beyinle ilişkisini sağlayan başka bir mekanizmada, serotonin ve kinürenin yolağının regülasyonunda çift etkiye sahip olan triptofan metabolizmasıdır (Kennedy

ve ark., 2017). Nörogastroenterolojik çalışmalarda, mikrobiyotayla modüle edilmiş triptofan metabolizması ve serotonin, kinürenik ve kinolinik asitlerin azalmış düzeylerinin beyin fonksiyonlarını ve davranışları etkilediği gösterilmiştir (Jenkins ve ark., 2016). Dahası, mikrobiyal enzimler D-laktat veya amonyak iletimi ile sonuçlanan nörotoksinleri üretebilir ve beyin davranışını daha da değiştirebilirler (Jenkins ve ark., 2016; Kennedy ve ark., 2017).

Bağırsak, 200–600 milyon nöron ile oluşturduğu bağ sayesinde beyinle yakından ilişkilidir (Furness, 2006). Bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişim uzun zamandır bilinmektedir; Yani, beyinden gelen sinyaller gastrointestinal yolun motor, duyuşal ve sekretuar modalitelerini değiştirebilir ve bunun sonucunda bağırsaktan gelen viseral mesajlar da beyin fonksiyonlarını etkileyebilir (Grenham ve ark., 2011). Bağırsak mikrobiyota bileşimi bozulmuş, gergin bir ortamdan ve stresten uzak olan farelerin, anksiyete benzeri davranışlar ve bellek kayması gösterdikleri anlaşılmıştır (Liu ve ark., 2015). Depresyon ve kronik stress modellerinde bağırsak mikrobiyota bileşiminin ayrı bir pertürbasyon gösterdiği, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklardan alınan mide-bağırsak biyopsilerinde ise mukoza ile ilişkili *Ruminococcus Gnavus* gibi bazı bakterilerin yükseldiği tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2013; Liu ve ark., 2015).

Gıda koruyucu maddelerin tüketiminin davranışları ve altta yatan nörobiyolojik yapıları etkileyip etkilemediğini belirlemeyi amaçlayan ve bağırsak mikrobiyotasının farelerde anksiyete benzeri ve sosyal davranışları etkileyebileceğini gösteren bulguların elde edildiği çalışmalarda bulunmaktadır (Sommer ve Backhed, 2013). Farelerde mikrobiyota florasının bozulmasıyla enflamatuvar, anksiyete ve depresif davranışların artışı ilişkili bulunmuştur (Davis ve ark., 2016; Pirbaglou ve ark., 2016; Dinan ve Cryan, 2017). Diğer yandan, özellikle, probiyotik tedavinin anksiyete benzeri depresif davranışları azalttığı bulunmuştur (Davis ve ark., 2016; Pirbaglou ve ark., 2016; Kelly ve ark., 2016).

Yakın zamanda, polisorbitat 80 ve karboksimetilselüloza maruz bırakılan farelerin, anksiyete benzeri davranışlarda bir artışa sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, kalıplaşmış davranışların analizi, karboksimetilselülozun anksiyete benzeri davranışlar üzerinde cinsiyet gruplarında farklı etkiler oluşturduğunu göstermektedir (Tetel ve ark., 2018). Çok sayıda çalışma, mikrobiyota'nın depresyon veya anksiyete gibi davranışlar üzerindeki etkisine odaklanmaktadır. Spesifik patojen barındırmayan farelere kıyasla, mikropsuz fareler azaltılmış anksiyete ve artan motor aktivitesi sergilemiştir (Li ve ark. 2016). Yüksek sodyum benzoat alımının üniversite öğrencilerinde Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu gibi semptomlara katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sodyum benzoat ile tedavi edildiren sıçanların davranış özellikleri değerlendirmiş ve bu sıçanlarda psikomotor bozukluk ve anksiyete gibi davranışların meydana geldiği gösterilmiştir (Beezhold et al., 2014). Karaciğerdeki benzoatın metabolizması, glisin ile konjugasyon yoluyla gerçekleştirilir. Benzoatın detoksifikasyonunda glisinin rol alması, vücutta glisin düzeyinin düşmesine neden olur, bu da glisin içeren metabolik süreci etkileyebilir (Markel ve ark., 2011). Glisin seviyesinde meydana gelen düşüşün anksiyeteye yol açtığı yapılan deneysel çalışmalarla anlaşılmaktadır. Ayrıca, vücuttaki düşük glisin seviyelerinin, glutaminin düzeylerinde de düşüşe neden olabileceği ifade edilmiştir. Astrositik türevli glutamin, uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamat ve inhibitör bir nörotransmitter olan gama-aminobutirik asit (GABA)'nın öncüsüdür. Nörotransmisyonadaki rollerine ek olarak, bu nörotransmitterler, astrositler ve nöronlar arasındaki metabolik bağlanmayı sağlayan alternatif metabolik substratlar olarak hareket ederler (Struzyńska ve Sulkowski, 2004). Bu 2 nörotransmitter (glutamat ve GABA), motorda yer alan beyin nöron döngülerindeki önemli rol fonksiyonlarını oynarlar. Dahası sodyum benzoat kullanımı sonrasında, beyindeki çinko seviyesinin önemli ölçüde azalması bilişsel ve motor fonksiyon bozukluğu, depresyon, anksiyete ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu semptomları ile ilişkili bulunmuştur (Noorafshan ve ark., 2014).

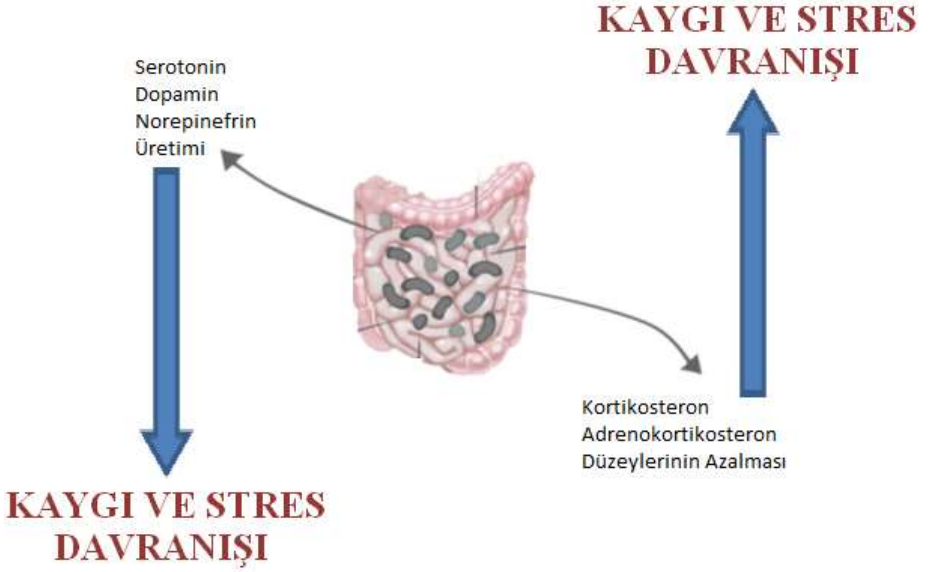
Gıda endüstrisinde kullanılabilmesi için onaylanan gıda katkı maddelerinin sayısı ve kullanımı son yıllarda hızla artmaktadır. Bu maddelerin onaylanmasından önce yapılan risk değerlendirmesi genellikle mikrobiyom üzerindeki etkileri içermez (Marit ve ark., 2018), ancak son çalışmalar, katkı maddelerinin konakta mikrobiyota aracılı yan etkilere neden olabileceğini göstermiştir. Düşük yağlı formülasyonlarda gıdaların lezzetsel özelliklerini iyileştirmek için, gıda üretiminde koruyucuların artan kullanımı dikkat çekmektedir (Li ve Nie, 2016). Bununla birlikte, çeşitli çalışmalarda, yaygın olarak kullanılan emülsiyonlaştırıcılar ile beslenen kemirgenlerde değiştirilmiş mikrobiyota bileşimi ve bağırsak iltihabı bildirilmiştir. Bu durum, farklı tipte gıda koruyucularının, onaylanmadan önce bağırsak mikrobiyota üzerindeki etkisinin kapsamlı bir şekilde test edilmesinin önemini vurgulamaktadır (Jiang ve ark., 2017).

Nörohormonlar nöronal girdiye yanıt olarak nöroendokrin hücrelerden salgılanır. Sistemik bir etki için kan içine salınmış olsa da, nörotransmitter olarak da hareket edebilirler. Mikrobiyota tarafından davranış modülasyonunun, serotonin ve dopamin gibi nörohormon öncülleri yoluyla meydana geldiğine inanılmaktadır (Lyte 2013). Son zamanlarda, serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi nörohormonların hem üretiminde hem de yanıtında görev alan bağırsak bakterilerinin varlığı tespit edilmiştir (Roshchina 2010). Katekolaminler büyüme, motilite, biyofilm oluşumu ve bakterilerin virölansını değiştirebilir (Lyte ve ark., 2003; Hegde, Wood ve

Jayaraman 2009). Bununla birlikte, beyindeki ana nörotransmitterlerden biri olan serotoninin % 90'ından fazlası bağırsakta bulunur. Bağırsak serotonin sekresyonu beslenmeden etkilenir ve bağırsak hareketini, ruh halini, iştahı, uykuyu ve kognitif fonksiyonları düzenler. Beyin serotonin moleküllerinin, kan-beyin bariyerini serotonin taşıyıcısı aracılığıyla geçerek bağırsak-beyin ekseninde başka bir bağlantı yolunu oluşturduğu anlaşılmıştır (Nakatani ve ark., 2008). Serotonin, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus* ve *Serratia* (Roshchina 2010) türleri tarafından üretilir ve *Bifidobacterium Infantis*, plazma triptofan seviyelerini arttırarak serotonin seviyelerini modüle eder (Desbonnet ve ark., 2008). Serbest lümen dopamin seviyeleri, mikrobiyotası tahrip edilmiş farelerde konvansiyonel farelere göre önemli ölçüde daha düşüktür ve β -glukuronidaz eksprese eden bakterilerin (Asano ve ark., 2012) inokülasyonu üzerine tekrar yükselmektedir.

Memeli merkezi sinir sistemindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA, mikrobiyota tarafından da üretilir ve konakçı davranışını etkileyebilir. Bu çok önemlidir çünkü merkezi GABA reseptör ekspresyonundaki değişiklikler anksiyete ve depresyon patogenezinde rol oynamaktadır. *Lactobacillus Rhamnosus*'un farelere uygulanması, farklı merkezi sinir sistemi bölgelerindeki GABA reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirerek, anksiyete ve depresyona bağlı davranışları azaltır (Bravo ve ark., 2011). Mikrobiyotası tahrip edilmiş farelerde, stresin etkisine tepki olarak stres hormonları kortikosteron ve adrenokortikotropik hormonun plazma seviyelerinin artışı (Grenham ve ark., 2011), anksiyete ve stres ile ilişkili davranışları da arttırır. *Lactobacillus Helveticus* ve *Bifidobacterium Longum*, sağlıklı insanlarda stres hormonu kortizol ve anksiyete benzeri davranış düzeylerini azaltır (Messaoudi ve ark., 2011). Ayrıca probiyotik *Lactobacillus Rhamnosus* ile kronik olarak tedavi edilen farelerin, zorlu yüzme testinde kontrollere göre daha düşük kortikosteron seviyeleri ve daha az depresif davranış (Şekil 2) sergiledikleri ifade edilmiştir (Neuman ve ark., 2015; Bravo ve ark., 2011).

Sonuç olarak, merkezi sinir sistemi ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki iletişimin bağırsak mikrobiyota-beyin eksenini olarak karakterize olduğunu anlaşılmaktadır. Bu bağlantının bozulması, anksiyete ve depresyonda rol oynadığı düşünülen davranış ve stres yanıtındaki değişikliklerle sonuçlanır. Hipotalamik-hipofiz-adrenal aks, depresyon tarafından etkilenebilir, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkilidir. Beyin serotonin moleküllerinin kan beyin bariyerini serotonin taşıyıcıları aracılığıyla geçerek periferik kan yoluyla bağırsağa ulaşması beyin ekseninde başka bir bağlantıyı oluşturmaktadır.



Şekil 2: Gastrointestinal sistem ve kaygı stres davranış ilişkisi (Neuman ve ark., 2015).

Memeli konakçının serotonin düzeylerinin % 90'ından fazlası bağırsakta oluşur. Gamma-aminobutirik asidin reseptör ekspresyonundaki değişiklikler depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir. Bu ilginçtir, çünkü gamma-aminobutirik asit, konakçı davranışını etkileyebilir ve ayrıca mikrobiyota tarafından üretiliebilir. Tıbbi bakım gibi diğer çevresel kaynakların aksine, fiziksel egzersiz ve sağlıklı yiyeceklerin tüketilmesi mikrobiyota dengesini önemli ölçüde etkileyecektir. Gıda koruyucularının tüketiminin, insan bağırsağındaki bağırsak mikrobiyotasının biyoçeşitliliğine zarar verdiği gösterilmiştir. Gastrointestinal mikrobiyota, nörotransmitterlerin sistemik düzeylerini değiştirebilir ve bunun sonucunda merkezi nörotransmitterleri etkileyebilir. Bu hasar, gıda koruyucularını içeren sağlıklı yiyeceklerle birlikte anksiyeteye ve depresyonun da dahil olduğu psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir.

Kaynaklar

Adami, A.J., Bracken, S.J. (2016). Breathing better through bugs: asthma and the microbiome. *Yale J Biol Med*, 89, 309-324.

Asano, Y., Hiramoto, T., Nishino, R., Aiba, Y., Kimura, T., Yoshihara, K., Koga, Y., Sudo, N. (2012). Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 303,1288-1295.

Beezhold, B.L., Johnston, C.S., Nocht, K.A. (2014). Sodium benzoate-rich beverage consumption is associated with increased reporting of ADHD symptoms in college students: a pilot investigation. *J Atten Disord*, 18,236-241.

Bercik, P., Collins, S.M., Verdu, E.F. (2012). Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil*, 24, 405-413.

Blander, J.M., Longman, R.S., Iliev, I.D., Sonnenberg, G.F., Artis, D. (2017). Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*, 18, 851–860.

Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J., Cryan, J.F. (2011) Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 16050-16055.

Chassaing, B., Aitken, J.D., Gewirtz, A.T., Vijay-Kumar, M. (2012). Gut microbiota drives metabolic disease in immunologically altered mice. *Adv Immunol*, 116, 93–112.

Chassaing, B., Van de Wiele, T., De Bodt, J., Marzorati, M., Gewirtz, A.T. (2017). Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 66, 1414–1427.

Cresci, G. A., & Bawden, E. (2015). Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice*, 30, 734-746.

Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 13, 701-712.

Cryan, J.F., O'Mahony, S.M. (2011). The microbiome-gut- brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*, 23, 187-192.

Davis, D.J., Doerr, H.M., Grzelak, A.K., Busi, S.B., Jasarevic, E., Ericsson, A.C., Bryda, E.C. (2016). *Lactobacillus plantarum* attenuates

anxiety-related behavior and protects against stress-induced dysbiosis in adult zebrafish. *Sci Rep*, 6,33726.

Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J., Dinan, T.G. (2008). The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*, 43,164-174.

Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2017). Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 595,489-503.

Dinan, T.G., Stilling, R.M., Stanton, C., Cryan, J.F. (2015). Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res*, 63:1-9.

Dror, D.K., Allen, L.H. (2008). Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition reviews*, 66, 250-255

Eigenmann, P.A., Haenggeli, C.A. (2004). Food colourings and preservatives allergy and hyperactivity. *Lancet*, 364, 823-824

El Aidy, S., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Gut microbiota: the conductor in the orchestra of immune-neuroendocrine communication. *Clin Ther*, 37, 954-967.

Feingold, B.F. (1976). Hyperkinesis and learning disabilities linked to the ingestion of artificial food colors and flavors. *Journal of Learning Disabilities*, 9, 19-27.

Furness, J. B. Novel gut afferents: intrinsic afferent neurons and intestinofugal neurons. *Auton Neurosci*, 2006, 125, 81–85.

Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F., Dinan, T.G. (2011). Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*, 7, 94.

Gultekin, F., Doguc, D.K., Vatanse, H., Taysi, E. (2013). The Effects of Food and Food Additives on Behaviors. *Int J Health Nutr*, 4, 21-32.

Hansson, G.C., Johansson, M.E. (2010). The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria, *Gut Microbes* 1, 51–54.

Hartstra, A.V., Bouter, K.E., Backhed, F., Nieuwdorp, M. (2015). Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38, 159-165.

Hegde, M., Wood, T.K., Jayaraman, A. (2009). The neuroendocrine hormone norepinephrine increases *Pseudomonas aeruginosa* PA14 virulence through the las quorum-sensing pathway. *Appl Microbiol Biot* 84, 763–776.

Holder, M., Chassaing, B. (2018). Impact of food additives on the gut-brain axis. *Physiology & Behavior*, 192, 173-176.

Holzer, P. Neuropeptides, Microbiota, and Behavior. (2016). *Int Rev Neurobiol*, 131, 67–89.

Holzer, P., Farzi, A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. (2014). *Adv Exp Med Biol*, 817, 195–219.

Hou, Y.C., Lai, C.H. (2013). A kind of D-amino acid oxidase inhibitor, sodium benzoate, might relieve panic symptoms in a first episode, drug-naïve panic-disorder patient. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 25, 7-8.

Irwin, S.V., Fisher, P., Graham, E., Malek, A., Robidoux, A. (2017). Sulfites inhibit the growth of four species of beneficial gut bacteria at concentrations regarded as safe for food. *PLoS One*, 12, 0186629.

Jenkins, T.A., Nguyen, J.C., Polglaze, K.E., Bertrand, P.P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, 8, 1.

Jiang, Z., Zhao, M., Zhang, H., Li, Y., Liu, M., Feng, F. (2017). Antimicrobial Emulsifier-Glycerol Monolaurate Induces Metabolic Syndrome, Gut Microbiota Dysbiosis and Systemic Low-Grade Inflammation in Low-Fat Diet Fed Mice. *Mol Nutr Food Res*, 13,

Kelly, J.R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P.J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A.E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*, 82, 109-118.

Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G. (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, 112, 399–412

Lerner, A., Jeremias, P., Matthias, T. (2016). Nutrients, bugs and us: The short-chain fatty acids story in celiac disease. *Int J Celiac Dis*, 4, 92–94.

Lerner, A., Matthias, T. (2015). Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*, 14, 479–489.

Lerner, A., Matthias, T. (2016). The jigsaw of breast feeding and celiac disease. *Int J Celiac Dis*, 4, 87–89.

Lerner, A., Neidhöfer, S., Matthias, T. (2017). The Gut Microbiome Feels of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms*, 5, 66.

Li, D., Wang, P., Hu, X., Chen, F. (2016). The gut microbiota: a treasure for human health. *Biotechnol Adv*, 34,1210-1224.

Li, J.M. Nie, S.P. (2016)The functional and nutritional aspects of hydrocolloids in foods. *Food Hydrocoll*, 53, 46–61.

Liu, X., Cao, S., Zhang, X. (2015). Modulation of Gut Microbiota–Brain Axis by Probiotics, Prebiotics Diet. *J Agric Food Chem*, 63, 7885–7895.

Lyte, M. (2013). Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: howbacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog* 9,e1003726.

Lyte, M., Freestone, P.P., Neal, C.P., Olson, B.A., Haigh, R.D., Bayston, R., Williams, P.H. (2003). Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet*, 361, 130-135.

Marit, K., Zinöcker, I.D., Inge, A., Lindseth. (2018) The Western Diet–Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients*, 10,365.

Markel, A.L., Achkasov, A.F., Alekhina, T.A., Prokudina, O.I., Ryazanova, M.A., Ukolova, T.N., Efimov V.M., Boldyreva, E.V., Boldyrev, V.V. (2011)Effects of the alpha- and gamma-polymorphs of glycine on the behavior of catalepsy prone rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 98, 234-240

Matthias, T., Jeremias, P., Neidhöfer, S., Lerner, A. **(2016)**. The industrial food additive microbial transglutaminase, mimics the tissue transglutaminase and is immunogenic in celiac disease patients. *Autoimmun Rev*, 15, 1111–1119.

Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., Cazaubiel, J.M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 105,755-764.

Nakajima, K., Tohyama, Y., Maeda, S., Kohsaka, S., Kurihara, T. (2007). Neuronal regulation by which microglia enhance the production of neurotrophic factors for GABAergic, catecholaminergic, and cholinergic neurons. *Neurochemistry International* 50, 807–820

Nakatani, Y., Sato-Suzuki, I., Tsujino, N., Nakasato, A., Seki, Y., Fumoto, M., Arita, H. (2008). Augmented brain 5-HT crosses the blood-brain barrier through the 5-HT transporter in rat. *Eur J Neurosci*, 27, 2466-2472.

Neuman, H., Debelius, J.W., Knight, R., Koren, O. (2015). Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev*, 39, 509-521.

Noorafshan, A., Erfanizadeh, M., Karbalay-Doust, S. (2014) Sodium benzoate, a food preservative, induces anxiety and motor impairment in rats. *Neurosciences (Riyadh)*, 19, 24-28.

Parekh, P.J., Balart, L.A., Johnson, D.A. (2015). The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clin Transl Gastroenterol*, 6, 91.

Pirbaglou, M., Katz, J., de Souza, R.J., Stearns, J.C., Motamed, M., Ritvo, P. (2016). Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Res*, 36,889-898.

Roberts, C.L., Rushworth, S.L., Richman, E., Rhodes, J.M. (2013). Hypothesis: increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 7, 338–341.

Roshchina, V. (2010). Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. In: Lyte M, Fitzgerald P (eds). *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. New York: Springer, 17–52.

Smith, P. M., Howitt, M. R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly-Y, M., Garrett, W. S. (2013). The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science*, 341, 569-573.

Sommer, F., Backhed, F. (2013). The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 11, 227-238.

Struzyńska, L., Sulkowski, G. (2004). Relationships between glutamine, glutamate, and GABA in nerve endings under Pb-toxicity conditions. *J Inorg Biochem*, 98, 951-958

Swidsinski, A., Ung, V., Sydora, B.C., Loening-Baucke, V., Doerffel, Y., Verstraelen, H., Fedorak, R.N. (2009). Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflamm Bowel Dis*, 15, 359–364.

Tetel M. J., de Vries, G. J., Melcangi, R. C. (2018). Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *Journal of Neuroendocrinology*, 30:e12548

Wang, L., Christophersen, C.T., Sorich, M.J., Gerber, J.P., Angley, M.T., Conlon, M.A. (2013). Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*, 4, 42.

Wostmann, B.S., Larkin, C., Moriarty, A., & Bruckner-Kardoss, E. (1983). Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree Wistar rats. *Lab Anim Sci*, 33, 46–50.

Yang, N.J., Chiu, I.M. (2017). Bacterial signaling to the nervous system through toxins and metabolites. *J Mol Biol* 429, 587-605.

Zeisel, S.H. (2009). Importance of methyl donors during reproduction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 673–677

Zimmer, J., Lange, B., Frick, J.S., Sauer, H., Zimmermann, K., Schwartz, A., Rusch, K., Klosterhalfen, S., Enck, P. A., (2012). Vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr*, 66, 53–60.

STOP THE STATs! ON THE ROAD TO APOPTOSIS INDUCTION AND REGAIN OF CHEMOTHERAPEUTIC RESPONSE IN LEUKEMIA

Associate Prof. Burçin Tezcanlı Kaymaz

Ege University Medical School, Medical Biology Department

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative hematopoietic stem cell disorder and characterized by excess proliferation of myeloid progenitor cells. Over 90% of the cases, a Philadelphia chromosome (Ph) is observed that is formed as a result of reciprocal translocation between 9th and 22th chromosomes' q arms which is characteristic for CML [t(9,22) (q34; q11)]. Over this rearrangement, a highly tyrosine kinase-activated chimeric oncoprotein named BCR-ABL1 is encoded [1, 2].

Constitutive and dysregulated tyrosine kinase activity of BCR/ABL promotes uncontrolled cell growth, cell proliferation. The oncoprotein is also thought to be responsible for a variety of changes in normal cellular functions such as differentiation, adhesion, migration, and prevention of apoptotic response that seems to be the main cause of CML phenotype [3, 4].

The advent of BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) from the end of the 20th century onward has revolutionized CML prognosis, beginning with the introduction of imatinib [5]. Then, other TKIs have come out as second line (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) and finally third line (Ponatinib) therapy. But TKI resistance still remains to be solved.

In CML, uncontrolled activity of the fusion protein is not under the regulatory control mechanisms of ABL, this results with an increase in malignant disease by activating many cytoplasmic and nuclear signal transduction pathways that affect the proliferation and survival of hematopoietic cells [6]. One of the most important signaling cascades that regulate cell proliferation and apoptosis giving rise to the development of leukemia is the Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) signaling pathway [7].

Signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins are latent cytoplasmic transcription factors that can be activated through the JAK-STAT signaling pathway by cytokines, growth factors and other chemical messengers. Activated STATs form homodimers or heterodimers that translocate into the nucleus and regulate the expression of various genes by binding to their conserved promoter regions [8,9]. In this way,

STATs are able to control many important signaling cascades that are also involved in the process of carcinogenesis like cell cycle, angiogenesis, apoptosis, invasion and metastasis in response to cytokine, hormone, and growth factor signaling. [10,11]. A large number of studies have pointed out the dysregulation of different STAT proteins in the progression of both hematologic and solid tumor malignancies.

The STAT family comprises seven members STAT1 to STAT7; with some members having more than one isoform. Genes encoding the STAT family are localized on chromosomes 2 (STAT1 and STAT4), 12 (STAT2 and STAT6) and 17 (STAT3, STAT5A, and -5B). The dimerized STAT proteins translocate to the nucleus, where they bind to response elements in the promoter regions of target genes, resulting in regulating gene transcription [8]. STAT5A and STAT5B, which are encoded by separate genes, have only two isoforms each, α and β which result from proteolytic processing [12].

Agents that inhibit the expression or function of STATs have been highly useful for discerning the role of STAT proteins in normal and cancerous cell types, including normal and cancer stem cells. Until recently, most inhibitors of STATs targeted upstream activators such as JAKs, receptor tyrosine kinases or oncogenic fusion proteins such as BCR/ABL. Newer strategies to develop more specific, targeted therapies are currently being investigated.

After it has been found out that suppression of STAT gene expression results in inhibition of oncogenesis and leukemogenesis [13] also with induction of tumor cell apoptosis, STATs have become the initial target of emerging anticancer agents [14]. The remarkable point here is that, targeting STATs causes preferential cancer cell death with minimal effect on healthy cells. Since STAT5 signaling is critical in monitoring the CML phenotype, targeting STATs are highly effective treatment strategies in order to induce leukemic cell apoptosis and overcome TKI resistance such as STAT5 inhibitor "Pimozide". It is reported that Pimozide decreases survival of chronic myelogenous leukemia cells resistant to kinase inhibitors [15].

Of late years, intriguing siRNAs are small interfering RNAs that have the ability to silence a target gene by degrading its mRNA, and their usability for the therapy of diseases is exhibited day after day. Since varying expression profiles affect cellular fateful events; siRNAs have become good therapeutic targets thereafter [16]. Chemically modified siRNAs can operate RNA interference (RNAi) mechanism stably and efficiently for longer periods rather than unmodified ones because of being more stable to endonucleases [17].

In this study, STAT5A and STAT5B genes were aimed to be suppressed in K562 CML cells via chemically modified FU/FC siRNAs. Then, determining gene silencing at mRNA by qPCR and protein levels by Western Blot analysis, evaluating apoptosis rates. Secondly, we aimed to check differing expression profiles of STAT5A and STAT5B in Ponatinib resistant K-562 CML cells [K562-Pon1] before and after STAT5 inhibitor “Pimozide” treatment by qPCR method.

Materials and Methods

Culturing conditions of leukemia cells

A human chronic myelogenous leukemia suspension cell line K-562 was purchased from the European Collection of Cell Cultures (morphology, lymphoblast; catalog no. 89121407; lot no., 06/A/015). Cells were cultured in RPMI 1640 medium containing 10% (v/v) heat-inactivated fetal calf serum, 100 units of penicillin–streptomycin/ml, 1% Lglutamine at 37 °C in humidified air containing 5% CO₂. Ponatinib resistant cells were cultured in our lab by incubating accelerating concentrations of the drug; till they gained resistance to that concentration.

siRNA transfection

siRNA transfection was achieved in accordance with “HiPerFect Transfection Reagent” (Qiagen, Valencia, CA, and USA) manual targeting STAT5A and STAT5B (Dharmacon, Chicago, IL, USA) as a FluoroUridine substitution with FluoroCytidine (STAT-FU/FC); applied to RNA’s 2'-ribose region regarding a sugar modification that increased the binding affinity of siRNA in order to reduce off-target effects. In each experiment, positive and negative control siRNA-treated cells [anti-GAPDH and non-targeting (NC)] and also untreated (UT) and “mock control cells” (no siRNA added but only transfection reagent) were used as controls. For gaining optimal silencing effect, cells were incubated for 72h at culturing conditions. Among them, apoptosis assessment, quantitative reverse transcriptase–polymerase chain reaction (qRT-PCR) and Western blot assays were performed.

Apoptosis assay

Apoptosis rates were determined with terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) method (DeadEnd™ Fluorometric TUNEL System Protocol, Promega) under a fluorescent microscope according to the kit procedure, and the number of alive and apoptotic cells was evaluated.

Quantitative assessment of STAT5A and STAT5B mRNA with protein expression levels by qRT-PCR

Due to gene-specific siRNA treatment, mRNA expression levels of STAT5A and STAT5B were quantified using real-time qRT-PCR. Relative expression levels of each gene were determined by dividing target copy number to house-keeping G6PDH copy number.

Western Blot Analyses

Protein extraction was achieved according to the “Proteojet Mammalian Cell Lysis Reagent” (Thermo Scientific, Fermentas) instructions. The supplied protein amounts were assessed by Bradford method. 9 µg of each protein extract was resolved at 8 % SDS–PAGE gel and transferred to PVDF membranes using a wet transfer system (Bio-Rad). The used primer antibody concentrations were: 1:1,000 β-actin (#4967, Cell Signaling Technology, USA), 1:2,000 STAT5A (06–968, Upstate, USA), STAT5B (06-969, Upstate, USA). The protein levels were detected by using the enhanced colorimetric detection kit (Amplified Alkaline Phosphatase Goat AntiRabbit Immune-Blot Assay Kit, Bio-Rad) according to the manufacturer’s instructions. The Western blot results were evaluated with gel imaging system (Chemi-Smart 2000).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed by using Student’s t test with a value $p < 0.05$ defined as significant.

Results

Effects of RNAi-mediated silencing of STATs at mRNA and protein expression levels

***STAT5A Results:** Gene-specific siRNA-mediated STAT5A and STAT5B expressional regulations were evaluated by comparison of treated groups’ mRNA expressions versus UT group. STAT5A mRNA relative expression was decreased by 65.1% (-2.87 fold, $p = 0.048$) and 74.2% (-3.85 fold, $p = 0.036$) via –CHL and –FU/FC-modified siRNAs respectively at 72th hour (Figure 1). When STAT5A protein expression levels were evaluated, it was observed that both siRNAs efficiently suppressed STAT5A (Figure 2). STAT5A mRNA expression was downregulated by -6.95 fold ($p < 0.05$) in inhibitor treated K562-Pon1 resistant cells.

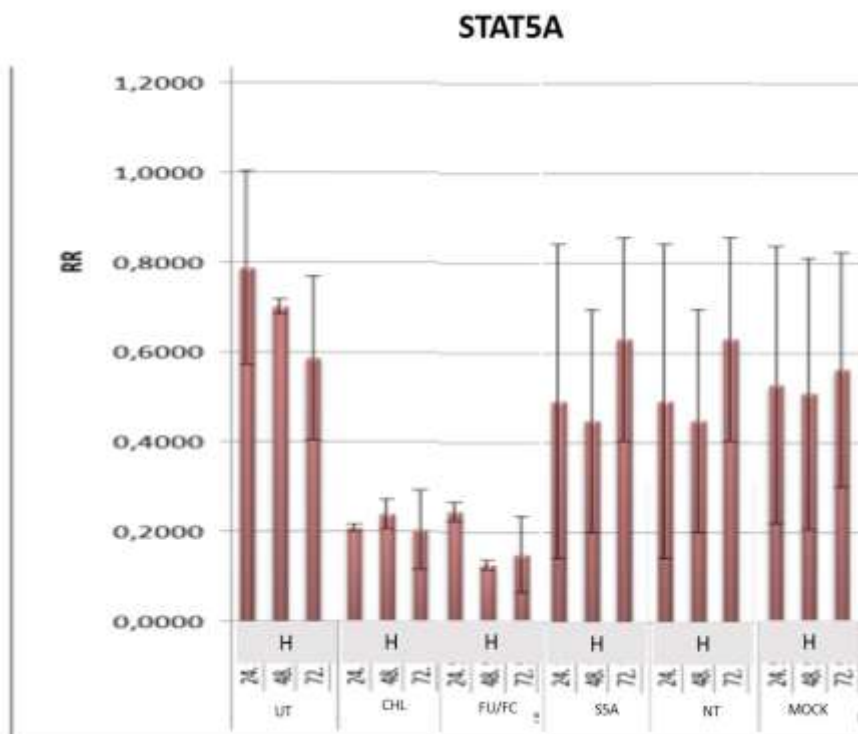


Figure 1: STAT5A mRNA relative ratio expression results for 24th-48th-72th hours.

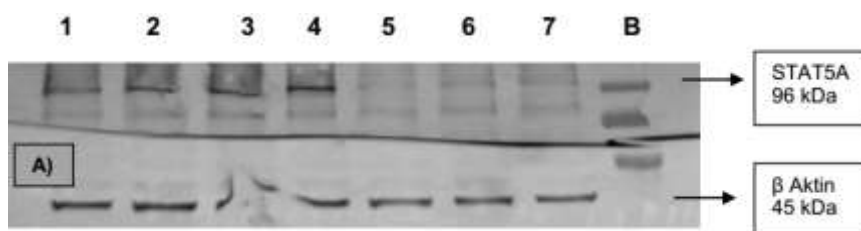


Figure 2: Western Blot results for STAT5A; Line 1:PC siRNA; 2: NT siRNA; 3: MOCK; 4: UT; 5: STAT5A siRNA; 6: STAT5A-FU/FC siRNA; 7: STAT5A-chl siRNA.

***STAT5B Results:** STAT5B mRNA relative expression was decreased by 70.1% (-3.27 fold, $p=0.001$) and 78.5% (-4.64 fold, $p=0.001$) via -CHL and -FU/FC-modified siRNAs respectively at 72th hour (Figure 3). When STAT5B protein expression levels were evaluated, it was observed that both siRNAs efficiently suppressed STAT5B (Figure 4). STAT5B mRNA expression was downregulated by -4.26 fold ($p<0.05$) in Pim treated

resistant cells; indicating that targeting STATs exhibit chemotherapeutic response upon CML cells.

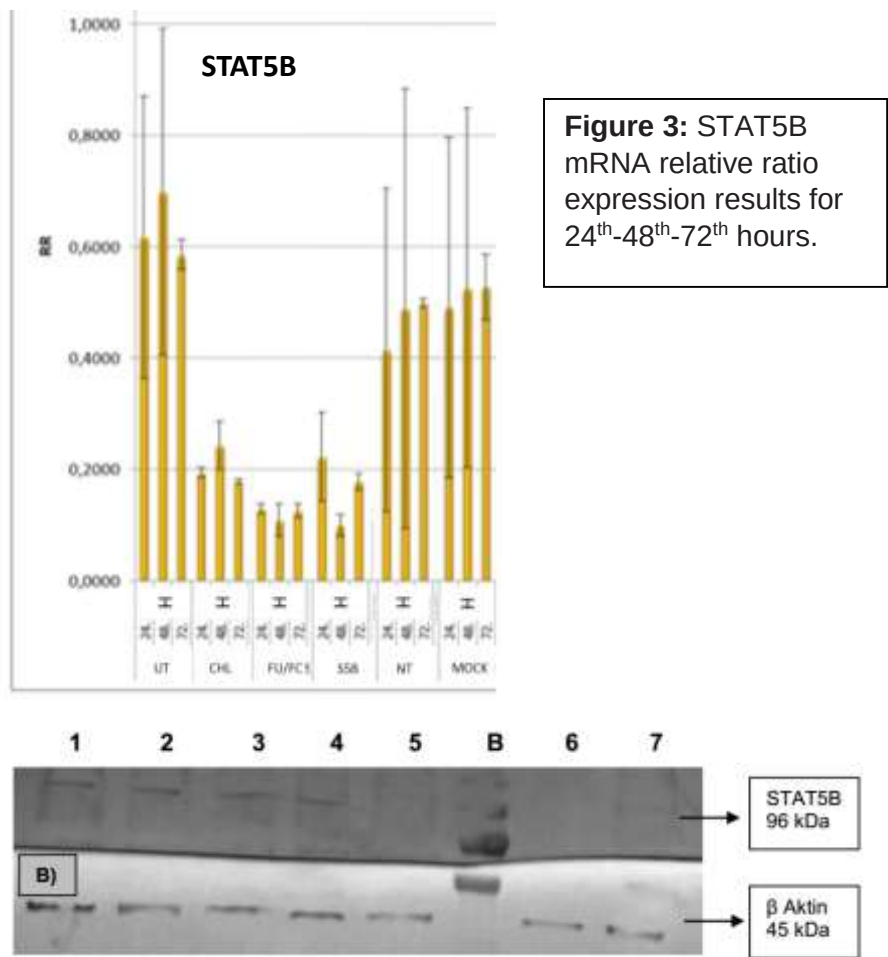


Figure 4: Western Blot results for STAT5B; Line 1:PC siRNA; 2: NT siRNA; 3: MOCK; 4: UT; 5: STAT5B siRNA; 6: STAT5B-FU/FC siRNA; 7: STAT5B-chl siRNA.

Apoptosis Induction of Leukemic cells due to STAT5A and -5B Knockdown

Apoptosis induction was detected due to siRNA-mediated gene silencing of STATs in leukemic K–562 cells. Apoptosis rates were found to be high thus apoptosis was induced 78% with cholesterol conjugated anti-STAT5A siRNA and 36% with FU/FC modified anti-STAT5A siRNA while UT cells exhibited 1% apoptotic cell. Better results were achieved in

anti-STAT5B siRNA applied leukemic cells; since while cholesterol conjugated anti-STAT5B siRNA induced 94% apoptosis and FU/FC modified anti-STAT5B siRNA induced 59% apoptosis whereas UT cells exhibited 1% apoptotic cell. These results indicated that, modified siRNAs targeting STAT5A and STAT5B resulted in induction of leukemic cell apoptosis by just silencing one gene (Figure 5).

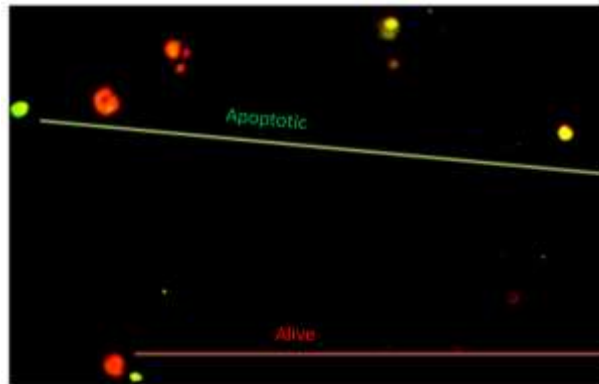


Figure 5: Apoptotic and alive leukemic cells

Discussion

Chronic myeloid leukemia (CML) originated from hematopoietic stem cells (HSC) and is a clonal disease of the primitive pluripotent stem cells. CML is classified in the myeloproliferative diseases group. CML is characterized by cells with BCR-ABL1 (Breakpoint Cluster Region-Abelson Leukemia) fusion protein (p210 oncoprotein) exhibiting continuous tyrosine kinase activity as a result of t(9;22) q34;q11. This oncoprotein provides sustained survival and proliferation signal to leukemic cells, triggering their survival and protecting them from apoptosis [2].

Recently, by suppressing increased tyrosine kinase activity by specifically targeting BCR/ABL1 oncoprotein with tyrosine kinase inhibitors (TKI) a new era has begun in the treatment of CML; most of the patients were cured and the survival time of the patients was prolonged. TKIs classified as first (Imatinib), second (Dasatinib, Nilotinib) and third (Ponatinib) generation. However, point mutations in BCR/ABL1 and especially inefficient targeting the primitive leukemia stem cells with TKIs cause chemoresistance development. In addition, low TKI doses that used to prevent serious adverse effects cannot suppress the active survival pathways (Ras, Map Kinase, JAK/STAT) in CML cells [1, 2]. For this reason, it is very important to identify new, healthy and alternative therapies

that can overcome the inadequacies of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of CML and to overcome the chemotherapeutic resistance such as small interfering RNAs; siRNAs.

STAT5A and STAT5B proteins which take part in the JAK/STAT signaling pathway are assigned in signal transduction and in the activation of the genes whose expressions increase in malignancy and also play an important role in the development of leukemia. After it has been found out that suppression of STAT gene expression results in induction of tumor cell apoptosis, investigations made in this area have been accelerated. STAT transcription factors directly regulate the expression of genes that induce or maintain cancer cell growth and survival, it is functional for many malignant pathogenesis. STATs are highly effective targets for cancer therapy because they are located at the target point of a large number of tyrosine kinases. Since STAT5 signaling is critical in monitoring the CML phenotype, use of combination therapy by targeting a sub-mediator such as STAT5 inhibitor therapies may be a good approach to overcome TKI resistance. Based on the knowledge that the STAT5 inhibitor “Pimozide” reduces STAT5 phosphorylation and signaling with a unique mechanism, this study was designed to evaluate the efficacy of combination therapy with Imatinib in cases of TKI-resistant CML [15].

In the current study, K-562 leukemia cells that were transfected either with anti-STAT5A or anti-STAT5B specific ‘unmodified’ or chemically modified by ‘cholesterol’ conjugation and 2’FU/2’FC’ substitution siRNAs were applied for 72 hours long. Secondly, the apoptotic states of the cells, the expressional changes of the corresponding STATs at mRNA and protein levels were evaluated.

As for the results, the main part was efficiently transfecting siRNAs that are targeting STAT5A with 5B and revealing silencing rates in comparison of siRNA applied and untreated control leukemia cells. According to our qRT-PCR results, FU/FC-modified siRNA caused the highest suppression of STAT5A and STAT5B compared to Chl modified siRNAs with -3.85 fold and -4.64 fold at the 72th hour of treatment. As for Pon resistant cells, STAT5A and STAT5B mRNA expressions were also downregulated following STAT5 inhibitor treatment. While STAT5A and STAT5B protein expressions were down regulated, apoptosis was induced with maximally 94% in siRNA treated K-562 cells.

Taken all qRT-PCR, Western blot and apoptosis results together we conclude that, STAT5A and -5B play efficient roles in the pathogenesis and development of CML. Thus they should be inhibited either with siRNAs as a gene silencing method or with STAT5 inhibitor as an alternative or combination therapy to overcome TKI resistance.

References

1. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloidleukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*.2003;1:132–152.
2. Kantarjian H, Melo JV, Tura S, Giral S, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2000;1:90–109.
3. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:3343–3356.
4. Koca E, Haznedaroglu IC. Imatinib mesylate and the management of chronic myeloid leukemia (CML). *Turk J Hematol* 2005;22:161–172.
5. H. Bower, M. Björkholm, P.W. Dickman, M. Höglund, P.C. Lambert, T.M. Andersson. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *Article Journal of Clinical Oncology* 2016;27:185-196.
6. Kantarjian H, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Cortes J. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med* 2006;145(12):913–923
7. Vaidya S, Ghosh K, Vundinti BR. Recent developments in drug resistance mechanism in chronic myeloid leukemia: a review. *Eur J Haematol* 2011; 87(5):381–393.
8. Darnell JE Jr. STATs and gene regulation. *Science* 1997;277:1630-1635.
9. Yu H, Jove R. The STATs of cancer--new molecular targets come of age. *Nat Rev Cancer* 2004;4:97-105.
10. Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G et al. Stat3 as an oncogene. *Cell* 1999;98:295-303
11. Grandis JR, Drenning SD, Zeng Q et al. Constitutive activation of Stat3 signaling abrogates apoptosis in squamous cell carcinogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:4227-4232.
12. Azam M, Lee C, Strehlow I, Schindler C. Functionally distinct isoforms of STAT5 are generated by protein processing. *Immunity* 1997;6:691e701.
13. Jing N, Tweardy DJ. Targeting Stat3 in cancer therapy. *Anticancer Drugs* 2005;16(6):601–607.
14. Benekli M, Baumann H, Wetzler M. Targeting signal transducer and activator of transcription signaling pathway in leukemias. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4422–4432.
15. Nelson EA, Walker SR, Weisberg E, Bar-Natan M, et al. The STAT5 inhibitor pimozone decreases survival of chronic myelogenous

leukemia cells resistant to kinase inhibitors. *Blood* 2011; 24;117(12):3421-9.

16. Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knockingdown barriers: advances in siRNA delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(2):129–138.

17. Chiu YL, Rana TM. siRNA function in RNAi: a chemical modification analysis. *RNA* 2003;9(9):1034–1048.

MIKROBİYOTA VE SAĞLIK AÇISINDAN ÖNEMİ

Microbiota and Its Importance about Health

Sabiha AYDOĞDU

Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

1.Giriş

İnsan vücudu hem kendi genomunu hem de üzerinde yaşayan mikroorganizmalara ait genomu beraber barındıran kompleks bir yapıdır. Mikrobiyota; insan vücudunun çeşitli bölgelerinde yaşayan özel türlerin tamamını, mikrobiyom terimi ise bu kommensal, simbiyotik ya da patojen olabilen mikroorganizmaların genlerini ifade etmektedir (Xu and Knight, 2015). Yaşam şeklimiz, vücudumuza alınan farklı bileşikler gibi unsurlarla şekillenen bu mikroorganizma toplulukları sağlığımız üzerinde bilinenden çok daha fazla etkiye sahiptir. Bu mikroorganizmalara ait yapıların ve insan ile olan etkileşimlerinin aydınlatılması hastalıkların tanı, tedavi ve gidişatında bize önemli katkılar sağlayacaktır (Bozok, Şimşek, Kömür ve Ulu, 2014).

Bu konularla ilgili çalışmalar yıllardır sürmektedir. 1980' li yıllarda temelleri atılan ve 2000 yılında kısmen tamamlanmış olan İnsan Genom Projesi (HGP) ile, insan genom diziliminin büyük bir kısmı taslak olarak paylaşılmıştır. 2007 yılında İnsan Genom Projesinin devamı niteliğinde İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP) başlatılmıştır. Bu projeyle insanlarda mikrobiyota olarak isimlendirilen mikroorganizma topluluklarının tespit edilmesi ve özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Mikrobiyal bileşenlerin ve mikrobiyomun insan sağlığı üzerine olan etkisini anlamak, hastalık durumlarında bu mikrobiyomun nasıl değiştiğini tespit etmek ve çeşitli müdahalelerle sağlığı geliştirmeye katkıda bulunmak projenin temel hedeflerindendir. Başlangıçta 5 yıllık bir proje olarak 300 gönüllü ile başlatılan çalışma toplanan verilerin geliştirilmesiyle şu anda dünya çapında multidisipliner bir çalışma halini almış ve kapsamı genişletilmiştir (Peterson, et. al., 2009).

2.Mikrobiyota Yerleşim Bölgeleri

İnsan mikrobiyotasını başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizma oluşturmaktadır. İnsan vücut kitlesinin yalnızca %1-2 sini oluşturan bu mikroorganizmaların sayıları insan hücre sayısına göre 10 kat daha fazladır. Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğu başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, solunum sistemi ve genitoüriner sistemde kolonize olmuştur (Rosenwalda, Gauray, Ramana, Jennifer and Janet, 2012; Ley, 2010).

İnsan Mikrobiyom Projesi ile örneklenen her bölge için veritabanları oluşturulmaktadır. Gastrointestinal sistem, geniş yüzey alanı ve

mikroorganizmalar için zengin besin ögeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır. Bu nedenle kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır. İkinci beyin olarak adlandırılan bağırsak ve beyin arasındaki sinyal dengesinin sağlanması insan vücudunda hayati bir etki gösterdiğinden mikrobiyotanın asıl önemi gastrointestinal sistemde görülür. Mikrobiyota ile ilgili çalışmalar bu yüzden gastrointestinal sistem üzerine yoğunlaşsa da; oral mikrobiyota, deri mikrobiyotası ve diğer organ ve sistemlerde bulunan mikroorganizmaların da sağlık açısından önemi büyüktür (Rosenwalda, et al., 2012; Rhee, Pothoulakis and Mayer,2009).

Doğumla birlikte şekillenmeye başlayan mikrobiyotamızın değişimi ve gelişimi hayat boyu devam etmektedir. İnsan mikrobiyota kompozisyonu yaş, cinsiyet, ırk, beslenme durumu, kişisel alışkanlıklar, yaşam şekli ve belli hastalık durumlarının varlığına göre kişiden kişiye değişebilmektedir. Plasenta önceleri steril olarak bilinirken, yapılan son çalışmalar anne karnında da aslında belli kolonizasyonların olduğunu göstermiştir (Zimmer, 2010).

3.Mikrobiyota ve İnsan Sağlığına Etkileri

Mikrobiyota, mikrobiyom ve sağlık arasındaki korelasyon ile ilgili doğru ve güvenilir bilgiler toplanabilmesi için metagenomik ve klinik araştırmalar beraber sürdürülmelidir. Yapılan çalışmalar mikrobiyota denen kompozisyonun insan için çok önemli biyokimyasal reaksiyonlarda rol oynadığını ve çeşitli hastalıklarla ilgili olduğunu göstermektedir. Yeni nesil teknolojilerle artık bu ilişkiler daha net ortaya konmakta ve insanlar arasındaki çeşitlilik ve sebepleri incelenebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında kişiye özel ilaç uygulamaları, tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilebileceği öngörülmektedir (Çetinbaş, Kemeriz, Göker, Biçer ve Velioğlu, 2017).

İntestinal mikrobiyota çok sayıda ve çeşitlilikte mikroorganizma kompozisyonuyla oluşmuş karmaşık bir sistemdir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda mikrobiyolojik kültürlerle sindirim sistemine ait 400 kadar bakteri izole edilebilmişse de intestinal sistemimizde toplamda 35.000'den fazla bakteri türünün olduğu tahmin edilmektedir (Frank, et. al., 2007).

Sindirim sistemi mikrobiyotasının salgısal IgA üretimini artırarak bağışıklık sistemi gelişimine ve düzenlenmesine katkıda bulunduğu, immün toleransı artırdığı yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Bunun yanında sindirim sisteminin epitelizasyonunda ve maturasyonunda, yağ asitlerinin sindiriminde, ilaç metabolizmasında, stres yanıtında ve bir çok sistematik olayda etkili olduğu kanıtlanmıştır. Tüm bu etkilerinden dolayı intestinal mikrobiyotanın İnflamatuar bağırsak sendromu, Chron hastalığı, Ülseratif kolit gibi sindirim sistemi hastalıklarının yanı sıra; alerji, diyabet,

otizm, Çölyak hastalığı, obezite, hipertansiyon ve birçok kanser türünün patogeneğinde rol oynadığı ve bu hastalıklarda intestinal mikrobiyota kompozisyonunun değiştiği bildirilmiştir (Wrieze, et al., 2010; Björkstén, Sepp, Julge, Voor and Mikelsaar, 2001; Finegold, et. al., 2002). İntestinal mikrobiyota dengesinde bozukluk ve sağlıklı mikrobiyota “dysbiosis” olarak tanımlanmıştır (Whitman, Coleman and Wiebe, 1998). İntestinal mikrobiyota transplantasyonu yöntemiyle kolonoskopik ve devamında rektal lavmanlarla transplantasyon uygulanan hastalarda işlem sonrasında semptomlarda azalma ve düzelme, defekasyonda kolaylaşma, karın ağrısında ve inflamasyonda azalma, uyku düzeninde düzelme ve yorgunlukta azalmalar bildirilmiştir (Finegold, et. al., 2002; Borody and Campbell, 2012; Yılmaz ve Altındış, 2017). Probiyotik kullanımı yine günümüzde sık kullanılan bir yöntem olup intestinal floranın düzenlenmesinde, çeşitli hastalıklarda ek tedavi seçeneği olarak ya da bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve güçlendirilmesinde kullanılmaktadır. Alerji, tansiyon, otizm, İnflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi çeşitli hastalıklarda probiyotiklerin rolü ve sindirim sistemi mikrobiyotasının düzeltilmesi umut vaadedicidir (Wandenplas, et. al., 2011).

Vücudun dış dünyaya açılan kapısı olan oral kavite içerik olarak insan vücudunun en zengin mikrobiyal yaşam alanlarından bir diğerini oluşturur. Oral mikrobiyota, kişiden kişiye hatta aynı bireyde, ağız içerisindeki farklı bölgelerde değişiklikler gösterir. Oral mikrobiyotanın dış çürüğü, ağız kokusu, gingivit gibi oral kavite hastalıklarının yanı sıra; kardiyovasküler sistem hastalıkları, ateroskleroz, diyabet ve tümöral bazı hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca solunum yolu mikrobiyotası ve astım arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, sağlıklı insan mikrobiyotasının astım hastalarına göre farklı olduğu ortaya konmuştur (Yılmaz ve Altındış, 2018).

Ürogenital sistem mikrobiyotası üreme sağlığı, gebelik ve yenidoğan sağlığı yönlerinden ele alınmaktadır. Nefrolitiazis, kronik prostatit, infertilite, mesane ve diğer tümörlerde ürogenital mikrobiyotanın etkileri araştırılmaktadır. Tüm bu mikrobiyota değişikliklerinin neden mi, sonuç mu olduğu konusunda tartışmalar halen devam etmektedir.

4.Mikrobiyota analizi

Mikrobiyota elemanlarının çoğunu kültürü güç olan anaerobik mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Bu yüzden bu mikroorganizmaların analizlerinde kültür metodu yerine moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Mikrobiyota kompozisyonlarının büyük kısmını bakteriler oluşturduğundan hedef bölge olarak 16S rRNA seçilmektedir. İlk olarak örnekten DNA izolasyonu yapılmakta, sonrasında ise 16S rRNA

amplifikasyonu gerçekleştirilmekte ve oluşan ampikonlar değişken bölgelerine göre ayrıştırılmaktadır (Yılmaz ve Altındış, 2017).

Günümüzde Yeni nesil dizileme teknolojileri ile belli genlerin, tüm eksomun hatta tüm genomun verilerini elde etmek mümkündür. Yine aynı teknolojiler kullanılarak metagenom analizleri yapıp belli ortamlarda var olan farklı türleri de belirlemekte mümkündür. Özellikle mikrobiyota çalışmalarında yeni nesil dizileme teknolojileri bu amaçla kullanılmaktadır. Bu çalışmaları hasta ve kontrol kıyaslamalı olarak yapılması ve bir grupta olan ve öbür grupta olmayan faktörlerin ya da değişkenlerin belirlenmesi tanı ve tedavi belirlemede marker olarak kullanılabilir olabileceğini düşündürmektedir. Önemli olan hasta bireyde sağlıklı bireye göre farkedilir olan değişkeni bulabilmek ve hastalık etiyojisine etkisini anlayabilmektir. Böylece kişiye özel alternatif uygulamalar geliştirilebilir (Karaçay, 2010; Tilg and Moschen, 2015).

5.Sonuç

Yapılan çalışmalarla mikrobiyotanın önemi günden güne artmaktadır ve çalışmalar umut vericidir. Özellikle intestinal mikrobiyotanın değişiminin etkilerinin ve hastalıklarla olan ilişkisinin aydınlatılması fekal transplantasyon, probiyotik kullanımı gibi kolay alternatif ek tedavi seçenekleriyle, patogenezi tam olarak açıklanamamış birçok hastalığın tedavisinde yeni bir bakış açısı getirmiştir (Kinros, Darzi and Nicholson, 2011).

Belkide yakın gelecekte mikrobiyota bir biyobelirteç olarak tanıda kullanılabilecek, klasik tedavi metodlarının yerini kontrol edilebilir bir mikrobiyota alacaktır.

Kaynakça

Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., Mikelsaar, M. (2001)Allergy

development and the intestinal microflora during the first year of life.. J Allergy Clin Immunol, 108, 516-520.

Borody, TJ., Campbell, J.(2012). Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. Gastroenterol Clin North Am, 41, 781-803.

Bozok, T., Şimşek, T., Kömür, S. ve Ulu, A. (2014). Normal mikrobiyal floranın insan sağlığı üzerine etkisi ve insan mikrobiyom projesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 23, 420-426.

Çetinbaş, S., Kemeriz, F., Göker, G., Biçer, İ. Ve Velioğlu, Y.S. (2017). İnsan Mikrobiyomu: Beslenme ve sğlık üzerindeki etkileri. Akademik Gıda, 15, 409-415.

Finegold, SM., Molitoris, D., Song Y., et al. (2002).Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. Clin Infect Dis, 35, 6-16.

Frank, D.N., Amand A.L., Feldman, R.A., Boedeker, E.C., Harpaz N. and Norman R. (2007).Pace Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci,. 104, 13780-13785.

Karaçay, B. (2010). İçimizdeki Dünya: Mikrobiyom. Bilim ve Teknik Dergisi, 514, 40-41.

Kinross, J.M., Darzi, A.W., Nicholson, J.K. (2011). Gut microbiome-host interactions in health and disease. Genome Medicine, 3, 14.

Ley, R.E. (2010). Obesity and the human microbiome. Current Opinion in Gastroenterology 26, 5-11.

Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., Schloss, JA., et al.(2009). The NIH Human Microbiome Project. Genome Res, 19, 2317-2323.

Rhee, S.H., Pothoulakis, C., Mayer, E.A. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 6, 306-314.

Rosenwalda, A.G., Gaurav, S.A., Ramana, M., Jennifer, R.C., Janet, S.R. (2012). The human microbiome project: An opportunity to engage undergraduates in research. Procedia Computer Science, 9, 540-549.

Tilg, H., Moschen, A.R. (2015). Food, immunity, and the microbiome. Gastroenterology, 148, 1107-1119.

Vandenplas, Y., Veereman-Wauters, G., DeGreef, E., Peeters, S., Casteels, A., Mahler, T., Devreker, T., Hauser, B., (2011). Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. Journal De Pediatria, 87, 292-300.

Vrieze, A., Holleman, F., Zoetendal, EG., et al.(2010). The environment within:how gut microbiota may influence metabolism and body composition. Diabetologia, 53, 606-613.

Whitman, WB., Coleman, DC., Wiebe, WJ. (1998). Prokaryotes: the unseen majority. Proc Natl Acad Sci ,95, 6578-6583.

Xu, Z., Knight, R. (2015). Dietary effects on human gut microbiome diversity. Br J Nutr, 113, 1-5.

Yılmaz, K., Altındış, M. (2017). Sindirim Sistemi Mikrobiyotası Ve Fekal Transplantasyon. Nobel Med, 13, 9-15.

Yılmaz, D., Altındış, M. (2018). Sağlık ve Hastalıkta Oral Kavite Mikrobiyotası. J Biotechnol and Strategic Health Res,2, 9-21.

Zimmer, C. (2010). How microbes defend and define us. New York Times, Retrieved: 204-206.

DIAGNOSIS AND TREATMENT METHODS OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Medine Karadağ Alpaslan, RA Ph.D

Ondokuz Mayıs University, College of Medicine, Department of Medical Genetics

Introduction

Muscular dystrophy is a disorder which is genetically inherited due to the mutations in a range of genes. Mutations in these genes lead to dysfunction of proteins that are crucial for muscle cell stability, causing to progressive destruction and weakness in the muscles (Mercuri and Muntoni, 2013a).

Muscular dystrophies are including various disorders comprising Duchenne, Becker, congenital, myotonic, Emery-Dreifuss, facioscapulohumeral, oculopharyngeal, and limb-girdle muscular dystrophies (Theadom et. al., 2014). Each disorder is different from each other by their severity, age of onset, pattern of inheritance, and affected muscle groups and other organs (Mercuri and Muntoni, 2013b). Muscle weakness and wasting; recurrent chest infections, joint stiffness with decreased range of movement; shortness of breath and ankle swelling when cardiomyopathy occurs; faints, collapses, and even sudden death when the cardiac conduction system is involved; facial weakness with drooping of the eyelids, pain, and swallowing difficulties may also occur as symptoms. Across the muscular dystrophies, symptoms commonly lead to difficulties with physical activity like walking and functioning in every-day life, decrease life quality and placing a high tension on both patients and their families (Theadom et. al., 2014).

In this section, recent data about Duchenne muscular dystrophy (DMD), its genetic relationship and treatment methods will be discussed. Related keywords will be screened in PubMed and Google Scholar publications. As a result of the studies and the data obtained, it is foreseen that the current attempts to manage DMD are used more effectively and successfully, especially targeted treatment.

Duchenne Muscular Dystrophy

Muscle diseases that are caused by mutations in the gene that encodes the protein dystrophin are called dystrophinopathies (Domingos et. al., 2017). DMD (MIM 310200) is the severe form of dystrophinopathies and it is the most commonly seen childhood neuromuscular disease (Muntoni et. al., 2003). It is affecting about 1:3600 male births worldwide. The disease is first described by French neurologist Guillaume Duchenne in 1861 (Barthélémy and Ferlini, 2018). It is very fast progressive and usually patients need a wheelchair at the age of 10 years. Although they die for

cardiac and respiratory complications, the life expectancy has also been significantly extended by using corticosteroid treatment and higher standards of medical care (Wu et. al., 2014). DMD patients progress a severe cardiomyopathy that mostly displays at about 10 years and is prevalent in most patients by age of 20s (Van Westering et. al., 2015). Mutations in dystrophin gene cause DMD. Dystrophin gene is located on the short arm of X chromosome (Xp21.2-p21.1; 2.2 mb) and it is one of the largest genes in human genome. It comprises 79 exons coding for a 14-kb transcript which produces dystrophin protein (427 kDa) (Figure 1). As a result of out-of-frame mutations, functional loss of whole dystrophin protein is classified as DMD.

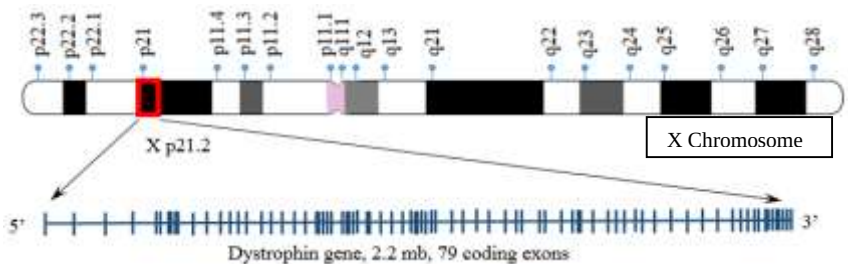


Figure 1: Dystrophin Gene

On the other hand, Becker muscular dystrophy (BMD) is the milder form of dystrophinopathies and it is also caused by mutations in the same dystrophin gene. BMD classified by partial loss of functionality (such as smaller protein size) or decreased level of dystrophin protein expression due to in-frame deletions, insertions, or small amino acid substitutions (Hotta, 2015). The incidence is 1 in 18,518 male births. It typically presents later than DMD, between ages 5 and 15 years and the severity or course varies among patients (Chung et. al., 2016).

One of the other different cardio-specific phenotype of dystrophinopathy is named X-linked dilated cardiomyopathy (XLDCM), that is considered by congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy and the disease occurs at age 10–20 years (Nakamura, 2015).

DMD is primarily affecting the skeletal and cardiac muscles. Dr. Louis M. Kunkel and his group were first identified the genetic basis of DMD whose cDNA was named “Dystrophin” (Monaco et. al., 1986).

The dystrophin proteins are primarily found in skeletal and cardiac muscle. There are small amounts of dystrophin present in nerve cells in the brain. In cardiac and skeletal muscle cells, dystrophin is part of a protein complex called dystrophin glycoprotein complex (DGC) which work together to strengthen muscle fibers and keep them from injury as muscles

contract and relax. The dystrophin protein complex acts as an anchor, linking each muscle cell's structural framework (cytoskeleton) with the lattice of proteins and other molecules in the extracellular matrix (Figure 2). The dystrophin protein complex may also play a role in cell signaling by interacting with proteins that send and receive chemical signals. Functional loss of dystrophin leads a series of dysfunctions comprising the alteration of muscle tissue or function (increased degeneration/regeneration and replacement by fat or connective tissue), deregulation of calcium homeostasis, inflammation, appearance of oxidative stress and finally increase in apoptosis of the mitochondrial-dependent energy metabolism. Dystrophin deficiency also cause to mislocalization of the DGC and neuronal nitric oxide synthase (nNOS) (Barth  l  my and Wein, 2018).

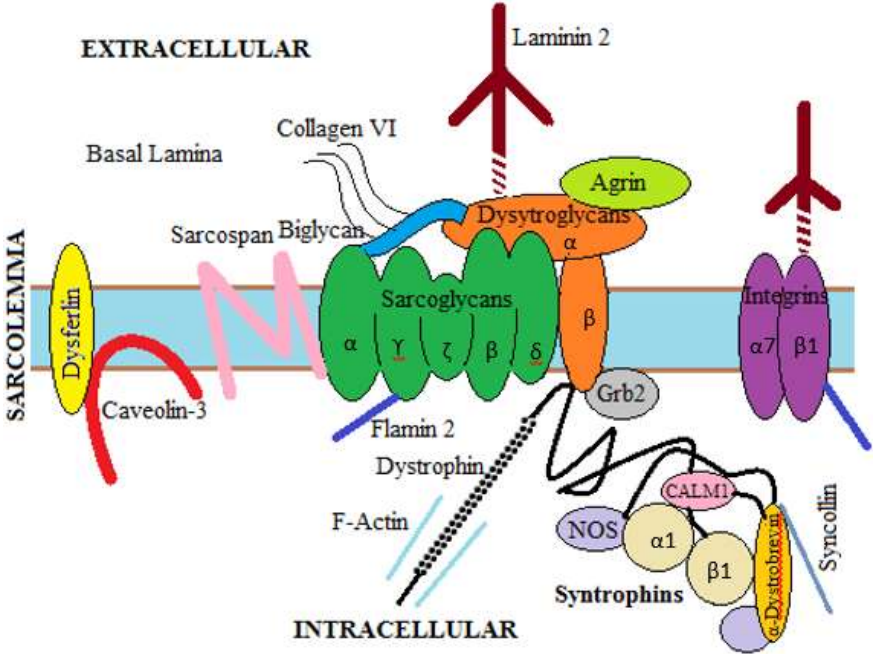


Figure 2: Dystrophin-Glycoprotein Complex (Reproduced from <https://neuromuscular.wustl.edu/musdist/dag2.htm>)

The mdx mouse is commonly used animal model for DMD and it has a spontaneous point mutation in exon 23 that leads to absence of the dystrophin protein in the muscle cells. This model has a DMD skeletal muscle phenotype with decline in force/power with age, elevated creatine kinase (CK) levels, muscle necrosis and respiratory problems as a result of degeneration of diaphragm (Van Westering et. al., 2015).

DMD Diagnosis

DMD's age on set is around 3 years old. DMD boys present Gower's maneuver which these boys are using their hands and arms to raise themselves from a squatting position. Additionally, these patients have also trouble with running; jumping and they display an unusual gait of stomach forward and shoulders back, or a pseudohypertrophy of calf muscles. After clinical examination, the blood test for serum creatine kinase (CK), an enzyme that leaks out of damaged muscle helps physicians for diagnosis of muscular dystrophy (Barthélémy and Wein, 2018). In case of DMD, after clinical findings, dystrophin protein absence should be demonstrated with immunohistochemistry and/or immunoblot in muscles. On the other hand, internationally adopted guidelines point out genomic mutation characterizations for genetic counseling as well as considering novel molecular treatments (Bello and Pegoraro, 2016).

There are more than 7000 mutations in DMD gene, 79% are large mutations (68% large deletion more than one exon with many occurring within exons 44 to 54; 11% large duplications more than one exon) and 21% are small mutations (5% small deletion less than one exon; 2% small insertion less than one exon; 3% splice sites; 11% point mutations -10% nonsense mutations-) (Domingos et. al., 2017). Once DMD is suspected the first molecular test to be ordered should be quantitative, i.e. provide a copy number of genomic regions parallel to each of the 79 DMD exons. By using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) methods, large rearrangements such as deletions or duplications containing one or more exons are identified in both affected males and female carriers (Janssen et. al., 2005). This method, analyzing instantaneously all 79 exons of the DMD gene, identifies the copy number variation (CNV) in a multiplex polymerase chain reaction based reaction methodology (Falzarano et. al., 2015).

Other quantitative techniques could be oligonucleotide-based competitive genomic hybridization (CGH) arrays and multiplex PCR. If quantitative analysis cannot entirely illustrate the mutation, PCR amplification and sequencing of the coding DMD regions and flanking nucleotides permits the identification of single nucleotide substitutions, small sub-exonic rearrangements, and canonic splice-site mutations. Sanger sequencing is still broadly used but, next generation sequencing (NGS) technique is becoming gradually available (Bello and Pegoraro, 2016).

It is rarely possible to not find any coding region sequence mutations with these techniques (2%), in that case DMD mRNA could be extracted from skeletal muscle tissue and reverse transcribed into complementary DNA (cDNA), and then sequenced. The localization of sequence

anomalies in the transcript might indicate deep intronic causative mutations that may be identified by targeted Sanger sequencing of intronic genomic DNA regions, or by NGS (Bello and Pegoraro, 2016).

Therapeutic Strategies for DMD

So far, there is no curative treatment opportunity for DMD. Steroids are the only choices for patients to delay progress of disease by decreasing muscle inflammation and palliative treatments that increase patients comfort (e.g., hydrotherapy, physiotherapy and physical stimuli) (Goemans and Buyse, 2014). Scientists are trying to converged in characterization of the disease mechanism and improvement of therapeutic strategies directing the genetic defect (e.g., exon skipping, gene therapy, stop codon read-through and autologous genetically corrected stem cells) or boosting compensating mechanisms (e.g., up regulation of utrophin, inhibition of myostatin and overexpression of IGF-1) for the last 20 years. Less effort was devoted to the improvement of outcome measures able to capture clinical advantage in clinical trials (Szigyarto and Spitali, 2018).

Current therapeutic strategies could be dividing into two categories: replacement or correction of primary protein defects and preventing progression of dystrophic process and showed in Figure 3 which is redrawn from article of Domingos and colleagues, 2017.

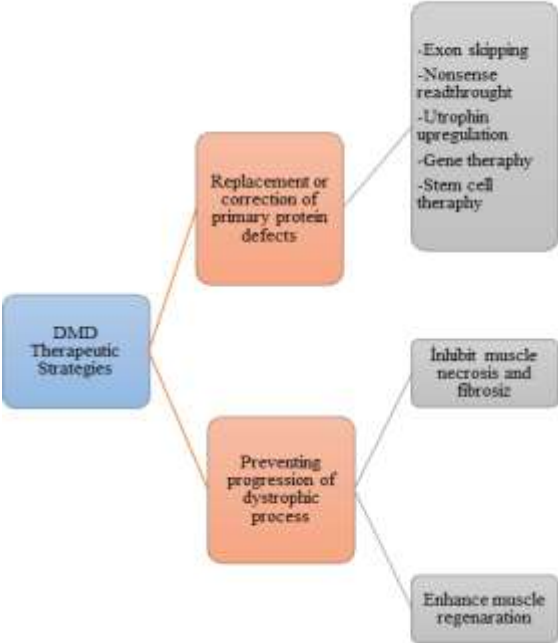


Figure 3: DMD Treatment Strategies (Reproduced from Domingos et.al., 2017)

Corticosteroids are the gold standard therapy to delay DMD progression. There are two different corticosteroids that mainly used in DMD treatment including Prednisone/Prednisolone and Deflazacort, an oxazoline derivative of prednisolone (Griggs et. al., 2013). The corticosteroids mechanisms of action in DMD patients haven't been entirely understood, but it has been broadly studied in mdx mouse model. Prednisone and prednisolone have an anti-inflammatory impact and, while having no effect on fibers regeneration, enhanced the force of skeletal muscle (Falzarano et. al., 2015). Deflazacort acts mainly on muscle regeneration and differentiation (Anderson et. al., 2000).

Targeting downstream signaling pathway of the genetic defect is another therapeutic strategy. For instance, givinostat (originally known ITF2357) is an inhibitor of histone deacetylase with possible anti-inflammatory, antineoplastic and anti-angiogenic activities is also in phase II DMD clinical trial. It is shown in mdx mice that histone deacetylase inhibitors slow disease development, enhanced cross-sectional area of myofibers and decrease fibrotic tissue and fatty infiltration (Consalvi et. al., 2013).

As a result of reduction of NO synthase (nNOS) activity DMD patients are also characterized by an altered synthesis of nitric oxide (NO). When NO donating drugs administered in conjunction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), they induce continuous advantageous result by decreasing inflammation, increasing activity of endogenous stem cells and inhibiting muscle wasting with recovery of skeletal muscle morphology and function (Cordani et. al., 2014).

Utrophin is a dystrophin analogue for both structural and functional and expressed in fetal cells nonetheless inhibited at sarcolemma in postnatal life. In preclinical model its pharmacologic up-regulation leads to its postnatal re-expression at the sarcolemma in the dystrophic models, with result in improvement of sarcolemma stability (Domingos et. al. 2017).

Up-regulation or down-regulation of other muscle-related proteins are also considering for treatment option for DMD. For example, secreted phosphoprotein 1 (SSP1) is effecting disease progression therefore inhibition of this protein decrease disease progression. B-1, 4-N-acetylgalactosamine galactosyltransferase (Galgt2) is another protein that inhibits injury based eccentric contraction in *mdx* mice models (Barthélémy and Wein, 2018).

Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated (Cas) systems could help scientists to reprogramming of the target gene in the genome. In this system DNA is cut at the targeted locus by Cas9 enzyme with the guidance of guide RNA (gRNA). Since it has been introduced into scientific field there are many

studies about CRISPR/Cas9 mediated gene editing strategies. In the case of DMD, Young et. al (2016) efficaciously introduced 725kb deletion into the DMD gene with CRISPR/Cas9 systems by using induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from DMD patients muscle cells. Additionally, they were able to engraft these corrected cells into *mdx* mice.

Gene therapy with virus like adeno-associated viruses (AAV) and lentiviruses is another treatment strategy for DMD. Researchers made it possible to encapsidate the full-length dystrophin into lentivirus. Counsell and colleagues (2017) able to demonstrate that full-length dystrophin were expressed after lentiviral infection of human derived cells. Mini-and micro dystrophin (introduction of small version of dystrophin into AAVs) are another ways for DMD treatment research (Barthélémy and Wein, 2018).

In 2010, Tremblay and groups showed another treatment strategy for DMD. They used meganucleases (MGNs) engineered technology to restoring out-of-frame mutations of the dystrophin gene solely by the initiation of DNA cleavage.

Some of the DMD patients are carrying nonsense mutation which leads to premature stop codon for dystrophin. Pharmaceutical agent ataluren is prescribed patients who have nonsense mutation in dystrophin to initiate stop codon read-through which in the end produce truncated dystrophin with milder phenotype of DMD (Bello and Pegoraro, 2016). Gentamicin is another drug in clinical trial that induce read-through of premature stop codons by inhibiting the ribosome to distinguish stop signals in the DMD cell lines and resulting in the production of full-length dystrophin protein (Malik et al., 2010).

Mesoangioblasts (MABs) are myogenic vessel-associated stem/progenitor cells and they demonstrate a good ability to pass the blood vessel wall and promotes skeletal muscle regeneration with amelioration of muscular dystrophies phenotype in different pre-clinical animal models. According to pre-clinical analyses, human MAB from adult skeletal muscle are being tested in clinical trial based upon intra-arterial allogeneic transplantation (Bonfanti et. al., 2015).

Exon skipping with antisense oligonucleotides (AONs) generates an in-frame but truncated transcript of DMD that translate into a functionally active dystrophin protein. Different types of AONs were used for DMD treatment in clinical trials. The most studied AONs are phosphorothioate oligonucleotides (PS) and morpholino phosphorodiamidate oligomers (PMO) which are skipping dystrophin exon 51 (Falzarano et. al, 2015).

Trans-splicing is another treatment option which endorses conversation of nucleotides sequences from a mutated exon to a normal exon. To do this,

pre-trans splicing molecule (PTM) is delivered to cell via viral vector (Barthélémy and Wein, 2018).

Conclusion

Over the past 20 years molecular diagnosis technology has been revolutionized. There are many new methods available for differential diagnosis of DMD. Multiplex PCR, MLPA, array CGH, NGS and rt-PCR are the methods for molecular diagnosis of DMD. These molecular tests help physicians to find out multiple types of mutations including deletion/duplication, point mutation and deep intronic events. The big barrier of DMD treatment is the identification of most safe and functional molecules. The discovery of new mutations in the dystrophin gene and the mechanism of the pathophysiology of the DMD can be used to design more effective drugs and molecules for treatment in the future.

Although advances in treatment modalities including AON based exon skipping, CRISPR-Cas genome editing tools and delivering micro-dystrophin by using AAV vectors for DMD patients seem to be slow, the main purpose for all researches and clinical trial is to reach better resolution for treatment of the disease (more fast and effective). Future findings about new molecules and treatment strategy will be more promising for management of DMD.

References

- Anderson, J. E., Weber, M., & Vargas, C. (2000). Deflazacort increases laminin expression and myogenic repair, and induces early persistent functional gain in mdx mouse muscular dystrophy. *Cell transplantation*, 9(4), 551-564.
- Barthélémy, F., & Wein, N. (2018). Personalized gene and cell therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromuscular Disorders*.
- Bello, L., & Pegoraro, E. (2016). Genetic diagnosis as a tool for personalized treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myologica*, 35(3), 122.
- Bonfanti, C., Rossi, G., Tedesco, F. S., Giannotta, M., Benedetti, S., Tonlorenzi, R., ... & Cossu, G. (2015). PW1/Peg3 expression regulates key properties that determine mesoangioblast stem cell competence. *Nature communications*, 6, 6364.
- Chung, J., Smith, A. L., Hughes, S. C., Niizawa, G., Abdel-Hamid, H. Z., Naylor, E. W., ... & Clemens, P. R. (2016). Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle & nerve*, 53(4), 570-578.

- Consalvi, S., Mozzetta, C., Bettica, P., Germani, M., Fiorentini, F., Del Bene, F., ... & Puri, P. L. (2013). Preclinical studies in the mdx mouse model of duchenne muscular dystrophy with the histone deacetylase inhibitor givinostat. *Molecular Medicine*, 19(1), 79.
- Cordani, N., Pisa, V., Pozzi, L., Sciorati, C., & Clementi, E. (2014). Nitric oxide controls fat deposition in dystrophic skeletal muscle by regulating fibro-adipogenic precursor differentiation. *Stem cells*, 32(4), 874-885.
- Counsell, J. R., Asgarian, Z., Meng, J., Ferrer, V., Vink, C. A., Howe, S. J., ... & Danos, O. (2017). Lentiviral vectors can be used for full-length dystrophin gene therapy. *Scientific reports*, 7(1), 79.
- Domingos, J., Sarkozy, A., Scoto, M., & Muntoni, F. (2017). Dystrophinopathies and limb-girdle muscular dystrophies. *Neuropediatrics*, 48(04), 262-272.
- Dystrophin-Glycoprotein Complex (2018). November 13, 2018 accessed from <https://neuromuscular.wustl.edu/musdist/dag2.htm#ref2>.
- Falzarano, M., Scotton, C., Passarelli, C., & Ferlini, A. (2015). Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules*, 20(10), 18168-18184.
- Goemans, N., & Buyse, G. (2014). Current treatment and management of dystrophinopathies. *Current treatment options in neurology*, 16(5), 287.
- Griggs, R. C., Herr, B. E., Reha, A., Elfring, G., Atkinson, L., Cwik, V., ... & Bushby, K. (2013). Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. *Muscle & nerve*, 48(1), 27-31.
- Hotta, A. (2015). Genome editing gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of neuromuscular diseases*, 2(4), 343-355.
- Janssen, B., Hartmann, C., Scholz, V., Jauch, A., & Zschocke, J. (2005). MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex rearrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls. *Neurogenetics*, 6(1), 29-35.
- Malik, V., Rodino-Klapac, L. R., Viollet, L., & Mendell, J. R. (2010). Aminoglycoside-induced mutation suppression (stop codon readthrough) as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 3(6), 379-389.
- Mercuri, E., & Muntoni, F. (2013a). Muscular dystrophies. *The Lancet*, 381(9869), 845-860.

- Mercuri, E., & Muntoni, F. (2013b). Muscular dystrophy: new challenges and review of the current clinical trials. *Current opinion in pediatrics*, 25(6), 701-707.
- Monaco, A. P., Neve, R. L., Colletti-Feener, C., Bertelson, C. J., Kurnit, D. M., & Kunkel, L. M. (1986). Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature*, 323(6089), 646.
- Muntoni, F., Torelli, S., & Ferlini, A. (2003). Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *The Lancet Neurology*, 2(12), 731-740.
- Nakamura, A. (2015). X-linked dilated cardiomyopathy: a cardiospecific phenotype of dystrophinopathy. *Pharmaceuticals*, 8(2), 303-320.
- Szigyarto, C. A. K., & Spitali, P. (2018). Biomarkers of Duchenne muscular dystrophy: current findings. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 8, 1.
- Theadom, A., Rodrigues, M., Roxburgh, R., Balalla, S., Higgins, C., Bhattacharjee, R., ... & Feigin, V. (2014). Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 43(3-4), 259-268.
- van Westering, T., Betts, C., & Wood, M. (2015). Current understanding of molecular pathology and treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy. *Molecules*, 20(5), 8823-8855.
- Wu, B., Cloer, C., Lu, P., Milazi, S., Shaban, M., Shah, S. N., ... & Lu, Q. L. (2014). Exon skipping restores dystrophin expression, but fails to prevent disease progression in later stage dystrophic dko mice. *Gene therapy*, 21(9), 785.
- Young, C. S., Hicks, M. R., Ermolova, N. V., Nakano, H., Jan, M., Younesi, S., ... & Kohn, D. B. (2016). A single CRISPR-Cas9 deletion strategy that targets the majority of DMD patients restores dystrophin function in hiPSC-derived muscle cells. *Cell stem cell*, 18(4), 533-540.

CYSTIC FIBROSIS GENETICS AND TREATMENT

RA. Ph.D. Medine Karadağ Alpaslan

Ondokuzmayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is severe, autosomal recessive inherited disease affecting the lungs, pancreas, intestines, sweat ducts and liver, due to an abnormal salt transport across the apical border of epithelial cells. Approximately, 1/2000-1/4500 individual are affected with CF with a different carrier frequency worldwide (Kumar et. al., 2014).

It is first described by Dorothy Andersen in New York, 1938. She identified CF when gathering 49 patients information from different centers or groups while working with celiac disease actually. She describes CF as characteristic cystic changes in pancreatic ducts of children with malnutrition (Andersen, 1938).

Later in 1959, Gibson and Cooke found the sweat test for CF diagnosis using pilocarpine by iontophoresis. This test helped physicians to early diagnosis and therapeutic intervention of CF patients. In 1983, Quinton described that CF patients have high concentration of NaCl in their sweat due to the abnormally low Cl ion permeability. It is identified in 1989 by different studies that the CF disease cause by mutations in the gene called cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) (Rommens et.al., 1989; Riordan et. al., 1989; Kerem et. al., 1989).

This part is targeted to give recent information about CF, its genetics, diagnosis and treatment methodologies. For this purpose, the key words related to subject were screened with PubMed and Google Scholar publications. As a result of the studies and the data obtained, it is predicted that the current interventions to manage the cystic fibrosis disease will be used more efficiently and successfully, particularly the treatment methods for the type of mutation.

Molecular Genetics of CFTR Gene and Protein

CFTR gene is located on the long arm of chromosome 7 (7q31.2; 1.8 mb) and comprises 27 exons coding for a 6.5 kb transcript which produces CFTR protein (1480 amino acid, fully glycosylated mature form 170-180 kDa) (Figure 1) (Farinha et. al., 2004). CFTR is a member of the ATP-binding cassette (ABC) superfamily of proteins, and its structure includes two transmembrane domains (TMs 1 and 2, each one with six membrane spanning segments) creating conductive pathway and gate; two nucleotide binding domains (NBDs) comprising NBD1 and NBD2 that are facing cytosolic side of the cell and dimerize by binding to two molecules of

intracellular ATP; regulatory domain (R Domain) that is not present in other ABC proteins is located in the cytosolic region of cell that is the phosphorylation site of cAMP-dependent pathway (Zegarra-Moran and Galietta, 2017).

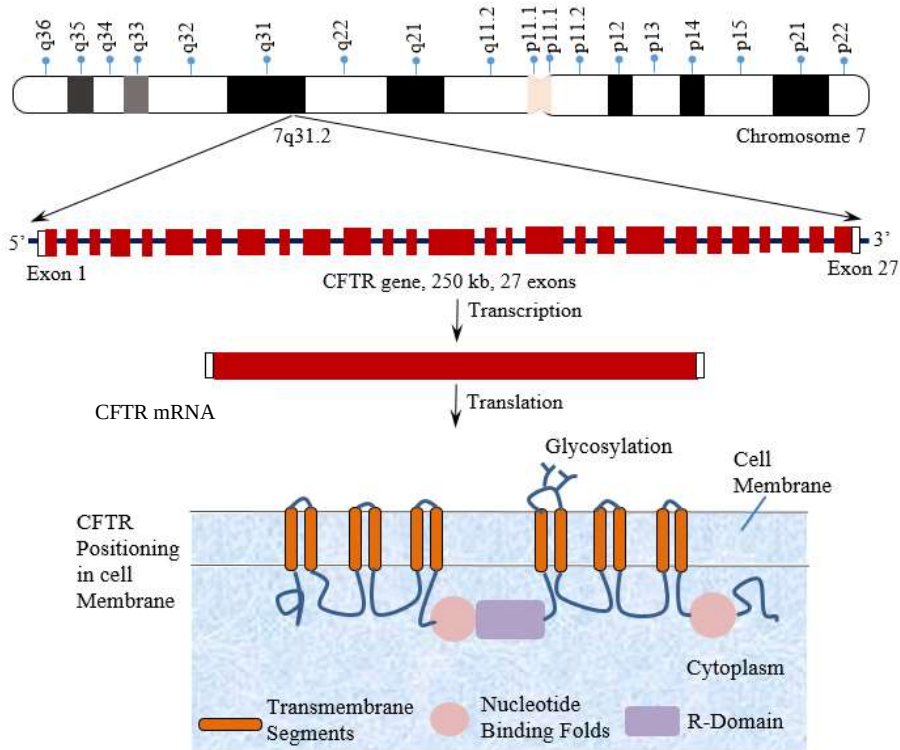


Figure 1: CFTR Gene and Protein Structure

Being localized in the apical membrane of many types of epithelial cells, CFTR conducts anions down their electrochemical gradient in the airways (mainly controls the movement of chloride, but is also involved in sodium, bicarbonate and water transportation) intestine, exocrine pancreas, and liver. Loss of CFTR function (mutations in both copies of the gene) is the cause of the multi-organ defects that characterize CF. CF patients display progressive loss of respiratory function, biliary cirrhosis, pancreatic insufficiency, male infertility, and excessive salt loss by sweating (Elborn, 2016).

CFTR Mutations and Clinical Symptoms

Currently, 2031 mutations are listed in Cystic Fibrosis Mutation Database that is shown in Table 1 according to mutation type.

Table 1: Statistics of CFTR Gene Mutation Type (Cystic Fibrosis Mutation Database)

Mutation Type	Count	Frequency %
Missense	798	39.29
Frameshift	319	15.71
Splicing	228	11.23
Nonsense	169	8.32
In frame in/del	42	2.07
Large in/del	53	2.61
Promoter	17	0.84
Sequence variation	269	13.24
Unknown	136	6.70

Although more than 2000 mutation are listed in the database, less than 200 are associated with CF. The most common mutation, Phe508del, is found in approximately 70% of the Caucasian population. CF patients show different clinical features, summarized in Table 2.

Based on the clinical scale there are two types of CF, including classic CF and non-classical CF. While classic CF patients are displaying a severe multi-organ phenotype, non-classic CF patients are mostly presenting milder single-organ phenotypes (Farrell et. al., 2008).

Although, most of the CF patients have classic CF, their organs are affected variable degrees. Patients are diagnosed with classic CF if they present one or more phenotypic characteristic and a sweat chloride concentration above 60mmol/L. They could display exocrine pancreatic insufficiency (PI) or pancreatic sufficiency (PS). Classic CF patients' symptoms progress rapid with severe course or they could have milder course with little worsening over time. Primary mortality reason is progressive respiratory disease. Genetically, classical CF is classified by one carrying CF-causing mutation on each CFTR allele (Boyle, 2003, Rosenstein, 2003).

On the other hand, non-classic CF defines individuals with at least one CF phenotypic features and a normal (<30 mmol/L) or borderline (30-60 mmol/L) sweat chloride level, in whom detection of one mutation on each CFTR allele, or direct quantification of CFTR dysfunction by nasal potential difference (NPD) measurement (Boyle, 2003, Rosenstein, 2003).

Table 2: Manifestation of Cystic Fibrosis (Somayaji et. al., 2017)

Symptoms and Signs	
General	Growth failure (malabsorption), vitamin deficiency states (vitamin A,D,E,K)
Liver	Hepatic steatosis, portal hypertension
Lungs	Bronchiectasis, bronchitis, bronchiolitis, pneumonia, atelectasis, hemoptysis, pneumothorax, reactive airway disease, cor pulmonale, respiratory failure, mucoid impaction of the bronchi, allergic bronchopulmonary aspergillosis
Pancreas	Pancreatitis, insulin deficiency, symptomatic hyperglycemia, diabetes
Intestines	Meconium ileus, meconium peritonitis, rectal prolapse, intussusception, volvulus, fibrosing colonopathy (strictures), appendicitis, intestinal atresia, distal intestinal obstruction syndrome, inguinal hernia
Reproductive	Infertility (aspermia, congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD)), amenorrhea, delayed puberty
Gallbladder	Biliary cirrhosis, neonatal obstructive jaundice, cholelithiasis
Heart	Right ventricular hypertrophy, pulmonary artery dilation
Bone	Hypertrophic osteoarthropathy (clubbing), arthritis, osteoporosis
Nose and Sinuses	Nasal polyps, sinusitis
Spleen	Hypersplenism
Stomach	Gastroesophageal reflux disease (GERD)

The European Cystic Fibrosis Society with the partnership of the European Society of Human Genetics and the EuroGentest Network of Excellence organized the Consensus Conference for CFTR mutation classification into four groups in 2007 (Table 3) (Castellani et al., 2008).

Table 3: Classification of CFTR mutations

Class	Description
Group A	Mutation that causes classic CF
Group B	Mutation that causes non-classic CF
Group C	Mutation with no known clinical consequences
Group D	Mutation with unknown or uncertain clinical consequences

CFTR mutations can be grouped into six classes according to their impact at a cellular level or function (Figure 2).

The first class is the one that total or partial deficiency of functional CFTR protein production. Class I mutations arise 6 reasons: (1) a nucleotide substitution causing an in frame premature stop codon, (2) frame-shifting insertions or deletions, (3) mutations at the invariant dinucleotide splice junctions, or introduction of a PTC, resulting in complete skipping of an out of frame exon, (4) a complete or partial deletion of the CFTR gene or (5) a rearrangement in the gene altering the exon sequence. The most commonly seen mutation in this class is the p.Gly542* mutation and at least one allele of up to 4% of CF patients' carrying it (Fanen et. al., 2014) Also, 10% of CF patients are carrying any of these mutations.

Second class mutations are related with defective processing due to misfolding of the protein and could be found within any CFTR protein domain. The misfolded protein is retained in the Endoplasmic Reticulum (ER), retro-translocated to the cytoplasm, and it is degraded by the ubiquitin/proteasome pathway. Partial reduction or complete absence of CFTR protein could be seen base on the mutation type. The most seen and studied p.Phe508del mutation is listed in this group (Fanen et. al., 2014).

Class III mutations are often located in the ATP binding domains (NBD1 and NBD2) and are stated to as gating mutations. Missense mutations leading Class III CFTR mutations are producing a protein efficiently placed in the membrane at normal levels, but resistant to protein kinase A activation. The simple example could be p.Gly551Asp mutation which stops ATP-dependent gating of the ions, that is seen ~3% of CF patients worldwide (Fajac and De Boeck, 2017; Fanen et. al., 2014).

Class IV mutations are commonly located at the TMDs. Missense mutation in these domains cause mature protein present at the cell membrane but reduced activity. The main example is p.Arg117His mutation. Subclass IVb is another suggested mutation class that decrease CFTR bicarbonate conductance without affecting CFTR chloride conductance including p.Arg75Gln and p.Ile148Thr (Fanen et. al., 2014).

Class V mutations cause to reduction of CFTR synthesis due to pre-mRNA splicing defect. The best-characterized example is skipping of exon 10 (Fanen et. al., 2014).

Class VI mutations lead to decrease protein stability without any change in the function of CFTR protein. (Fajac and De Boeck, 2017).

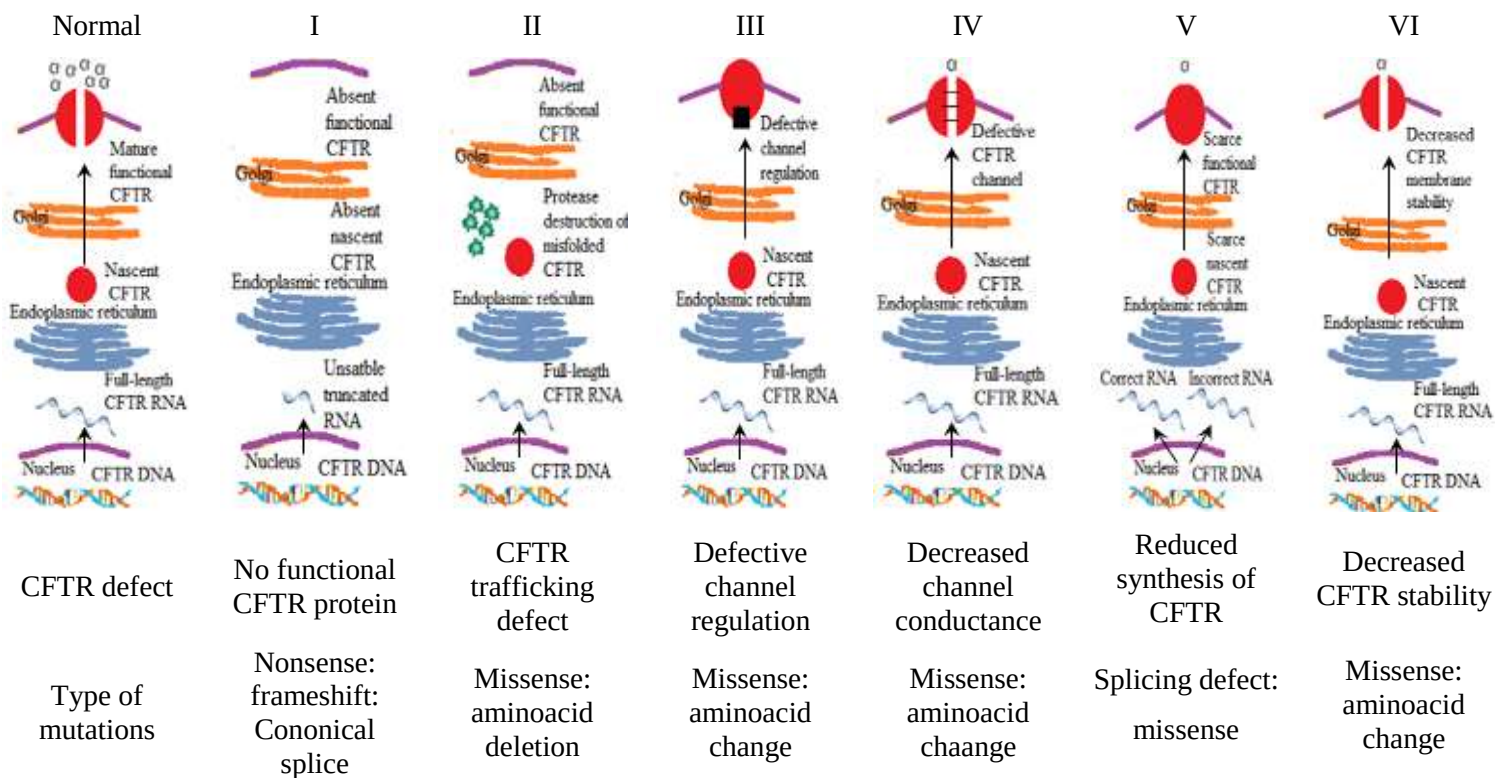


Figure 2: Class of CFTR Mutations

Class I, II, and III mutations are frequently related with pancreatic insufficiency and severe disease. On the other hand, class IV, V and VI mutations are mostly related with pancreatic sufficiency and a milder phenotype. Additionally, there are some studies about CF and its genetic modifiers, but identified alleles have minor effect on disease (Castellani et. al., 2008).

Treatment of CF

After identification of the CFTR gene in 1989, the next goal is to development of the drugs to target genetic defect underlying CF. Unfortunately, there is no cure for CF. Although, CFTR modulators are the first therapies to restoring mutant CFTR protein function, established therapies target the downstream manifestations of absent CFTR function. Furthermore, a pulmonary gene transfer study demonstrated modest clinical benefit recently. It is promising that future developments in stem-cell technologies, comprising the utilization of induced pluripotent stem cells, and/or gene editing strategies, such as clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) coupled with CRISPR-associated genes (Cas) nucleases, will provide the necessary tools to bring researchers closer to cure genetic defect of CF (Hudock and Clancy, 2017)

There are two different methods for treatment of basic defect in CF patients. First method is gene therapy approach that is using oligonucleotides to interfere at the gene or mRNA level by delivering the normal CFTR cDNA, or abnormal CFTR gene or mRNA repairments. Even though there are extensive research about this area and some hopeful findings, this method has not been successful yet. Second methodology is pharmacological treatment of CF patients by finding small molecules that could correct the abnormal CFTR protein. There are two drugs on marketing for pharmacological treatment of CF patients (Fajac and De Boeck, 2017).

Ivacaftor (VX-770; Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA) is the first drug that correct basic defect in CF patients. The G551D class III mutation expressing airway epithelial cells in vitro treatment with Ivacaftor show that increase chloride transport and elevate airway surface liquid height and ciliary beat frequency. Ivacaftor binds CFTR protein, particularly TMDs, and enhances the open probability of the CFTR protein. It is now accepted in the US, EU, Canada and Australia for patients with CF above 2 years who have at least one copy of particular class III mutations or R117H class IV mutation (Davies et. al., 2016).

A CFTR corrector, Lumacaftor (VX-809) is aimed to increase the amount of F508del CFTR that reaches the cell surface. Preclinical studies

in human airway epithelia derived from CF patients homozygous for F508del, indicated that Lumacaftor enriched the amount of mature F508del CFTR and enhanced chloride secretion to approximately 15% of normal. Moreover, addition of Ivacaftor enhanced Lumacaftor function approximately twofold (Hudock and Clancy, 2017)

In addition to ivacaftor and lumacaftor treatment, there are many CFTR-modulators in clinical development which are listed in Table 4. Only Ataluren and Tezacaftor–Ivacaftor combination are in phase III of clinical trial. Most of the remaining modulators are in phase II clinical trial (Hudock and Clancy, 2017).

Table 4: CFTR-modulators treatment in clinical development (Hudock and Clancy, 2017)

Brand name/ compound name	Mechanism of action	Intended CFTR mutation class
Ataluren	Suppressor of premature termination codons	I
Cavosonstat (N91115)	Stabilizer	II
CTP-656 (deuterated ivacaftor)	Potentiator	III
FDL169	Corrector	II
GLPG 1837	Potentiator	III
GLPG 2222	Corrector	II
GLPG 2451	Potentiator	III
PTI-428	Amplifier	All
QBW251	Potentiator	II, III-VI
QR-010	RNA oligonucleotide	II
Riociguat (BAY63-2521)	Corrector	II
Tezacaftor–Ivacaftor (VX-661 and VX-770)	Corrector and potentiator	II II/I-II II/III, II/IV-V
VX-440	Corrector	II, II/I-II
VX-152	Corrector	II, II/I-II
VX-659	Corrector	II/I-II

Conclusion

Cystic fibrosis is an autosomal recessive inherited genetic disease. In the past 80 years; since the disease was first described, much information was obtained about the disease, its gene and function. Although there are only two drugs available today (Ivacaftor and Lumacaftor) for CF treatment, there are many drugs in clinical phase trials. With the advances in biotechnology, cystic fibrosis patients' treatment options will be increased. When gene editing approach becomes successful, it is hoped that cystic fibrosis patients will be able to reach definitive treatment in the near future.

References

- Andersen, D. H. (1938). Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *American journal of Diseases of Children*, 56(2), 344-399.
- Boyle, M. P. (2003). Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*, 9(6), 498-503.
- Castellani, C., Cuppens, H., Macek Jr, M., Cassiman, J. J., Kerem, E., Durie, P., ... & Casals, T. (2008). Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis*, 7(3), 179-196.
- Cystic Fibrosis Mutation Database (2018). November 14, 2018 accessed from <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>.
- Davies, J. C., Wainwright, C. E., Canny, G. J., Chilvers, M. A., Howenstine, M. S., Munck, A., ... & Ordoñez, C. L. (2013). Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187(11), 1219-1225.
- Elborn, J. S. (29). April 2016. Cystic fibrosis. *Lancet* [http://dx. doi. org/10.1016/S0140-6736\(16\),00576-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16),00576-6).
- Fajac, I., & De Boeck, K. (2017). New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 170, 205-211.
- Fanen, P., Wohlhuter-Haddad, A., & Hinzpeter, A. (2014). Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 52, 94-102.
- Farinha, C. M., Penque, D., Roxo-Rosa, M., Lukacs, G., Dormer, R., McPherson, M., ... & DeJonge, H. (2004). Biochemical methods to assess CFTR expression and membrane localization. *Journal of Cystic Fibrosis*, 3, 73-77.

- Farrell, P. M., Rosenstein, B. J., White, T. B., Accurso, F. J., Castellani, C., Cutting, G. R., ... & Rock, M. J. (2008). Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of pediatrics*, 153(2), S4-S14.
- Gibson, L. E., & Cooke, R. E. (1959). A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23(3), 545-549.
- Hudock, K. M., & Clancy, J. P. (2017). An update on new and emerging therapies for cystic fibrosis. *Expert opinion on emerging drugs*, 22(4), 331-346.
- Kerem, B. S., Rommens, J. M., Buchanan, J. A., Markiewicz, D., Cox, T. K., Chakravarti, A., ... & Tsui, L. C. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, 245(4922), 1073-1080.
- Kumar, S., Tana, A., & Shankar, A. (2014). Cystic fibrosis—What are the prospects for a cure?. *European journal of internal medicine*, 25(9), 803-807.
- Quinton, P. M. (1983). Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*, 301(5899), 421.
- Riordan, J. R., Rommens, J. M., Kerem, B. S., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., ... & Chou, J. L. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 245(4922), 1066-1073.
- Rommens, J. M., Iannuzzi, M. C., Kerem, B. S., Drumm, M. L., Melmer, G., Dean, M., ... & Hidaka, N. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, 245(4922), 1059-1065.
- Rosenstein, B. J. (2003). Nonclassic cystic fibrosis: a clinical conundrum. *Pediatric pulmonology*, 36(1), 10-12.
- Somayaji, R., Ramos, K. J., Kapnadak, S. G., Aitken, M. L., & Goss, C. H. (2017). Common clinical features of CF (respiratory disease and exocrine pancreatic insufficiency). *La Presse Médicale*, 46(6), e109-e124.
- Zegarra-Moran, O., & Galletta, L. J. (2017). CFTR pharmacology. *Cellular and molecular life sciences*, 74(1), 117-128.

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF *PUNICA GRANATUM* STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RAT TESTIS

**Pelin TOROS¹ & Büşra ŞEN^{2,3} & Pınar KILIÇASLAN SÖNMEZ²
Mesut METE² & İbrahim TUĞLU²**

¹Near East University, Faculty of Medicine, Department of Histology
and Embryology, Lefkoşa, KKTC

²Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of
Histology and Embryology, Manisa, Turkey

³Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Histology and
Embryology, Gaziantep, Turkey

1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common metabolic disorders effecting on world population. Researches on diabetes which become a major health problem in the community in recent years is increasing rapidly (1). DM is a disease linked to low blood insulin level or insensitivity of target organs to insulin (2). Sexual dysfunction is associated with diabetes in men. Investigations of diabetic humans and animal models have revealed abnormal spermatogenesis, degenerative and apoptotic changes in the testis, increased thickness of seminiferous epithelium, decreased total area of testis, decreased serum testosterone levels and changes in the blood-testis barrier, all of which contribute to infertility (3,4). Beside, oxidative stress induced by diabetes mellitus leads to damages in the testis, as a consequence of which cognitive functions is impaired. Reactive oxygen species (ROS) accumulate in the cell and stimulate apoptosis, which compromises sperm quality and function (4). Therefore, for the treatment of infertility, in addition to antidiabetics, antioxidants are used to cope with oxidative stress (5). *Punica granatum* (PG) scientifically known as Pomegranate have been used in the herbal medicine of different populations (6). PG has become more famous due to its important pharmacological properties, including anti-cancer, antiproliferative, apoptotic, antimicrobial, antioxidant activity and free radical scavenger effect. PG is found to be rich in vitamin C and polyphenolic compounds such as ellagic, punicalagin, anthocyanins, gallic acid flavonoids namely luteolin, apigenin, and quercetin (7). Besides diabetes, it has also been shown to be effective in diseases such as cancer, cardiovascular, alzheimier (8). The aim of this study is investigation effects of PC on decreasing the damage induced by DM.

2.Materials and Methods

Preparation of in *Punica granatum*

Pomegranate seeds were dried and pulverized. The dry powder shell (1g) was extracted with 0.1 hydro alcohol solvent and kept at room temperature for 48 hours. After shaking, the extract was filtered through filter papers three times and concentrated under vacuum at 37 ° C to obtain a concentrated extract.

Induction of diabetes

In the control group, a single dose of 55 mg / kg will be given to saline and diabetes group. Streptozotocin prepared with 0.1mol / L sodium citrate buffer (pH: 4.7) (STZ) was injected intraperitoneally. Blood measurement by hand glucometer from tail vein over 250 mg/dl subjects with blood-glucose levels were accepted as diabetes.

Experimental design Twenty-one male Wistar rats were randomly divided into three groups (n=7/each) according to the experimental protocol: (Group I) Control, (Group II) Diabetic, (Group III) Punica granatum-treated diabetic rats. For Group II local injection of saline while Group III injection of (500 mg/kg) PC was performed on diabetic animal testis under local anesthesia. After four hours, the testis were removed for histological examination.

Tissue processing

Histochemistry

For morphological analysis, hematoxylin and eosin staining routine procedure was performed.

Immunocytochemistry

To detect the expression Enos and Inos specific monoclonal antibodies were used. The tissue tissues were deparaffinized and passed through the alcohol series. Antigen retrieval with trypsin was performed. Hydrogen peroxide was performed for endogenous peroxidase inhibition. Then the tissue were blocked with blocking solution and incubated with primary antibodies at 4°C overnight. Then the secondary antibody incubation were done and the cells stained with DAP and counterstained with mayer's hematoxylin.

Tunel

In the determination of apoptotic cell death, Terminal Transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL) staining method was used. 20 µg / ml Proteinase-K was diluted with PBS at a rate of 1/500. It was treated with 3% hydrogen peroxide for 5 minutes. Samples were kept at room temperature with 5 minutes equilibration buffer and plastic slides were kept at 37 °C for 60 minutes in a humid atmospheric environment. With Stop Wash Buffer after 10 minute after standing for 30 min with Antidioxigenin Peroxidase Conjugate was treated. Then, staining with DAB (Diaminobenzidine) was performed and background staining was done with Mayer's Hematoxilene. TUNEL positive cells were determined by the blind method and the results were evaluated statistically.

Statistical analysis

For the evaluation of the testis histology, Johsen score was performed with at least 100 tubules, the level of sperm maturation is graded between 1 and 10, according to the most advanced germ cell in the tubule. The total Johnsen score is then determined by dividing the total score by the number of evaluated tubules. Immunohistochemical evaluation was evaluated as weak (+), moderate (++) and severe (+++). The amount of cell stained was calculated by H-score method and analyzed statistically.

3.Results and Discussion

In this study, histological examination of testis tissue showed that diabetes causes degenerative changes in the seminiferous tubules. Tubular cell disintegration, reduction of seminiferous tubules diameter, thickness of epithelium and interstitial tissue, sertoli and spermatogonia cell vacuolization in seminiferous tubules were seen in diabetic groups in comparison with control groups (Figure:1) Moderate damage was observed according to johnson scoring Table 1).While the oxidative stress and apoptosis increased in the diabetic group, there was a significant decrease in the treatment group (Table:3). The treatment of diabetic groups was increase diameter seminifourus tubules and spermatogenesis according to diabetic groups. Thanks to the antioxidant properties of pomegranate extract, a significant result was obtained by reducing the oxidative stress. These data demonstrated that *Punica granatum* significantly improved diabetes complication in rat testis. As a result, PC effecting improvement of morphological condition of seminiferous tubules in testis. PC would be beneficial for infertility in diabetic male testes.

Histochemical Results

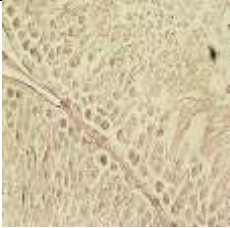
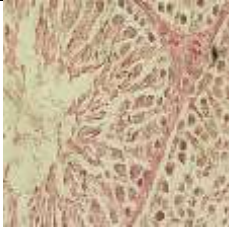
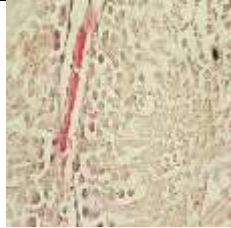
Control	Diabetes	Diabetes +Punica
		

Figure 1: Hematoxylin and eosin staining of control, diabetes and diabetes+punica

Table 1: Johson scor analysis

	Difference	q	P value
Control vs Diabetes	3.080	5.497	** P<0.01
Kontrol vs Diabetes + Punica	0.9000	1.606	ns P>0.05
Diabetes vs Diabetes +Punica	2.180	3.891	* P<0.05

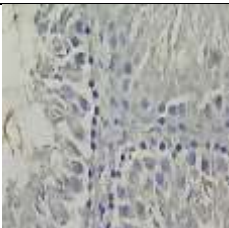
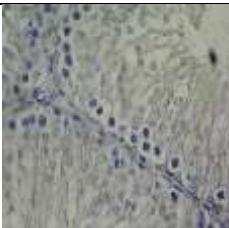
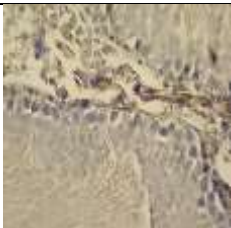
	Control	Diabetes	Diabetes +Punica
Enos			
İnos			

Figure 2: Immunocytochemistry for Enos and İnos in control, diabetes and diabetes+punica groups.

h score analysis of Enos			
	Difference	q	P value
Control vs Diabetes	71.940	9.571	P<0.001
Kontrol vs Diabetes + Punica	-42.260	5.623	P<0.01
Diabetes vs Diabetes +Punica	29.680	3.949	P<0.05

h score analysis of İnos			
	Difference	q	P value
Control vs Diabetes	67.940	11.36	P<0.001
Kontrol vs Diabetes + Punica	-37.940	6.344	P<0.01
Diabetes vs Diabetes +Punica	30.000	5.017	P<0.05

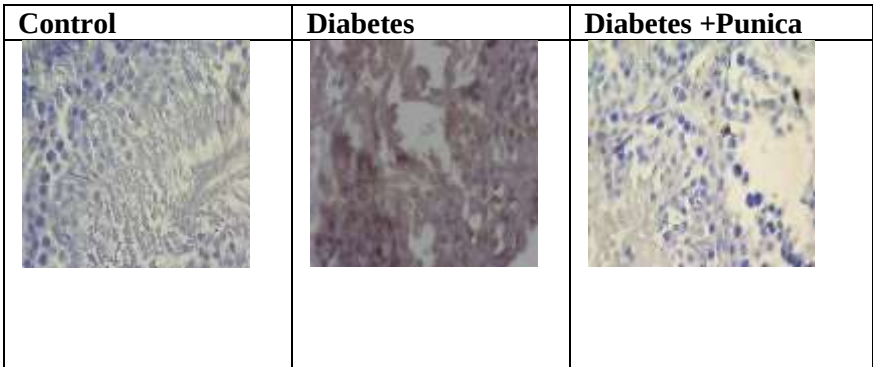


Figure 3: TUNEL staining for control, diabetes and diabetes+punica groups.

	Difference	q	P value
Control vs Diabetes	-41.110	8.885	***P<0.001
Kontrol vs Diabetes + Punica	-17. 110	3.698	* P<0.05
Diabetes vs Diabetes +Punica	24.000	5.187	** P<0.01

Table 3 : Analysis of apoptotic index

Reference

1. Samie, A., Sedaghat, R., Baluchnejadmojarad, T., & Roghani, M. (2018). Hesperetin, a citrus flavonoid, attenuates testicular damage in diabetic rats via inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Life sciences*, 210, 132-139.
2. Omolaoye, T. S., Skosana, B. T., & du Plessis, S. S. (2018). Diabetes mellitus-induction: Effect of different streptozotocin doses on male reproductive parameters. *Acta histochemica*, 120(2), 103-109.
3. Salimnejad, R., Sazegar, G., Borujeni, M. J. S., Mousavi, S. M., Salehi, F., & Ghorbani, F. (2017). Protective effect of hydroalcoholic extract of *Teucrium polium* on diabetes-induced testicular damage and serum testosterone concentration. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 15(4), 195.
4. Ersoy, O., & Kizilay, G. (2018). Effects of fucoidan on diabetic rat testicular tissue. *Biotechnic & Histochemistry*, 1-9.
5. Golalipour, M. J., Balajadeh, B. K., Ghafari, S., Azarhosh, R., & Khor, V. (2011). Protective effect of *Urtica dioica* L.(Urticaceae) on morphometric and morphologic alterations of seminiferous tubules in STZ diabetic rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 14(5), 472.
6. Cambay, Z., Baydas, G., Tuzcu, M., & Bal, R. (2011). Pomegranate (*Punica granatum* L.) flower improves learning and memory performances impaired by diabetes mellitus in rats. *Acta Physiologica Hungarica*, 98(4), 409-420.
7. Atilgan, D., Parlaktas, B., Uluocak, N., Gencten, Y., Erdemir, F., Ozyurt, H., ... & Aslan, H. (2014). Pomegranate (*Punica granatum*) juice reduces oxidative injury and improves sperm concentration in a rat model of testicular torsion-detorsion. *Experimental and therapeutic medicine*, 8(2), 478-482.
8. Vini, R., & Sreeja, S. (2015). *Punica granatum* and its therapeutic implications on breast carcinogenesis: A review. *Biofactors*, 41(2), 78-89.

CARVACROL INHIBITS LUNG AND NEUROBLASTOMA CANCER CELL LINES PROLIFERATION

Erhan Şahin

*Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of
Histology and Embryology, Eskişehir, Turkey*

Introduction and Aim

Carvacrol (2-methyl-5-(1-methylethyl)phenol) is a monoterpenic phenol which can be isolated from thyme plant with important antibacterial and antifungal, antiviral, antioxidant, and anti-carcinogenic properties (Zhang et al., 2018). Due to its antimicrobial and flavoring properties, carvacrol is used extensively in the food industry (Maquera-Huacho et al., 2018). When we look at the effects of carvacrol on cancer cells, it has cytotoxic, genotoxic, and pro-apoptotic effects in concentration dependent manner. Also it has anti-metastatic effects through reducing the expression of matrix metalloprotease 2 and 9 (Sharifi-Rad et al., 2018).

Cancer is one of the common diseases (8.2 million cancer deaths occurred in 2012 worldwide) that cause death in both economically highly developed and underdeveloped countries. In parallel with the prolongation of the life span and the increase in the world population, it is thought that cancer will increase especially in less developed countries (Cronin et al., 2018).

The most common type of cancer in cancer-related deaths worldwide is lung cancer. Each year, 1.8 million people worldwide are diagnosed with lung cancer and 1.6 million of them die. The 5-year survival rate for this cancer ranges from 5 to 17% (Hirsch et al., 2017).

Neuroblastoma is the most common type of cancer in childhood. 90% of patients with neuroblastoma are under the age of 10. Neuroblastoma is a neuroendocrine tumor originating from neural crest cells and seen in adrenal glands and sympathetic ganglia (Matthay et al., 2016).

Treatment methods commonly used in cancer are surgery, radiotherapy and chemotherapy. These treatment methods are applied alone or together. Immunotherapy, targeted therapy, hormone therapy, stem cell transplant are new treatment options. The first treatment is usually known as primary care. The treatment given after the first-line treatment is called adjuvant therapy. Chemotherapy applied after surgical treatment is adjuvant therapy (Khalil, Smith, Brentjens, & Wolchok, 2016). Annual costs of cancer treatment in Turkey are \$ 3 billion. This cost is expected to at least triple in 2030 (Karacan & Kiliçkan, 2016). It is very important to develop new cancer drugs useful for the country's economy which will develop fewer complications in the patients.

The aim of this study was to investigate the antiproliferative effect of carvacrol, a monoterpenic phenol, on lung and neuroblastoma cells.

Method

Cell culture and MTT assay

Purchased A549-lung cancer cells and SH-SY5Y-neuroblastoma cells were cultured in RPMI medium containing %10 FBS and %1 penicillin-streptomycin in % 5 CO₂ and 37°C. Antiproliferative effect of carvacrol was determined by 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide assay (MTT). For MTT experiments, each well of a 96-well plate was seeded with 5,000 cells. After 12 hours of cell seeding, second stocks of 1-5-10-20-40-80-100-150-300 and 350 µM carvacrol were prepared and applied to the cells. The cells were subjected to carvacrol for 24 hours. At the end of 24 hours, 5 mg/mL MTT solution was applied to each well and was allowed to stand for 2 hours. The medium was then removed from the plate and 100 µL of DMSO was added to the wells and the intensity of color is measured at 540 nm in a microplate reader. Cell viability was calculated as a percentage compared to untreated cells. The MTT experiment was repeated 3 times.

Results

MTT assay results

Carvacrol increased cell proliferation up to 40 µM and showed antiproliferative effect in 100-150-300 and 350 µMs in A549 cell line. It was shown that 350 µM carvacrol significantly inhibited cell proliferation in A549 cell line (Figure 1). In SH-SY5Y cells, carvacrol increased cell proliferation up to 150 µM and was shown to inhibit cell proliferation only in 350 µM (Figure 2).

Discussion and Conclusion

Carvacrol has antiproliferative effect on A549 and SH-SY5Y cell lines in 24 hours. Carvacrol was found to be effective in high concentrations and more effective in the A549 cell line.

Today, the main methods of cancer treatment are surgery and chemotherapy. In particular, chemotherapeutics have significant short and long-term side effects. For this reason, many studies focus on components that can be isolated from plants that can be used in the treatment of cancer without side effects such as cancer drugs. Carvacrol is a volatile oil found in thyme, *Thymus vulgaris*, *Carum copticum* and *origanum*. It is used safely in food industry and cosmetics. Carvacrol has many beneficial biological effects. Recently, the drug possibility of carvacrol in cancer treatment is being investigated (Khan, Bahuguna, Kumar, Bajpai, & Kang, 2018).

Previous studies have shown that carvacrol has a strong antitumoral activity. They revealed that carvacrol has anti-proliferative and pro-apoptotic effect on human hepatocellular carcinoma cell line (Yin et al., 2012), human metastatic breast cancer cell line (Arunasree, 2010), human prostate cancer cell line (Patel, Shah, & Bavadekar, 2012) and cytotoxic effect on human cervical cancer cells (Mehdi, Ahmad, Irshad, Manzoor, & Rizvi, 2011). Carvacrol showed cell growth inhibitory effects on A549 cell line in 250, 500 and 1000 μM concentrations (Koparal & Zeytinoglu, 2003). Lung cancer treatment is a very important problem in cancer treatment so alternative treatment and treatment agents are very important too. In our study we showed that carvacrol has antiproliferative effect in 100-150-300 and 350 μM s. The most effective dose was determined as 350 μM . The viability was found to be 77% in 350 μM . Fan et al. found that carvacrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon cancer cells. IC₅₀ values of carvacrol on HCT116 and LoVo cells were determined as 544.4 and 530.2 $\mu\text{mol/l}$, respectively (Fan et al., 2015). Neuroblastoma is the most frequent malignant tumor in children. SH-SY5Y is a neuroblastoma cancer cell line. Carvacrol increased cell proliferation up to 150 μM and was shown to inhibit cell proliferation only in 350 μM in SH-SY5Y cells. Cui et al. found that lower concentration (164 and 333 μM) of carvacrol protects SH-SY5Y cells against Fe²⁺-induced apoptosis by suppressing activation of MAPK/JNK-NF- κ B signaling pathway (Cui et al., 2015). In our study cell viability was found to be 84% in carvacrol treated (350 μM) SH-SY5Y cells.

In summary, carvacrol, a natural anticancer agent, has been found to be capable of inhibiting proliferation in cancer cells A549 and SH-SY5Y. However, further molecular in-vitro and in-vivo studies are required to support these results. Carvacrol may be a novel approach for the treatment of lung and neuroblastoma cancer patients.

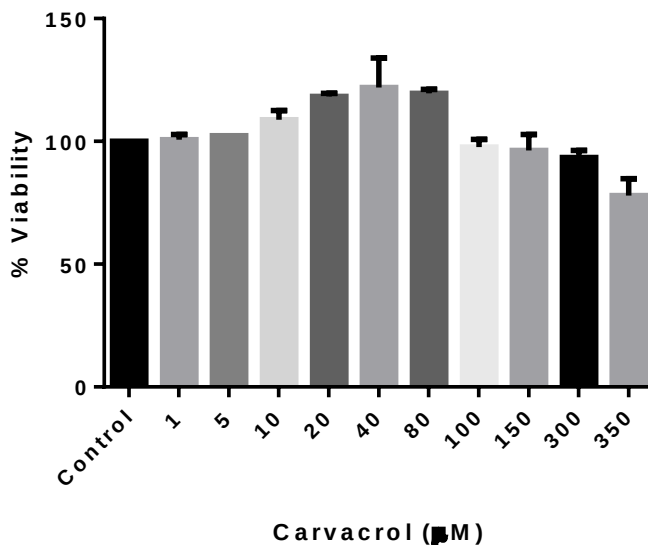


Figure 1: Cell viability of A549 cell was determined by MTT assay. Carvacrol increased cell proliferation up to 80μM and inhibited cell proliferation in 100-150-300 and 350μMs in A549 cells.

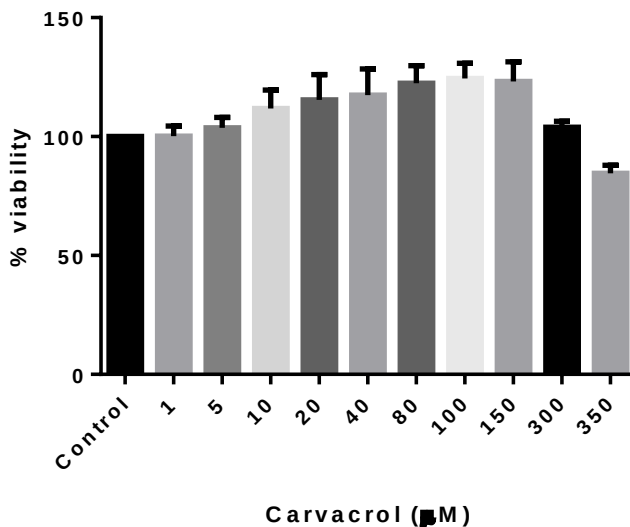


Figure 2: Cell viability of SH SY5Y cells was determined by MTT assay. Carvacrol increased cell proliferation of up to 150μM and inhibited cell proliferation only in 350μM.

References

- Arunasree, K. (2010). Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer cell line, MDA-MB 231. *Phytomedicine*, 17(8-9), 581-588.
- Cronin, K. A., Lake, A. J., Scott, S., Sherman, R. L., Noone, A. M., Howlader, N., Ma, J. J. C. (2018). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics.
- Cui, Z.-w., Xie, Z.-x., Wang, B.-f., Zhong, Z.-h., Chen, X.-y., Sun, Y.-h., Bian, L.-g. (2015). Carvacrol protects neuroblastoma SH-SY5Y cells against Fe 2+-induced apoptosis by suppressing activation of MAPK/JNK-NF- κ B signaling pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, 36(12), 1426.
- Fan, K., Li, X., Cao, Y., Qi, H., Li, L., Zhang, Q., & Sun, H. (2015). Carvacrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon cancer cells. *Anti-cancer drugs*, 26(8), 813-823.
- Hirsch, F. R., Scagliotti, G. V., Mulshine, J. L., Kwon, R., Curran Jr, W. J., Wu, Y.-L., & Paz-Ares, L. J. T. L. (2017). Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. 389(10066), 299-311.
- Karacan, R., & Kiliçkan, Z. (2016). Türkiye'de Kanser Hastalığının Bütçeye Getirdiği Yük Bakimından Tarama ve Tedavi Edici Sağlık Harcamalarının Karsılaştırılması/Comparing Preventative Health Expenditure with the Therapeutic Health Expenditure in Terms of the Cost Caused by Cancer Disease in Turkey. *Finans Politik & Ekonomik Yorumlar*, 53(613), 45.
- Khalil, D. N., Smith, E. L., Brentjens, R. J., & Wolchok, J. D. (2016). The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 13(5), 273-290. doi:10.1038/nrclinonc.2016.25
- Khan, I., Bahuguna, A., Kumar, P., Bajpai, V. K., & Kang, S. C. (2018). In vitro and in vivo antitumor potential of carvacrol nanoemulsion against human lung adenocarcinoma A549 cells via mitochondrial mediated apoptosis. *Scientific reports*, 8(1), 144.
- Koparal, A. T., & Zeytinoğlu, M. (2003). Effects of carvacrol on a human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line, A549 *Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects* (pp. 207-211): Springer.
- Maquera-Huacho, P. M., Tonon, C. C., Correia, M. F., Francisoni, R. S., Bordini, E. A. F., Marcantonio, E., & Spolidorio, D. M. P. J. B. (2018). In vitro antibacterial and cytotoxic activities of carvacrol and terpinen-4-ol against biofilm formation on titanium implant surfaces. 1-11.

Matthay, K. K., Maris, J. M., Schleiermacher, G., Nakagawara, A., Mackall, C. L., Diller, L., & Weiss, W. A. (2016). Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16078. doi:10.1038/nrdp.2016.78

Mehdi, S. J., Ahmad, A., Irshad, M., Manzoor, N., & Rizvi, M. M. A. (2011). Cytotoxic effect of Carvacrol on human cervical cancer cells. *Biol Med*, 3(2), 307-312.

Patel, B., Shah, V. R., & Bavadekar, S. A. (2012). Anti-proliferative effects of carvacrol on human prostate cancer cell line, LNCaP: Federation of American Societies for Experimental Biology.

Sharifi-Rad, M., Varoni, E. M., Iriti, M., Martorell, M., Setzer, W. N., del Mar Contreras, M. Tajbakhsh, M. J. P. R. (2018). Carvacrol and human health: A comprehensive review.

Yin, Q.-h., Yan, F.-x., Zu, X.-Y., Wu, Y.-h., Wu, X.-p., Liao, M.-c., Zhuang, Y.-z. (2012). Anti-proliferative and pro-apoptotic effect of carvacrol on human hepatocellular carcinoma cell line HepG-2. *Cytotechnology*, 64(1), 43-51.

Zhang, D., Gan, R.-Y., Ge, Y.-Y., Yang, Q.-Q., Ge, J., Li, H.-B., Disease. (2018). Research progress on the antibacterial mechanisms of carvacrol: a mini review. *1*(6), 71-81.

SILYMARIN: A HEPATOPROTECTIVE AGENT

Nuriye Ezgi BEKTUR AYKANAT & Varol ŞAHİNTÜRK

*Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine,
Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey.*

Silybum marianum (L.), commonly known as milk thistle (MT), is a single-year plant of the *Asteraceae* family that grows in the Mediterranean Region and is generally a world-wide growing plant (Abenavoli, Capasso, Milic, & Capasso, 2010; Bijak, 2017). MT has been used in medicine to treat kidney, spleen, liver and gallbladder diseases for centuries (Flora, Hahn, Rosen, & Benner, 1998; Schadewaldt, 1969). The purpose of this review is to provide an overview on the new findings of MT in experimental and clinical pharmacology of the liver diseases. There are many reports about the potential therapeutic role of MT or its active components in other diseases such as cancer, diabetes and neurodegenerative disorders. Silymarin is the standardized dry extract of MT seeds, which contains mainly polymeric and oxidized polyphenolic compounds consisting of a mixture of flavanolignan (about 70-80%) as well as flavonoids. The main silymarin flavanolignans are isosilybin (A and B), silydianin and silychristin (Kvasnička, Bība, Ševčík, Voldřich, & Kratka, 2003). Experimental studies have revealed multiple pharmacological properties of MT components that are potentially useful for liver diseases. Antioxidant, antifibrotic, regenerative, choleretic, hepatoprotective, immunostimulating and anti-inflammatory effects make MT a potential candidate for the treatment of the liver diseases.

Silymarin has anti-inflammatory activity and is probably useful in the treatment of autoimmune and immunomediated liver diseases through oxidative and nitrosative immunotoxicity and suppression of T lymphocyte function (Esmail, Anaraki, Gharagozloo, & Moayed, 2017; Milić, Milosević, Suvajdzić, Zarkov, & Abenavoli, 2013). Anti-inflammatory activities of silymarin or MT extracts were observed in cholestatic liver damage (Alaca et al., 2017), CCl₄-induced hepatotoxicity (Clichici et al., 2015), paracetamol-induced toxicity (Bektur, Sahin, Baycu, & Unver, 2016), steatohepatitis (Pais & D'amato, 2014), zidovudine/isoniazid-induced liver toxicity (Raghu & Karthikeyan, 2016) and steatohepatitis induced by a methionine and choline deficient diet (Aghazadeh, Amini, Yazdanparast, & Ghaffari, 2011). In conclusion, silymarin has both anti-inflammatory and immunomodulatory effects which may play an important role in hepatoprotective effects. Silymarin, an immunomodulatory agent, include the inhibition of the NF- κ B pathway as it weakens T lymphocyte function, inhibition of TNF α , leukotriens and

nitric oxide biosynthesis, inhibition of adhesion molecules, and interaction with the NAD⁺ / SIRT2 pathway in its potential mechanisms.

Regeneration of liver cells is necessary for hepatic recovery in acute or chronic damage. In chronic disease, fibrosis occurs simultaneously with the cellular regeneration. It has been shown that MT extracts such as silymarin and silybin stimulate the regeneration of liver in rats with partial hepatectomy (Sonnenbichler et al., 1986; Yormaz et al., 2012). It has been shown that intraperitoneal administration of silybinin causes a significant increase in ribosomal RNA synthesis. The stimulatory effect of silybinin on ribosome formation may have therapeutic effects in the repair of damaged hepatocytes and in the regulation of normal liver function.

Liver fibrosis results in activation of Kupffer cells and hepatic stellate cells as a result of hepatocyte injury. Transformation of liver stellate cells into myofibroblasts is considered an important event in fibrogenesis. Liver fibrosis can cause hepatic failure, portal hypertension, and hepatic encephalopathy with remodeling of the liver architecture (Seki & Schwabe, 2015). Experimental studies have shown that silymarin inhibits the progression of liver fibrosis in the early stages of the fibrotic process (Clichici et al., 2016; Clichici et al., 2015).

Silymarin is a natural antioxidant and it is believed that this property contribute to the hepatoprotective effects of MT. The antioxidant effects of silymarin have been recently reviewed.

The possible antioxidant mechanisms of silymarin include:

- (a) Preventing the formation of free radicals by the inhibition of enzymes producing reactive oxygen radicals (ROS),
- (b) Direct scavenging of free radicals,
- (c) Ion (Fe and Cu) chelation in the intestine,
- (d) Support the synthesis of protective molecules (eg, heat shock proteins, thioredoxins and sirtuins) that provide protection against stressful stimuli,
- (e) Activation of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase and non-enzymatic pathways by essentially Nrf2 activation (Surai, 2015).

Despite the anti-inflammatory, antioxidant and antifibrotic properties observed in the experimental studies, the current efficacy of MT extracts in liver diseases is not yet fully convincing. Therefore, further studies in liver diseases are needed to reveal the beneficial effects of silymarin and MT extracts, which have been shown to be well tolerated in patients and with low potential for drug interaction, should be continued.

References

- Abenavoli, L., Capasso, R., Milic, N., & Capasso, F. (2010). Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytotherapy Research*, 24(10), 1423-1432.
- Aghazadeh, S., Amini, R., Yazdanparast, R., & Ghaffari, S. H. (2011). Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of *Silybum marianum* in treatment of experimental steatohepatitis. *Experimental and toxicologic pathology*, 63(6), 569-574.
- Alaca, N., Özbeyli, D., Uslu, S., Şahin, H. H., Yiğittürk, G., Kurtel, H., Çağlayan Yeğen, B. (2017). Treatment with milk thistle extract (*Silybum marianum*), ursodeoxycholic acid, or their combination attenuates cholestatic liver injury in rats: Role of the hepatic stem cells. *Turk J Gastroenterol*, 28, 476-484.
- Bektur, N. E., Sahin, E., Baycu, C., & Unver, G. (2016). Protective effects of silymarin against acetaminophen-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in mice. *Toxicology and industrial health*, 32(4), 589-600.
- Bijak, M. (2017). Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)-Chemistry, bioavailability, and metabolism. *Molecules*, 22(11), 1942.
- Clichici, S., Olteanu, D., Filip, A., Nagy, A.-L., Oros, A., & Mircea, P. A. (2016). Beneficial effects of silymarin after the discontinuation of CCl₄-induced liver fibrosis. *Journal of medicinal food*, 19(8), 789-797.
- Clichici, S., Olteanu, D., Nagy, A.-L., Oros, A., Filip, A., & Mircea, P. A. (2015). Silymarin inhibits the progression of fibrosis in the early stages of liver injury in CCl₄-treated rats. *Journal of medicinal food*, 18(3), 290-298.
- Esmail, N., Anaraki, S. B., Gharagozloo, M., & Moayedi, B. (2017). Silymarin impacts on immune system as an immunomodulator: One key for many locks. *International immunopharmacology*, 50, 194-201.
- Flora, K., Hahn, M., Rosen, H., & Benner, K. (1998). Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *The American journal of gastroenterology*, 93(2), 139-143.
- Kvasnička, F., Bība, B., Ševčík, R., Voldřich, M., & Kratka, J. (2003). Analysis of the active components of silymarin. *Journal of Chromatography A*, 990(1-2), 239-245.
- Milić, N., Milosević, N., Suvajdzić, L., Zarkov, M., & Abenavoli, L. (2013). New therapeutic potentials of milk thistle (*Silybum marianum*). *Natural product communications*, 8(12), 1801-1810.

Pais, P., & D'amato, M. (2014). In Vivo Efficacy Study of Milk Thistle Extract (ETHIS-094™) in STAM™ Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Drugs in R&D*, 14(4), 291-299.

Raghu, R., & Karthikeyan, S. (2016). Zidovudine and isoniazid induced liver toxicity and oxidative stress: Evaluation of mitigating properties of silibinin. *Environmental toxicology and pharmacology*, 46, 217-226.

Schadewaldt, H. (1969). The history of Silymarin. Contribution to the history of liver therapy. *Die Medizinische Welt*, 20(15), 902-914.

Seki, E., & Schwabe, R. F. (2015). Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology*, 61(3), 1066-1079.

Sonnenbichler, J., Goldberg, M., Hane, L., Madubunyi, I., Vogl, S., & Zetl, I. (1986). Stimulatory effect of Silibinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malign cell lines. *Biochemical pharmacology*, 35(3), 538-541.

Surai, P. (2015). Silymarin as a natural antioxidant: an overview of the current evidence and perspectives. *Antioxidants*, 4(1), 204-247.

Yormaz, S., Bulbuloglu, E., Kurutas, E., Ciralik, H., Yuzbasioglu, M., Yildiz, H., Goksu, M. (2012). The comparison of the effects of hepatic regeneration after partial hepatectomy, silybum marinaum, propofol, N-acetylcysteine and vitamin E on liver. *Bratislavske lekarske listy*, 113(3), 145-151.

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN CANDİDA TÜRLERİNİN TANIMLANMASINDA KULLANILAN İKİ FARKLI YÖNTEMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elçin Kal Çakmaklıoğlu

Dr. Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Karabük

Giriş

Son yıllarda Candida türlerine bağlı invazif mantar enfeksiyonları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Candidaların 150'den fazla türü bulunmasına rağmen bunların çok küçük bir kısmı insanlardan enfeksiyon etkeni olarak izole edilirler. İmmün sistemi baskılanmış transplant hastaları, hematolojik malignansiler, kazanılmış immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalar, geniş spektrumlu antibiyotikler ve antikanser ilaçların kullanımı ve santral venöz kateterlerin kullanımındaki artış fırsatçı mantarların ortaya çıkmasına katkıda bulunan en önemli faktörler arasındadır (1-2). Klinik örneklerden sıklıkla izole edilen Candida türleri; *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* ve *C. glabrata*'dır(3).

Bazı Candida türlerinde antifungal direnç varlığı erken tedaviye başlama açısından tür düzeyinde tanımlamanın önemini ön plana çıkarmıştır. Candidaların hızlı ve en doğru şekilde tiplendirmesinin yapılması, doğru antifungal tedavi uygulanabilmesi için çok önemlidir. Başta Candida türleri olmak üzere maya mantarlarının tür düzeyinde tanımlanmasında genotipik yöntemler esas olmakla beraber, morfoloji ve biyokimyasal analize dayanan fenotipik yöntemler ve kromojenik besiyerleri rutin laboratuvarlarda daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmada rutinde sıklıkla kullanılan tam otomatize tanımlama sistemi Phoenix™ Yeast ID Panel ile kullanım kolaylığı olan ve hızlı sonuç veren CHROMagar Candida kromojenik besiyeri sonuçlarının uyumluluğunu araştırmayı amaçladık.

Materyal Metod

Bu çalışmada, Aralık 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen, çeşitli klinik örneklerin kanlı agar (Becton Dickinson, ABD) veya Sabouraud dekstroza agarda (SDA) (Oxoid, İngiltere) üreyen, koloni morfolojisi ve mikroskopik görünümü ile maya olduğuna karar verilen suşlar hem tam otomatize tanımlama sistemi Phoenix™ Yeast ID Panel (BD Biosciences, Sparks, MD, ABD) ile hem de CHROMagar Candida (BD Biosciences, Sparks, MD, ABD) kromojenik besiyerinde koloni morfolojileri ve renkleri değerlendirilerek Candida tür tayini

yapıldı. İki farklı yöntemle tür tayini yapılan Candidaların yüzde olarak uyumluluğu hesaplandı.

Tam Otomatize Tanımlama Sistemi Phoenix™

Tam otomatize tanımlama sistemi Phoenix™ Yeast ID Panel üretici firma önerileri doğrultusunda kullanıldı. SDA besiyerinde üremiş saf koloniler alınarak Phoenix AST Broth içinde 0,5 Mcfarland olacak şekilde hazırlanan inokülüm panele eklenerek Phoenix cihazına yüklendi.

Kromojenik Agarda Tür Tanımlaması

Maya olduğu düşünülen koloniler saf kültür elde edilmek amacıyla SDA plaklarına seri pasajları yapıldı. Saf kolonilerden kromojenik agara ekim yapılarak 37 ° C'de etüvde inkübe edildi ve 48 saat sonra koloni morfolojisi ve renkleri değerlendirilerek not alındı. Kromojenik agarda koloni morfolojileri ve renklerinin değerlendirilmesi CHROMagar Candida için üretici firma ile Odds ve Bernaerts'ın (4) önerilerine göre yapıldı.

Phoenix™ Yeast ID Panel otomatize sistem çalışması ve CHROMagar Candida ile değerlendirme ayrı ayrı kişiler tarafından yapılarak türler not alındı.

Bulgular

Çalışmamıza, 34 idrar, 16 kan, 6 endotrekeal aspirat, 3 balgam ve 2 bronkoalveolar lavaj örneklerinden saf olarak izole edilen ve tam otomatize tanımlama sistemi Phoenix™ Yeast ID Panel değerlendirmesi ile Candida türü olduğu belirlenen 61 maya suşu dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen, 61 Candida izolatından rutinde kullandığımız yöntem olan Phoenix™ Yeast ID Panel ile elde edilen sonuçlar; 19'ü *C. albicans*, 22'si *C. tropicalis*, 11'i *C. parapsilosis* 5'i *C. glabrata*, 4'ü *C. krusei* idi. Phoenix™ Yeast ID Panel sonuçları bulunduktan sonra kromojenik agarda bu türlerin tanımlanma sonuçları ise 19 *C. albicans*'ın 18'ini *C. albicans* olarak (19/18; %94,7), 22 *C. tropicalis*'in 19'unu *C. tropicalis* olarak (22/19; %86,3), 11 *C. parapsilosis*'in 7'sini *C. parapsilosis* olarak (11/7; %63,6), 5 *C. glabrata*'nın 5'ini de *C. glabrata* olarak (5/5; %100), 4 *C. krusei*'nin 4'ünü de *C. krusei* (4/4; %100) olarak tanımladığı görüldü. Kromojenik agar sonuçları Phoenix™ Yeast ID Panel sonuçları ile karşılaştırıldığında; totalde %86,9 oranında uyumlu olarak bulundu.

Candida türleri	Phoenix™ Yeast ID Panel	CHROMagar Candida	Uyumluluk (%)
C. albicans	19	18	19/18 94,7
C. tropicalis	22	19	22/19 86,4
C.parapsilosis	11	7	11/7 63,6
C. glabrata	5	5	5/5 100
C. krusei	4	4	4/4 100

Tartışma

Bazı Candida türlerinde antifungal direnç varlığı erken tedaviye başlama açısından tür düzeyinde tanımlamanın önemini ön plana çıkarmıştır. Maya türlerinin doğru ve hızlı tanımlanması uygun antifungal tedavinin seçimi açısından çok önemlidir (5). Candida enfeksiyonlarında ilk sırayı *C. albicans* almakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* gibi albicans dışı Candida türleriyle karşılaşma oranı hızla artmaktadır (6). Pfaller ve ark. tarafından 6.5 yıl süren global bir çalışmada, *C. albicans* dışı türlere kaymanın olduğu çok net olarak vurgulanmış, özellikle seyrek rastlanan türlerde artışın %50'ye ulaştığı belirtilmiştir (7).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz yöntemlerden biri olan Phoenix™ Yeast ID Panel karbonhidrat asimilasyonunun yanı sıra enzimatik reaksiyonları da kullanan tam otomatize bir tanımlama sistemidir. Gayıbova ve ark. yaptığı çalışmada uzun süredir rutinde ve çalışmalarda sıklıkla kullanılan sadece karbonhidrat asimilasyonunu kullanan API ID 32C ile Phoenix™ Yeast ID Panel'in uyumuna bakılmış ve Phoenix™ Yeast ID Panel'in daha kısa sürede sonuç vermesi, sık izole edilen türlerde uyumun yüksek olması ve maliyetinin daha düşük olması nedeniyle rutin laboratuvarlarda kullanımının uygun olacağı kanısına varılmıştır (8). Bu sebeplerden dolayı biz de rutinde sıklıkla kullanılan Phoenix™ Yeast ID Panel'i çalışmamızda kullanmayı tercih ettik. Yapılan çalışmalarda Phoenix™ Yeast ID Panel'in %90'ın üzerinde doğruluk ile tanılama yaptığı bulunmuştur (9,10).

Candida türlerinin izolasyonu ve tanımlanması için çeşitli kromojenik ortamlar mevcuttur (11). Kromojenik besiyerleri, içerdikleri substratların maya türlerinin ürettikleri farklı enzimlerle reaksiyona girmesi sonucu oluşan farklı koloni renkleri sayesinde tür düzeyinde hızlı tanı olanağını sağlarlar (12). Ergon ve ark. yaptığı çalışmada CHROMagar Candida'nın

rutin klinik örneklerden primer izolasyon ve hızlı identifikasyon amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir (13). Klinik örneklerden primer izolasyon ve tanımlamada CHROMagar Candida besiyeri ile konvansiyonel yöntemler ve API 20C Aux Candida kitinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, CHROMagar Candida'nın *C. albicans*'ı %99, *C. tropicalis*'i %98, *C. krusei*'i %100 ve *C. glabrata*'yı %94 oranında örnekten doğru olarak tanımladığı belirtilmektedir. Çalışmada, kaynak ve finans açısından kısıtlı sağlık kuruluşlarında, erken ve doğru antifungal başlanması açısından, CHROMagar Candida'nın hızlı tanımlama yapması nedeniyle diğer yöntemlere alternatif olabileceği vurgulanmıştır (14). Yapılan çalışmalarda CHROMagar Candida; *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*'yi yüksek doğruluk oranlarıyla tanımladığı belirtilmiştir (15-17). Pfaller ve ark. yaptıkları çalışmada bu oran %95, Çetinkaya ve ark. yaptığı çalışmada ise %97,7 olarak bulunmuştur (18,19). Houang ve ark. yaptığı çalışmada ise *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*'i %100; *C. glabrata* ise %82 olarak bulunmuştur (20). Bizim yaptığımız çalışmada *C. albicans*; %94,7, *C. tropicalis*; %86,4, *C. parapsilosis*; %63,6, *C. glabrata*; %100, *C. krusei*; %100 olarak totalde ise %86,9 karşılaştırılan yöntemle uyumlu tanımlama yaptığı görüldü.

Candida tür tanımlaması amacıyla yapılan çalışmalarda altın standart yöntem olarak moleküler dizi analizi çalışmaları kullanılsa da yüksek maliyeti nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (21,22).

Bizim yaptığımız çalışmada altın standart yöntem olan moleküler dizi analizi yüksek maliyet nedeniyle kullanılamamıştır. Rutin laboratuvarımızda kullanılan tam otomatik sistem sonuçları baz alınarak kromojenik besiyeri sonuçlarının uyumluluğu hesaplanmıştır. Yaptığımız çalışmada oranlarımızın literatüre göre daha düşük olduğunu görmekteyiz. Bunun sebebinin kullandığımız otomatize sistem sonuçlarında da hata olabileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Rutin laboratuvarlarda kullanılan otomatize sonuçların mutlaka konvansiyonel yöntemlerle doğrulandıktan sonra verilmesinin daha doğru sonuçlara ulaşmada etkili olacağı kanaatindeyiz. Kromojenik besiyerlerinin uygulama ve değerlendirmelerinin pratik olması ve daha kısa sürede sonuç veriyor olması avantajlı olsa da yanlış değerlendirmelerin önüne geçmek amacıyla sonuçlarının konvansiyonel yöntemlerle desteklenerek kullanılması daha uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler; *Candida*, tür tanımlama, CHROMagar Candida, Phoenix™ Yeast ID Panel

Kaynaklar

1. Anaissie, E. (1992). Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clinical Infectious Diseases*, 14(Supplement_1), S43-S53.
2. Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2010). Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Critical reviews in microbiology*, 36(1), 1-53.
3. Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical microbiology reviews*, 20(1), 133-163.
4. Odds, F. C., & Bernaerts, R. I. A. (1994). CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important Candida species. *Journal of clinical microbiology*, 32(8), 1923-1929.
5. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. (2000). Practice Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* . 30(4):662–78.
6. Fridkin, S. K., & Jarvis, W. R. (1996). Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clinical microbiology reviews*, 9(4), 499-511.
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG. (2005). Results from the artemis disk global antifungal surveillance study: A 6.5-year analysis of susceptibilities of Candida and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol*. 43(12):5848–59.
8. Gayibova, Ü., Dalyan, B. C., Ağca, H., & Ener, B. (2014). Comparison of Phoenix™ Yeast ID Panel and API® ID 32C commercial systems for the identification of Candida species isolated from clinical samples. *Mikrobiyoloji bulteni*, 48(3), 438-448.
9. Posteraro, B., Ruggeri, A., De Carolis, E., Torelli, R., Vella, A., De Maio, F., ... & Sanguinetti, M. (2013). Comparative evaluation of BD Phoenix and Vitek 2 systems for species identification of common and uncommon pathogenic yeasts. *Journal of clinical microbiology*, JCM-01581.
10. Morgan M, Urquiza Y, Tracey J, Nwosu O. (2012). Comparative evaluation of the BD Phoenix YEAST ID panel and the Vitek2 colorimetric yeast identification card for identification of yeast isolated from clinical samples,. *Am. Soc. Microbiol. American Society for Microbiology*, abstr P-1220.
11. Letscher-Bru, V., Meyer, M. H., Galois, A. C., Waller, J., & Candolfi, E. (2002). Prospective evaluation of the new chromogenic

medium Candida ID, in comparison with Candiselect, for isolation of molds and isolation and presumptive identification of yeast species. *Journal of clinical microbiology*, 40(4), 1508-1510.

12. Perry, J. D., & Freydiere, A. M. (2007). The application of chromogenic media in clinical microbiology. *Journal of applied microbiology*, 103(6), 2046-2055.

13. Ergon, M. C., Tunç, B., & Doluca Dereli, M. Maya Mantarlarının İdentifikasyonunda İki Farklı Kromojenik Besiyerinin Karşılaştırılması.

14. Nadeem, S. G., Hakim, S. T., & Kazmi, S. U. (2010). Use of CHROMagar Candida for the presumptive identification of Candida species directly from clinical specimens in resource-limited settings. *Libyan Journal of Medicine*, 5(1), 2144.

15. Bauters, T. G., & Nelis, H. J. (2002). Comparison of chromogenic and fluorogenic membrane filtration methods for detection of four Candida species. *Journal of clinical microbiology*, 40(5), 1838-1839.

16. Horvath, L. L., Hospenthal, D. R., Murray, C. K., & Dooley, D. P. (2003). Direct isolation of Candida spp. from blood cultures on the chromogenic medium CHROMagar Candida. *Journal of clinical microbiology*, 41(6), 2629-2632

17. Yücesoy, M., & Marol, S. (2003). Performance of CHROMAGAR candida and BIGGY agar for identification of yeast species. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2(1), 8.

18. Pfaller, M. A., Houston, A., & Coffmann, S. (1996). Application of CHROMagar Candida for rapid screening of clinical specimens for Candida albicans, Candida tropicalis, Candida krusei, and Candida (Torulopsis) glabrata. *Journal of clinical microbiology*, 34(1), 58-61.

19. Cetinkaya Z., Altundis M., Aktepe O.C., Karabicak N. (2003). Comparison of different methods for the identification of Candida species isolated from clinical species. *Mikrobiol. Bul.* 37, 269-276.

20. Houang, E. T., Chu, K. C., Koehler, A. P., & Cheng, A. F. (1997). Use of CHROMagar Candida for genital specimens in the diagnostic laboratory. *Journal of clinical pathology*, 50(7), 563-565.

21. Erdem H, Erganiş S, Evren E. (2017). Comparative Analysis of Different Methods Used for the Identification of Candida on Species Level. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg.* ;47(3):114–24.

22. Toraman ZA, Bulut Y, Yilmaz M, Ozdarendeli A. (2005). Molecular identification of Candida albicans and Candida dubliniensis strains isolated from clinical samples. *Mikrobiyol Bul.* 39(2):199-204

BLEFARİTLİ HASTALARDA KİRPİK DİBİ AKAR İNCELEMESİ; *DEMODEX FOLLICULORUM*

Murat Çakmakhoğulları¹ & Elçin Kal Çakmakhoğulları²

1. Dr. Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
Göz ABD, Karabük
2. Dr. Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Karabük

Giriş

Demodex akarlarından *Demodex folliculorum* (*D. folliculorum*), ve *Demodex brevis* (*D. brevis*), sadece insanda görülen iki türdür. *D. folliculorum*, daha yaygın olarak bulunarak çoğunlukla kıl foliküllerinin infundibular kısmına yerleşirken; *D. brevis* daha derin olan sebace gland ve duktuslar içerisine yerleşir (1,2). *D. folliculorum* ve *D. brevis* genelde birbirlerine benzemekle beraber yerleşim bölgeleri ve *D. brevis* erişkinin *D. folliculorum* erişkininden %30 daha küçük olmasıyla birbirlerinden ayırt edilebilirler (3). İnsanda folikül uyuzu etkeni olarak bilinen *D. folliculorum*, prostigmata takımının Demodicidia ailesine ait bir akardır. 0,1-0,4 mm. uzunluğunda iğ şeklinde olup 4 çift bacağı ve bir büyük abdomene sahiptir (4-7). Rosacea, akne vulgaris, perioral dermatit, seboreik dermatit ve blefarit patogeneğinde önemli rol oynayan bu akarlar insan vücudunda sıklıkla yüzde; alın, yanaklar, burun ve nazolabial bölgede seyrek olarak da boyun, baş saçlı derisi, kulak, göğüs, meme başı ve genital bölgelerde bulunurlar (4,6).

D. folliculorum'a bağlı oluşan kirpik folikülünün infestasyonuna demodekoz adı verilir (8). Göz kapağının kirpikleri içeren kenarının inflamasyonu olan blefarit genellikle kronik seyirli ve sık gözlenen klinik bir tablodur. Başlıca semptomlar kaşıntı, yanma, kızarıklık, gözde yabancı cisim hissi ve kirpik diplerinde kepeklenmedir. Tanı genellikle bunlara eşlik eden göz kapağının klinik görüntüsüyle koyulur (9). Blefarite neden olan en sık bakteriyel etkenler *Staphylococcus epidermidis* (*S.epidermidis*), *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*), *Corynebacterium spp.* ve *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) iken en yaygın paraziter etken *D. Folliculorum*'dur (10).

Dünyada yaygın olarak bulunan bu parazit, deri için saprofit bir organizma olarak kabul edilebilirken, kronik göz kapağı hastalıklarında patojen etken olduğu artık kabul edilmekte ve parazit saptandığında antiparaziter tedavinin verilmesi önerilmektedir (11).

Biz bu çalışmada, kronik blefarit tanısı almış hastalarda *D. folliculorum* sıklığına dikkat çekerek rutin şartlarda kullanılacak amprik tedavinin buna uygun başlanması konusunda literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Materyal Metod

Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Göz polikliniğine Ocak 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında gözde kaşıntı, batma hissi ve kızalık şikayetleri ile başvuran ve kronik blefarit tanısı almış 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta yaşları cinsiyetleri kayıt altına alındı. Herhangi bir topikal tedavi kullanan hastalar, oküler bir cerrahi geçirmiş olanlar, yüz bölgesinde kaşıntı, kızarıklık, papül, püstül gibi dermatolojik lezyon ve semptomları olan hastalar, malignite öyküsü olan hastalar, inflamatuvar hastalık öyküsü olan hastalar, hamilelik ve immünsupresif ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Demodex incelemesi için biyomikroskop altında sağ alt kapaktan 2, sağ üst kapaktan 2, sol alt kapaktan 2, sol üst kapaktan 2 olmak üzere toplam 8 adet kirpik alındı. Kirpikler seçilirken öncelikle silindirik kepeklenme olan kirpikler alındı. Kirpikler petri kabında en geç bir saat içinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. İnceleme English ve ark. önerileri doğrultusunda SF ile hazırlanan lam lamel arası preparatlarda ışık mikroskopunda X10 ve X40 büyütmelede yapıldı ve *D. folliculorum* varlığı açısından değerlendirilerek kayıt altına alındı (12). Mikrobiyolojik inceleme sırasında saptanan demodex akarları fotoğraflandırıldı.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (unpaired t testi) ve bağımlı örneklerde ki-kare testleri kullanılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel incelemeler için SPSS 22 versiyonu kullanıldı (SPSS Inc., IBM Co., and Chicago, IL, USA).

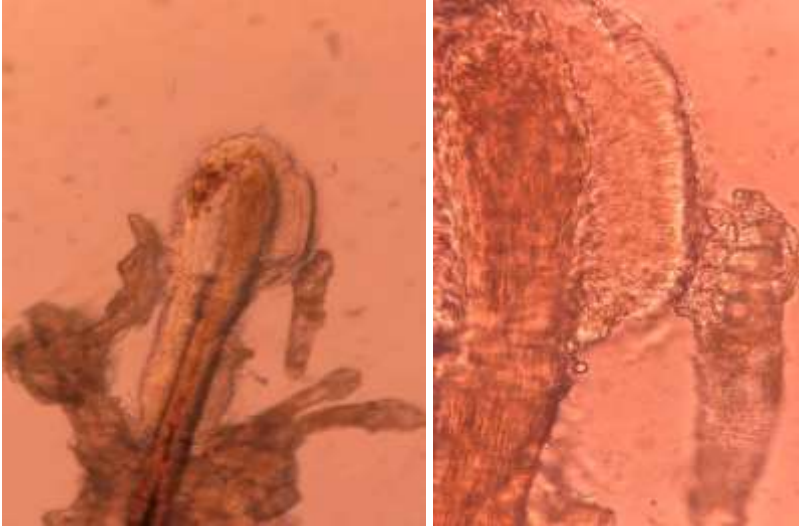
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalar 25 ile 89 (61.48 ± 10.45) yaş aralığında 59'u (%53,6) kadın, 51'i (%46,4) erkek toplamda 110 hastaydı. Yapılan kirpik dibi mikroskopik incelemesinde 58'inde (%52,7) *D. folliculorum* varlığı saptanırken 52'sinde (%47,3) saptanamamıştır. Mikroskopik inceleme ile kirpik dibinde tespit edilen *D. folliculorum* erişkini Şekil-1'de sunulmuştur.

D. folliculorum görülen kişilerin 31'i (%28,1) kadın, 27'si (%24,6) erkek, *D. folliculorum* görülmeyen kişilerin ise 28'i (%25,5) kadın, 24'ü (%21,8) erkek idi. *D. folliculorum* görülenlerin cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,613$).

D. folliculorum saptanan kişilerin yaş ortalaması 51,6 saptanmayanların yaş ortalaması 33,2 olarak hesaplanmıştır. *D. folliculorum* saptanan hastaların yaş ortalaması ile *D. folliculorum* saptanmayan hastaların yaş ortalamaları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,001$).

Sekil-1: Kirpik dibinde *D. folliculorum* X10 ve X40 mikroskobik incelemesi



Tartışma

Blefarit, gözde kaşıntı, batma hissi ve kızarıklık ile seyreden kronik seyirli ve toplumda sık görülen inflamatuvar bir durumdur. Etiyopatogenezdaki belirsizlik nedeniyle blefarit tedavisi karmaşık etkisiz ve çoğunun kronikleşmeye gittiği bir hal almıştır. Blefarit olgularında bakteriyel enfeksiyonlar, alerjik durumlar öncelikli olarak akla gelmekte ve ampirik tedavide antibakteriyel ve steroidli damlalar sıklıkla kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kronik blefaritli hastalarda *D.folliculorum* görülme sıklığı yüksek oranda bulunmuştur. Bu oran Sümer ve ark. yaptığı çalışmada %62,9, Altinkurt ve ark. yaptığı çalışmada %66,7, Demmler ve ark. %52, Humiczewska %45, Roth ise %84 olarak bildirmişlerdir (13,14,15,16,17). Bizim yaptığımız çalışmada bu oran literatür ortalamasına uygun olarak %52,7 olarak bulundu.

Demodex enfestasyonunun bütün dünyada yaygın olduğu, ırk ve cinsiyet farkı göstermediği ancak yaşla doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir (18). Yapılan çalışmalarda cinsiyete göre *D. folliculorum* görülme sıklığında anlamlı bir fark bulunmazken yaş arttıkça

D. folliculorum görülme sıklığının arttığı bulunmuştur (19-22). Bu durumun artan yaş ile zayıf göz hijyenine bağlı olabileceği düşünülmüş olup Koo ve ark.'nın yaptığı çalışmada iyi göz kapağı hijyenine sahip yaşlılarda daha az *D. folliculorum* saptanırken, zayıf göz kapak hijyeni olan gençlerde daha fazla *D. folliculorum*'a saptandığını belirtmişlerdir

(23). Bizim yaptığımız çalışmada da *D. folliculorum* pozitif ve negatif olguların cinsiyete göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken *D. folliculorum* saptanan hastaların yaş ortalaması ile *D. folliculorum* saptanmayan hastaların yaş ortalamaları arasındaki istatistiksel olarak fark bulundu. *D. folliculorum* saptanan hastaların yaş ortalaması saptanmayanlara göre daha yüksekti.

Demodex akarları kirpik dibi foliküllerinde epitel tüketimi ile folikül distansiyonuna neden olarak gevşek ve yanlış yönelmiş kirpiklere ve foliküller ile sebase gland ağzlarının tıkanmasına sebep olurken akar pençelerinin neden olduğu mikro sürtünmeler ile epitelyal hiperpilazi ve kirpik tabanının etrafında reaktif hiperkeratinizasyona sebep olarak silendirik kepeklenme oluşturur (24,25,26). Bunlara bağlı olarak hastalarda kaşıntı, yanma, yabancı cisim hissi, kapak kenarının kabuklanma ve kızarıklığı ile bulanık görme şikayetleri olmaktadır. Bulgular ise kirpik diplerinde silendirik kepeklenme, kirpiklerde yönelim bozukluğu ve kapak kenarında inflamasyondur. Koo ve ark. yaptığı çalışmada en sık görülen semptomlar oküler kuruluk, kaşıntı hissi, oküler irritasyon ve görme bozukluğu olduğu saptanmış (21).

Demodex akarlarının içindeki protein ve bunların döküntüleri veya atıkları, konağın gecikmiş bir hipersensitivite veya immün reaksiyon yoluyla enflamatuvar yanıtları ortaya çıkarabilir (26). Kim ve ark. bu yönde yaptığı çalışmada Demodex'in eradikasyonu sonrasında IL-1 β ve IL-17'nin gözyaşı düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (27). Antiparaziter, antibakteriyel ve antienflamatuvar etkisi olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmış olan Tea Tree Oil (TTO)'in tedavide kullanımı bu sebeple ön plandadır. (28,29) Goa ve ark. yaptığı invivo ve invitro çalışmalarda TTO ile Demodex'in etkili bir şekilde ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir (30).

Görülmektedir ki, *D. folliculorum* kronik blefaritlilerde oldukça sık rastlanan bir akarcıktır. *D. folliculorum* varlığı saptanan kronik blefarit olgularında uygulanan tedavi rutin uygulamalarda kullanılan amprik tedaviden farklı olduğundan her kronik blefarit tanısı alan hastada, tedavi öncesinde rutin olarak akar incelemesi yapılması başlanacak olan tedaviye yön vermesi açısından yararlı olacaktır.

Sonuç olarak, Demodex kronik blefaritin göz ardı edilemeyecek sıklıkta etkeni olduğunu düşünmekteyiz. Kronik blefarit tanısı alan hastalarda öncelikle kirpik dibi akar incelemesi yapılması ve *D. folliculorum* saptanan hastalara antiparaziter tedavi uygulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler; Akar, Demodex folliculorum, kronik blefarit

Kaynaklar

- 1 Nutting, W. B., & Green, A. C. (1974). Hair follicle mites (Acari: Demodicidae) from Australian aborigines. *Australasian Journal of Dermatology*, 15(1), 10-14.
2. Goihman-Yahr, M. (1998). Demodicidosis manifested on the external genitalia. *International journal of dermatology*, 37(8), 634-636.
3. Orihel, T. C., Ash, L. R., & Cox, F. E. G. (1995). Parasites in human tissues (p. 203). Chicago, Illinois: ASCP Press.
4. Unat, E. K., Yücel, A., Altaş, K., & Samastı, M. (1995). Unat'ın Tıp parazitolojisi. *Baskı Cerr Tıp Fak. Vakfı Yay*, 15, 206-8.
5. NUTTING, W. B. (1976). Hair follicle mites (Acari: Demodicidae) of man. *International journal of dermatology*, 15(2), 79-98.
6. Markell EK, Voge M, John DT. (1992). Medical Parasitology (7th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Comp, pp 348.
7. Desch, C., & Nutting, W. B. (1972). Demodex folliculorum (Simon) and D. brevis akbulatova of man: redescription and reevaluation. *The Journal of parasitology*, 169-177.
8. Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi3. Baskı, Bölüm 21, Murat İrkeç, Banu Bozkurt, Sayfa 1584-1585.
9. Kanski JJ, Bowling B, Nischal KK. (2011). Clinical Ophtalmology A Systematic Approach (7th ed). *Edinburgh: Elsevier/Saunders.*; p.9-12
10. Groden, L. R., Murphy, B., Rodnite, J., & Genvert, G. I. (1991). Lid flora in blepharitis. *Cornea*, 10(1), 50-53.
11. Kamoun, B., Fourati, M., Feki, J., Mlik, M., Karray, F., Trigui, A., ... & Ayadi, A. (1999). Blépharite à Démodex: mythe ou réalité. *J Fr Ophtalmol*, 22(5), 525-7.
12. English FP, Nutting WB. Demodicosis of ophthalmic concern. *Am J Ophthalmol* 1981; **91**: 362–372
13. Sümer, Z., Arıcı, M. K., Topalkara, A., Özçelik, S., & Yıldırım, S. (2000). Kronik blefaritli hastalarda Demodex folliculorum görülme sıklığı. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(2), 69-72.
14. Altinkurt, E., Müftüoğlu, O., Uğurlu, A., Tosun, A. İ., Aydın, R., & Avcı, Ö. (2017). Kronik Ön Blefaritli Hastalarda Blefaritin Derecesiyle Demodex Spp. Varlığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*, 26(3), 181-186.
15. Demmler, M., Möhring, C., & Klaus, V. (1997). Blepharitis. Demodex folliculorum, associated pathogen spectrum and specific therapy. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 94(3), 191-196.

16. Humiczewska, M. (1991). Demodex folliculorum and Demodex brevis (Acarida) as the factors of chronic marginal blepharitis. *Wiadomości parazytologiczne*, 37(1), 127-130.
17. Roth AM. (1972). Demodex folliculorum in hair follicles of eyelid skin. *Australas Nurses J* 1: 4
18. Domonkos, A. N., Arnold, H. L., & Odom, R. B. (1971). Diseases of the Skin. *Philadelphia: WB Saunders Co.*
19. Wesolowska, M., Knysz, B., Reich, A., Blazejewska, D., Czarnecki, M., Gladysz, A., ... & Misiuk-Hojlo, M. (2014). Prevalence of Demodex spp. in eyelash follicles in different populations. *Archives of medical science: AMS*, 10(2), 319.
20. Aycan, O. M., Otlu, G. H., Karaman, U., Daldal, N., & Atambay, M. (2007). Frequency of the appearance of Demodex sp. in various patient and age groups. *Turkiye parazitolojii dergisi*, 31(2), 115-118.
21. Koo, H., Kim, T. H., Kim, K. W., Wee, S. W., Chun, Y. S., & Kim, J. C. (2012). Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *Journal of Korean medical science*, 27(12), 1574-1579.
22. Lee, S. H., Chun, Y. S., Kim, J. H., Kim, E. S., & Kim, J. C. (2010). The relationship between Demodex and ocular discomfort. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(6), 2906-2911.
23. Koo, H., Kim, T. H., Kim, K. W., Wee, S. W., Chun, Y. S., & Kim, J. C. (2012). Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *Journal of Korean medical science*, 27(12), 1574-1579.
24. Baima, B., & Sticherling, M. (2002). Demodicidosis revisited. *Acta dermato-venereologica*, 82(1).
25. Gao, Y. Y., Di Pascuale, M. A., Li, W., Liu, D. S., Baradaran-Rafii, A., Elizondo, A., ... & Tseng, S. C. G. (2005). High Prevalence of Ocular Demodex in Lashes With Cylindrical Dandruffs and in vitro and in vivo Killing Studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(13), 2655-2655.
26. Bevins, C. L., & Liu, F. T. (2007). Rosacea: skin innate immunity gone awry?. *Nature medicine*, 13(8), 904.
27. Kim, J. T., Lee, S. H., Chun, Y. S., & Kim, J. C. (2011). Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis. *Cytokine*, 53(1), 94-99.
28. Messenger, S., Hammer, K. A., Carson, C. F., & Riley, T. V. (2005). Assessment of the antibacterial activity of tea tree oil using the European EN 1276 and EN 12054 standard suspension tests. *Journal of Hospital Infection*, 59(2), 113-125.
29. Halcón, L., & Milkus, K. (2004). Staphylococcus aureus and wounds: a review of tea tree oil as a promising antimicrobial. *American Journal of Infection Control*, 32(7), 402-408.

30. Gao, Y. Y., Di Pascuale, M. A., Li, W., Baradaran-Rafii, A., Elizondo, A., Kuo, C. L., ... & Tseng, S. C. G. (2005). In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *British journal of ophthalmology*, 89(11), 1468-1473.

MAJOR ÜROPATOJENLERE KARŞI CORNUS MAS L. (KIZILCIK)'İN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Nizami DURAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Hatay-Türkiye, nizamduran@hotmail.com*

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu idrar sisteminde başlayan bir enfeksiyon olarak tanımlanır. İdrar yolu enfeksiyonları solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci en yaygın görülen enfeksiyonlardır. İdrar yolu böbrekler, üreterler, mesane ve idrar yollarından oluşmaktadır. Sağlıklı insanlarda idrar yolunun üstündeki idrar yolunun tüm alanları sterildir, dolayısıyla idrar normalde sterildir (Stamm and Norrby 2001; Foxman 2014)

Enfeksiyon genellikle bakterilerin üretradan girmesi ve çoğalmasıyla ortaya çıkar. Üretra ile sınırlı bir enfeksiyon üretrit tablosunu oluşturmaktadır. Bakteriler mesaneye hareket edip çoğalırsa, mesane enfeksiyonu, sistite neden olur. Enfeksiyon hemen tedavi edilmezse, bakteriler üremelerine devam ederek böbreklere ulaşmakta ve piyelonefritlere neden olabilmektedir (Foxman 2010).

İdrar yolu enfeksiyonlarının başlıca ajanları bakteriler olsa da, mantar ve protozonlar da bu tür enfeksiyonlara yol açabilmektedirler. İdrar yollarını en sık enfekte eden bakteriler özellikle Gram negatifler bakteriler olup, bunlar arasında *Escherichia coli* üriner sistem enfeksiyonlarının başlıca sebebidir. Bunun dışında *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'da diğer önemli üriner sistem enfeksiyon etkenleri arasında sayılabilir (Hooton 2012).

İdrar yolu enfeksiyonu tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalıktır. Çeşitli antibiyotiklerle devam eden tedavi yan etkilere neden olabilmektedir. Enfeksiyona neden olan bakterilerin, ilacın uzun süre geliştirebileceği de bilinmektedir. Bu konular farklı tedavi yöntemleri ve alternatif tedavilerin sürekli araştırılmasına yol açmıştır. İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde profilaktik olarak uzun yıllardan beri birçok doğal ürünün kullanıldığı bilinmektedir (Levison and Kaye 2013).

Bu doğal ürünlerden biri de kızılıktır [*Cornus mas* (Linnaeus)]. Kızılık şimdiye kadar üzerinde birçok çalışma yapılmış bir bitkidir. Yapılan çalışmalarda çeşitli farmakolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Bitkilerin idrar yolu enfeksiyonlarının önlenmesinde ve

tedavi edilmesinde çok etkili oldukları kanıtlanmıştır. Kızılçık ürünlerinin günlük olarak tüketilmesinin idrar yolu enfeksiyonundan korunmada faydalı olabileceğini bildirilen çalışmalar mevcuttur (Walker et al., 1997).

İlk önceleri kızılçık suyunun idrar pH'sını düşürdüğü ve böylelikle enfeksiyonlardan koruduğu düşünülürdü. Bu olay, kızılçık suyunda bulunan asid metabolizması yoluyla hippürik asit oluşumuna yol açmasına bağlanmaktaydı. Daha sonra yapılan çalışmalarda ancak çok büyük miktarlarda kızılçık suyu alımının idrardaki hippürik asit konsantrasyonunun antibakteriyel etki için yeterli olabileceğini göstermiş dolayısıyla bu görüş zayıflamıştır. Daha sonraları yapılan çalışmalarda kızılçıkta bulunan bazı proantosiyanidinlerin *Escherichia coli*'nin tip 1 P-fimbrialarının üroepitelyal hücrelere bağlanmasını inhibe ettiği ve böylece üriner sistem içinde mikroorganizmanın adezye olmasının engellendiği bildirilmiştir (Howell et al., 1998; Lee et al., 2000; Gupta et al., 2007; Juthani-Mehta M et al., 2016; Juthani-Mehta M et al., 2010; Jepson et al., 2012).

Biz bu çalışmada *Cornus mas* L. (kızılçık ekstresi)'in üriner sistem enfeksiyonlarından en sık izole edilen, idrar yolu enfeksiyonlarının major etkenleri arasında gösterilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis*'e karşı antimikrobiyal etkinliğini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla ilaç duyarlı ve dirençli izolatlar ile standart kökenler kullanıldı. Bunun yanında *Cornus mas* L.'in *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın biofilm formasyonu üzerinde de etkisi de araştırılmıştır.

MATERYAL & YÖNTEM

Çalışmada standart kökenler ticari olarak temin edilirken, ilaç duyarlı ve dirençli bakteri kökenleri olarak laboratuvar izolatları kullanılmıştır. Mikroorganizmaların izolasyonları aerobik koşullarda Mueller-Hinton agar, Kanlı agar ve Eosin Metilen Blue agar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada her bir bakteri kökeninden 12'şer suş seçildi. Bu suşlar hem ilaç dirençli hem de ilaç duyarlı kökenlerden oluşmaktaydı. Mikroorganizmaların MIC ve MBC değerleri CLSI kriterlerine uygun olarak tespit edildi.

Cornus mas L. Ekstresi

Kızılçık meyvesi ticari olarak temin edildi. Kızılçık 37 °C'de 72 saat süreyle inkübatöre konularak suyunun uçurulması sağlandı. Daha sonra bitki homojenizatörde homejenize edilerek ekstresi çıkarıldı. Bu ekstre bi-distile su içinde çözülerek kullanıldı. Kızılçık ekstresinin hazırlanması için 200 gr tartılarak cam kavanozlara konuldu ve çözücü olarak üzerlerine 1000 ml metanol eklendi. Hazırlanan karışım bir gece çalkalayıcıda karıştırılarak süspansiyon hazırlandı. Daha sonra kızılçık süspansiyonu iki

kat tülbentten süzülerek süspansiyondan bitki parçacıkları uzaklaştırıldı. Daha sonra ise elde edilen süspansiyondaki metanol evaporatörde uçurularak, bitki ekstraktları elde edildi. Elde edilen ekstreler kullanılıncaya kadar +4 °C'de buzdolabında muhafaza edildi.

Bakteri Kökenleri

Çalışmada bakteri kökenleri olarak 12 ilaç duyarlı, 12 ilaç sensitif kökenin yanında standart bakteri suşları da kullanıldı. Çalışmada Amikasin dirençli *E.coli*, *P.aeruginosa* ve *Klebsiella pneumonia* izolatları ile Ampisilin dirençli *P.mirabilis* kökenleri kullanıldı. İlaç duyarlı ve dirençli kökenler olarak laboratuvar izolatları kullanıldı. Standart bakteri kökenleri ise ticari olarak temin edilmiştir.

Çalışmada kullanılan standart kökenler:

Escherichia coli ATCC 25922

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

Proteus mirabilis ATCC 29245

Klebsiella pneumonia ATCC 13883

MİK (Minimal İnhibitör Konsantrasyonu) Belirlenmesi

MİK değeri bakteri çoğalmasını inhibe edebilen en düşük konsantrasyon olarak belirlenmiştir. Kızılçık ekstresinin *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis*'e karşı MİK konsantrasyonları mikrodilüsyon broth yöntemine göre belirlendi. Kızılçık ekstresi sırasıyla 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 ve 1 µg/ml'lik konsantrasyonları Mueller-Hinton broth besiyeri içinde hazırlandı. Daha sonra farklı konsantrasyonlarda uçucu yağ içeren tüm tüplere 0.5 McFarland standardına ayarlanmış bakteri süspansiyonları eklendi. Bütün mikrodilüsyon tüpleri 24 saat 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda, her bir tüpten bakteriyel örnekler Mueller-Hinton agar plakları üzerine inoküle edildi. Üreme bulanıklığı görülmeyen son dilüsyon MİK değeri olarak belirlendi.

Antimikrobiyal Etkinlik ve Biyofilm Deneyleri

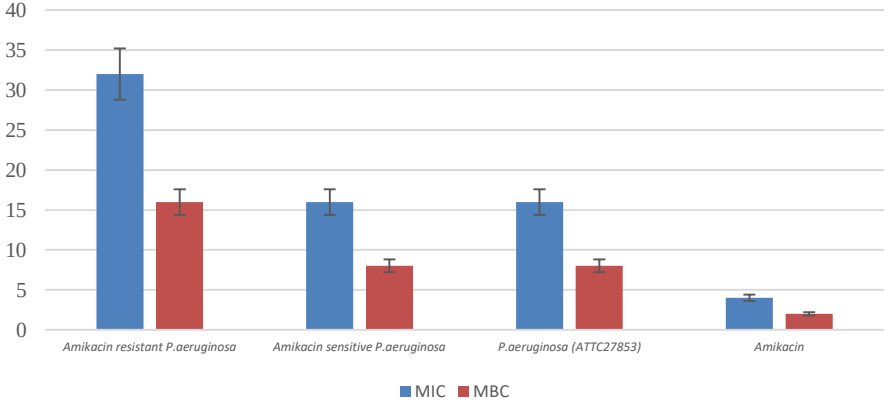
Standart kökenler dahil olmak üzere tüm izolatların MİK değerlerinin belirlenmesi CLSI kriterlerine göre yapıldı (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015). Bakteri suşları Mueller-Hinton agarda 37°C sıcaklıkta, bir gecelik inkübasyonla çoğaltıldı. Üretilen bakteri kolonilerinden alınarak, %0.9'luk sodyum klorür çözeltisinde, 0.5 McFarland değerinde süspansiyonlar hazırlandı. Biyofilm oluşumu

O'Toole (O'Toole, 2011) tariff ettiği yönteme göre yapıldı (O'Toole 2011).

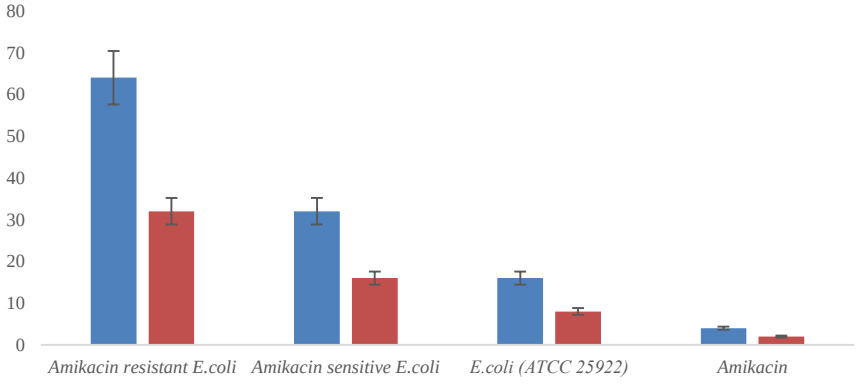
BULGULAR

Çalışmada hem ilaç duyarlı, hem de ilaç dirençli bakteriyel kökenlere karşı kızılcık ekstresinin dikkate değer ölçüde antimikrobiyal etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada *Esheria coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis* suşlarına karşı minimal inhibitor konsantrasyonlarının (M K) 16-64  g/ml arasında olduğu tespit edilirken, Minimal bakterisidal konsantrasyonlarının (MBK) 8-32  g/ml arasında değiştiği tespit edilmiştir (Figür 1-4).

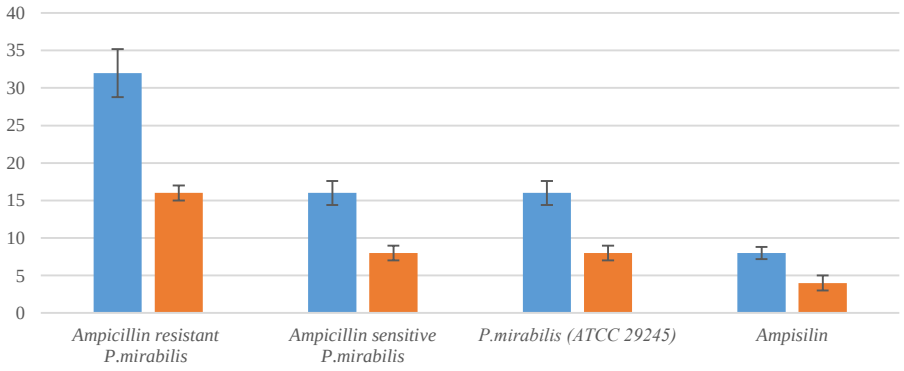
Figür 1. *Cornus mas* L. ekstresinin *P.aeruginosa* kökenlerine karşı M K ve MBK değerleri.



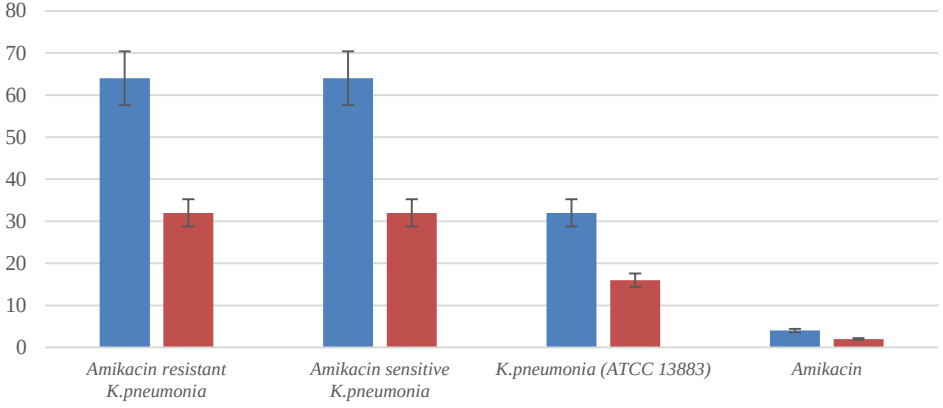
Figür 2. *Cornus mas* L. ekstresinin *E.coli* kökenlerine karşı MİK ve MBK değerleri.



Figür 3. *Cornus mas* L. ekstresinin *P.mirabilis* kökenlerine karşı MİK ve MBK değerleri.

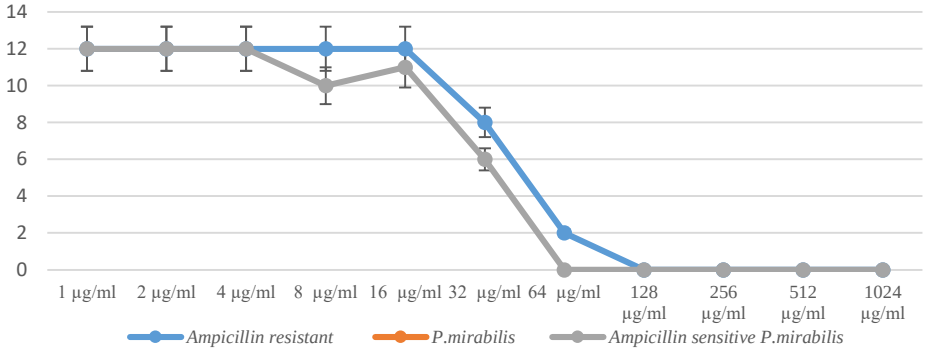


Figür 4. *Cornus mas* L. ekstresinin *K.pneumonia* kökenlerine karşı MİK ve MBK değerleri.



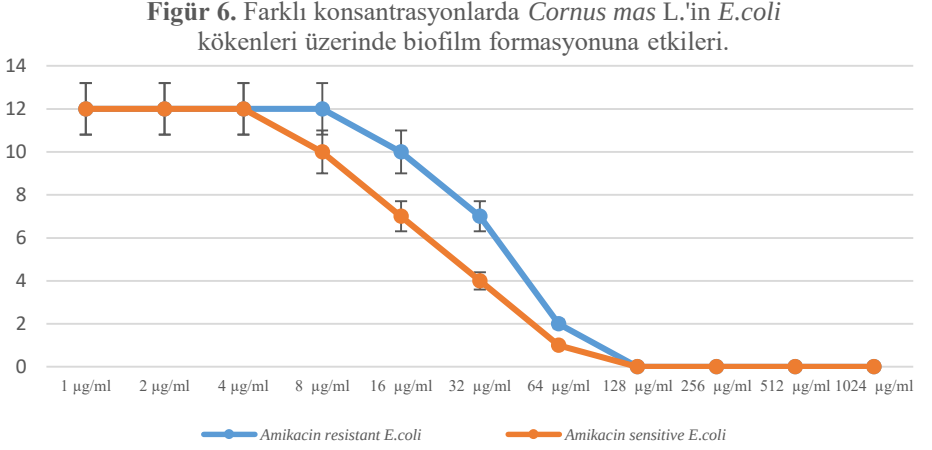
Bunun yanında *Cornus mas* L. ekstresinin bu üropatojenlerden *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi mikroorganizmaların biofilm formasyonu üzerinde de etkili olduğu tespit edilmiştir.

Figür 5. Farklı konsantrasyonlarda *Cornus mas* L. ekstresinin *P.aeruginosa* kökenleri üzerinde biofilm formasyonuna etkileri.

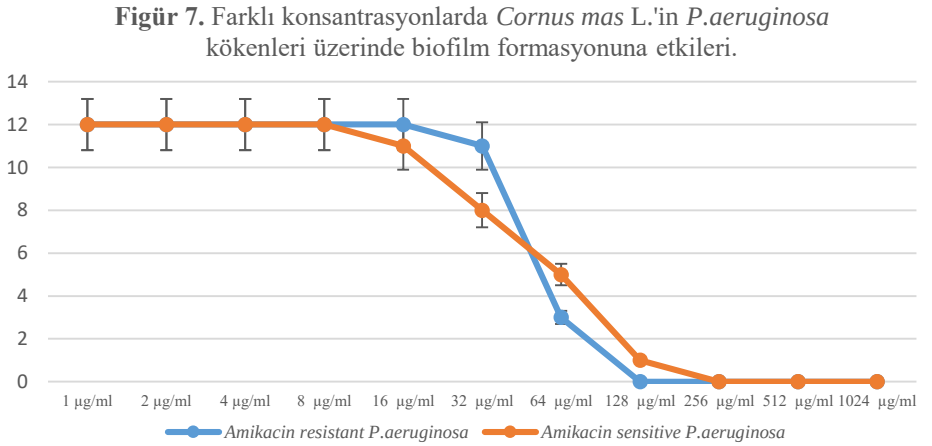


Figür 5’de de görüleceği üzere, çalışmada Amikasin dirençli *P.aeruginosa* kökenlerinin üzerinde *Cornus mas* L. ekstrelerinin 16 µg/ml düzeyinde biofilm oluşumu üzerinde etkisinin olmadığı tespit edilirken, *Cornus mas* L. ekstre konsantrasyonu 128 µg/ml’ye çıkarıldığında *P. aeruginosa* kökenlerinin biofilm üretmedikleri tespit edilmiştir. Biofilm oluşumunu inhibe eden doz amikasin duyarlı kökenlerde yine benzer

olarak 128 µg/ml iken, standart kökenlerin biofilm üretmesinin 32 µg/ml düzeyinde inhibe edildiği tespit edildi.



Figür 6’da ise Amikasin dirençli ve duyarlı *E.coli* kökenlerinin biofilm oluşturma yeteneklerinin 128 µg/ml düzeyinde *Cornus mas* L. ekstresi kullanımıyla inhibe olduğu tespit edilirken, standart kökenlerin biofilm üretme yeteneğinin 16 µg/ml düzeyinde inhibe edildiği tespit edildi.



Figür 7’de ise Ampisilin dirençli *Proteus mirabilis* kökenlerinin biofilm oluşturma yeteneklerinin 128 µg/ml düzeyinde *Cornus mas* L. ekstresi kullanımıyla inhibe olduğu tespit edilirken, Ampisilin duyarlı kökenler ile standart kökenlerin biofilm üretme yeteneklerinin ise 64 µg/ml düzeyinde inhibe edildiği tespit edildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İdrar yolu enfeksiyonlarının tüm dünyada her yıl yaklaşık 150 milyon insanı etkilediği hesap edilmektedir. Özellikle komplike idrar yollu enfeksiyonlu bireylerde majör bakteriyel etkenler arasında sayılan *E.coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis* ve *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde görülen yüksek antibiyotik direnci bu tür enfeksiyonların tedavisini de her geçen gün güçleştirmektedir. Bu sebeple idrar yolu enfeksiyonları patojenlerine karşı antibiyotik dışında alternatif profilaktif yolların aranması hem hasta sağlığı açısından, hem de artan ilaç direncine karşı önemli bir çözüm noktası olacaktır.

Literatürde *Escherichia coli*'ye karşı etkinliği bildirilen *Cornus mas* L. ekstresinin *in-vitro* koşullarda *Escherichia coli* ile birlikte önemli üropatojenler arasında gösterilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella pneumonia*'ya karşı önemli antimikrobiyal etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir. Özellikle *Cornus mas* L. ekstresinin bu enfeksiyon etkenlerinin sebep olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının profilaksisi ve korunmada faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Walker, E.B., Barney, D.P., and Mickelsen JN. (1997). Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. J Family Pract.,45: 167-168.
2. Howell, A.B., Vorsa, N., Der Marderosian, A. and Foo, L.Y. (1998). Inhibition of the adherence of Pfimbriated *Escherichia coli* to uroepithelialcell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. N Engl J Med., 339: 1085-1086.
3. Lee, Y. L., Owens, J., Thrupp, L., and Cesario, T.C. (2000). Does cranberry juice have antibacterial activity? JAMA, 283(13): 1691.
4. Gupta, K., Chou, M.Y., Howell, A., Wobbe, C., Grady, R. and Stapleton, A.E. (2007). Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. J Urol., 177 (6): 2357-2360.
5. Juthani-Mehta, M., Van Ness, P.H. and Bianco, L. (2016). Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among older women in nursing homes: a randomized clinical trial. JAMA. doi:10.1001/jama.2016.16141
6. Juthani-Mehta, M., Perley, L., Chen, S., Dziura, J. and Gupta, K. (2010). Feasibility of cranberry capsule administration and clean-catch urine collection in long-term care residents. J Am Geriatr Soc., 58 (10): 2028-2030.
7. Jepson, R.G., Williams, G. and Craig, J.E. (2012). Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev., 10:CD001321.

8. O'Toole, G. (2011). Microtiter Dish Biofilm Formation Assay. *J. Vis. Exp.*, 3-5.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute 2015. "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement". The clinical and laboratory standards institute (CLSI).
10. Stamm, W.E. and Norrby, S.R. (2001). Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis.*, 183 (Suppl 1): S1-S4.
11. Foxman, B. (2014). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.*, 28: 1-13.
12. Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Rev Urol.*, 7: 653-660.
13. Hooton, T.M. (2012). Uncomplicated urinary tract infection. *New Engl J Med.*, 366: 1028-1037.
14. Levison, M.E. and Kaye, D. (2013). Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant Gram-negative uropathogens. *Curr Infect Dis Rep.*, 15: 109-115.

18-BETA GLYCYRRHETINIC ASİD, LYCOPENE VE ROSMARINIC ASİD'İN HEPG2 ve K-562 HÜCRELERİ ÜZERİNDE ANTİPROLİFERATİVE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Nizami DURAN

*Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Hatay-Türkiye*

GİRİŞ

Karaciğer kanseri ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da en önemli morbidite ve mortalite sebepleri arasında yer almaktadır. Karaciğer kanseri kanserlere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci önde gelen sebeptir. Karaciğer kanseri tedavisinde günümüzde hala etkili potent bir ilaç eksikliği çekilmektedir. Tedavide kullanılan ilaçların seçici olmayan biyo dağılım, zayıf biyayararlanım, çözünürlük ve düşük özgüllük gibi nedenlerden dolayı ciddi problemleri mevcuttur (Bruix et al., 2015; Deng et al., 2015).

Lösemiler ise kemik iliği ve lenfatik sistem dahil olmak üzere vücudun kan oluşturan dokularının kanseri olarak tanımlanmaktadır (Vardiman 2010). Günümüzde lösemi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da (hastalığın etiyojisi ve sınıflandırılmasının anlaşılması gibi), lösemi tedavisinde hala ciddi sıkıntılar ve yetersizlikler söz konusudur. Günümüzde löseminin tedavisinde kemik iliği transplantasyonunun önemli bir yeri olsa da, bu tedavi seçeneği tüm hastalara uygulanamamakta ve sınırlı tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Lösemi tedavisinde kullanılan ilaçlar için de en önemli sorunlar arasında mevcut ilaçların zayıf etkinliği ve ciddi yan etkilerinin bulunması sayılabilir (Hu et al., 2014).

Günümüzde ülkemizde ve tüm dünyada gerek solid tümörlere ve gerekse de kan kanserlerinin tedavisi konusunda yeni aktif madde çalışmaları yoğun olarak devam etmektedir. Aktif madde arayışları içerisinde doğal ürünlerin düşük sitotoksik etkilerinden dolayı önemi büyüktür.

Bu doğal ürünler arasında bir meyan kökü komponenti olan 18-beta Glycyrrhetic acid ile Lycopene ve Rosmarinic acid'in önemli yeri vardır. Bu üç doğal bileşenin daha önce farmakolojik etkilerinin araştırıldığı birçok bilimsel çalışmalar bulunmaktadır.

18-beta Glycyrrhetic acid bir meyan kökü eksresi olup, meyan kökünün en etkili biyo aktif komponentlerinden biri olarak gösterilmektedir. Meyan kökü (Licorice root)'nün yıllardır çeşitli hastalıklarda karaciğer hasarını tamir edici özelliğinden dolayı

kullanılageldiği bilinmektedir. Benzer şekilde meyan kökünün önemli komponentlerinden olan glycyrrhizinin hepatit C infeksiyonuna karşı faydalı olduğu da bildirilmiştir (Sabbioni et al., 2005; DerMarderosian 2001).

Glycyrrhiza glabra kökleri (meyan) binlerce yıldır halk tıbbında kullanılmıştır. Hipokrat dönemlerinden günümüze kadar meyan kökünün ülser ve yaraların iyileşmesinde kullanıldığı bildirilmektedir. (1-4). Günümüzde meyan kökünün ve komponentleri üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada anti-inflamatuar, anti-artritik, anti-aritmik, anti-bakteriyel, anti-viral ve balgam söktürücü gibi birçok farmakolojik özelliğinin bulunduğu bildirilmiştir (4). Meyan kökünün bu biyolojik özelliklerinden sorumlu en önemli komponentlerinden biri olan glisirhetinik asid gösterilmektedir (1-3).

Likopen, çok sayıda farklı meyve ve sebze de üretilebilen diğer karotenoidlerin farklı olarak, tipik renklerinden sorumlu olduğu birkaç kırmızı meyve ve sebze çeşidinde bulunmaktadır. Likopenin en önemli kaynaklarından biri domates olup, domatesin dışında karpuz, pembe greyfurt ve havucun da likopen bakımından zengin bitkiler olduğu bildirilmektedir (Gartner et al., 1997).

Likopen en etkili doğal antioksidan olarak kabul edilir. Beta karotenden iki kat daha etkili ve alfa tokoferolden on kat daha etkili olduğu bildirilmiştir (Di Mascio et al., 1989). Likopen, domates, karpuz, papaya, pembe guava, kayısı, havuç ve kırmızı biber gibi meyveler ve sebzelere kırmızı pigment veren bir bitki karotenoididir. Doğal olarak bitkiler tarafından sentezlenir (Sung et al., 2007). Yüksek antioksidan özelliğinden dolayı karotenoidler arasında likopenin önemli yeri vardır (6).

Oksidanların aşırı dengesizliği olarak tanımlanan oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklar (Palozza et al., 2012; Karppi et al., 2013; Sesso et al., 2005), kanser (Campbell et al., 2004; Kelkel et al., 2011) diyabet (Cuevas-Ramos et al., 2013), göz hastalıkları ve yaşlanma ile ilişkili hastalıklar (Rao and Rao 2015) ve cilt hasarları (Evans and Johnson 2010) gibi kronik hastalıklarla yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. Likopen yüksek antioksidan özelliğinden dolayı önemli bir metabolik düzenleyici ve immun modölatör olduğu bildirilmektedir (Hedayati et al., 2018).

Çalışmamızda kullandığımız bir diğer doğal ürün ise Rosmarinik asid'tir. Çeşitli Labiatae bitkilerinde bulunan bir fenolik bileşik olan Rosmarinik asid, anti-inflamatuar ve anti-oksidatif özelliklere sahiptir. Rosmarinik asid, kafeik asit ve 3,4-dihidroksifenilaktik asidin bir esteridir. Rosmarinik asit antiviral, antibakteriyel, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri de dahil olmak üzere bir dizi faydalı biyolojik aktiviteye sahiptir (Moreno et al., 2006; Osakabe et al., 2004; Ferrandez et al., 2003; Swarup et al. 2007).

Kanser tedavisinde günümüzde kemoterapi, cerrahi rezeksiyon ve radyasyon olmak üzere üç temel yol bulunmaktadır. Bu tedavi yollarından kemoterapi gerek solid tümörlerin ve gerekse de kan kanserlerinin tedavisinde oldukça önemli yoldur. Günümüzde kanser tedavisinde bu üç yöntemden biri ya da birkaçı kombine olarak uygulanabilmektedir. Ancak tüm kanser tedavisinde vazgeçilmez en önemli yol kemoterapidir. Ne yazık ki, günümüzde mevcut kanser ilaçlarının tamamı yüksek yan etki ve istenilen düzeyde olmayan tedavi başarısı sebebiyle yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple de ülkemizde ve tüm dünyada yeni ilaç araştırmaları yoğun olarak devam etmektedir.

Biz bu çalışmada 18-beta glycyrrhetic acid, likopen ve rosmarinic acid'in karaciğer karsinomu (Hep G2 cell line) ve insan lösemi (K-562 cell line) hücre hatlarında antiproliferatif etkilerini varlığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Kimyasallar

Çalışmada 18-beta Glycyrrhetic Acid (Sigma), Likopen (Sigma) ve Rosmarinic acid (Sigma) ticari olarak temin edilmiştir. Çalışmada üç kimyasal madde de DMSO içinde çözülmüştür. Deneylerde solvent olarak seçilen DMSO'nun non-toksik konsantrasyonları belirlenerek kimyasal maddelerin çözülebildiği en düşük konsantrasyonun seçilmesine özen gösterilmiştir.

Hücre Canlılığının Tespiti

Boya çözeltisi PBS içinde hazırlanana %1'lik tripan mavisi boyası olacak şekilde hazırlandı. Bu yöntemde %0.25'lik tripsinizasyon solüsyonu ile kültür kaplarından kaldırılan hücreler 1:1 oranında tripan mavisi ve hücre süspansiyonu olacak şekilde ayarlanarak boyandı. Karışım oda ısısında 15 dakika inkübe edildikten sonra mikroskopta incelenerek canlılık tespiti yapıldı. Hücre kültürü çalışmalarında tripan mavisi ile boyama ve hemositometre (Thoma lamı) ile hücre sayımı gerçekleştirildi.

Hücre Kültürü Çalışmaları

Vero (Afrika yeşil maymun hücre hattı) hücre hattı sağlıklı hücre hattı olarak seçildi ve 18-beta Glycyrrhetic Acid, Likopen ve Rosmarinic acid'in non-toksik konsantrasyonları bu hücre hattında belirlendi. Antiproliferatif aktivite çalışmaları bu hücreler üzerinde non-toksik konsantrasyonlar içindeki konsantrasyonlarda araştırılmıştır. Kanser hücre hatları olarak ise çalışmada HEPG2 (hepatosellüler karsinom hücre hattı) ile K-562 (insan lösemi hücre hattı) kullanıldı.

Hücre hatlarının idamesi için hücre kültürü besiyeri olarak içerisinde %10 oranında fetal dana serumlu (içerisinde 10 mM HEPES, 4mM

glutaminli 100 IU/ml penisilin/streptomisin bulunan) RPMI 1640 üretim besiyeri kullanıldı. Hücre kültürlerinin inkübasyonu ise 37 °C, %5 CO₂ ve %95 hava bulunduran inkübatörde gerçekleştirildi. Hücreler 1x10⁵ hücre/ml olacak şekilde hücre kültürü şişelerine inoküle edilerek kültive edildi. Kültür besiyerinin ise %10'u nispetinde besiyerine growth faktör olarak fetal dana serumu kullanıldı. Hücre dizilerinin inkübasyonu hücrelerin kültür kabı yüzeyinin en az %70-80'ni nispetinde tek tabaka oluşturacak tarzda üreme gözlenene kadar devam edildi. Bu süre içinde besiyeri pH'sının değişmesi durumunda pH'sı ideal olan yeni üretim besiyeri ile kültür besiyeri değişimi yapıldı. Hücreler kültür kabından hazırlanacak olan tripsinizasyon solüsyonu ile kaldırılarak 1500 rpm'de 10 dk. santrifüj edilerek toplandı. Hücre canlılığı ve sayısı %0.9'luk NaCl içinde hazırlanmış %1'lik tripan mavisi ile hemositometrede mikroskop altında tespit edildi.

Proliferasyon Deneyleri

Deneylerde öncelikli olarak *18-beta Glycyrrhetic acid*, *Likopen* ve *Rosmarinic acid*'in Vero hücre dizisi üzerinde non-toksik konsantrasyonları tespit edildi. Daha sonra ise bu kimyasal maddelerin antiproliferatif etkileri *karaciğer karsinomu (Hep G2 cell line)* ve *insan lösemi (K-562 cell line)* hücre hatlarında aşağıda belirtilen yöntemler kullanılarak tespit edildi. Hücre kültürü denemeleri 96 kuyucuklu, düz tabanlı steril mikrop plaklarda yapıldı. Kuyulara içerisinde %10 oranında fetal dana serumu bulunan RPMI-1640 besiyeri ile her ml'sinde 1x10⁵ hücre olacak şekilde hücre inoküle edildi. Kimyasal maddelerin antiproliferatif etkinliklerini araştırmak için hücre süspansiyonu ml'de 1x10⁵ hücre olacak şekilde hazırlandı. Hücre adezyonu için 6 saat aynı şartlarda (37 °C, %5 CO₂) inkübasyondan sonra kültür besiyerine bu kimyasal maddelerin farklı konsantrasyonlarını içeren miktarları (120, 60, 54, 48, 42, 36, 30, 24, 12, 8, 4, 2 ve 1 µg/ml) eklendi. Çalışmada kimyasal maddeleri çözmek DMSO solvent olarak seçildi. Deney sonuçlarına DMSO'nun seçilen solvent konsantrasyonunun etkisiz olduğunu göstrebilmek amacıyla, DMSO içeren DMSO kontrol grubu, deneylerde eş zamanlı inkübe edilerek kültive edildi. Ayrıca, çalışmada negatif kontrol (içerisinde kimyasal madde bulunmayan) ve pozitif kontrol olarak da Metotraksat (0.1, 0.5, 1, 5, 10, 25, 50, 100 nM) seçildi.

Tüm deneyler 3 kez tekrarlanarak gerçekleştirildi. İnkübasyondan sonra kültür kabı yüzeyindeki hücreler %0.25'lik tripsinizasyon solüsyonu ile muamele edilerek santrifüj tüplerine alındı. Hücreler soğutmalı santrifüjde (+4 °C'de) 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek toplanarak hücre canlılığı tayini yapıldı.

DMSO'nun Etkisi

18-beta Glycyrrhetic Asid, Likopen ve Rosmarinik asid'i hücre üretme besiyerinde çözebilme amacıyla dimethylsulfoxide (DMSO) (Sigma, USA) kullanılmıştır. DMSO'nun hücreler üzerindeki non-toksik konsantrasyonunu belirlemek amacıyla 1×10^5 hücre/ml olacak şekilde 24 kuyucuklu düz tabanlı mikrolaklara Vero hücreleri inoküle edildi. DMSO'nun değişik konsantrasyonları (8%, 4%, 2%, 1%, 0.5%)'nın etkisinin araştırıldığı deneylerde inkübasyondan 96 saat sonrasına kadar DMSO'nun etkisinin varlığı gözlemlendi. Bunun yanında kontrol grubu olarak ise içerisinde DMSO bulunmayan (sadece hücre üretme besiyeri ve yukarıda belirlenen nispette hücre bulunan) kültürler inkübasyon süresi sonunda tripan mavisi ile boyanarak hücre canlılığı tespit edildi. İçerisinde DMSO bulunmayan hücre kültürleri ile DMSO bulunan kültürlerde hücre canlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmayan DMSO konsantrasyonu solvent konsantrasyonu olarak tespit edildi.

Aktivite Çalışmaları

Deneylerde öncelikle bu üç kimyasal maddenin Vero hücre hattında non-toksik konsantrasyonlarını belirleyebilmek amacıyla kimyasallar sentezlerin farklı konsantrasyonlarını ihtiva eden (120, 60, 54, 48, 42, 36, 30, 24, 12, 8, 4, 2 ve 1 $\mu\text{g/ml}$) miktarları DMSO ile çözülerek kültür besiyerine katıldı. Maddelerin hücre üremesi üzerindeki etkileri günlük olarak hem invert mikroskopla morfolojik olarak, hem de hücre canlılığı açısından değerlendirilerek gerçekleştirildi.

Antiproliferatif etki çalışmaları sağlıklı hücreler üzerinde toksik olmayan en yüksek doza kadar olan konsantrasyonlara kadar çalışıldı. Proliferasyon deneyleri HepG2 ve K-562 hücreleri üzerinde, hücre yoğunluğu ml'de 1×10^5 hücre olacak şekilde ayarlanarak gerçekleştirildi. Hazırlanan bu hücre kültürlerinde hücrelerin adezyonu için kültürler inokülasyonu takiben 6 saat 37°C 'de %5 CO_2 -li inkübatörde inkübe edildi. Hücrelerin kültür kabı yüzeyine adezyonunu takiben kimyasalların farklı konsantrasyonlarını (120, 60, 54, 48, 42, 36, 30, 24, 12, 8, 4, 2 ve 1 $\mu\text{g/ml}$) içeren miktarları kültür kaplarına inoküle edildi. Her bir kimyasal madde için üç deneme gerçekleştirildi.

İnkübasyonun 96. saati sonunda kültür kabındaki hücreler %0.25'lik tripsinizasyon solüsyonu ile 10 dk. 37°C 'de inkübe edilerek edilerek santrifüj tüplerine aktarıldı. Hücreler soğutmalı santrifüjde ($+4^\circ\text{C}$ 'de) 1250 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek toplanarak hücre canlılıkları tayin edildi.

MTT [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] Yöntemi

Bu yöntem McGahon ve Mosmann'nın tariff ettiği gibi gerçekleştirildi. MTT yöntemi kültive edilen canlı hücrelerin kolorimetrik ve kantitatif olarak saptanabildiği bir tekniktir (McGahon et al., 1995; Mosmann 1983). Bu teknikte canlı hücrelerde sağlam mitokondrinin MTT boyasının tetrazolium halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanmaktadır. MTT, hücrelere aktif olarak absorbe olan ve mitokondriye bağlı bir reaksiyon ile renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenmektedir. Hücrelerin MTT indirgeme özelliği hücre canlılığının ölçütü olarak alınmakta ve MTT analizi sonucunda elde edilen boya yoğunluğu canlı hücre sayısı ile korelasyon göstermektedir. Çalışmada farklı konsantrasyonlarda (800, 400, 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56 ve 0.78 µg/ml olacak şekilde) hazırlanan bu üç kimyasal madde (*18-beta Glycyrrhetic Asid*, *Likopen* ve *Rosmarinik asid*) HepG2 ve K-562 hücreleri ile inkübe edilerek hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri MTT hücre proliferasyon yöntemiyle araştırıldı. Hücrelere kimyasal maddeler eklendikten sonra 24 saat 1 gece 37 °C'de %5 karbondioksitli inkübatörde inkübasyona bırakıldı. Sonra her kuyucuğa 10 µl MTT eklenerek pleytler 4 saat için aynı şartlarda inkübe edildi. Absorbans ölçümleri spektrofotometrede 570 nm'de gerçekleştirildi. Proliferasyon bu üç kimyasal madde ile muamele edilen kuyucuklardaki hücrelerin kontrol grubu hücrelerine oranı olarak ifade edildi. IC₅₀ değerleri SPSS programı (SPSS. Inc, Chicago) kullanılarak hesaplandı.

BULGULAR

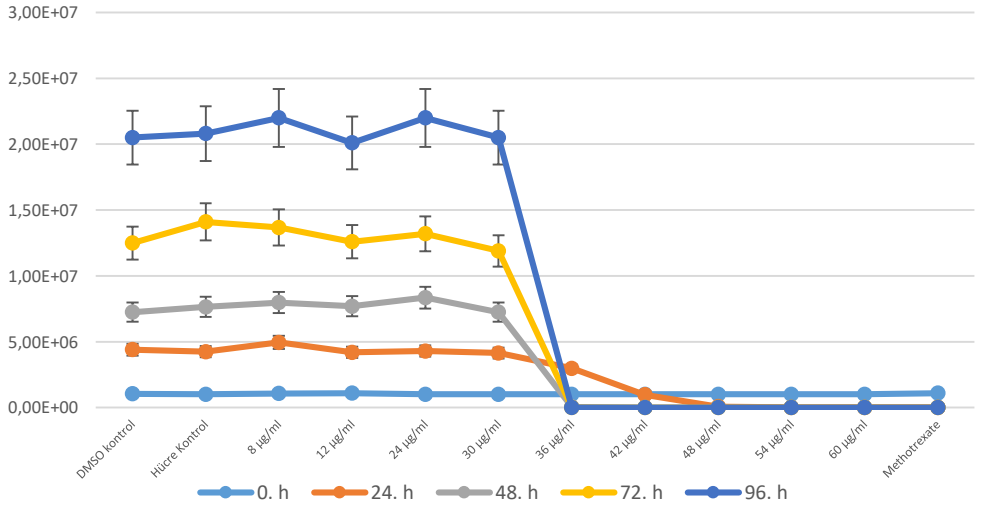
DMSO'nun Etkisi

Deneylerde non-toksik DMSO konsantrasyonu <3% olarak tespit edildi. Çalışmamızda ise DMSO'nun %1'lik konsantrasyonları kullanıldı. Bu konsantrasyondaki DMSO'nun hücre üremesine herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı.

Vero hücre hattında yapılan çalışmalarda DMSO'nun seçilen konsantrasyonunun hücre üremesini inhibe etmediği tespit edilmiştir. İçerisinde DMSO bulunan hücre üretme vasatlarının 96 saatlik inkübasyondan sonra yapılan hücre canlılık oranlarında ve hücre sayılarında içerisinde DMSO ihtiva etmeyen hücrelerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). İnvrt mikroskopla yapılan morfolojik değerlendirmelerde de DMSO grubunda yer alan hücrelerde herhangi bir sitopatolojik değişimin (hücre yuvarlaklaşması, nükleer yapının büyümesi, granülasyon, füzyon gibi) olmadığı saptanmıştır. Morfolojik açıdan kontrol grubuyla DMSO grubu arasında fark tespit edilmedi.

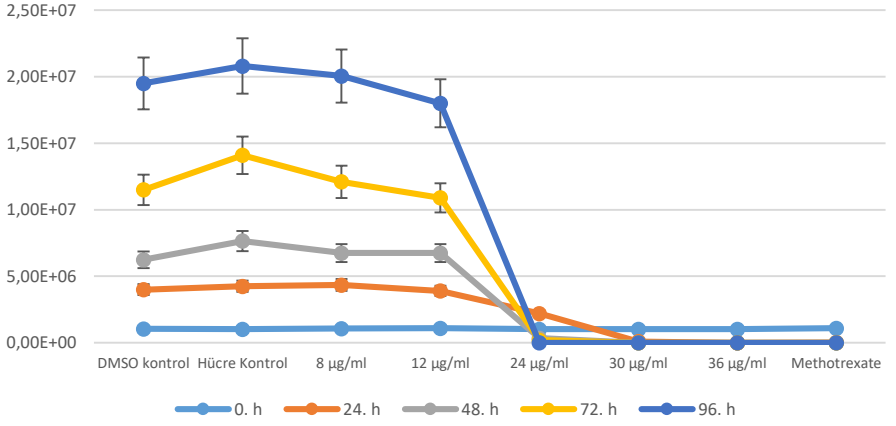
Çalışmada antiproliferatif etkinlik çalışmaları hem morfolojik hem de hücre canlılığı tayin edilerek gerçekleştirilmiştir. Hücre toksisite testleri MTT yöntemiyle değerlendirilerek gerçekleştirildi. Kimyasal maddelerin non-toksik konsantrasyonlarının içeren miktarlarıyla hücre kültürülerinin inkübasyonunu takiben, morfolojik değerlendirmeler günlük olarak yapılırken, hücre canlılığı ve toksisite değerlendirilmesi 96 saat inkübasyondan sonra gerçekleştirildi. *18-beta Glycyrrhetic Acid*'in HepG2 ve K-562 hücre hatlarında 32.6 ± 10.19 ve 24.0 ± 7.35 $\mu\text{g/ml}$ 'lik konsantrasyonlarda etkili olduğu tespit edilirken, Likopenin HepG2 ve K-562 hücre hatları üzerinde etkili olduğu dozların sırasıyla 36.0 ± 7.35 ve 24.0 ± 8.49 $\mu\text{g/ml}$ olduğu saptandı. Rosmarinic asid için ise etkili dozların HepG2 ve K-562 hücreleri için 30.8 ± 7.01 ve 37.2 ± 5.02 $\mu\text{g/ml}$ olduğu tespit edilmiştir. *18-beta Glycyrrhetic acid*'in Likopen ile birlikte kullanımının HepG2 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkiyi anlamlı derecede güçlendirdiği tespit edilirken, Rosmarinic asid ile birlikte kullanımının ise hem HepG2 hem de K-562 hücreleri üzerinde antiproliferatif etki üzerinde anlamlı düzeyde etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Figür 1-7).

Figür 1. *18-beta Glycyrrhetic acid*'in Hep G2 hücre hattında antiproliferatif etkisi.



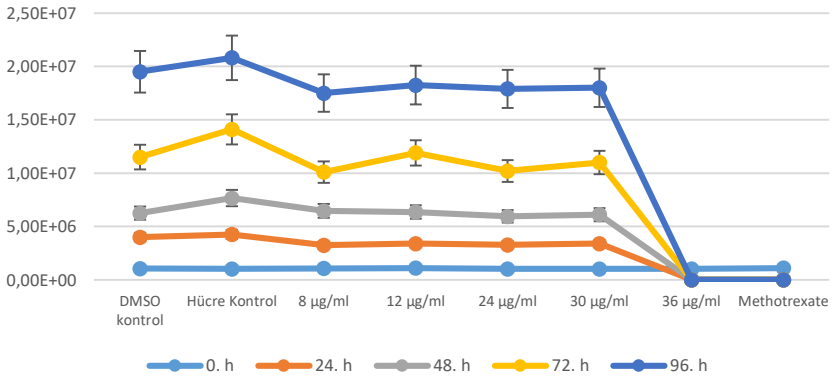
Figür 1'de de görüldüğü gibi *18-beta Glycyrrhetic acid*'in HepG2 hücre hatlarında hücre üremesini inhibe eden dozun 32.6 ± 10.19 $\mu\text{g/ml}$ olduğu görülmektedir. Bu konsantrasyondan daha düşük konsantrasyonların hücre üremesini inhibe etmediği tespit edilmiştir.

Figür 2. 18-beta Glycyrrhetic acid'in K-562 hücre hattında antiproliferatif etkisi.

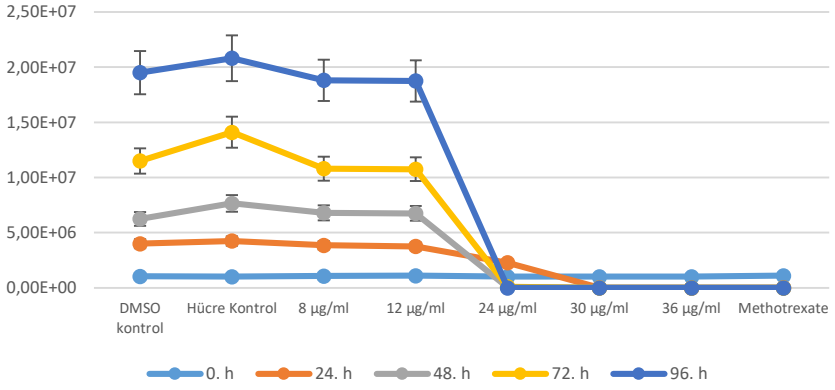


Figür 2’de ise 18-beta Glycyrrhetic acid’in K-562 hücre hatlarında hücre üremesini inhibe eden dozun $24.0 \pm 8.49 \mu\text{g/ml}$ olduğu görülmektedir.

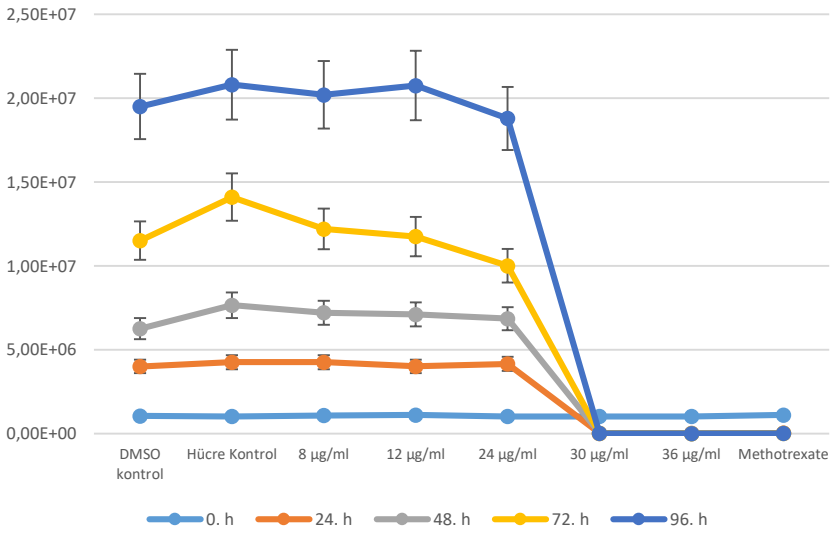
Figür 3. Likopen'in Hep G2 hücre hattında antiproliferatif etkisi.



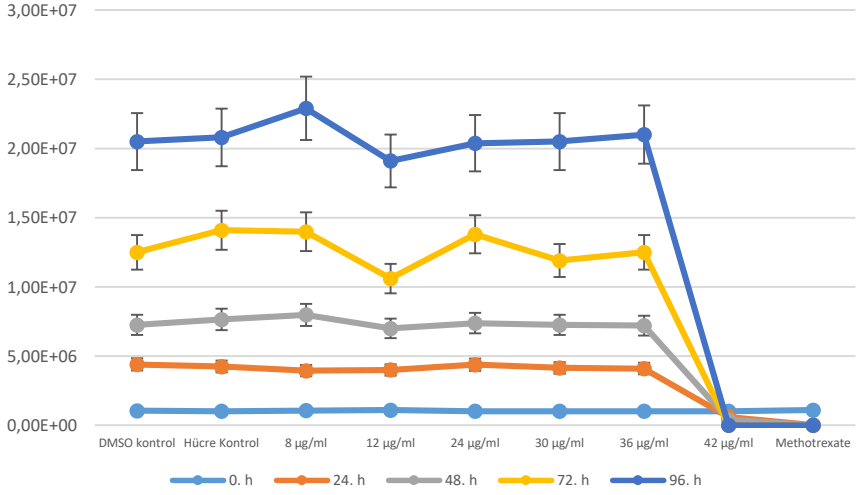
Figür 4. Likopen'in K-562 hücre hattında antiproliferatif etkisi.



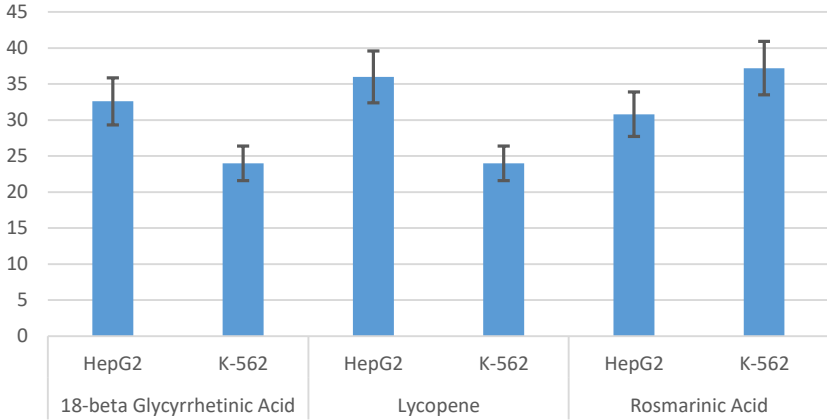
Figür 5. Rosmarinik asid'in Hep G2 hücre hattında antiproliferatif etkisi.



Figür 6. Rosmarinik asid'in K-562 hücre hattında antiproliferatif etkisi.



Figür 7. 18-beta Glycyrrhetic acid, Likopen ve Rosmarinick asid'in Hep G2 ve K-562 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkisi.



TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser günümüzün üzerinde en çok çalışmalar yapılan hastalıklarından biridir. Gerek solid tümörlerde ve gerekse de kan kanserlerinde güçlü ve yan etkileri düşük bir ilacın olmayışı bu arayışları her geçen gün daha da yoğunlaştıracaktır.

Biz bu çalışmamızda insan karaciğer kanseri hücreleri ile insan lösemi hücreleri üzerinde 18-beta Glycyrrhetic acid, Likopen ve Rosmarinick asid'in

asid'in antiproliferatif etkilerini araştırdık. Çalışmada 18-beta Glycyrrhetic asid ve likopenin insan karaciğer kanseri ve insan lösemi hücrelerine karşı etkinliklerinin oldukça güçlü (24 µg/ml) olduğu tespit edilmiştir. Bu etki kontrol drog methotrexate ile kıyaslandığında düşük gibi görünse de, ileri çalışmalar için oldukça umut verici bulunmuştur. Bunun dışında 18-beta Glycyrrhetic asid, Likopen ve Rosmarinik asid'in 24-37.2 µg/ml düzeyinde karaciğer kanseri hücre hattında ve lösemi hücre hattında antiproliferatif etki göstermesi, oldukça umut verici olarak değerlendirilmektedir.

Özellikle kanser kemoterapisinde sınırlı kemoterapötiklerin olduğu düşünöldüğünde bu aktif komponentlerin üzerinde ileri çalışmalar yapılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bruix, J., Han, K.H., Gores, G., Llovet, J.M. and Mazzaferro, V. (2015). Liver cancer: Approaching a personalized care. J. Hepatol., 62, S144-S156.
2. Campbell, J.K., Canene-Adams, K., Lindshield, B.L. and Boileau, T.W-M. (2004). Clinton SK, Erdman JW. Tomato phytochemicals and prostate cancer risk. The Journal of nutrition, 134(12): 3486S-3492S.
3. Cuevas-Ramos, D., Almeda-Valdes, P., Chavez-Manzanera, E., Meza-Arana, C.E., Brito-Cordova, G., Mehta, R., et al. (2013). Effect of tomato consumption on high-density lipoprotein cholesterol level: a randomized, single-blinded, controlled clinical trial. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, 6: 263.
4. Deng, G. L., Zeng, S. and Shen, H. (2015). Chemotherapy and target therapy for hepatocellular carcinoma: New advances and challenges. World J. Hepatol., 7, 787-798.
5. DerMarderosian, A. (2001). The Review of Natural Products, Facts and Comparisons, Illinois, 369-3709.
6. Di Mascio, P., Kaiser, S. and Sies, H. (1989). Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Archives of biochemistry and biophysics, 47(9), 532-538.
7. Evans, J.A. and Johnson, E.J. (2010). The role of phytonutrients in skin health. Nutrients, 2(8): 903-928.
8. Gartner, C., Stahl W, and Sies H. (1997). Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. Amer. J. Clinical Nutr., 66, 116-122.
9. Hedayati, N., Naeini, M.B., Nezami, A., Hosseinzadeh, H., Wallace, H.A, Hosseini S, et al. (2018). Protective effect of lycopene against chemical and natural toxins: A review. doi: 10.1002/biof.1458

10. Hu, X.M., Yuan, B., Tanaka, S., Song, M.M., Onda, K., Tohyama, K., et al. (2014). Arsenic disulfide-triggered apoptosis and erythroid differentiation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia cell lines. *Hematology*, 19, 352-360.
11. Karppi, J., Kurl, S., Ronkainen, K., Kauhanen, J. and Laukkanen, J.A. (2013). Serum carotenoids reduce progression of early atherosclerosis in the carotid artery wall among Eastern Finnish men. *PLoS One*, 8(5): e64107.
12. Kelkel, M., Schumacher, M., Dicato, M. and Diederich, M. (2011) Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. *Free radical research*, 45(8): 925-940.
13. McGahon, A.J., Martin, S.J., Bissonnette, R.P., Mahboubi, A., Shi, Y., Mogil, R.J., et al. (1995). The end of the (cell) line: methods for the study of apoptosis in vitro. *Methods Cell Biol.*, 46: 153-185.
14. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.*, 65: 55-63.
15. Sabbioni, C., Ferranti, A., Bugamelli, F., Forti, G.C. and Raggi, M.A. (2005). Simultaneous HPLC analysis, with isocratic elution, of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in liquorice roots and confectionery products. *Phytochem. Anal.*, 17: 25-31.
16. Palozza, P., Catalano, A., Simone, R.E., Mele, M.C. and Cittadini, A. (2012). Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism. *Annals of Nutrition and Metabolism.*, 61(2): 126-134.
17. Rao, L. and Rao, A. (2015). Oxidative stress and antioxidants in the risk of osteoporosis-role of phytochemical antioxidants lycopene and polyphenol-containing nutritional supplements. *Phytochemicals Isolation, Characterisation and Role in Human Health: InTech*; 2015.
18. Sesso, H.D., Buring, J.E., Norkus, E.P. and Gaziano, J.M. (2005). Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in men. *The American journal of clinical nutrition*, 81(5): 990-997.
19. Vardiman, J.W. (2010). The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact.*, 184: 16-20.

ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNI* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Öğretim Üyesi Nergis Aşgın

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Giriş

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) gram negatif zorunlu aerob, nonfermenter gram negatif bir kokobasildir. Doğada, su ve toprakta yaygın olarak bulunur. (Gootz & Marra, 2008) Kuruluğa oldukça dirençli olması nedeniyle özellikle hastane ortamlarında uzun süre canlı kalabilmektedir. Bu nedenle son iki dekatta hastane enfeksiyonları ve salgınlarda en önemli patojenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Kempf & Rolain, 2012; Moradi, Hashemi, & Bahador, 2015). Özellikle uzun süre hastanede yatan, invaziv girişim uygulanan veya ventilatöre bağlı olan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni, sepsis, menenjit gibi mortalitesi yüksek enfeksiyonlara neden olmaktadır (Bassetti, Righi, Esposito, Petrosillo, & Nicolini, 2008). Öte yandan karbapenemler dahil pek çok antibiyotiğe yüksek oranda direnç göstermesi nedeniyle tedavi seçenekleri de oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı, hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç profilini tespit etmek ve ampirik tedavi seçeneklerini belirlemektir.

Materyal Ve Metot

Kırk adedi yoğun bakımlarda olmak üzere toplam 440 yataklı Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen 346 *A. baumannii* izolatının antibiyotik direnç durumu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastanemizde yatan hastalardan Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültür şişeleri, Bactec FX-40 (Becton Dickinson, USA) tam otomatize kan kültür sisteminde inkübe edilmiştir. Yedi gün içinde pozitif alarm veren kan kültür şişelerinden koyun kanlı columbia agar [Becton Dickinson (BD), USA], Eozin Metilen Blue (EMB) agar (BD, USA) ve çikolata agara (BD, USA) ekim yapılmıştır. Hastaların yara, solunum yolu örnekleri, beyin omurilik sıvısı ve diğer vücut sıvıları da koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolata agara ekilmiştir. Hastaların örnekleri ekim sonrası etüvde 36 °C de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası EMB agarda üreyen kolonilerden katalaz pozitif, oksidaz negatif olan ve gram boyamada gram negatif kokobasil şeklinde gözlenen kolonilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığı BD –Phoenix 100 (Becton

Dickinson, USA) NMIC ve UNMIC Combo panelleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (EUCAST, 2016) kılavuzuna göre değerlendirilmiştir. Tigesiklin için Food and Drug Administration (FDA) önerilerinde (Nicolau, Quintana, Korth-Bradley, Wible, & Dowzicky, 2015) *Enterobacteriaceae* için verilen Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) sınır değeri ($\leq 2 \mu\text{g/mL}$, duyarlı) dikkate alınmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, USA) 15.0 analiz programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov Smirnov testi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, hastaların yaş ortalaması ise medyan değer olarak (minimum ve maksimum) verilmiştir.

Bulgular

A. baumannii izolatlarının (n=346) 162'si (% 47) solunum yolu örneklerinden (Endotrakeal aspirat, balgam, bronko alveoler lavaj sıvısı) 136'sı (% 39) kan, 34'ü (% 10) yara, 8'i (% 2) idrar, 6'sı (% 2) diğer örneklerden (beyin omurilik sıvısı ve steril vücut sıvıları) izole edilmiştir.

Toplam 346 izolatın 272'si (%79) yoğun bakım 74'ü (%21) servis hastalarına aittir. Hastaların 191'i (% 55,2) erkek, 155'i (% 44,8) kadın olup, hastaların yaş ortalaması 66 (48-91) olarak belirlenmiştir. Tüm suşlar ampicilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim siprofloksasin ve levofloksasine dirençli bulunmuştur. İmipenem direnci % 95, meropenem %95, gentamisin % 87, amikasin %86, netilmisin direnci ise % 73 olarak tespit edilmiştir. Kolistin izolatlara karşı en etkili antibiyotik olup, direnç oranı %2,3 tür. Diğer in-vitro etkili antibiyotiklerden tigesikline direnç %23,6, trimetoprim –sulfametoksazole (SXT) direnç % 49,6 olarak bulunmuştur.

Tartışma

Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere direnç gün geçtikçe artmaktadır.

Bu çalışmada imipenem ve meropenem direnç oranı %95 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda karbapenem direnç oranları % 92 -100 arasında bildirilmiştir (Keskin, Tekeli, Dolapçı & Öcal, 2014; Özbey & Otkun 2016).

Öte yandan European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC, 2016) EARS-net 2015 yılı surveyans verilerine göre karbapenem direnç oranları Yunanistan'da % 94, Hırvatistan'da % 89 ve Romanya'da % 82 olup çalışmamıza benzer oranlarda oldukça yüksektir. Buna göre gerek ülkemizde, gerekse güney Avrupa ve Balkan ülkelerinde *A.*

baumanni enfeksiyonlarında karbapenemler tedavi seçeneği olarak gözükmemektedir.

Asinetobakter enfeksiyonlarında kombine tedavide sıklıkla aminoglikozit grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu çalışmada gentamisin ve amikasin direnç sırasıyla %86 ve %87 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde ülkemizde yapılan çalışmalarda %77-%92 oranları bildirilmiştir (Coşkun, 2018; Özbey & Otkun 2016). EARS- net verilerine göre Avrupa’da; Yunanistan’da % 84, İtalya’da % 75 Bulgaristan’da % 74 Romanya’da % 81 oranında direnç bildirilmiştir (ECDC, 2016). Bu sonuçlara göre yöremizde ampirik tedavide aminoglikozitlerden uzak durmak gerektiği söylenebilir.

Çalışmamızda SXT direnci %49,6 olarak bulunmuştur. Ülkemiz verilerine bakıldığında %68 (Keskin vd., 2014) ve %84 (Coşkun, 2018) direnç oranları bildirilmiştir. Diğer çalışmalara göre görece daha düşük gözlenen SXT direnç oranımız, bu antibiyotiğin hastanemizde yatan hastalarda ampirik tedavilerde daha az tercih edilmesi ile açıklanabilir.

Karbapenem direncinin yüksek oranlara ulaşması nedeniyle son yıllarda Asinetobakter enfeksiyonlarının tedavisinde sıkça kullanılan ve semisentetik glisilsiklin derivativesi olan tigesikline de direnç giderek artmaktadır. Ülkemizde 2008 yılından itibaren reçete edilmeye başlanan tigesikline direnç, bu çalışmada %23,6 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde Telli ve ark. (Telli, Eyigör, Korkmazgil, Aydın & Atalay, 2017) %21, Coşkun ise (Coşkun, 2018) %23,9 oranında direnç bildirmiştir. Şafak ve ark. ise (Şafak, Kılınç & Tunç 2016) % 6 gibi daha düşük bir oran bildirmişlerdir. Amerika’da yapılan çok merkezli bir çalışmada (Denys, Callister & Dowzicky, 2013) ise %16 oranında direnç bildirilmiştir. Buna göre tigesiklin -direnç oranları artmasına rağmen- halen önemli bir tedavi seçeneği konumundadır.

Kolistin (Polimiksin E) 1950’lerde sık kullanılan bir polimiksin türevidir. İken 1960’larda nefrotoksik ve nörotoksik olması nedeniyle kullanımdan kalkmış bir antibiyotiktir. Ancak günümüzde özellikle karbapenem dirençli *A.baumanni* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı ile kolistin tekrar gündeme gelmiştir. Bu çalışmada % 2,3 oranında kolistin direnci tespit edilmiştir. Ülkemizde tüm izolatların kolistine duyarlı bildirildiği çalışmaların (Telli vd. 2017) yanısıra, direnç bildiren çalışmalar da mevcuttur. Şafak ve ark. (Şafak, Kılınç & Tunç, 2016) % 3,5, Keskin ve ark. ise (Keskin vd., 2016) % 6 oranında kolistin direnci bildirmişlerdir. EARS-Net verilerine göre (ECDC, 2016) çalışmaya katılan Avrupa ülkelerinde ise 2015 yılında kolistin direnci % 4 olarak bulunmuştur. Buna göre kolistinin gerek ülkemizde, gerekse dünyada *A. baumanni* enfeksiyonlarının tedavisinde en etkili antibiyotik olduğu görülmektedir.

Ancak düşük oranlarda da olsa kolistin direnci gözlenmesi endişe verici bir durumdur.

Sonuç olarak, *A. baumannii* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri, artan direnç nedeniyle giderek azalmaktadır. Çalışma sonuçlarımıza göre bölgemizde *A. baumannii* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kolistin, tigesiklin ve trimetoprim-sulfometoksazol düşünülmelidir. Ayrıca gözlenen yüksek antibiyotik direnç oranları, hastanemizde enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanı sıra, kontrollü antibiyotik kullanımının da etkin bir şekilde uygulanması gerektiğini göstermektedir.

Kaynaklar

Altunok, E. S., & Koç, M. M. (2014). Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen *Acinetobacter* Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnç Oranlarının Karşılaştırılması. *Ankem Derg*, 28(1), 1-7

Bassetti, M., Righi, E., Esposito, S., Petrosillo, N., & Nicolini, L. (2008). Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Future Microbiol.* 3(6), 649-660.

Coşkun USŞ,(2018). Karbapenem Dirençli *Acinetobacter Baumannii* İzolatlarında Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *Ankem Derg*, 32(2), 37-44.

Denys, G. A., Callister, S. M., & Dowzicky, M. J. (2013). Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected in the USA between 2005 and 2011 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 12(1), 24.

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016_0.pdf

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.1, (2016).

Gootz, T. D., & Marra, A. (2008). *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. *Expert review of anti-infective therapy*, 6(3), 309-325.

Kempf, M., & Rolain, J. M. (2012). Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *International journal of antimicrobial agents*, 39(2), 105-114.

Keskin, H., Tekeli, A., Dolapçı, İ., & Öcal, D. (2014). Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında beta-

laktamaz kaynaklı direncin moleküler karakterizasyonu. *Mikrobiyol Bul*, 48(3), 365-76.

Moradi, J., Hashemi, F. B., & Bahador, A. (2015). Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* in Iran: a systemic review of the published literature. *Osong public health and research perspectives*, 6(2), 79-86.

Nicolau, D. P., Quintana, A., Korth-Bradley, J. M., Wible, M., & Dowzicky, M. J. (2015). A Rationale for Maintaining Current Tigecycline Breakpoints as Established by the USA Food and Drug Administration *Archives of Clinical Microbiology*, 6(4)7.

Özbey, N., & Tatman Otkun, M. (2016). Molecular typing and investigation of carbapenemases in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 73(4), 345-54.

Telli, M., Eyigör, M., Korkmazgil, B., Aydın, N., & Atalay, M. A. (2017). *Acinetobacter* spp. Klinik İzolatlarında Karbapenem Direncinin Moleküler Epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 47(4)190-6.

Şafak, B., Kılınç O. & Tunç N. (2016). Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Oranlarının İncelenmesi (2010-2016) *Flora*, 21(2), 77-81.

SEROPREVALANCE OF HEPATITIS C POSITIVE PATIENTS IN OUR REGION

Çiğdem Eda Balkan Bozlak

*Kafkas University Medical Faculty Medical Microbiology
Department.Kars/Turkey.*

Introduction

Hepatitis C Virus infection (HCV) is found in worldwide.(1) The World Health Organization (WHO) has estimated that around 2–3% of the world's population are infected with HCV which imply that 120–170 million people are HCV and 70 million has chronic infection(2) Most common modes of infection are through exposure to small quantities of blood. Transmission happen through; drug use, unsafe injections, bad health care situations and the transfusion of blood products. (1,2) Approximately 399 000 people die each year from hepatitis C, mostly from cirrhosis and hepatocellular carcinoma. A significant number of patients who are chronically infected with hepatitis C, will develop cirrhosis or liver cancer. The most affected regions are WHO Eastern Mediterranean and European Regions, with the prevalence of 2.3% and 1.5% respectively. (3)Turkey is Eastern Mediterranean country and seroprevalance are change between %1-%2.1.(4,5,6). There are multiple strains (or genotypes) of the HCV virus and their distribution varies by region. Dominate genotype was type 1 (%92.8) and dominate subtype was 1b (%87.5) HCV subtype 1a, genotype 2, 3 and 4 prevalence was respectively found %5.3, %1.6, %4.9 and %0.7. (6)

HCV can also be transmitted sexually and can be passed from an infected mother to her baby; however these modes of transmission are much less common and It may be prudent for mothers who are HCV-infected and who choose to breastfeed to consider abstaining from breastfeeding if their nipples are cracked and bleeding.. Hepatitis C is not spread through breast milk, food, water or by casual contact such as hugging, kissing and sharing food or drinks with an infected person.(7)

HCV infection is diagnosed in 2 ways;

1)Screening for anti-HCV antibodies with a serological test identifies people who have been infected, with the micro and macro ELISA tests.

2)If the test is positive for anti-HCV antibodies, a nucleic acid test for HCV ribonucleic acid (RNA) is needed to confirm chronic infection because about 30% of people infected with HCV spontaneously clear the infection by a strong immune response without the need for treatment. Although no longer infected, they will still test positive for anti-HCV

antibodies. So it is recommended that serological anti HCV positive patients must be searched with HCV-RNA. (6-7)

Materials and Methods

This study was carried out between 2016-2018, at the Kars Kafkas University Hospital Turkey. 12,803 patients' samples were included in this study. The age, sex, Nationality, date of starting HD and number of units of blood transfused were recorded for each patient. Liver function tests were also studied. The screening for HCV antibodies was performed using second generation enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) (Abbott) which detects antibodies to proteins expressed by putative structural and nonstructural regions of the HCV genome. Reactive samples were analyzed again in duplicate using Vidas (bioMérieux). The HCV positive patient studied with real time PCR test. Results are shown in the table 1.

Results

Anti - HCV	Total	Positive
Female	7242	58
Male	5561	46
	12.803	104

Table 1: Anti HCV positive results with macro Elisa Test

Anti - HCV	Total	Positive
Female	7242	56
Male	5561	42
	12.803	98

Table 2: Anti HCV positive results with Elfa Test

HCV-RNA	Total	Positive
Female	36	12
Male	68	34
	104	46

Table 3: HCV-RNA positive patients

As results shown in the table total 12.803 patients studied and 104 patient was positive.(% 0.8)

7242 patients are female and 5561 patients are male there is no significant difference between sexes.

Discussion

Specific laboratory diagnostic tests for hepatitis C virus infection may be discussed with two main tests; Serological antibody detecting tests with anti-HCV in serum or plasma and Molecular tests which detect HCV RNA genome, investigate viral load, and determine the characteristics of the genome.(8) HCV particles generally persist in blood, liver, and lymphocytes, despite the presence of cellular and humoral immune response to most of the HCV proteins. Detection of antibodies to HCV (anti-HCV) has become the most practical means of diagnosing both past and present infection by allowing highthroughput screening in blood banks and clinical laboratories like our laboratory. Supplemental tests have been developed to discriminate true positivity of anti-HCV ELISA test results; they are analytical antibody tests.(8) We used Vidas System based on the Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) technology.

Men tend to have higher infection rates and lower rates of spontaneous clearance of acute infection, leading to a disproportionate burden of advanced liver disease (it is estimated that 75% of the people in the US with HCV infection and cirrhosis are men)(9-10) In our study 7242 patients are female and 5561 patients are male there is no significant difference between sexes.

Infection control,detection, elimination, and eradication is the most important steps of the HCV enfections controle. Although all infections can, in principle, be controlled, few can be eradicated. We determine the HCV infection firstly with anti HCV value. 0-1 mg/dl negative results, upper 1 mg/dl is positive results. As shown in the table 1; 104 patients results are positive with macro ELISA. Up to 1 mg/dl results are positive accepted. All positive samples are studied with Elfa System an few are results negative only 6 patients, Up to 1 mg/dl results are positive accepted like macro Elisa. Their results was under 5 mg/dl in the macro Elisa system. Because of the high values of costs only suspected patients(with Anti HCV positivity and no clinic symptoms) only 104 patient samples searcddhed for HCV-RNA. 46 patient were positive. Not all positive patients (with Elisa and Elfa) are searcher with HCV-RNA positivity but we know these 4 HCV-RNA positive patients are found positive in Macro Elisa and Elfa sytem so we know the true positives but we don't know the true negative patients so the results are arguable and new studies are needed.

References

1. Mohd Hanafi, AHK., Groeger, J., Flaxman, AD., Wiersma, ST. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 57,1333–1342.
2. World Health Organization (2010), Sixty-third World Health Assembly. Viral hepatitis: WHA 63.18. Geneva, Switzerland, 21 May 2010.
3. 18.10.2018 tarihinde Kafkas Üniversitesi <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> adresinden alındı.
4. Kölgelir, S., Ertek, M. (2003). Erzurum ve Çevresinde Hepatit C Seroprevalansı, *Viral Hepatit Dergisi*, 8(3), 166-170.
5. Kaçmaz, B. (2003). Ankara ilinde Hepatit B ve Hepatit C Enfeksiyonu Seroprevalansı, *Viral Hepatit Dergisi*, 8(2), 97-101.
6. Buruk, CK., Bayramoğlu, G.(2013). Doğu Karadeniz Bölgesi Hepatit C Hastalarında Hepatit C Virus Genotiplerinin Belirlenmesi, *Mikrobiyol Bul*, 47(4), 650-657.
7. Kumar, RM., Shahul, S. (1998). Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers, *J Hepatol*, 29(2), 191-7.
8. Erensoy, S. (2001). Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy, *Journal of Clinical Virology*, 21, 271–281
9. Davis, GL., Alter, MJ., El-serag, H., Poynard, T., Jennings, LW. (2010). Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression, *Gastroenterology* 138 (2), 513–521, 521 e511–e516.
10. Graham, CS., Swan, T . (2015). A path to eradication of hepatitis C in low- and middle-income countries. *Antiviral Research* 119, 89–96.

KLEBSIELLA PNEUMONIAE ve ESCHERICHIA COLI'YE BAĞLI İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ENZİM VARLIĞI VE KOMORBİDİTE İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BEHCET

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, BOLU. e-mail: mustafabehcet@ibu.edu.tr

Giriş;

Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde en önemli mekanizma beta-laktamaz enzim üretimidir. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) enzimleri seftriakson, sefotaksim ve seftazidim gibi oksimino-beta-laktamlar ile aztreonama direnç kazandıran enzimlerdir (1). Bu enzimlerden özellikle *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Klebsiella* türlerince üretilen GSBL'lar hızla yayılarak ciddi sorunlara neden olmaktadır (2). GSBL pozitif suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı daha yüksek olarak saptanmaktadır (3).

Günümüzde yüksek direnç oranları ve bunların bölgesel farklılık göstermesi nedeniyle epidemiyolojik verilerin bilinmesi geçmişe göre daha da önem kazanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonlarında tedavinin sıklıkla ampirik olarak başlanması nedeniyle GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin tanımlanması ve bu suşların direnç oranlarının bilinmesi ampirik tedavide antibiyotik seçiminde yol gösterici olması bakımından önemlidir.

Bu çalışmada son yıllarda giderek artmakta olan direnç oranları nedeniyle *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) ve *E. coli*'ye bağlı İdrar yolu enfeksiyonlarında yaş gruplarına göre GSBL varlığı ve eşlik eden hastalıkların (komorbidite) GSBL ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem;

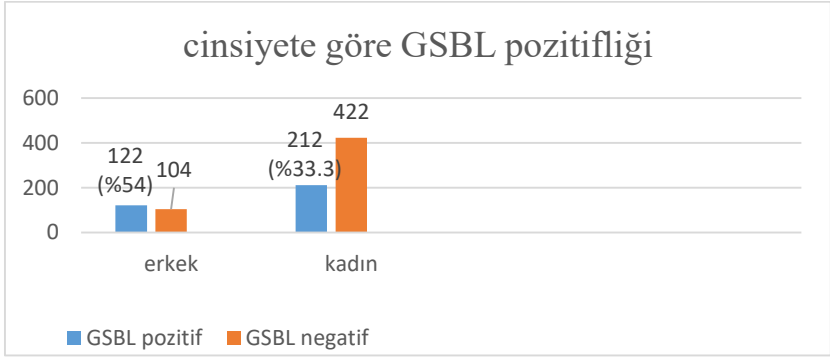
Çalışmaya Ocak 2016-Eylül 2018 tarihleri arasında 226'sı erkek, 634'ü kadın olmak üzere toplam 860 hastadan üriner sistem enfeksiyonu ön tanısı ile Laboratuvara gönderilen idrar örneklerinden izole edilen 666 *E.coli* ve 194 *K.pneumoniae* suşu retrospektif olarak incelenmiştir. Mikrobiyolojik inceleme için alınan orta akım idrar örnekleri %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agar besiyerlerine (RTA, Türkiye) ekilmiştir. Kültürler etüvde 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İzole edilen suşların tanımlamaları klasik ve otomatize VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) sistemi, duyarlılıkları ise geleneksel çift disk sinerji

testi ve VITEK 2 ID-AST (bioMérieux, Fransa) sistemi ile yapılmıştır. İstatistiksel bulgular SPSS 23.0 Pearson ki-kare ile yapılmıştır.

Bulgular;

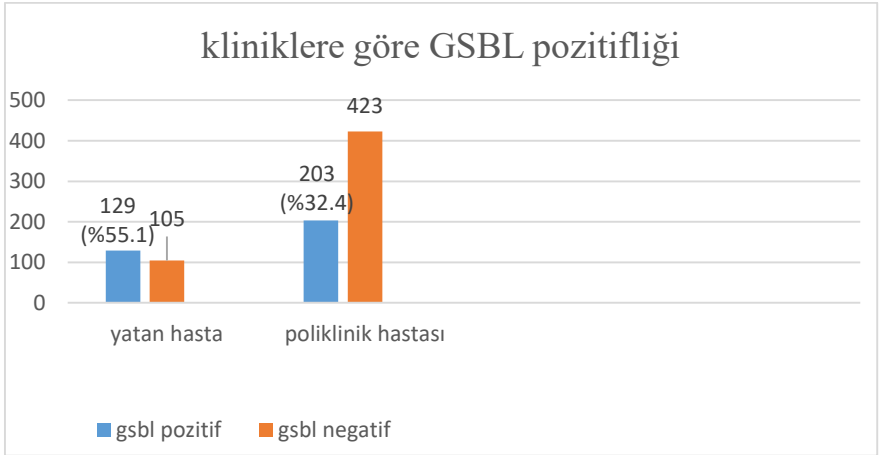
226 erkek hastanın (%54) 122' sinde ve 636 kadın hastanın (%33.3) 212' sinde GSBL pozitifliği saptanmıştır. (P=0.000) (Grafik 1)

Grafik 1



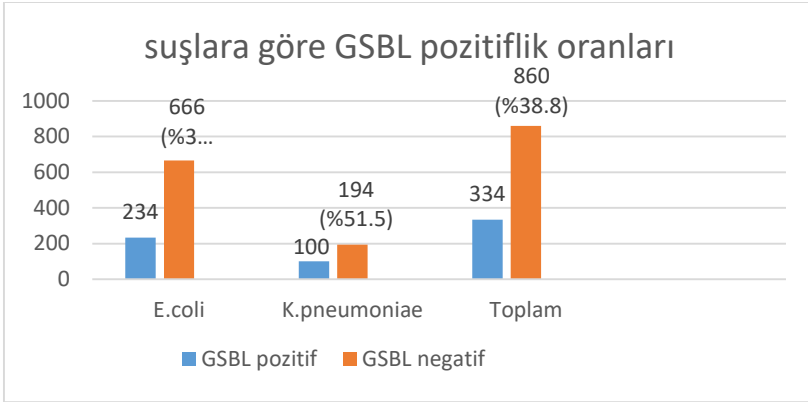
234 yatan hastanın (%55.1) 129'unda, 626 poliklinik hastasının (%32.4) 203'ünde, GSBL pozitifliği saptanmıştır. (P=0.000) (Grafik 2)

Grafik 2



666 *E.coli* suşlarının (%35.1) 234' ünde, 194 *K.pneumoniae* suşlarının (%51.5) 100' ünde (P=0.000) ve toplam 860 suşun (%38.8) 334' ünde GSBL pozitifliği saptanmıştır. (Grafik 3)

Grafik 3



GSBL Pozitifliğini yaşa göre dağılımını saptamak amacıyla 0-1, >1-18, >18-65 ve >65 olmak üzere dört grup oluşturuldu. >65 GSBL pozitifliği diğer gruplara göre istatistiksel olarak ($P=0.008$) yüksek bulunmuştur. Yaş gruplarına göre GSBL pozitifliği Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1 Yaş gruplarına göre GSBL pozitifliği

	GSBL POZİTİF		GSBL NEGATİF		TOPLAM	
Yaş	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0-1	20	(35.1)	37	(64.9)	57	(100)
>1-18	60	(34.5)	114	(65.5)	174	(100)
>18-65	99	(34)	192	(66)	291	(100)
>65	155	(45.9)	183	(54.1)	338	(100)

$P=0.008$

Laboratuvar kayıtlarına göre İdrar yolu enfeksiyonuna eşlik eden hastalıklar (komorbidite) görülme sıklığı olarak GSBL pozitif ve GSBL negatif suşlar için karşılaştırma yapılarak istatistiksel analiz yapılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2 GSBL pozitif İdrar yolu enfeksiyonuna eşlik eden hastalıklar

	GSBL pozitif	GSBL negatif	p
Diabetes mellitus	29	41	0.642
Renal yetmezlik	23	16	0.08

Benign prostat hiperplazisi	23	10	0.000
Malignite	22	12	0.001
Serebrovasküler olay	17	11	0.015
Ürolojik patoloji	15	16	0.266
Üriner sistem dışı enfeksiyon birlikteliği	15	10	0.027
Böbrek taşı	9	8	0.228
İmmün yetmezlik	6	4	0.167
Gebelik	5	8	0.977
Böbrek fonksiyon bozukluğu	1	9	0.059

P:pearson ki kare

Benign prostat hiperplazisi, malignite, serebrovasküler olay, üriner sistem dışı enfeksiyon birlikteliği olan hastalarda GSBL pozitifliği daha sık ve istatistiksel olarak anlamlı saptanırken, diabetes mellitus, renal yetmezlik, ürolojik patoloji, böbrek taşı, İmmün yetmezlik, gebelik ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda GSBL pozitifliği ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tartışma;

GSBL üreten bakteriler başlıca sepsis, üriner sistem, solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere, intraabdominal enfeksiyonlar, yara yeri enfeksiyonları, hatta menenjitte neden olabilmektedir. GSBL üreten suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir. GSBL üreten suşlar üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere in vitro duyarlı olsalar bile tedavide başarısızlık görülebilir. Bu nedenle GSBL pozitifliğinin düşünülmesi ampirik antibiyotik yaklaşımında büyük önem taşımaktadır. (4) GSBL tüm dünyada önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Afrika hariç, incelenen tüm kıtalarda GSBL üreten bakteri enfeksiyonlarında önemli artışlar görülmüştür. Asya'daki klinik izolatların % 40'ından fazlasında, Latin Amerika, Orta Doğu, Afrika, Avrupa ve Güney Pasifikte % 10-35' inde GSBL pozitifliği saptanmıştır (5). Avrupa, Asya ve Kuzey Amerikada'ki 6 merkezden hastaneye yatmamış hastalarda GSBL üreten enterobacteriaceae' nin neden olduğu enfeksiyon izolatlarının %34.5' unda GSBL pozitif bulunmuştur.(6) ABD' de 2012'den itibaren 72 hastaneden toplanan *E. coli*, *Klebsiella* türleri ve *Proteus mirabilis* ile ilgili veriler rapor edilmiş ve klinik suşların % 12.2' sinde GSBL pozitifliği saptanmıştır (7).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *E.coli* suşlarının %20-29' unda, *Klebsiella spp.* suşlarının ise %27-49' unda GSBL pozitifliği saptanmıştır. (8,9) Çalışmamızda tüm suşlar için bulunan %38.8 oranındaki GSBL pozitifliği ABD' ye göre yüksek bulunurken diğer kıtalara göre benzer oranlarda bulunmuştur. Yine bu çalışmadaki *E.coli* için %35.1 ve *K. pneumoniae* için %51.5' lik GSBL pozitifliği ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer olmakla birlikte bazılarına göre ise yüksek oranlarda bulunmuştur. Bu yüksekliğin nedeni çalışmamızın çok yakın zamandaki veriler ile yapılmış olması, direnç oranlarının gittikçe artması ve bölgesel farklılıklar ile açıklanabilir.

GSBL pozitif İYE için; önceden antibiyotik kullanımı, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, diabetes mellitus, üriner sistem kateterizasyonu, hastanede yatmış olmak ve 65 yaş üstü olmak risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (6). Yapılan çalışmalarda GSBL pozitifliğinde eşlik eden hastalıklarda risk faktörleri değişkenlik göstermektedir. Colodner ve ark.'nın (10) GSBL enzim üreten mikroorganizmalar için risk faktörlerini ortaya koydukları çalışmada, İYE ile polikliniğe başvuran 311 yetişkin hastada; hastaneye yatmak, diyabet, kardiyovasküler hastalık, nörolojik ve genitoüriner sisteme ait ek hastalıkların varlığı GSBL enzim üretimi için birer risk faktörü olarak belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada GSBL enzim üreten suşlarla meydana gelen enfeksiyonların 65 yaş üzeri hastalar ile erkek cinsiyette daha fazla görüldüğüne dikkat çekmişlerdir. Pitout ve ark. ile Valverde ve ark. yaptıkları çalışmalarda da GSBL enzim üreten bakteriler ile meydana gelen enfeksiyonlarda ileri yaş ve erkek cinsiyete dikkat çekmişlerdir. (11).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 65 yaş üzerindeki hastalarda diabetes mellitus, benign prostat hipertrofisi ve ürolojik girişim öyküsü en sık görülen eşlik eden hastalıklar olarak saptanmıştır (3).

Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde erkek cinsiyet, yatan hasta, 65 yaş üstü olmak ve *K. pneumonia* türü bakteri varlığında GSBL pozitiflik oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Eşlik eden hastalıklar(komorbidite) açısından değerlendirdiğimizde ise benign prostat hiperplazisi, malignite, serebrovasküler olay ve üriner sistem dışı enfeksiyon varlığında GSBL pozitiflik oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulunmasına rağmen diabetes mellitus, renal yetmezlik, ürolojik patoloji, böbrek taşı, immün yetmezlik, gebelik ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile GSBL pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak yakın zamana kadar GSBL üreten bakterilerle meydana gelen İYE'ları hastane kaynaklı enfeksiyonlarda görülmekteyken artık toplum kaynaklı olarak da görülmektedir. Erkek cinsiyet, yatan hasta, 65 yaş üstü olmak, *K. pneumoniae* türü bakteri varlığı, benign prostat

hiperplazisi, malignite, serebrovasküler olay ve üriner sistem dışı enfeksiyon varlığında GSBL pozitif İYE'ları daha yüksek bulunmuştur. İYE etkenleri arasında GSBL üreten *E.coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının artışı ve antimikrobiyal direnci önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle bölgesel olarak direnç oranlarının bilinmesi ampirik ilaç kullanımında yol gösterici olacağı gibi uygunsuz antibiyotik kullanımını da azaltıp direnç gelişimini engellemeye katkıda bulunacaktır.

Referanslar;

1. Raveh D, Yinnon AM, Broide E, Rudensky B(2007). Susceptibilities of ESBL-producing Enterobacteriaceae to ertapenem, meropenem and piperacillin tazobactam with and without clavulanic acid, *Chemotherapy*, 53(3),185-189
2. Sanders CC, Sanders WE Jr(1992). Beta-lactam resistance in gramnegative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis*, 15(5), 824-839. [Crossref]
- 3.Erdem HA, Uysal S, Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, ve ark(2016). Yaşlılarda ve 65 Yaş Altı Erişkinlerde Üriner Sistem Enfeksiyonları Farklı mı Seyrediyor? Ege Üniversitesi Deneyimi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*,5,10
- 4.Tükenmez-Tigen, E., & Mülazimoglu, L(2012). Toplum Kökenli Enfeksiyonlarda Genişlemiş Spektrumlu [Beta]-Laktamazlar ve Klinik Önemi/Extended-Spectrum [Beta]-Lactamases and Their Clinical Importance in Community-Acquired Infections. *Klinik Dergisi*, 25(3),94
5. Morrissey I Hackel M Badal R Bouchillon S Hawser S Biedenbach D(2013). A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals* (Basel), 6,1335–1346.
- 6.Ben ami. Ben-Ami, R., Rodríguez-Baño, J., Arslan, H., Pitout, J. D., Quentin, C., Calbo, E. S., & Garau, J(2009). A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*, 49(5): 682-690.
7. Castanheira M Farrell SE Krause KM Jones RN Sader HS(2014). Contemporary diversity of beta-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta-lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother*, 58,833–838.
8. Çalışkan, E., Dede, A., Aytar, A. A., Güven, G. B., & Kaş, E(2015). Ayaktan Başvuran Hastalarda Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *Escherichia Coli* Ve *Klebsiella* Spp. Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere

Direnç Oranlarının Ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Varlığının Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*, 29(2), 47-53.

9 .Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M(2007). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg*, 21,155–160

10. Colodner R, Rock W, Chazan B et al(2004). Risk factors for the development of extended-spectrum B-lactamase producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,23:163-167. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-003-1084-2>

11. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB et al(2005). Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLs) in the community. *J Antimicrobiol Chemother*,56,52-59. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki166>

ÇÖLYAK HASTALIĞI; 2 YILLIK OTOANTİKOR DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğrt. Üyesi Fatma Avcıoğlu

*Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı*

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), *HLA-DQ2* veya *HLA-DQ8* taşıyan genetik olarak yatkın kişilerde gluten içeren gıda ürünlerinin alımıyla oluşan malabsorpsiyon ve diyare ile karakterize kronik bir otoimmün hastalıktır. Gluten buğday, çavdar ve arpada bulunan bir protein kompleksidir (prolamin+glutenin). Glutenin alkolde çözünebilen, prolamin olarak bilinen elastik protein fraksiyonu hastalığa neden olmaktadır. Bu protein kompleksi alındıktan sonra üst ince bağırsakta inflamatuvar bir reaksiyonu başlatır, villöz atrofi ve infiltrasyon ile kendini gösterir. Gastrointestinal sistemdeki (GİS) histopatolojik değişikliklerin neticesinde kronik veya aralıklı diare, konstipasyon, abdominal ağrı ve şişkinlik en sık karşılaşılan semptomlar arasındadır¹. Bunların yanısıra GİS dışı; uzamış yorgunluk, kilo kaybı, osteoporoz, periferik nöropati, ataksi ve epilepsi gibi bulgularla da hastalar karşımıza çıkabilir.

Çölyak hastalığı prevalansı Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'daki genel popülasyonda % 0,5- % 1 ve hastalıklı kişilerin birinci derece akrabaları gibi yüksek riskli gruplarda % 5'dir². Ülkemizde 2006-2008 yılları arasında 6-17 yaş aralığındaki 20190 sağlıklı okul çocuğunu kapsayan bir çalışmada prevalans % 0.47 olarak bulunmuştur³. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Ortalama tanı yaşı yaşamın beşinci yılındadır.

ÇH tanısında öncelikle serolojik kan testlerine bakılır ve duyarlılıkları histolojik lezyonlar ile benzerdir. NASPGH (Nutrition/North American Society for Pediatric Gastroenterology) derneğine göre de ÇH tanısında ilk çalışılması gereken tarama testi doku transglutaminaz IgA (dTG IgA)dır. Hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedavi takibinde de bu test kullanılır. Total IgA eksikliği olan hastalarda doku transglutaminaz IgG (dTG IgG) bakılması unutulmamalıdır. dTG IgA/dTG IgG pozitif gelen hastaların doğrulanması için indirekt immunfloresan (İİF) ile endomisyum antikor (anti EMA IgA) bakılır⁴.

Bu çalışmada ÇH öntanısı ile başvuran hastaların dTG IgA, dTG IgG, anti EMA IgA, anti gliadin otoantikörleri ELİSA ve İİF yöntemi ile çalışılarak sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

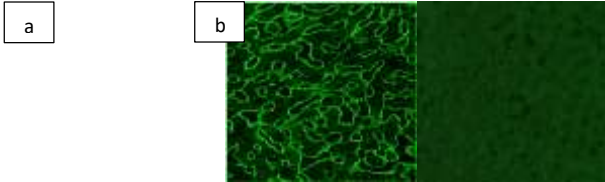
Çalışmamızda son iki yıl içerisinde Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na ÇH ön tanısıyla

yollanıp tarama amaçlı test edilen hastaların dosyaları ve hastanemiz otomasyon sistemindeki kayıtlı bilgileri retrospektif olarak incelendi. Her hasta için yaş, cinsiyet bilgilerine ek olarak dosyalarda yer alan klinik özellikler de (yakınmalar, bulgular, laboratuvar sonuçları..vb.) kaydedildi. dTG IgA ve dTG IgG testleri, özgül antijen-antikor reaksiyonunu göstermek amacıyla enzimle işaretli konjugat ve enzim substratı kullanılarak reaksiyonun renklendirilmesi esasına dayanan mikrolisa yöntemi ile çalışıldı. Anti EMA IgA ve anti gliadin otoantikorları ise konjugatın florokrom boyası ile işaretlendiği ve değerlendirmesinin floresans mikroskobu ile yapıldığı İİF yöntemi ile çalışıldı. Hastalardan istenen otoantikor sayıları ve pozitif çıkma oranları kendi aralarında karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 2161 olgunun %43'ünün 16 yaş altı çocuklardan oluştuğu tespit edildi. Olguların %53.75'i kadın, %46.25'i erkek idi. Hastaların klinik semptomları, görülme sıklığına göre sırasıyla akut gastrit, gastroözofageal reflü, kabızlık, dispepsi, karın ağrısı, vitamin eksikliği, anemi, peptik ülser.. vb. olarak tespit edildi. Seroloji sonuçlarına göre hastaların pozitiflik oranları; dTG IgA-dTG IgG 130/2161 (%6), anti gliadin antikorları 46/2067(%2,2), anti EMA IgA 54/2048(%2,6) idi. (Şekil 1)

Şekil1. Anti EMA IgA pozitif(1a) ve negatif(1b) hasta sonuçlarının floresans mikroskobu görüntüsü



TARTIŞMA

ÇH' da tanı genellikle, ilk olarak serolojik yöntemlere dayanan kanda antikor testlerine bakılarak pozitifliğinde bir ileri basamak olarak intestinal biyopsi sonuçlarının da değerlendirilmesi ile konulur⁵. *HLA-DQ2* ve *HLA-DQ8* genotiplerinin varlığını gösteren genetik testler ise tanıda yardımcıdır. Glutensiz beslenmeyle, klinik olarak semptomların düzelmesi de tanıyı destekler. Ancak tanı her zaman kolay değildir. Her testin kendi içinde duyarlılık ve özgüllükleri farklıdır. Tablo 1 de Dünya gastroenteroloji organizasyonunun önerdiği, ÇH tanısı için izlenmesi

gereken adımların özetlendiği algoritma yer almaktadır.



Villöz atrofi bulunanlarda, anti-endomisyal (EMA) IgA antikorları ÇH tanısında %90 sensitivite, %99 spesifiteye sahiptir. Antitransglutaminaz serolojisinin de %99 sensitivite, %90 spesifiteye sahip olduğu bildirilmesine karşın, günümüzde anti EMA ile benzer karakteristiklere sahip olduğu düşünülmektedir. Tablo 2 de serolojik testlerin özellikleri, kendi aralarında avantajları ve dezavantajları gösterilmiştir.

Test Adı	Değerlik ölçeği (negatif)	Değerlik ölçeği (pozitif)	Avantajı	Dezavantajı	Kullanım
Anti-EMA IgA	<500 (77.0-100)	1000 (90-100)	En spesifik test	Zaman alır, pahalı, dayanıklı	dTG IgA pozitif hastaların doğrulanması
Anti-dTG IgA	<500 (67-100)	<500 (90-100)	Endüstriyel test, Villöz atrofide mukozal atrofi göstergeci	Standardizasyon düşük	Hastaların ilk tanısında en iyi test, tedavi takibinde de kullanılır
Anti-dTG IgG	<570 (54.7-100)	<500 (90-100)	Stokta IgA eksikliği olan hastalarda pozitif	Farklı ticari klonlarda değişken tanımlı doğruluk	IgA eksikliği olan hastalarda da kullanılabilir
Anti-DGP IgG	<500 (80.3-98.6)	<500 (90.3-100)	Anti-dTG IgA negatif çocuklarda sıklıkla pozitif	Anti-dTG IgA'dan daha düşük doğruluk	Çocuklarda ve IgA eksikliği olan hastalarda kullanımı önerilir
Anti-DGP IgA	<500 (80.7-98.3)	<500 (80.3-99.1)	Sıklıkla çocuklarda da pozitif	Anti-dTG IgA ve anti-DGP IgG'den daha düşük doğruluk	Tekrar takibinde ve 3 yaş altında tanımlı olarak kullanılır

Ülkemizde bu alanda yapılan çalışmalar kısıtlı olup, Tunç ve arkadaşlarının⁵ yapmış olduğu Çölyak hastalığı; 5 yıllık takip, antikor-patoloji korelasyonu adlı çalışmada seroloji sonuçlarına ulaşılabilen hastaların pozitiflik oranları; AGA IgA 46/60 (%76), EMA 49/62 (%79), tTG IgA 71/88 (%79), tTG IgG 47/75 (%62,6) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda; dTG IgA-dTG IgG 130/2161 (%6), anti gliadin antikorları 46/2067(%2,2), anti EMA IgA 54/2048(%2,6) olarak tespit edilmiştir. Tunç ve arkadaşlarının çalışmasına göre bizim oranlarımızın daha düşük olması, çalışmaya alınan hasta gruplarının (ÇH tanısı alan ve ön tanılı hasta grupları) farklılığından kaynaklandığı kanaatine varılmıştır.

Sonuç olarak; ÇH tanısında ilk olarak serolojik testlere bakılması gerektiği daha sonrasında hastanın sonuçlarına göre ileriki basamaklara geçilerek tanının kesinleştirilmesi gerekmektedir. Klinik semptomlar ÇH için uyarıcı olmakla birlikte asemptomatik olsalar da, genetik yatkınlık

nedeni ile birinci derece akrabalarında ÇH saptanan veya sağlıklı popülasyona göre artmış bir risk taşıdığı düşünülen kişilerin, otoantikör düzeylerine bakılmasının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Emiroğlu, H. H., Emiroğlu, M., Akbulut, H., Eryılmaz, A., Bayram, R. O., Yüksel, A., & Ağır, M. A. Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen çocuklarda klinik özellikler: tek merkez sonuçları. *Journal of Contemporary Medicine*, 7(4), 333-339.
2. Fred F. Ferri MD. Celiac Disease. *Ferri's Clinical Advisor* 2019; 293-295.
3. Dalgic B, Sari S, Ensari A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106(8):1512-7.
4. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) Otoantikörlerin laboratuvar tanısı rehberi. Available at: <http://klimud.org/public/uploads/files/otoantikorrehberi.zip>. (Accessed July 12, 2017.)
5. Tunç, N., Şahin, A., Orhan, S., Yalnız, M., Demirel, U., Poyrazoğlu, O. K., & Bahçecioğlu, İ. H. Çölyak hastalığı; 5 yıllık takip, antikör-patoloji korelasyonu. *Hemoglobin (gr/dl)*, 12(6), 3.

MOLECULAR BIOLOGY OF CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA

Dr Handan Kayhan, PhD

*Gazi University, Faculty of Medicine, Adult Haematology Department,
Ankara, Turkey. E-mail: kayhanhandan@gmail.com*

Chronic lymphoid leukaemia (CLL) is the most common type of blood cancer in adults and accounts for about 25% of all leukaemias. Mostly affect people over 50 years old males (median age is 72 years) (1). CLL had divided into two types as B-CLL and T-KLL previously. However, according to the new classification of the World Health Organization (WHO), CLL has been considered as a malignant disease of B cells since most patients with CLL were B-CLL. The definition of WHO for the cases diagnosed as T-CLL was changed to T cell prolymphocytic leukaemia.

CLL can be defined as the accumulation of small mature CD5+/CD19+/CD23+ B lymphocytes (with weak monoclonal immunoglobulin (Ig) expression on the surface) in the blood, bone marrow and lymphoid organs (2). B cells normally appear in the bone marrow, develop in lymph nodes and fight diseases. However, B-cell DNA in CLL is damaged. As a result, these cells cannot produce healthy antibodies and they also prevent the production of normal healthy blood cells by over-multiplying in blood and bone marrow.

It is known that 10% of the first and second-degree relatives of CLL patients have this leukaemia (3). At the same time, the incidence of other lymphoproliferative disorders and autoimmune diseases in relatives of CLL patients was also higher (4).

B cell receptor (BCR) signalling pathway is a key for CLL cell survival. In addition, apoptosis mechanism, Wnt and NOTCH signalling are changed often in CLL (1).

In the light of the information obtained from CLL cases in the world, It was observed that 13q deletion (55% to 60%), 17p deletion (3.5% to 10%), 11q deletion (6% to 27%) and trisomy 12 (10% to 16%) were the most common chromosomal alterations (5). These deletions drive highly important DNA regions for CLL formation. Some of these are ATM and BIRC deleted as a result of 11q deletion; TP53 deleted as a result of 17p deletion; microRNA15a / 16-1 non-coding RNAs in DLEU2 locus deleted as a result of 13q23. The incidence of other cytogenetic changes is lesser. Among them, 2% to 4% for the amplification of chromosome 2p (includes MYCN, REL and BCL11A genes); 2% to 7% for amplification of chromosome 8q (causing MYC amplification) and other chromosomal

deletions such as del (8p) and del (15q) (including the TNFRSF10A / B and MGA genes, respectively), del (6q), del (14q24) and del (18p) were reported (5). In addition, mutations such as NOTCH1, BRIC3, SF3B1, ATM have been associated with CLL (6).

Apoptosis in CLL:

Basically, CLL is cancer in which apoptosis mechanism is impaired. Among the proteins in the apoptosis mechanism, the most important molecules include caspase system, pro-apoptotic (Bax, Bcl-Xs, Bad, Bim, Bak, Bok, Bid), anti-apoptotic proteins (Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1) and post-apoptosis-inhibiting proteins (such as IAP-1, IAP2) after the mitochondrial process. When the mitochondrial death signal comes, the cytochrome molecule in the inner membrane is released to the cytoplasm and the Bax homodimer causes the cytochrome to pass to the cytoplasm afterwards apoptosis begins. Anti-apoptotic molecules (Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1), on the contrary, cause cytochrome to remain in the mitochondria and prevent apoptosis. Some anti-apoptotic proteins such as Bcl-2 (7), Mcl-1 (8) and XIAP (9) were shown to be overexpressed in CLL. Excessive expression of Bcl-2 and Mcl-1 and increase in bax protein result in disruption of apoptosis mechanism, inadequate response to treatment and shortening of survival. Another gene contributing to the defects in apoptosis mechanism is Death-Associated Protein Kinase 1 (DAPK1) gene. DAPK1 was determined to connect with the familial transition of CLL. A single germline mutation in the promoter of this gene has been associated with the familial transmission of CLL (10). As a result of this mutation/polymorphism, DAPK1 binds to HOXB7 transcriptional repressor more so that its expression is permanently reduced. In nearly all sporadic CLL cases, Raval et al. found that the DAPK1 gene promoter region was epigenetically silenced by methylation (10). DAPK1 also has a task of suppressing invasion and metastasis, coming together with the cell skeleton and playing a role in differentiation (11).

Prognostic markers of CLL:

The clinical course of CLL varies depending on the mutation status of the immunoglobulin heavy chain variable (IgHV) region gene and alterations in chromosomes (such as del11q, del13q, trisomy 12 and del17p) and mutations. However, this variability is of such a scale that some of the patients with CLL survival for 10 years without treatment, while the other can survive for just a few months after diagnosis. Among these, the TP53 mutation (del17p) is the strongest marker in response to therapy (6). The FISH interphase analysis reveals to identify chromosomal mutations in about 80 % of CLL (12). The most common chromosomal changes are the deletion of 13q14.1, trisomy 12, deletion of 11q, 6q and 17p (12).

The other strong marker for prognosis of CLL is IgHV mutational status. Somatic hypermutation occurs in IgHV genes during the maturation of B cells. CLL may occur before or after this event in B cells. Most patients with CLL have IgHV-mutated cells. In fact, IgHV-mutated cells (M-CLL) are good prognosis marker for CLL patients; while IgHV-mutated cells (UM-CLL) are poor prognosis marker. Besides, the use of VH3.21 gene is an undesirable prognostic marker independent from IgVH mutational status. (13). Although all of the CLL cells are similar to memory B cells based on gene expression profiles, intracellular signal transduction is significantly different following immunoglobulin M (sIgM) ligation of M-CLL and UM-CLL cells (14). Although it has been suggested that CLL originates from memory B cells based on gene expression profiles (15), the relative differences between naïve and memory B cells in gene expression profiles limit this analysis (16). According to an alternative proposal, UM-CLL originates from T-independent (except germinal centers) B cells stimulated by low-avidity (super) antigen; while M-CLL originates from T-dependent (in germinal centers) B cells with stimulation of the high-avidity (super) antigen (17). Expression of activation markers of both groups of CLL suggests that environmental antigens continue to play a role in maintaining the survival of CLL clones (17).

ZAP-70 and CD 38 are other powerful prognostic factors for CLL. Normally, ZAP70 is found in T and NK cells. However, it was found that ZAP70 overexpress in UM-CLL (18) (19). ZAP-70 positive or CD38 positive CLL patients were considered as bad prognostic markers (12).

Some serum markers such as thymidine kinase, CD23, and β 2-microglobulin may also indicate survival.

REFERENCES:

1. Hallek M. Role and timing of new drugs in CLL. *Hematol Oncol.* 2017;35 Suppl 1:30-2.
2. Parker TL, Strout MP. Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors and impact on treatment. *Discov Med.* 2011;11(57):115-23.
3. Yuille MR, Matutes E, Marossy A, Hilditch B, Catovsky D, Houlston RS. Familial chronic lymphocytic leukaemia: a survey and review of published studies. *Br J Haematol.* 2000;109(4):794-9.
4. Conley CL, Misiti J, Laster AJ. Genetic factors predisposing to chronic lymphocytic leukemia and to autoimmune disease. *Medicine (Baltimore).* 1980;59(5):323-34.

5. Lazarian G, Guieze R, Wu CJ. Clinical Implications of Novel Genomic Discoveries in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):984-93.
6. Ferrer G, Montserrat E. Critical molecular pathways in CLL therapy. *Mol Med*. 2018;24(1):9.
7. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1993;82(6):1820-8.
8. Kitada S, Andersen J, Akar S, Zapata JM, Takayama S, Krajewski S, et al. Expression of apoptosis-regulating proteins in chronic lymphocytic leukemia: correlations with In vitro and In vivo chemoresponses. *Blood*. 1998;91(9):3379-89.
9. Kater AP, Dicker F, Mangiola M, Welsh K, Houghten R, Ostresh J, et al. Inhibitors of XIAP sensitize CD40-activated chronic lymphocytic leukemia cells to CD95-mediated apoptosis. *Blood*. 2005;106(5):1742-8.
10. Raval A, Tanner SM, Byrd JC, Angerman EB, Perko JD, Chen SS, et al. Downregulation of death-associated protein kinase 1 (DAPK1) in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2007;129(5):879-90.
11. Debatin KM. Chronic lymphocytic leukemia: keeping cell death at bay. *Cell*. 2007;129(5):853-5.
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
13. Thorselius M, Krober A, Murray F, Thunberg U, Tobin G, Buhler A, et al. Strikingly homologous immunoglobulin gene rearrangements and poor outcome in VH3-21-using chronic lymphocytic leukemia patients independent of geographic origin and mutational status. *Blood*. 2006;107(7):2889-94.
14. Chen L, Apgar J, Huynh L, Dicker F, Giago-McGahan T, Rassenti L, et al. ZAP-70 directly enhances IgM signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005;105(5):2036-41.
15. Klein U, Tu Y, Stolovitzky GA, Mattioli M, Cattoretti G, Husson H, et al. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med*. 2001;194(11):1625-38.

16. Stevenson FK, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. *Blood*. 2004;103(12):4389-95.
17. Chiorazzi N, Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:841-94.
18. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1764-75.
19. Chen L, Widhopf G, Huynh L, Rassenti L, Rai KR, Weiss A, et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100(13):4609-14.

IN SILICO ANALYSIS OF T-UCR-CONTAINING GENES WITH miRNA-MEDIATED ceRNA POTENTIAL IN RENAL CELL CARCINOMA

Sercan ERGÜN¹ & Diler US ALTAY²

¹*Ordu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology,
Ordu, TURKEY sercanergun@msn.com (PhD, Assistant Professor)¹*

²**Corresponding Author:** *Ordu University, Ulubey Vocational Higher
School, Chemistry and Chemical Processing Technology Department,
Laboratory Technology Program, Ordu, TURKEY, surelid@hotmail.com
Diler US ALTAY (PhD, Assistant Professor)²*

INTRODUCTION

Cancer is defined as uncontrolled cell proliferation. In the process of cancer formation; activation of oncogenes, inactivation of tumor suppressor genes, failure of self-repair of DNA, failure to perform apoptosis (programmed cell death), and protection of the tumor cell by the immune system were included. The main factors activating pathological systems are hereditary, physical, chemical and biological (bacteria, virus) carcinogens.^{1,2}

Renal cell carcinoma (RCC) originates from renal tubular cells. RCC, the third most common cause of death among urological cancers, accounts for 2% of all cancer cases. The RNA molecules, which comprise a class of about 20-23 nucleotides in length, single-stranded, non-protein coding, small RNAs (small RNA), are called microRNAs (miRNAs). miRNAs are approximately one thousand in humans.³⁻⁵ Studies have shown that miRNAs play a regulatory role in various biological and pathological conditions. miRNAs are thought to regulate cellular gene expression at the transcriptional and transcriptional level.⁶ miRNAs have important roles in the control of gene expression as they may cause mRNAs to bind to the target gene in low specificity, mRNA degradation and translational inhibition.^{7,8} miRNAs are involved in many physiological processes, in particular cell type determination and cell differentiation. In some cancers, some miRNAs function as oncogene, while others function as tumor suppressor genes, indicating that miRNAs are regulator in tumor progression, metastasis and invasion.^{3,9} The changes in expression levels of miRNAs in specific cell types in different types of cancers have been studied with the understanding that miRNAs can be effective in carcinogenesis. Comparing the levels of miRNAs in cancer cells, which are shown to regulate gene expression with normal cells, have gained importance in the diagnosis, follow-up and treatment of cancer. miRNAs

may have oncogenic or tumor suppressive properties according to the mRNA's targeted molecular pathways. In various cancer cases, increased miRNAs are termed oncogene miRNA, oncomir, which can cause tumor growth by affecting tumor suppressor genes or genes that control cell differentiation. Tumor suppressor miRNAs inhibit the formation of tumor by suppressing oncogenes.^{10,11} Relationship of microRNAs with in cancer Changes protein-encoding oncogene or tumor suppressor genes are known to cause cancer. Genetic cause of cancer with the recent demonstration of miRNAs in tumor formation

ceRNAs are RNA transcripts that carry common miRNA target regions by themselves and can communicate with each other by pulling miRNAs onto themselves. Reductions or deletions of transcription levels of genes carrying a common miRNA target region will cause miRNAs targeting these regions to be released and to seek new targets. These miRNAs will suppress transcriptionally their activities by selecting the ceRNAs bearing the same miRNA binding region as their new target. The increase in transcription levels of these mRNAs, which exhibit an opposite effect with ceRNA activity, would automatically reduce the effect of miRNAs on their previous targets by drawing common miRNAs on themselves. With this mechanism in mind, specific databases can be used to detect genes that may exhibit possible ceRNA activity, as well as experimental activities.¹²

Ultra Conserved Regions (UCRs), a class of genetic elements with almost-precise evolutionary conservation among various mammalian genomes, are primarily defined by comparing the human, rat, and mouse genomes. Almost 93% of UCRs can be transcribed in many normal human tissues and RNA transcribed from UCRs is regarded as T-UCR. T-UCRs function as a type of special long non-coding RNAs (lncRNAs) but have exceptional features of lncRNAs. T-UCRs may take a crucial function in development of diseases, like cancer.¹³

In recent years understanding their role in cancer, miRNAs have been hopeful in understanding the molecular pathology of cancer and developing molecular targeted therapies. Based on this feature of miRNAs we aim to identify genes that have potential oncogenic activity not previously identified *in silico* in renal cell cancer. In line with our data, we aim to conduct studies on these miRNAs *in vitro* and *in vivo*.

MATERIALS AND METHODS

Selection of miRNAs taking role in RCC pathogenesis

10 miRNAs of which clinical relevances with RCC were proved experimentally were exported via TSmir database. TSmir database presents predicted and validated data on miRNA-target interaction. That type of data source empowers scientists to validate novel targets of

miRNAs both on 3'-UTR and on the other parts of all known genes. The 'Validated Target module' used in this study is updated every month.¹⁴

Analysis of RCC-specific miRNA-mediated ceRNAs

Using the ComiR database, genes targeted by these 10 miRNAs simultaneously were identified. We took into account genes with ComiR score above 0.9068.

ComiR is an online application for combinatorial microRNA (miRNA) target prediction. Upon uploading of a messenger RNA (mRNA) in human, mouse, fly or worm genomes, ComiR determines the potency of being targeted by a group of miRNAs. In computing the regulative potency of an mRNA from a group of miRNAs, ComiR utilizes user-provided miRNA expression levels in a combinatorial manner with suitable machine learning methods and thermodynamic modeling to perform more precise predictions. ComiR gives the possibility of being a functional target of a group of miRNAs, depending on the corresponding miRNA expression levels, for each gene.¹⁵

We anticipate that RNA transcripts of these genes show potential ceRNA activity for these miRNAs and that they can regulate their regulation through miRNA-sponging mechanism.

Matching of RCC-associated ceRNA with genes including T-UCR

Bejerano et al. detected the UCRs in the human genome. Genes containing these regions have been classified as upstream, within (exonic) and downstream according to where it is located in the gene.¹⁶ We also identified genes containing T-UCR in their exonic regions and extracted ones showing potential ceRNA activity in our previous analysis among them.

Analysis of RCC-associated ceRNAs including T-UCR with respect to differential gene expression between RCC and normal renal tissues

Among RCC-associated ceRNAs including T-UCR, we identified genes with significant expression differences between RCC and normal renal tissue using the GEPIA database.¹⁷

Correlation analysis of EPHA7 and NRXN3 genes in RCC

The statistical evaluation of the association of EPHA7 and NRXN3 genes with RCC was performed by Spearman correlation test in GEPIA database.

RESULTS

A list of 10 miRNAs experimentally associated with RCC using TSmir database is given in Table I.

Table I: List of miRNAs taking role in renal cell cancer pathogenesis

hsa-miR-10a
hsa-miR-10b
hsa-miR-146a
hsa-miR-196a-1
hsa-miR-196a-2
hsa-miR-196b
hsa-miR-200a
hsa-miR-204
hsa-miR-30c-1
hsa-miR-30c-2

Genes having ComiR equal abundance score above 0.9048 were listed. From the list of genes containing T-UCR according to the study of Bejerano et al., we identified genes containing T-UCR in their exonic regions. Then, we extracted ones showing potential ceRNA activity in our previous analysis among them (Table II).

Table II: List of renal cell cancer-associated ceRNAs cross-matching with genes including T-UCR in their exonic regions

PTBP2
CPEB4
SYNCRIP
EPHA7
DLG2
MIPOL1
NRXN3
CLK3
NFAT5
THRA

We identified genes with significant expression differences between RCC and normal renal tissues among RCC-associated ceRNAs including T-UCR. According to this analysis, EPHA7 and NRXN3 gene were significantly higher expressed in RCC than in normal renal tissue while the others didn't show any significant differential expression pattern (Table III).

Table III: Expression values of RCC-associated ceRNAs including T-UCR between renal cancer- and normal renal tissues.

Genler	RCCa	Normal böbrek
PTBP2	8,33	8,36
CPEB4	35,62	34,24
SYNCRIP	37,08	37,71
EPHA7	8,04	4,23
DLG2	3,08	2,09
MIPOL1	2,06	3,32
NRXN3	19,24	1,14
CLK3	37,97	35
NFAT5	7,54	8,74
THRA	27	34,51

A statistical evaluation of the association of EPHA7 and NRXN3 genes with RCC was performed via the GEPIA database. EPHA7 and NRXN3 gene pair were found to be significantly associated with RCC according to the Spearman correlation analysis (**Figure 1**). (p=0,0001; R=0,15).

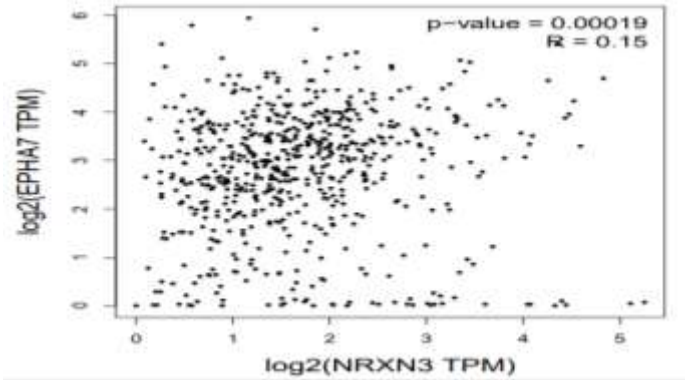


Figure 1. Spearman correlation analysis of NRXN3 and EPHA7 genes with RCC.

DISCUSSION

Renal cell carcinoma (RCC) originates from renal tubular cells. RCC, the third most common cause of death among urological cancers, accounts for 2% of all cancer cases. The development of this cancer is complex; A number of genetic and epigenetic alterations of oncogenes, tumor suppressor genes, deoxyribonucleic acid (DNA) repair genes, cell cycle regulators, and signaling molecules. Oncogenes are activated at different stages of the course of renal cell cancer, and some tumor suppressor genes are inactivated. Many studies have shown that miRNAs can be effective in carcinogenesis and changes in expression levels of miRNAs in different types of cancer have been investigated, and miRNAs have been found to differ between normal and pathological tissues.^{18,19} Various miRNAs have been shown to play a specific role in tumor progression and metastasis in the differentiation of cancer cells.²⁰⁻²⁸ The purpose of this study is to present novel biomarkers for RCC via *in silico* analysis that takes RCC-specific miRNAs, finds their combinatorial target genes (potential ceRNAs), selects ones containing T-UCR among them and potentiates their relevance with RCC by statistical correlation methods.

In this study, 10miRNAs experimentally associated with RCC was extracted via TSmir database (Table I). Among genes targeted by these 10 miRNAs simultaneously, genes having ComiR equal abundance score above 0.9068 were listed in a decreasing order. From the list of genes containing T-UCR according to the study of Bejerano et al., genes containing T-UCR in their exonic regions were identified.¹⁶ Then, we extracted ones showing potential ceRNA activity in our previous analysis among them (Table II). Then, we selected genes with significant expression differences between RCC and normal renal tissues among RCC-associated ceRNAs including T-UCR. According to this analysis, EPHA7 and NRXN3 gene was significantly higher expressed in RCC than in normal renal tissue while the other didn't show any significant differential expression pattern. Also, EPHA7 and NRXN3 gene pair were found to be significantly associated with RCC according to the Spearman correlation analysis.

In the present study, EPHA7 and NRXN3 gene was associated with RCC for the first time in the literature and our *in silico* analysis results foresee that they may potentially have oncogene role in RCC. The fact that there are contradictory results on their roles in different cancer types may make our study results preliminary for the next *in vitro* and *in vivo* studies realized to find out exact roles EPHA7 and NRXN3 genes in RCC progression.

REFERENCES

1. Kitagawa, Y., & Dempsey, D.T. (2015). Stomach In: Schwartz SI. Principles of Surgery. Seventh ed. New York, 1035–98.
2. Dharmarajan, S., Halpin, V.J., & Hawkins, W.G. (2008). Stomach. The Washington Manual of Surgery. 5th Edition. Washington, 168-80.
3. Zhang, L., Huang, J., Yang, N., Greshock, J., Megraw, M.S., Giannakakis, A., ve ark. (2006). MicroRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. PNAS, 103, 9136-41.
4. Le Quesne, J., & Caldas, C. (2010). Micro-RNAs and breast cancer. Molecular Oncology, 4,230-41.
5. Gregory, R.I., Chendrimada, T.P., Cooch, N., & Shiekhattar., R. (2007). Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing (Reprinted from Cell, vol 123, pg 631-640, 2005). Cell, 131, 63-73.
6. Jackson, R.J., & Standart, N., (2007). How do microRNA.s regulate gene expression? Sci STKE, 1,367.
7. Ambros, V. (2004). The functions of animal microRNAs. Nature, 431, 7006,350-5.
8. Bartel, D. P. (2007). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and f unction (reprinted from Cell, vol 116, pg 281.297, 2004). Cell, 31,11-29.
9. Nicoloso, M.S., Spizzo, R., Shimizu, M., Rossi, S., & Calin, G.A. (2009). MicroRNAs-the micro steering wheel of tumourmetastases. Nat Rev Cancer , 9, 4, 293-302.
10. Calin, G.A., & Croce, C.M., (2006). MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer, 6,11, 857-66.
11. Wiemer, EAC. (2007). The role of microRNAs in cancer: No small matter. European Journal of Cancer, 43, 10, 1529-44.
12. Ergun, S., & Oztuzcu, S. (2015). Oncocers: ceRNA-mediated cross-talk by sponging miRNAs in oncogenic pathways. Tumor Biol, 36,5, 3129-36.
13. Zhou, J., Wang, R., Zhang, J., Zhu, L., Liu, W., Lu, S., ve ark. (2017). Conserved expression of ultra-conserved noncoding RNA in mammalian nervous system. BBA-Gene Regul Mech, 1860, 12, 1159-68.
14. Chou, C.H., Shrestha, S., & Yang, C.D. (2018). miRTarBase update 2018: a resource for experimentally validated microRNA-target interactions. Nucleic Acids Research, 46, D1, D296–D302,

15. Coronello, C., & Benos, P.V. (2013). ComiR: combinatorial microRNA target prediction tool. *Nucleic acids research* 41, W1, W159-W164.
16. Bejerano, G., Pheasant, M., Makunin, I., Stephen, S., Kent, W.J, Mattick, J.S, & Ark. (2004) Ultraconserved Elements in the Human Genome. *Science*, 304, 5675, 1321-1325
17. Tang, Z., Li, C., Kang, B., Gao, G., Li, C., & Zhang, Z. (2017) GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Research*, 45(W1), W98-W102.
18. Sevignani, C., Calin, G.A, Siracusa, L.D, & Croce, C.M. (2006) Mammalian microRNAs: a small world for fine-tuning gene expression. *Mamm Genome*, 17, 3, 189-202.
19. Zhou, Y.M., Chen, L.J., Barlogie, B., Stephens, O., Wu, X.S, & Williams, D.R. (2010). High-risk myeloma is associated with global elevation of miRNAs and overexpression of EIF2C2/AGO2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 7904-9.
20. Kim, Y.K, Yeo, J., Ha, M., Kim, B., Kim, V.N. (2011). Cell adhesion- dependent control of microRNA decay. *Molecular Cell*, 43, 1005-14.
21. Calin, G.A., Dumitru, C.D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., & Noch, E., (2002). Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 24, 15524-9.
22. Michael, M.Z., Connor, S.M., van Holst Pellekaan, N.G., Young, G.P., & James, R.J. (2003). Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res*, 1, 882-91.
23. Metzler, M., Wilda, M., Busch, K., Viehmann, S., & Borkhardt, A. (2004). High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 39, 167-9.
24. Chan, J.A., Krichevsky, A.M., & Kosik, K.S. (2005). MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res*, 65, 6029.
25. He, H., Jazdzewski, K., Li, W., Liyanorachchi, S., Nagy, R., & Volinia, S. (2005). The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 19075-80.

26. Sevli, S., Uzumcu, A., Solak, M., Ittman, M., & Ozen, M. (2010). The function microRNAs, small potent molecules in human prostate cancer. *Prostate Cancer P D*, 13, 208-17.
27. Lamy, P., Andersen, C.L., Dyrskjøt, L., Tørring, N., Ørntoft, T., & Wiuf, C. (2006) Are microRNAs located in genomic regions associated with cancer? *Br J Cancer*, 95, 10, 1415-18
28. Iorio, M.V., Ferracin, M., Liu, C., Veronese, A., Spizzo, R., Sabbioni, S., (2005). MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Research*, 65,7065-70.

MEDICAL SERVICES / *TIBBİ HİZMETLER*

HASTA HASTANE SENDROMU KAVRAMI VE ÇALIŞAN SAĞLIĞINA ETKİSİ

Sinem SOMUNOĞLU İKİNCİ* & Demet ÜNALAN**

** Doç. Dr. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bursa.*

*** Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kayseri.*

Giriş

Modern kent yaşamının bir getirisi olarak gerek özel ve toplumsal gerekse iş hayatında önemli bir yere sahip olan akıllı binalar, her ne kadar hızlı yaşam temposuna ayak uydurulması ve daha rahat bir yaşam sürdürülebilmesi amacı ile tasarlansa da, insan sağlığını olumsuz yönde etkilediğine ve hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğuna ilişkin açıklamalar bulunmaktadır. Özellikle yüksek binaların iç hava kalite standartlarına erişim konusunda yaşadığı olumsuzluklar, yetersiz ışık, uygun olmayan nem ve elektromanyetik kirlilik gibi unsurlar, bu binaları kullanan bireylerde uyku problemi, depresyon, uyuşukluk, solunum şikayetleri, baş ağrısı, dikkat dağınıklığı, tat ve koku almada eksiklik ve odaklanamama gibi bazı sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hasta Bina Sendromu (HBS) ya da Beyaz Yakalılar Hastalığı olarak da bilinen bu durum çağımızın yaygın hastalıkları arasında değerlendirilmektedir (Demirarslan ve Başak, 2018:191).

Sağlık kurumları da kullanılan kimyasalların çeşitliliği, çalışanların sürekli olarak gürültü, aydınlatma, havalandırma, stres ve ergonomik açıdan karşılaştıkları problemler nedeni ile HBS'nun sıklıkla görüldüğü kurumlar arasında yer almaktadır (Kiremit, 2018:716). Bu nedenle çalışmada öncelikle HBS ve Hasta Hastane Sendromu (HHS) hakkında bilgi verilmesi ve sonrasında da günümüzün güncel konularından biri olan HBS'nun sağlık sektörü çalışanları üzerindeki yansımalarına değinilerek hem sağlık çalışanlarına hem de yöneticilerine konuya ilişkin bir perspektif kazandırılması amaçlanmaktadır.

Hasta Bina Sendromu ve Hasta Hastane Sendromu: Tanımları - Nedenleri ve Semptomları

HBS'na ilişkin ilk bilgilerin 1975 yılına kadar uzandığı (Günaydın, 2013:65; Kiremit, 2018:711) ve solunan havanın kalitesini düşüren bir kirlletici nedeni ile içinde yaşanan binanın sağlık zararlısı olarak

nitelendirildiği ifade edilmektedir. HBS çalışılan bina ile ilgili olarak çalışanda görülen her türlü solunum güçlüğü, baş ağrısı ve kızarıklık gibi şikayetleri ifade etmek için de kullanılmaktadır (Kiremit, 2018:711). 1982 yılında da Ricks hasta evler ve hasta ofisler kavramlarını kullanarak binaların hastalanmasının mümkün olduğunu ve bu binalarda yaşayan insanların sağlıklarının da olumsuz yönde etkilenebileceğini dile getirmiştir (Günaydın, 2013:65).

HBS semptomlarının öncelikle yavaş olarak başlayarak zamanla ilerlediği ve binadan ayrılma durumunda hafiflediği ve tekrar binaya dönme durumunda ise yeniden ortaya çıktığı ifade edilmektedir. HBS genelde kapalı ortam kirleticileri, bina dışı sebepler, kişisel özellikler ve psikolojik faktörler ile ilişkilendirilmektedir (Kiremit, 2018:712; Yücel, 2008:11). HBS ile ilgili semptomların çalışmaya başladıktan birkaç saat içinde görülmeye başladığı, çalışma ortamından uzaklaşıldığı andan itibaren de genelde birkaç dakika içinde azaldığı ifade edilen diğer bilgiler arasında yer almaktadır (Kiremit, 2018:712). Kısacası HBS belirli bir iç ortamdayken ortaya çıkmakta, ortamdan uzaklaşıldıkça azalmakta ve binada yaşayanların sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (Günaydın, 2013:65).

Literatür incelendiğinde HBS'na neden olan çok çeşitli faktörlerin olduğu ve bu durumun da sorunun giderek karmaşıklaşmasına yol açtığı görülmektedir. Bu açıdan bakıldığında kişisel, mesleki, kimyasal, mikrobiyolojik, fiziksel ve psikolojik faktörlerin HBS görülme sıklığını artırdığı ortaya çıkmaktadır. Kişisel faktörler denildiğinde; genç yaşta çalışanlarda, kadınlarda, saman nezlesi ve migren gibi hastalık geçmişi olanlarda HBS semptomlarının görülme riskinin yükseldiği ifade edilmektedir. Çalışanların kişisel faktörler dışında çalışma koşullarının da bu sendroma bağlı şikayetleri yaşamalarında etkili olduğu ortaya çıkmaktadır. Özellikle günde 6 saatten fazla bilgisayar kullananlarda, haftalık 20 saatten fazla video gösterim departmanında çalışanlarda, fotokopi makinalarına 5 metreden yakın oturanlarda ve sigara dumanına maruz kalanlarda HBS semptomlarının görülme riski yükselmektedir. Bunların dışında bulunan ortamda görülen mantar sporları, virüsler, bakteriler ve maytlar gibi mikrobiyolojik faktörler, yüksek karbondioksit bağli olarak iç ortam havasında ortaya çıkan kirlilik ve uçucu organik bileşiklere maruz kalma gibi kimyasal faktörler ve yetersiz havalandırma, yüksek iç ortam sıcaklığı, nem ve duvardan duvara halı döşenmesi gibi fiziksel faktörler ve aşırı stres altında kalma ve bağışıklık sisteminin çökmesi gibi psikolojik faktörler de bireylerde HBS görülme riskini yükseltici unsurlar arasında yer almaktadır (Zeydan ve diğerleri, 2009:590-592).

Literatürde yapılan bir diğer açıklamaya göre de; HBS'nun ortaya çıkmasında binanın mimari ve yapı özelliklerinin, kullanılan malzemelerin, havalandırma sistemlerinin, çatının yapılma şeklinin, kat araları yüksekliğinin, binalararası ve bina içi bağlantı koridorlarının, merdivenlerinin ve kullanılan yalıtım malzemelerinin etkili olduğu ifade edilmektedir. Görüldüğü gibi bir binanın hastalanması birçok olumsuz etkenin biraraya gelmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte zemin katlar, havasız ve karanlık depolar, merdiven altları, sıhhi tesisat donanım kanalları, rutubetli ve ıslak zeminler ile mayalı mantarlar da HBS oluşumuna neden olan faktörler arasında sayılmaktadır (Günaydın, 2013:65).

Hastalanan binanın sağlık hizmeti veren bir kurum/kuruluş ya da daha net bir ifade ile hastane olması ve sağlık sektörü çalışanlarının da bu ortamdan etkilenmeleri durumunda ise, HHS ortaya çıkmaktadır (Akbaş, 2016:1; Özyaral ve Keskin, 2009:74). Nasıl ki HBS'da bireyin kendisinde herhangi bir enfeksiyon yokken binadan kaynaklanan hastalıkların varlığından bahsediliyorsa (Akbaş, 2016:1; Günaydın, 2013:66), HHS'nda da hastanede çalışan ya da tedavi amacı ile hastaneye gelen bireylerde hastane ortamından alınan enfeksiyonların varlığına dikkat çekilmektedir. Bu açıdan bakıldığında gerek hastanede çalışanlar gerekse hastalar ile hasta yakınları büyük bir risk altında bulunmaktadır (Akbaş, 2016:1).

Hastanelerde özellikle ameliyathane, radyoloji, yoğun bakım üniteleri ile patoloji, biyokimya ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışanların hijyen sağlamak amacı ile kullanılan birçok kimyasala maruz kaldığı, gürültü, aydınlatma, havalandırma (Kiremit, 2018:716; Özyaral ve Keskin, 2009:74) ve ergonomik koşullar nedeni ile olumsuz yönde etkilendikleri ve yoğun stres altında çalıştıkları ortaya çıkmıştır (Kiremit, 2018:716). Buna ek olarak kanla taşınan patojen riskine karşılık kullanılan eldivenler de lateks allerjisinin oluşumunu hızlandırmakta ve her türlü ilaç, dezenfektan ve temizlik ürünü de tahriş riskini yükseltmektedir (Kiremit, 2018:716). Hastane ortamında görülen elektromagnetik yayılımın da HHS'nu yükselten faktörler arasında yer aldığına vurgu yapılmaktadır (Özyaral ve Keskin, 2009:75).

Hastanelerin bir diğer özelliği de iç ortam atmosferinde çok farklı tipte ve oranda mikroorganizmanın yer almasıdır. Gram bakteriler, mikrobakteriler ve küfler çalışan sağlığı açısından büyük bir risk oluşturmaktadır (Sabuncu, 2018:6). Bu nedenle hastanelerde özellikle klima kullanımına da dikkat edilmesi bir diğer önemli konu başlığı olarak karşımıza çıkmaktadır (Razgat, 2018:1; Sabuncu, 2018:6). Klima kullanımının yoğun olduğu yerlerde birtakım patojen

mikropların üremesi ve zatürre gibi hastalıkların ortaya çıkması hızlanmaktadır (Razgat, 2018:1).

Hasta bina olarak nitelendirilen binalarda yaşanmasına ve bu binalardaki havanın solunmasına bağlı olarak birçok klinik bulgu ile karşı karşıya kalınmaktadır (Özyaral ve diğerleri, 2006:76). Gözlerde ve boğazda akıntı, mide bulantısı, baş dönmesi, deride kızarıklık, halsizlik, yorgunluk, dikkat eksikliği, baş ağrısı (Zeydan ve diğerleri, 2009:593), burunda rahatsızlık, deride kaşıntı, cildin kuruması, kokulara karşı hassasiyet, sesin kısılması, kuru öksürük, allerji, astım atakları ve kişilik değişiklikleri (Kiremit, 2018:712-713), stres, göğüs enfeksiyonları, solunum güçlüğü, soğuk algınlığı gibi rahatsızlıklar HBS'nun en sık görülen semptomları arasında yer almaktadır (Akbaş, 2016:2).

HBS sendromu ile ilgili hastalıkların toksik hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları ve allerjik hastalıklar şeklinde de üç ana grupta toplanarak da sınıflandırılması söz konusudur. Toksik hastalıkların önde gelenlerinden biri karbonmonoksit zehirlenmesi olarak ifade edilirken, astım ve saman nezlesi de allerjik hastalıklar başlığı altında yer almaktadır. Bu hastalıkların sersemleme, baş dönmesi, göğüs enfeksiyonları, aşırı isteksizlik ve anksiyete bozukluğu şeklinde ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Günaydın, 2013:65). Enfeksiyon hastalıklarına ise virüsler, bakteriler ve parazitler yol açmakta ve farklı türleri ve bulaşma yolları bulunmaktadır (MEGEP, 2011:i-vi).

Hasta Bina Sendromunun Sağlık Çalışanları Üzerindeki Olası Etkileri

Çalışanların gerek sağlıklarının gerekse performanslarının HBS'den etkilendiğine (Kiremit, 2018:720; Özyaral ve Keskin, 2009:75) ve buna bağlı olarak da kurumların performanslarında birtakım düşmeler yaşandığına dikkat çekilmektedir. Ayrıca çalışanların sadece verimlilikleri düşmemekte, aynı zamanda işe yönelik devamsızlıklarında da artış yaşanmaktadır (Kiremit, 2018:720).

Hastane ortamında çalışma ortamının fiziksel, biyolojik ve kimyasal özellikleri, çalışanlara sağlanan imkanların düzeyi ve gereksinimlerinin karşılanma durumu, iş yoğunluğuna bağlı olarak hissedilen psikolojik baskı ve bununla baş etmede yaşanan eksiklikler stres faktörlerini de beraberinde getirmektedir. HHS tüm bu olumsuzlukların tetikleyicisi olarak da kabul edilmektedir (Akbaş, 2016:1).

HBS'nin sağlık çalışanları üzerindeki etkilerini belirlemek amacı ile çeşitli sağlık kurumlarında yapılan çalışmaların genel sonuçları incelendiğinde; çalışanların boğaz kuruluğu, baş ağrısı, cilt kuruluğu, göz tahrişi, burun mukozasında şişmeler, deri semptomları, bitkinlik,

gözlerde yanma ve batma gibi birtakım şikayetlere sahip oldukları ve yaşanan bu semptomların da HBS ile uyumlu olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Kiremit, 2018:716-718).

Hasta Bina Sendromunun ve Hasta Hastane Sendromunun Önlenmesine Yönelik Çözüm Önerileri

HBS'na bağlı olarak ortaya çıkan sorunların azaltılmasında fiziksel, biyolojik ve kimyasal kirleticilere yönelik düzenlemelerin yapılmasının ve iklimlendirme koşullarının dikkate alınmasının faydalı sonuçlar doğuracağına inanılmaktadır. Bu çerçevede (Kiremit, 2018:719);

- HBS'nun altında yatan nedenler belirlenmeli ve soruna yönelik çözüm önerileri geliştirilmeli,
- Temizlik ürünleri, boya ve vernik gibi kimyasalların kullanım sıklığına ve kullanım miktarına dikkat edilmeli,
- Kapalı ortamlarda kullanılacak olan mobilya ve halıların düşük emisyonlu olanları tercih edilmeli,
- Mutfak ve yemekhane gibi yerlerde aspirator ve havalandırma fanları kullanılmalı ve aşırı nem oluşumuna engel olunmalı,
- Kapalı alanlarda iklimlendirme koşullarına ve havalandırmaya dikkat edilmeli,
- Küf ve mantar oluşumuna engel olacak şekilde bina malzemesi kullanılmalı,
- Bina içi hava akışı ve dağıtımına önem verilmeli,
- Bina hava girişlerinin motorlu taşıt ve sanayi kirliliğinin yoğun görüldüğü yerlerden uzak olmasına özen gösterilmeli
- Islak zeminlerin halı ile kaplanılmasından kaçınılmalı,
- Stresin azaltılmasına yönelik örgütsel önlemler alınmalı, çalışanlarda stresle baş etme yöntemlerine yönelik farkındalık yaratılmalı ve eğitimler verilmeli,
- HBS'nun önlenmesine ilişkin ekip yaklaşımı benimsenmeli ve farklı disiplinlerden uzmanların işbirliğine önem verilmelidir.

HHS'dan korunmak için de hastanenin inşaat aşamasından itibaren etkin bir planlama yapılmalı, yöresel ve mevsimsel şartlar gözönünde bulundurularak uygun bir yerleşim alanı seçilmelidir. Bu süreçte hasta ve çalışan sağlığı ve güvenliği ilkesi benimsenmeli, konu ile ilgili farklı paydaşların katılımı ile sektörlerarası bir işbirliği gerçekleştirilmelidir (Akbaş, 2016:2; Günaydın, 2013:66). Mimarlar, sağlık yöneticileri, sağlık bakımından sorumlu meslek mensupları ve yasa koyucular kaliteli ve uygun maliyetli sağlık hizmeti sunumu konusunda yapılması gerekenler hususunda görüş alıverişinde ve fikir paylaşımında bulunmalıdır (Ergenoğlu ve Aytuğ, 2007:48).

Hasta odalarının tek kişilik olmasına, ergonomiklik ilkesinden yararlanılmasına, hasta ve yakınlarının memnuniyeti için bekleme salonları, muayene salonları, ve otopark hizmetlerinin sunulmasına özen gösterilmelidir (Akbaş, 2016:2; Günaydın, 2013:66). Hastanelerin kullanıcılarını sağlığına kavuşturmayı hedefleyen yapılar olduğu düşünüldüğünde, konuksever bir etki yaratmasının ve yön bulmaya katkı sağlayacak şekilde planlanmasının da kaygı ve stres düzeyini azalttığı vurgulanmaktadır. Hastane ortamının iyileştirici, rahatlatıcı, hastayı sağlık bakımının odağı haline getirerek katılımcı bir yaklaşım benimsemesinin ve sağlık binalarının iyileştirici hastane niteliği kazanmasının HHS'nun aşılması açısından olumlu katkıları olacağı ve ortamın kalitesinin yükselmesinin sağlık çıktılarına da yansıtacağı ve hasta sağlığını olumlu yönde etkileyeceği savunulmaktadır (Ergenoğlu ve Aytuğ, 2007:50-51).

Bunlara ek olarak binanın yapım aşamasından itibaren havalandırma sistemlerine özen gösterilmeli, silinebilen yüzeyler artırılmalı, yeni mobilyalar kapalı ortamlara yerleştirilmeden önce havalandırılmalı, dosya, kitap ve kağıtların kapalı ortamlarda saklanmasına dikkat edilmeli, havalandırma sistemlerinde filtrelemeye önem verilmeli, yemek ısıtma ve pişirme ortamlarında aspiratör kullanılmalı, iç mekanlar düzenli aralıklarla temizlenerek tozlardan arındırılmalı ve çalışanlara stresle baş etme yöntemlerine yönelik eğitimler verilmelidir (Akbaş, 2016:2; Günaydın, 2013:67). Bunun dışında bir sağlık kurumunda, çalışan sağlığı ve güvenliği ile ilgili risklerin azaltılması konusunda iş yeri güvenliği kültürünün benimsenmesinin ve yaygınlaştırılmasının da önemli bir etkisi bulunmaktadır. Çalışan güvenliği konusunda kullanılacak olan raporlama sisteminin çalışan sağlığı ve güvenliğinin yükseltilmesi ve HHS semptomlarının önlenmesi bakımından da faydalı olacağı düşünülmektedir (Özyaral ve Keskin, 2009:72).

Ayrıca sağlık sektörü çalışanlarının bağışıklık sisteminin yükseltilmesine yönelik önlemler alınmasının, hastanelerde

enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına ilişkin olarak antibiyotik tedavilerinin uygulanmasından ziyade sterilizasyona önem verilmesinin de HBS'nun aşılmasında etkili olacağı kabul edilmektedir (Ergenoğlu ve Aytuğ, 2007:46).

Sonuç

HBS ve HHS ile mücadelede risk faktörlerinin belirlenmesi büyük önem arz etmektedir. Düzenli ve bilinçli iç ortam planlaması yapılmalı ve sürdürülebilirlik ilkesine uygun hareket edilmeli, çalışanlar için hizmet içi eğitimler düzenlenerek konuya ilişkin bilinçlenmeleri sağlanmalıdır. Hizmet verenin kalitesinin sunulan hizmetin kalitesini etkileyeceği düşüncesinden hareket edilmelidir. Bu nedenle tükenmişlik sendromuna yönelik çalışmaların da eş zamanlı olarak yürütülmesi büyük önem arz etmektedir.

Sağlık ve sağlıklı yaşam için nelere dikkat edilmesi gerektiği, binaların iç hava kalitesinin standartlara uygunluğu, uluslararası kabul gören norm ve yasalar ile uyumu da son derece önemlidir. Çalışanların ve hastaların sağlığını doğrudan olumlu yönde etkileyecek çözümler sunulmalı ve sağlık hizmetinin kalitesinin yükseltilmesi sürecinde hasta merkezli yaklaşımlar benimsenmelidir.

Kaynaklar

Akbaş N. (2016) Sinsi Düşman: Hasta Hastane Sendromu. <http://dijitalhemsire.net/sinsi-dusman-hasta-hastane-sendromu/> (Erişim Tarihi:12 Kasım 2018).

Demirarslan K.O. ve Başak S. (2018) Hasta Bina Sendromu Kavramı Literatür Araştırması ve Çeşitli Mekanların İç Hava Kalitelerinin Karşılaştırılması. Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi, 6(2):190-201.

Enfeksiyon Hastalıkları. (2011). T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, Ankara.http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Enfeksiyon%20Hastal%C4%B1klar%C4%B1.pdf

Ergenoğlu A.S., Aytuğ A. (2007). Sağlık Kurumlarında Değişen Paradigmalar ve İyileştiren Hastane Kavramının Mimari Tasarım Açısından İrdelenmesi. YTÜ Mimarlık Fakültesi E-Dergisi, 2(1):44-63.

Günaydın M. (2013) Hasta Hastaneler. ANKEM Dergisi, 27(Ek2):64-68.

Kiremit B.Y. (2018) Hasta Bina Sendromunun Sağlık Çalışanları Üzerine Etkileri. Hititi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 11(1):709-22.

Özyaral O., Keskin Y., Erkan F., Hayran O. (2006) Küflerin Etken Olduğu Ekzojen Allerjik Alveolite Bağlı Hasta Bina Sendromu Olguları. Astım Allerji İmmünoloji, 4(2):75-79.

Özyaral O. Keskin Y. (2009) Sağlık Çalışanları ve Sıkıcı Hastane Sendromu. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Platformu, Aralık- Ocak- Şubat 2008-2009; 9:72-77.

Razgat A. <http://file.ttmd.org.tr/makale/1-3.PDF> (Erişim Tarihi:12 Kasım 2018)

Sabuncu H.H. Hastanelerde İş Güvenliği, İş Sağlığı ve Çevre Sağlığı Hizmetlerinin Organizasyonu.<http://www.saglikcalisanisagligi.org/tezler2/Yeni.pdf> (Erişim Tarihi: 12 Kasım 2018).

Zeydan Z.E., Zeydan Ö., Yıldırım Y. (2009). Hasta Bina Sendromu. IX. Ulusal Tesisat Mühendisliği Kongresi, 06-09-Mayıs 2009, İzmir.

Yücel A. (2008) Bir Kamu Kuruluşu Çalışanlarında Hasta Bina Sendromu Görülme Sıklığı ve Bazı Risk Faktörleri ile İlişkisi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara.

ŞİDDETİN BOYUTLARINDAN BİRİ: GEBELİKTE ŞİDDET VE SONUÇLARI

Demet ÜNALAN* & Sinem SOMUNOĞLU İKİNCİ**

** Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, Kayseri.*

*** Doç. Dr. Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, Bursa.*

Giriş

Kadına yönelik şiddet kavramı giderek artan yaygınlık oranı ve sebep olduğu sonuçlar nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ifade edilmektedir (Bozkurt ve Daşkan, 2016:15; Giray ve diğerleri, 2005:217; Güler, 2010:72; Kaya ve Gölbaşı, 2016:203). Bir insan hakkı ihlali (Bozkurt ve Daşkan, 2016:15; Giray ve diğerleri, 2005:217; Güler, 2010:72; Kaya ve Gölbaşı, 2016:203) olarak da kabul edilen kadına yönelik şiddet sadece fiziksel ve ruhsal sağlığı etkilemekle kalmayıp, kadının güçlenmesine ve söz sahibi olmasına da engel olmaktadır (Giray ve diğerleri, 2005:217). 1993 yılında Birleşmiş Milletler Genel Meclisi tarafından kabul edilen Kadına Yönelik Şiddetin Yok Edilmesi Bildirgesi'nde de kadınlarda fiziksel, cinsel ve psikolojik açıdan zararın ve üzüntülü sonucun ortaya çıkmasına neden olan her türlü davranış, tehdit, baskı veya özgürlüğün keyfi olarak engellenmesi kadına yönelik şiddet olarak tanımlanmıştır (Şen ve diğerleri, 2012:22).

Gebelikte şiddet ise, belki de bir kadının yaşamının en riskli döneminde ortaya çıkan (Bozkurt ve Daşkan, 2016:15; Giray ve diğerleri, 2005:217; Kaya ve Gölbaşı, 2016:203; Sağkal ve diğerleri, 2014:381; Şen ve diğerleri, 2012:22) ve hem annenin hem de bebeğin sağlığını olumsuz yönde etkileyen bir olgudur (Bozkurt ve Daşkan, 2016:15; Giray ve diğerleri, 2005:217; Sağkal ve diğerleri, 2014:381; Şen ve diğerleri, 2012:22). Gebelikte şiddetin özellikle genç, bekâr ya da boşanmış, eğitim seviyesi düşük, alkol ve uyuşturucu kullanan, sosyo-ekonomik düzeyi ile sosyal desteği zayıf kadınlarda görüldüğü vurgulanmaktadır (Giray ve diğerleri, 2005:217; Şen ve diğerleri, 2012:22).

Bu düşüncelerden hareketle hazırlanan çalışmada; gebelikte şiddet kavramının açıklanması, yaygınlığı hakkında bilgi verilerek sonuçlarına ilişkin bir bakış açısı kazandırılması ve önlenmesine yönelik çözüm önerileri üzerinde durulması amaçlanmıştır.

Gebelikte Şiddet Kavramı - Yaygınlığı ve Olası Sağlık Sonuçları

Gebelikte şiddet daha çok gelişmekte olan ülkelerde görülen, aile içi sözel ve fiziksel şiddetin görülme sıklığına bağlı olarak yüksek oranda yaşanan ve genellikle eşler tarafından uygulanan bir şiddet türüdür (Giray ve diğerleri, 2005:219). Gebelikte maruz kalınan şiddetin nedenlerinin neler olacağına ilişkin yürütülen çalışmalar sonucunda, genellikle babalık rolüne kendini hazır hissetmeyen erkeğin istenmeyen gebelik durumunda yaşadığı karmaşık olaylar nedeni ile şiddete başvurduğu ortaya çıkmaktadır (Bozkurt ve Daşkan, 2016:16). Bunun dışında artan ekonomik baskılar ve gebelik nedeni ile azalan cinsel yaşam da gebelikte karşılaşılan şiddetin nedenleri arasında yer almaktadır (Kaya ve Gölbaşı, 2016:203).

Gebelerin eşleri tarafından sırası ile fiziksel, ekonomik ve cinsel şiddete maruz bırakıldıkları, eşin ilköğretim mezunu olması ve orta düzeyde bir ekonomik duruma sahip olması ve aile desteğinin yetersizliği gibi faktörlerin de gebelikte şiddetin yaygınlığını yükselten risk faktörleri arasında olduğu kabul edilmektedir (Sağkal ve diğerleri, 2014:388). Bunların dışında yetersiz sosyal desteğin, alkol ve uyuşturucu kullanan ve kendi ailesinde şiddet öyküsü bulunan kadınların gebelikte şiddete maruz kalma oranlarının giderek yükseldiği de elde edilen diğer sonuçlar arasındadır (Güler, 2010:72).

Gebelikte şiddetin yaygınlığına yönelik olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ülkelere göre %4 ila %12 arasında değişen bir oranın olduğunu ifade etmektedir. Dünya geneli açısından yapılan çalışmalarda da gebelikte şiddete yönelik en yüksek şiddet olaylarının sırası ile Mısır (%32), Karayip Adaları Haiti (%29), Hindistan (%28), Suudi Arabistan (%21) ve Meksika (%11)'da gerçekleştiği ifade edilmektedir. Gebe kadınların maruz kaldığı şiddet türlerinin neler olduğuna ilişkin 92 ülkede yürütülen diğer bir araştırmanın sonuçlarına göre de; duygusal istismarın yaygınlık oranı %28,4 iken, fiziksel ve cinsel istismarın yaygınlık oranları da %8 ila %13,8 arasında değişkenlik göstermektedir. Türkiye geneli açısından bakıldığında ise, fiziksel şiddete maruz kalma oranı ulusal rapora göre %8,3 olarak ifade edilmektedir. Yapılan farklı bir diğer araştırmanın sonucuna göre de gebelikte yaşanan fiziksel şiddet oranı %4,8 ila %36,4, duygusal şiddet oranı %26,7 ila %63,1, cinsel şiddet oranı ise %4,4 ila %36,4 arasında değişkenlik göstermektedir. Yaygınlık açısından bilinmesi gereken bir diğer önemli husus da, daha önce eş şiddetine maruz kalmış gebe kadınların, gebelik öncesi dönemde eş şiddeti ile karşılaşmamış kadınlara göre dört kat fazla risk taşıdığı yönündedir (Bozkurt ve Daşkan, 2016:16). 2009 yılında Türkiye'de Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü tarafından yapılan Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet

çalışmasının sonuçlarına göre, Türkiye genelinde en az bir kez gebe kalmış her 10 kadından birinin fiziksel şiddete maruz kaldığı ortaya çıkmıştır (Kaya ve Gölbaşı, 2016:203). 2015 yılında yapılan Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırmasına göre de kadına yönelik şiddetin yaygın bir şekilde devam ettiği sonucuna ulaşılmıştır (Türkiye’de Kadına Yönelik Aile içi Şiddet Araştırması, 2015:325).

Gebelikte özellikle eşin sebep olduğu duygusal ve cinsel şiddete bağlı olarak kadında baş ağrısı, ani düşük, gerginlik, stres, depresyon, prematüre doğum, vajinal kanama, idrar yolu enfeksiyonları, sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı, anne ve bebek arasında yaşanan bağlanma problemleri ve düşük emzirme oranları gibi çeşitli olumsuzluklar ile karşı karşıya kalınmaktadır. Bunların dışında morartı, şişme, vücudun farklı bölgelerinde görülen yaralanma ve kırıklar, kesik, yanık ve kanamalar da sıklıkla karşılaşılan olumsuz sonuçlar arasında yer almaktadır (Bozkurt ve Daşikan, 2016:17). Gebelikte şiddet sadece anne adayının değil, aynı zamanda bebeğin de sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (Şen ve diğerleri, 2012:22). Bu çerçevede düşük doğum ağırlığı, fetal yaralanma, yumuşak dokuda hasarların oluşması, kemiklerde kırıkların meydana gelmesi, beyin gelişiminin engellenmesi ve bebeğin yaşam şansını düşürecek akciğer ya da dalak rüptürü ve fetal distres gibi ciddi sağlık sorunlarının ortaya çıkması da söz konusudur (Bozkurt ve Daşikan, 2016:17-19; Güler, 2010:72; Kaya ve Gölbaşı, 2016:203). Bunlara ek olarak 3-5 yaş arasındaki çocuklarda da zekâ geriliği, dikkat eksikliği ve performans düşüklüğü yaşanmaktadır. Görüldüğü gibi gebelikte şiddet ölümcül ve ölümcül olmayan sağlık problemlerine yol açmakta, kadınların yaşam kalitesini bozmakta, yüksek düzeyde strese bağlı olarak sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımını yükseltmekte ve anne karnındaki bebek de ne yazık ki yaşanan tüm bu olumsuzluklardan etkilenmektedir (Bozkurt ve Daşikan, 2016:17-19).

Gebelikte şiddetin ayrıca; üretkenlik kaybına yol açması, gerek kadının gerekse ailenin yaşam kalitesini düşürmesi, toplumun sağlığını bozması ve tedavi harcamalarını yükseltmesi gibi istenmeyen durumların ortaya çıkmasına da neden olduğu ifade edilmektedir (Şen ve diğerleri, 2012:22).

Gebelikte Şiddetin Önlenmesine İlişkin Atılacak Adımlar

Gebelikte şiddetin bir risk faktörü olarak kabul edilmesi ve bir kadın sağlığı problemi olarak değerlendirilmesi, rutin taramalarda bu olguya yer verilmesi gerektiği düşüncesini de beraberinde getirmiştir (Sağkal ve diğerleri, 2014:388). Toplumda şiddetten uzak bir kültürün yerleştirilmesi, şiddetin önlenmesi ve şiddete maruz kalan kişilere yardım edilmesi sürecinde sağlık çalışanlarının önemli görevleri

bulunmaktadır (Şen ve diğerleri, 2012:22). Sağlık çalışanları gebelik döneminde şiddete uğrayan kadının belirlenmesinde büyük bir misyon üstlenmekte (Bozkurt ve Daşkan, 2016:20), aile içi şiddet olgularının tanımlanması, şiddete maruz kalanlara tıbbi bakım, destek, danışmanlık ve rehabilitasyon hizmetlerinin sunulması gibi fonksiyonları yerine getirmesi beklenmektedir. Bu noktada önemli olan bir diğer husus da, şiddetin görüldüğü ortamlara ilişkin bilgi toplamak ve şiddet döngüsünü kırmaktır (Şen ve diğerleri, 2012:23).

Doğum öncesi dönemde uygulanacak bakım ve izlem gebelikte şiddetin saptanması açısından önemli bir fırsat olarak değerlendirilmektedir. Bu yüzden şiddeti tarama ve saptama konusundaki eğitim, bilgi ve personel yetersizliklerine yönelik çözüm önerileri geliştirilmeli ve sürece ilişkin olası engeller ortadan kaldırılmalıdır. Mağdur olan kadınların taranması ve yapılacak olan yüz yüze görüşmeler ile konunun irdelenmesine yönelik fırsatlar yaratılması bu sorunların aşılmasında büyük önem taşımaktadır (Bozkurt ve Daşkan, 2016:20-21).

Sağlık çalışanlarının şiddete ilişkin farkındalıklarının belirlenmesi ve yükseltilmesi için duyarlılık ve bilgilendirme eğitimlerinin yapılması önerilmektedir (Şen ve diğerleri, 2012:32). Bunun için gerek mesleki eğitimin tamamlanması, gerekse hizmet içi eğitimlerin düzenlenmesi sürecinde konuya ilişkin etkin ve yeterli bir bilgi akışının sağlanması gerekmektedir. Çünkü sağlık çalışanlarının kadına yönelik şiddeti tanımlama, kadınları bilgilendirme, kadını uygun merkezlere yönlendirme ve ana ve çocuk sağlığını koruma imkânı bulunmakta olup, bunlar; gebelikte kadına yönelik şiddetin belirlenip, çözümlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle düşük hikâyesi olan kadınların gebelikte şiddete maruz kalma durumları araştırılmalı, kadına yönelik şiddetin erken tanısı ve rehabilitasyonu için uygun adımlar atılmalıdır (Kaya ve Gölbaşı, 2016:203). Bu nedenle sağlık çalışanlarına gebelik döneminde şiddete maruz kalan kadınların sahip oldukları bulguların tanınmasına, kayıtlara geçirilmesine ve bildirimine ilişkin eğitimler verilmesine dikkat edilmeli ve sürece ilişkin yürütülecek tüm faaliyetlerde polis, adli makamlar ve sivil toplum kuruluşları ile işbirliği içerisinde hareket edilmesinin önemli katkılar sağlayacağı gerçeği göz ardı edilmemelidir (Şen ve diğerleri, 2012:32). Ayrıca şiddetin önlenmesine yönelik olarak yürütülen çalışmalarda, gebelerde farkındalık yaratılmasının ve eşlere de şiddeti önlemeye yönelik eğitimler verilmesinin faydalı sonuçlarının olacağı düşünülmektedir (Sağkal ve diğerleri, 2014:388).

Sonuç

Gebelikte şiddet önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Toplumun kanayan yarası olarak da ifade edilen kadına yönelik şiddetin bir türü olarak tanımlanan gebelikte şiddetin önlenmesine yönelik adımların atılması sürecinde birçok aktörün rol aldığı gerçeğinden hareket edilmelidir. Buna göre sağlık çalışanlarının, öncelikle birinci basamakta gerçekleştirdikleri gebe izlemlerinde ve sonrasında da gerek ikinci, gerekse üçüncü basamak sağlık hizmetlerinin sunumu sırasında, risk gruplarına yönelik değerlendirme yapmaları büyük önem taşımaktadır. Şiddete uğrayan gebelerin tespit edilerek gerekli kayıt işlemlerinin yürütülmesinin, tıbbi bakım ve destek sürecine yönelik etkili yönlendirmelerin yapılmasının, kadınların bilinçlendirilerek şiddete maruz kalma düzeylerinin düşürülmesine gayret edilmesinin ve eşlere de öfke kontrolü ve şiddetin önlenmesi konularında eğitimler verilmesinin, yaşanan sorunların aşılmasına katkı sağlayacağına inanılmaktadır. Bu amaçların başarılması sürecinde, sağlık çalışanlarının da gebelikte şiddete ilişkin farkındalık yükseltici ve erken tanıya yönelik eğitimler almalarının, sorunların saptanması ve önlenmesi sürecinde etkili olacağı öngörülmektedir.

Kaynaklar

Bozkurt Ö.D., Daşıkın Z. (2016) Gebelikte Eş Şiddeti: Risk Faktörleri, Sağlık Sonuçları ve Tarama Araçları. Türkiye Klinikleri, 2(2):15-22.

Giray H., Keskinöğlü P., Sönmez Y., Meseri R., Karakuş N.E., Yüceci N. Günay T. (2005) Gebelikte Aile İçi Fiziksel Şiddet ve Etkileyen Etmenler. Sted, 14(10):217-220.

Güler N. (2010) Gebelikte Eşi Tarafından Kadına Uygulanan Fiziksel, Duygusal, Cinsel ve Ekonomik Şiddet ve İlişkili Faktörler. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi, 3(2):72-77.

Kaya D., Gölbaşı Z. (2016) Son Sınıf Hemşirelik ve Ebelik Öğrencilerinin Gebelikte Kadına Yönelik Aile İçi Şiddetle İlgili Görüşleri. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 4:202-208.

Sağkal T., Kalkın A., Uğurlu E.S., Kırmızılar N.E. (2014) Gebelerin Eşi Tarafından Şiddete Maruz Kalma Durumları ve Şiddetle İlişkili Faktörlerin İncelenmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin, 13(5):381-390.

Şen S., Egelioglu N., Kavlak O., Sevil Ü. (2012) Sağlık Profesyonellerinin Gebelikteki Şiddet Konusundaki Farkındalıklarının Belirlenmesi. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi, 9(1):21-33.

Türkiye’de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması (2015) T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Elma Teknik Basım Matbaacılık, Ankara.

HEALTH EDUCATION / SAĞLIK EĞİTİMİ

LİSANS ÖĞRENCİLERİNİN DUYGUSAL ZEKÂ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Fatma Özlem Yılmaz

Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

Mehmet Akif Erişen

Arş. Gör., Selçuk Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Bölümü

Merve Banaz

Yüksek Lisans Öğrencisi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Yönetimi A.B.D.

Giriş

Son zamanlarda duygusal zekâ kavramı üzerine yurt içinde ve yurtdışında birçok akademik araştırma yapılmıştır. Duygusal zekânın tam bir şekilde açıklamasını yapmak için ilk önce zekâ kavramından da bahsetmek gerekmektedir. Zekâ, insan beynine ait; bilgiyi öğrenme, kaydetme, kaydedilen bilgiyi yeni bilgilerle ilişkilendirerek yeniden yorumlama, akılda tutma, akıl yürütme, çağırışım yapma, algılama gibi birçok fonksiyonu kapsayan bir kapasitedir. Zekânın bir başka türü de duygusal zekâdır (Yerli, 2009).

Duygusal zekâ kavramını ilk kez Salovey ve Mayer (1990) ortaya koymuşlardır. Salovey ve Mayer'e göre duygusal zekâ; insanın duygularının farkında olarak, farkında olduğu duygularıyla başa çıkabilmesi, kendini motive ederek duygularını amacı etrafında toplayabilmesi, başkalarının duygularını fark ederek diğer bir deyişle empati kurarak insani ilişkilerini yürütebilmesidir.

Duygusal zekâ kavramına temel oluşturan varsayım, insan hayatındaki kişisel olan mutluluk ve başarının kaynağının, tanımlaması kognitif olan zekâdan başka faktörlerle ilişkili olduğudur. İnsanın duygularını ifade edebilmesi, çevresindeki fark ettiği duyguları dikkate alması, kişilerin duygularını doğru ve açık bir şekilde analiz edebilmek bireyin daha çok güvenilir olmasına sebep olmaktadır. Duygusal zekânın önemini vurgulayan görüşler, insanın yaşamda duyarlı olabilmesini, kişilik ve ahlak arasındaki ilişkinin temel alınmasını ön planda tutar (Deniz, 2018). Hayatta var olan sorunlara karşı duyarlı olabilen ve bunlara karşı sabır ve hoşgörü gösteren, sorumluluk alabilen, başkalarına güven veren ve başkalarına aynı şekilde güven duyan, kararlı ve bir işi sonuna dek sürdürme özelliği olan insanlar duygusal zekâ seviyesi yüksek kişiler olarak tanımlanmaktadır (Somuncuoğlu, 2005).

Bireyin kendisini bilmesi, kontrol ve motive etmesi, arzularını erteleyebilmesi, duygusal iniş çıkışlarını kontrol edebilmesi, engeller karşısında direnebilmesi, insanlara anlayışla yaklaşabilmesi, onların en derin duygularını sezinleyebilmesi, etkin ilişkiler kurup sürdürebilmesi özellikleri, öğrenilebilir psikolojik ve sosyal yeterliklerdir ve duygusal zekâ adı verilen bu yeterlilikler sayesinde birey yaşamdaki başarısını ve doyumunu en üst seviyeye çıkarabilir (Somuncuoğlu, 2005).

Duygusal zekâ geliştirilebilir ve öğrenilebilir olmakla birlikte gelişmesi bebeklik döneminde başlamaktadır. Gelişimi açısından üzerinde durulan en önemli değişkenler ise yaş, cinsiyet ve aile ortamıdır (Tuğrul, 1999).

Bu çalışma kapsamında ise Selçuk Üniversitesinde 2016-2017 eğitim öğretim yılında eğitim gören lisans öğrencilerinin duygusal zekâ düzeylerinin demografik özelliklerine göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir.

Yöntem

Bu çalışmada, Selçuk Üniversitesinde eğitim gören lisans öğrencilerinin duygusal zekâ düzeylerinin demografik özelliklerine göre incelenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışma Konya Selçuk Üniversitesi Alâeddin Keykubat Merkez Kampüsünde lisans eğitimi alan öğrenciler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırma verileri 25 Nisan-20 Mayıs 2017 tarihleri arasında toplanmış olup, araştırmanın yapıldığı 2016-2017 eğitim öğretim yılında Selçuk Üniversitesinde lisans eğitimi alan 54.200 öğrenci bulunmaktadır. Çalışmada kolayda örnekleme yönteminden yararlanılmıştır. Bu amaçla Altunışık ve arkadaşları (2012) tarafından oluşturulan “belirli evrenler için kabul edilebilir örnek büyüklükleri” tablosundan yararlanılarak örneklem büyüklüğü tespit edilmiştir. Tabloya göre %95 güven aralığında evreni temsil edecek örneklem büyüklüğünün 381 kişi olması gerektiği bulunmuştur. Çalışmada ise 400 kişiden veri elde edilmiştir.

Araştırmada yüz yüze görüşme tekniği kullanılmıştır. Veri toplama aracı olarak; Petrides ve Furnham (2001) tarafından geliştirilen Deniz, Özer ve Işık tarafından (2013) Türkçe’ye uyarlanan Duygusal Zekâ Özelliği Ölçeği kullanılmıştır. Ölçek “İyi oluş”, “Öz kontrol” “Duygusalılık” ve “Sosyallik” olmak üzere dört alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçekte, katılımcıların duygusal zekâ düzeylerini ölçmeye yönelik ifadeler yer verilmiş ve kişilerden bu ifadelerle katılma durumlarını 5’li likert ölçeğe göre hazırlanmış olan “1=Kesinlikle Katılmıyorum-5=Kesinlikle Katılıyorum” aralığında en uygun olanı seçmeleri istenmiştir.

Karagöz’e (2016) göre cronbach alpha değerinin 0,60-0,80 aralığında olması ölçeğin oldukça güvenilir göstermektedir. Araştırmada ölçeğin

cronbach alpha değeri 0,789 olarak bulunmuştur. Bu doğrultuda kullanılan ölçeğin oldukça güvenilir olduğu görülmektedir.

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 20.0 paket programından yararlanılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel analizlerin (frekans, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma) yanı sıra iki ortalama arasındaki farkın önem kontrolü (bağımsız örneklerde t testi) testi ve ANOVA testi (tek yönlü varyans analizi) kullanılmıştır. ANOVA testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan gruplarda bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için scheffe testi uygulanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Bu bölümde, 2016-2017 eğitim öğretim yılında Selçuk Üniversitesinde lisans eğitimi alan 400 öğrenci üzerinde gerçekleştirilen araştırma kapsamında elde edilen verilere ilişkin yapılan analizlere yer verilmiştir.

Tablo 1: Katılımcıların Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

		n	%			n	%
Fakülte	Sağlık Bilimleri	64	16	Yaşınız	20 ve altı	104	26,0
	Mühendislik	72	18		21-22 yaş	175	43,8
	İİBF	38	9,5		23-24 yaş	99	24,8
	Fen-Edebiyat	78	19,5		25 ve üstü	22	5,5
	İletişim	31	7,8		Toplam	400	100
	Diş Hekimliği	16	4	Cinsiyetiniz	Kadın	247	61,8
	Hukuk	28	7		Erkek	153	38,2
	Mimarlık	16	4		Toplam	400	100
	Ziraat	15	3,8	Genel Not Ortalaması	1.99 ve altı	26	6,5
	Turizm	14	3,5		2.00-2,49	101	25,3
	Tıp	13	3,3		2,50-2.99	166	41,5
	Diğer	15	3,8		3.00 ve üzeri	107	26,8
	Toplam	400	100		Toplam	400	100
Aile İkamet Yeri	Köy/Kasaba	43	10,8	Aylık Gelir	1000 ve altı	26	6,5
	İlçe	133	33,3		1001-2000	144	36
	İl	224	56		2001-3000	142	35,5
	Toplam	400	100		3001 ve üstü	88	22
					Toplam	400	100

Katılımcıların demografik verileri incelendiğinde araştırmaya katılan öğrencilerin %61,8'i kadın, %38,2'si erkektir. Ayrıca araştırmaya katılanların %43,8'inin 21-22 yaş grubu öğrencilerden oluşmaktadır. Araştırmaya %19,5'lik oranla en çok katılım Fen-Edebiyat Fakültesi öğrencilerine aittir. Bunu takiben Mühendislik Fakültesi %18, Sağlık Bilimleri Fakültesi %16, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi %9,5, İletişim Fakültesi %7,8, Hukuk Fakültesi %7 gelmektedir. Bunun yanı sıra diş hekimliği, mimarlık, ziraat, turizm, tıp ve diğer fakültelerden katılım düzeyleri %5 seviyelerinin altındadır. Öğrencilerin ailelerinin aylık gelirleri incelendiğinde ise %71,5'lik kesimin ailesi 1001-3000 TL arasında aylık gelire sahiptir. Öğrencilerin okula gelmeden önce yaşadığı yer konusunda %56'lık oranla çoğunluğun ilde yaşayan öğrencilerden oluştuğu ve öğrencilerin genel akademik not ortalamasına bakıldığında ise öğrencilerin %41,5'inin 2,50-2,99 not ortalamasına sahip öğrencilerden oluştuğu görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 2: Katılımcıların Duygusal Zekâ Düzeylerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	Cinsiyet	n	Ort	S.S.	t	P
Duygusal Zekâ Ortalaması	Kadın	247	3,4423	0,51850	0,054	0,957
	Erkek	153	3,4395	0,46759		
İyi Oluş Boyutu	Kadın	247	3,6688	0,68548	-1,393	0,164
	Erkek	153	3,7634	0,61577		
Öz Kontrol Boyutu	Kadın	247	3,3223	0,64527	-0,483	0,629
	Erkek	153	3,3542	0,64093		
Duygusallık Boyutu	Kadın	247	3,1660	0,64881	0,382	0,703
	Erkek	153	3,1399	0,68866		
Sosyallik Boyutu	Kadın	247	3,6121	0,69611	1,577	0,116
	Erkek	153	3,5007	0,67244		

Tablo 2'de araştırmaya katılan öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinin cinsiyete göre anlamlı bir fark olup olmadığı bağımsız değişkenlerde t-testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde ve iyi oluş, öz kontrol, duygusallık ve sosyallik alt boyut düzeylerinde cinsiyete göre anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 3: Katılımcıların Duygusal Zekâ Düzeylerinin Yaş'a Göre Dağılımı

	Yaş	n	Ort	S.S.	F	P
Duygusal Zekâ Ortalaması	20 ve altı ¹	104	3,3736	0,56590	2,432	0,065
	21-22 yaş ²	175	3,4871	0,49097		
	23-24 yaş ³	99	3,3914	0,42631		
	25 ve üstü ⁴	22	3,6205	0,47975		
	Toplam	400	3,4413	0,49905		
İyi Oluş Boyutu	20 ve altı ¹	104	3,5827	0,68838	2,290	0,078
	21-22 yaş ²	175	3,7577	0,65866		
	23-24 yaş ³	99	3,6949	0,65300		

	25 ve üstü ⁴	22	3,9091	0,48884		
	Toplam	400	3,7050	0,66050		
Öz Kontrol Boyutu	20 ve altı ¹	104	3,2577	0,71851	2,042	0,107
	21-22 yaş ²	175	3,3966	0,59363		
	23-24 yaş ³	99	3,2646	0,63492		
	25 ve üstü ⁴	22	3,5182	0,63444		
	Toplam	400	3,3345	0,64300		
Duygusallık Boyutu	20 ve altı ¹	104	3,1308	0,69827	0,940	0,421
	21-22 yaş ²	175	3,1783	0,65897		
	23-24 yaş ³	99	3,1010	0,59753		
	25 ve üstü ⁴	22	3,3455	0,80754		
	Toplam	400	3,1560	0,66360		
Sosyallik Boyutu	20 ve altı ¹	104	3,5231	0,76084	1,015	0,386
	21-22 yaş ²	175	3,6160	0,68092		
	23-24 yaş ³	99	3,5051	0,62030		
	25 ve üstü ⁴	22	3,7091	0,67817		
	Toplam	400	3,5695	0,68844		

Araştırmaya katılan öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde yaşlarına göre anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Analiz sonucunda yaşa göre öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde ve iyi oluş, öz kontrol, duygusallık ve sosyallik alt boyut düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 3).

Tablo 4: Katılımcıların Duygusal Zekâ Düzeylerinin Akademik Ortalamalarına Göre Dağılımı

	Akademik Ortalama	n	Ort	S.S.	F	p
Duygusal Zekâ Ortalaması	2'den az ¹	26	3,3635	0,42815	0,243	0,914
	2-2.49 ²	101	3,4624	0,46591		
	2.5-2.99 ³	166	3,4485	0,53085		
	3-3.49 ⁴	79	3,4215	0,51302		
	3.5-4 ⁵	28	3,4500	0,46388		
	Toplam	400	3,4413	0,49905		
İyi Oluş Boyutu	2'den az ¹	26	3,6923	0,62027	0,847	0,496
	2-2.49 ²	101	3,6376	0,59981		
	2.5-2.99 ³	166	3,7699	0,66154		
	3-3.49 ⁴	79	3,6456	0,73236		
	3.5-4 ⁵	28	3,7429	0,69251		
	Toplam	400	3,7050	0,66050		
Öz Kontrol Boyutu	2'den az ¹	26	3,2769	0,58809	0,329	0,858
	2-2.49 ²	101	3,3743	0,62971		
	2.5-2.99 ³	166	3,3506	0,64627		
	3-3.49 ⁴	79	3,2810	0,65595		
	3.5-4 ⁵	28	3,3000	0,71076		
	Toplam	400	3,3345	0,64300		
Duygusallık Boyutu	2'den az ¹	26	2,9538	0,58871	0,657	0,622
	2-2.49 ²	101	3,1604	0,58242		
	2.5-2.99 ³	166	3,1783	0,72931		

	3-3.49 ⁴	79	3,1696	0,66029		
	3.5-4 ⁵	28	3,1571	0,61429		
	Toplam	400	3,1560	0,66360		
Sosyallik Boyutu	2'den az ¹	26	3,5308	0,72651	1,155	0,330
	2-2.49 ²	101	3,6772	0,61186		
	2.5-2.99 ³	166	3,4952	0,72620		
	3-3.49 ⁴	79	3,5899	0,63963		
	3.5-4 ⁵	28	3,6000	0,80185		
	Toplam	400	3,5695	0,68844		

Araştırmaya katılan öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde genel akademik not ortalamalarına göre anlamlı bir fark olup olmadığını tespit etmek için ANOVA testi yapılmıştır. Analiz sonucunda öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde ve iyi oluş, öz kontrol, duygusallık ve sosyallik alt boyut düzeylerinde genel akademik not ortalamalarına göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4).

Tablo 5: Katılımcıların Duygusal Zekâ Düzeylerinin Aile Gelir Düzeylerine Göre Dağılımı

	Aile Aylık Geliri	n	Ort	S.S.	F	p	Post-Hoc (Scheffe)
Duygusal Zekâ Ortalaması	1000 TL ve altı ¹	26	3,6192	0,55337	4,373	0,005	2-3 p=0,025
	1001-2000 TL ²	144	3,3378	0,53018			
	2001-3000 TL ³	142	3,5173	0,40423			
	3001 TL ve üstü ⁴	88	3,4352	0,53916			
	Toplam	400	3,4412	0,49905			
İyi Oluş Boyutu	1000 TL ve altı ¹	26	3,7308	0,72430	4,485	0,004	2-3 p=0,007
	1001-2000 TL ²	144	3,5889	0,70830			
	2001-3000 TL ³	142	3,8592	0,53623			
	3001 TL ve üstü ⁴	88	3,6386	0,70261			
	Toplam	400	3,7050	0,66050			
Öz Kontrol Boyutu	1000 TL ve altı ¹	26	3,6231	0,67723	3,038	0,029	1-2 p=0,047
	1001-2000 TL ²	144	3,2375	0,69119			
	2001-3000 TL ³	142	3,3676	0,54611			
	3001 TL ve üstü ⁴	88	3,3545	0,67311			
	Toplam	400	3,3345	0,64300			
Duygusallık Boyutu	1000 TL ve altı ¹	26	3,5385	0,72392	3,211	0,023	1-2 p=0,025 1-3 p=0,049
	1001-2000 TL ²	144	3,1083	0,64597			
	2001-3000 TL ³	142	3,1437	0,63620			
	3001 TL ve üstü ⁴	88	3,1409	0,69226			
	Toplam	400	3,1560	0,66360			
Sosyallik Boyutu	1000 TL ve altı ¹	26	3,5846	0,71313	4,220	0,006	2-3 p=0,007
	1001-2000 TL ²	144	3,4167	0,68490			
	2001-3000 TL ³	142	3,6986	0,61782			
	3001 TL ve üstü ⁴	88	3,6068	0,75533			
	Toplam	400	3,5695	0,68844			

Tablo 5'te araştırmaya katılan öğrencilerin ailelerinin gelir düzeylerine göre duygusal zekâ düzeylerinde anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Analiz sonucunda öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde ve iyi oluş, öz kontrol,

duygusallık ve sosyallik alt boyut düzeylerinde ailelerinin gelir düzeylerine göre anlamlı bir fark bulunmuş olup bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit edebilmek için post hoc testlerinden scheffe testi uygulanmıştır. Buna göre, öğrencilerin duygusal zekâ, iyi oluş ve sosyallik düzeylerindeki farkın ailesi aylık 2001-3000 TL arasında gelire sahip olan öğrenciler ile ailesi aylık 1001-2000 TL gelire sahip öğrencilerden kaynaklandığı ve ailesi aylık 2001-3000 TL gelire sahip öğrencilerin duygusal zekâ, iyi oluş ve sosyallik düzeylerinin, ailesi aylık 1001-2000 TL gelire sahip öğrencilere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra ailesi aylık 1000 TL ve altı gelire sahip olanların 1001-2000 TL arası gelire sahip olanlara göre daha yüksek bir öz kontrol düzeyine sahip olduğu ve öz kontrol düzeyindeki farkın bu iki gruptan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Duygusallık düzeyindeki fark incelendiğinde ise 1000 TL ve altı gelire sahip öğrencilerin 1001-2000 TL ve 2001-3000 TL arası gelire sahip öğrencilere göre daha yüksek bir duygusallık düzeyine sahip olduğu ve gelire göre öğrencilerin duygusallık düzeyindeki farkın bu gruplardan kaynaklandığı görülmektedir.

Tablo 6: Katılımcıların Duygusal Zekâ Düzeylerinin Yaşadıkları Yere Göre Dağılımı

	Önceden Yaşadığı Yer	n	Ort	S.S.	F	p
Duygusal Zekâ Ortalaması	Köy/Kasaba ¹	43	3,5523	0,45118	1,756	0,174
	İlçe ²	133	3,3917	0,46743		
	İl ³	224	3,4493	0,52347		
	Toplam	400	3,4413	0,49905		
İyi Oluş Boyutu	Köy/Kasaba ¹	43	3,7767	0,56772	2,215	0,111
	İlçe ²	133	3,6075	0,64780		
	İl ³	224	3,7491	0,68034		
	Toplam	400	3,7050	0,66050		
Öz Kontrol Boyutu	Köy/Kasaba ¹	43	3,4837	0,67926	1,880	0,154
	İlçe ²	133	3,2692	0,63248		
	İl ³	224	3,3446	0,63962		
	Toplam	400	3,3345	0,64300		
Duygusallık Boyutu	Köy/Kasaba ¹	43	3,3256	0,58720	1,865	0,156
	İlçe ²	133	3,1699	0,63794		
	İl ³	224	3,1152	0,68902		
	Toplam	400	3,1560	0,66360		
Sosyallik Boyutu	Köy/Kasaba ¹	43	3,6233	0,66363	0,554	0,575
	İlçe ²	133	3,5203	0,64382		
	İl ³	224	3,5884	0,71927		
	Toplam	400	3,5695	0,68844		

Araştırmaya katılan öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde önceden yaşadıkları yere göre anlamlı bir fark olup olmadığını tespit etmek amacıyla ANOVA testi yapılmıştır. Analiz sonucunda öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde ve iyi oluş, öz kontrol, duygusallık ve

sosyallik alt boyut düzeylerinde önceden yaşadıkları yere göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 6).

Tablo 7: Katılımcıların Duygusal Zekâ Düzeylerinin Eğitim Aldıkları Fakültelere Göre Dağılımı

	Fakülte	n	Ort.	S.S..	F	P
Duygusal Zekâ Ortalaması	Sağlık Bilimleri Fakültesi ¹	64	3,4352	0,60090	1,100	0,360
	Mühendislik Fakültesi ²	72	3,4319	0,48494		
	İİBF ³	38	3,5474	0,44524		
	Fen-Edebiyat Fakültesi ⁴	78	3,4218	0,52127		
	İletişim Fakültesi ⁵	31	3,4306	0,50870		
	Diş Hekimliği Fakültesi ⁶	16	3,2531	0,49480		
	Hukuk Fakültesi ⁷	28	3,4857	0,36026		
	Mimarlık Fakültesi ⁸	16	3,1938	0,47254		
	Ziraat Fakültesi ⁹	15	3,6400	0,47479		
	Tıp Fakültesi ¹⁰	13	3,5962	0,40899		
	Turizm Fakültesi ¹¹	14	3,4571	0,53739		
	Diğer ¹²	15	3,4000	0,32238		
	Toplam	400	3,4413	0,49905		
İyi Oluş Boyutu	Sağlık Bilimleri Fakültesi ¹	64	3,6906	0,68538	1,504	0,127
	Mühendislik Fakültesi ²	72	3,6389	0,63124		
	İİBF ³	38	3,8526	0,52953		
	Fen-Edebiyat Fakültesi ⁴	78	3,6410	0,74719		
	İletişim Fakültesi ⁵	31	3,6000	0,63034		
	Diş Hekimliği Fakültesi ⁶	16	3,5500	0,60443		
	Hukuk Fakültesi ⁷	28	3,6643	0,53901		
	Mimarlık Fakültesi ⁸	16	3,5500	0,60443		
	Ziraat Fakültesi ⁹	15	3,9067	0,58489		
	Tıp Fakültesi ¹⁰	13	4,1385	0,77194		
	Turizm Fakültesi ¹¹	14	3,8000	0,86291		
	Diğer ¹²	15	4,0000	0,48990		
	Toplam	400	3,7050	0,66050		
Öz Kontrol Boyutu	Sağlık Bilimleri Fakültesi ¹	64	3,3719	0,74225	1,545	0,113
	Mühendislik Fakültesi ²	72	3,3222	0,67181		
	İİBF ³	38	3,4947	0,54770		
	Fen-Edebiyat Fakültesi ⁴	78	3,3462	0,56447		
	İletişim Fakültesi ⁵	31	3,3290	0,77726		
	Diş Hekimliği Fakültesi ⁶	16	3,0750	0,53104		
	Hukuk Fakültesi ⁷	28	3,5000	0,66999		
	Mimarlık Fakültesi ⁸	16	2,8875	0,65307		
	Ziraat Fakültesi ⁹	15	3,4800	0,63155		
	Tıp Fakültesi ¹⁰	13	3,2615	0,33050		
	Turizm Fakültesi ¹¹	14	3,3000	0,62141		
	Diğer ¹²	15	3,1733	0,45272		
	Toplam	400	3,3345	0,64300		
Duygusalılık Boyutu	Sağlık Bilimleri Fakültesi ¹	64	3,1438	0,78758	0,739	0,701
	Mühendislik Fakültesi ²	72	3,2528	0,60327		
	İİBF ³	38	3,2053	0,59455		
	Fen-Edebiyat Fakültesi ⁴	78	3,1051	0,65085		

	İletişim Fakültesi ⁵	31	3,1935	0,70519		
	Diş Hekimliği Fakültesi ⁶	16	2,9250	0,86062		
	Hukuk Fakültesi ⁷	28	3,2357	0,60382		
	Mimarlık Fakültesi ⁸	16	2,9500	0,69089		
	Ziraat Fakültesi ⁹	15	3,2667	0,67471		
	Tıp Fakültesi ¹⁰	13	3,2615	0,42728		
	Turizm Fakültesi ¹¹	14	3,1000	0,73065		
	Diğer ¹²	15	2,9733	0,45898		
	Toplam	400	3,1560	0,66360		
Sosyallik Boyutu	Sağlık Bilimleri Fakültesi ¹	64	3,5344	0,80004	0,675	0,763
	Mühendislik Fakültesi ²	72	3,5139	0,70796		
	İİBF ³	38	3,6368	0,64407		
	Fen-Edebiyat Fakültesi ⁴	78	3,5949	0,71494		
	İletişim Fakültesi ⁵	31	3,6000	0,64704		
	Diş Hekimliği Fakültesi ⁶	16	3,4625	0,78220		
	Hukuk Fakültesi ⁷	28	3,5429	0,45496		
	Mimarlık Fakültesi ⁸	16	3,3875	0,62597		
	Ziraat Fakültesi ⁹	15	3,9067	0,52300		
	Tıp Fakültesi ¹⁰	13	3,7231	0,75073		
	Turizm Fakültesi ¹¹	14	3,6286	0,62687		
	Diğer ¹²	15	3,4533	0,65669		
	Toplam	400	3,5695	0,68844		

Ayrıca araştırmaya katılan öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde fakültelerine göre anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek amacıyla ANOVA testi yapılmıştır. Analiz sonucunda öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde ve iyi oluş, öz kontrol, duygusallık ve sosyallik alt boyut düzeylerinde fakültelerine göre de anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Tablo 7).

Tartışma ve Sonuç

Araştırmada katılımcıların cinsiyet, yaş, fakülte, genel ağırlıklı not ortalamaları, ailelerinin yaşadıkları yer ve gelir düzeylerine göre duygusal zekâ düzeylerinde ve duygusal zekânın alt boyutları olan sosyallik, iyi oluş, duygusallık ve öz kontrol düzeylerinde anlamlı bir fark bulunup bulunmadığı t-test ve ANOVA analizleri kullanılarak incelenmiştir.

Araştırma sonucunda katılımcıların cinsiyet, yaş, fakülte, genel ağırlıklı not ortalaması, ailelerinin yaşadıkları yer değişkenlerine göre duygusal zekâ düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Özdemir'in (2015) yaptığı çalışmada da öğrencilerin alanlarına ve bölümlerine göre duygusal zekâ düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde Kızıl'ın (2012) ve Saracaloğlu ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmalarda da katılımcıların bölümlerine göre duygusal zekâ düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ayrıca Saracaloğlu ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada öğrencilerin duygusal zekâ düzeylerinde cinsiyetlerine göre de anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Yine benzer şekilde Babaoğlu'nun (2010) okul

yöneticileriyle yaptığı çalışmada katılımcıların cinsiyetlerine göre duygusal zekâ düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Harrod ve Scheer (2005) gençlerin duygusal zekâları ile demografik özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırma sonucunda duygusal zekâ ile yaş ve yaşadıkları yer arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya görülmüştür.

Tüm bu sonuçlar, araştırmadan elde edilen sonuçları destekler niteliktedir.

Bunların yanı sıra katılımcıların ailelerinin gelir düzeylerine göre duygusal zekâ düzeylerinde anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,005$). Bu farkın ise ailesi 2001-3000 TL arası gelire sahip olanların 1001-2000 TL arası gelire sahip olan katılımcılara göre daha yüksek duygusal zekâ düzeyine sahip olmasından kaynaklandığı görülmektedir.

Katılımcıların ailelerinin gelir durumuna göre duygusal zeka düzeylerindeki farklılık ile ilgili olarak literatür incelendiğinde, Harrod ve Scheer'in (2005) ve Göçet'in (2006) yaptığı çalışmalarda katılımcıların gelirlerine göre duygusal zeka düzeylerinde bu çalışmadan elde edilen sonuçların aksine anlamlı bir fark bulunamadığı görülmüştür. Bunun ise çalışmalarda farklı ölçeklerin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tüm bunlara ek olarak çalışma, Selçuk Üniversitesi, lisans eğitimi alan öğrenciler, kolayda örnekleme yöntemi, kullanılan ölçme aracı ve 2016-2017 eğitim öğretim yılında gerçekleştirilmiş olma gibi sınırlılıklara sahiptir.

Kaynakça

1. Altunışık, R., Coşkun, R. Bayraktaroğlu S. ve Yıldırım, E. (2012). *Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri SPSS Uygulamalı*. Sakarya: Sakarya Yayıncılık.
2. Babaoğlu, E. (2010). Okul Yöneticilerinde Duygusal Zekâ. *Ahi Evran Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 11(1), 119-136.
3. Deniz R. (2018). *Üniversite Öğrencilerinin Duygusal Zekâları ile Psikolojik Sağlamlıklarının Karşılaştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Toros Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Mersin.
4. Deniz, M. E., Özer, E. ve Işık, E. (2013). Duygusal Zeka Özellik Ölçeği-Kısa Formu (TEIQUE-SF) Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Eğitim ve Bilim*, 38(169), s.407-419.
5. Göçet, E. (2006). *Üniversite Öğrencilerinin Duygusal Zeka Düzeyleri ile Stresle Başa Çıkma Tutumları Arasındaki İlişki*.

Yüksek lisans tezi, Sakarya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sakarya.

6. Harrod, N.R. and Scheer, S.D. (2005). “An Exploration of Adolescent Emotional Intelligence in Relation to Demographic Characteristics”, *Adolescence*, 40(159), s. 503.
7. Karagöz, Y. (2016). *SPSS 23 ve AMOS 23 Uygulamalı İstatistiksel Analizler*. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
8. Kızıl, Z. (2012). *Eğitim Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Duygusal Zekalarının Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
9. Özdemir, M. (2015). *Eğitim Fakültesi Öğrencilerinin Duygusal Zekaları ile Yaşam Doyumlarının İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
10. Petrides, K. V. & Furnham, A. (2001). Trait Emotional Intelligence: Psychometric Investigation with Reference to Established Trait Taxonomies. *European Journal of Personality*, 15(6), s. 425-448.
11. Salovey P, Mayer JD. (1990). Emotional Intelligence. *Imagination, Cognition and Personality*, 9, s.185-211.
12. Saracaloğlu, A.S., Saygı, C., Yenice, N. ve Altın, M. (2016). Müzik ve Sınıf Öğretmeni Adaylarının Mükemmeliyetçilik ve Duygusal Zekâ Düzeylerinin İncelenmesi, *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 38, s.70-89.
13. Somuncuoğlu D. (2005). Duygusal Zekâ Yeterliliklerinin Kuramsal Çerçevesi ve Eğitimdeki Rolü, *Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 11, s. 270-293.
14. Tuğrul C. (1999). Duygusal Zekâ, *Klinik Psikiyatri*, 1, s.12-20.
15. Yerli S. (2009). *İlk ve Orta Öğretim Okullarındaki Yöneticilerin Duygusal Zekâ ve Problem Çözme Becerileri Arasındaki İlişki: İstanbul Anadolu Yakası Örneği*. Yüksek Lisans Tezi, Maltepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.

ÖĞRENCİLERİN SAĞLIK OKURYAZARLIK BİLGİ DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Öğretim Görevlisi İsmail BİÇER

İstanbul Arel Üniversitesi

Araştırma Görevlisi Nazan KARTAL

Hacettepe Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Pınar YALÇIN BALÇIK

Hacettepe Üniversitesi

1.Giriş

Sağlık okuryazarlığı, ilk yıllarda genel olarak ‘Sağlığı için bireyin yetenekleri’ olarak tanımlanırken, 1993 yılında Nutbeam ve Wise tarafından ‘Bireyin sağlığı için sağlık bilgisine ulaşması, anlaması ve bu bilgiye uygun davranış geliştirmesi’ olarak tanımlanmıştır (Çopurlar, C. K., & Kartal, M., 2016).

Bir başka tanıma göre ise sağlık okuryazarlığı, “uygun sağlık kararlarını vermek ve tedaviye yönelik talimatları takip etmek için gerekli temel sağlık bilgilerini ve hizmetlerini elde etme, işleme ve anlama becerisidir”. Sağlık okur yazarlığı, sürekli geliştirilmesi gereken, yaşam boyu öğrenme aktivitesidir (Kindig, D. A., Panzer, A. M., & Nielsen-Bohlman, L. (Eds.), 2004).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise sağlık okuryazarlığını “bireylerin iyi sağlığı teşvik eden ve koruyan yollarla bilgiye erişme, anlama ve kullanma becerilerini belirleyen bilişsel ve sosyal beceriler” olarak tanımlamaktadır (Batterham, R. W., Hawkins, M., Collins, P. A., Buchbinder, R., & Osborne, R. H., 2016).

Nutbeam (2000) sağlık okuryazarlık düzeylerini temel/işlevsel okuryazarlık, iletişimsel/interaktif okuryazarlık ve eleştirel okuryazarlık olarak üç seviye de tanımlamıştır. *Temel/işlevsel okuryazarlık*; gündelik durumlarda etkili bir şekilde işlev görebilmek için okuma ve yazma konusunda yeterli temel becerilerdir. *İletişimsel/interaktif okuryazarlık ise* sosyal becerilerle birlikte, günlük etkinliklere aktif olarak katılabilmek, farklı iletişim biçimlerinden anlam çıkarmayı ve değişen koşullara yeni bilgiler aktarmayı amaçlayan gelişmiş bilişsel ve okuryazarlık becerileridir. *Eleştirel okuryazarlık ise* sosyal becerilerle birlikte, bilgiyi eleştirel olarak analiz etmek ve bu bilgileri yaşam olayları üzerinde daha fazla kontrol sağlamak için kullanabilen daha gelişmiş bilişsel becerilerdir.

Sağlık okuryazarlığı ile ilgili araştırmalar, 1991 ve 2005 yılları arasında Avrupa Birliği’nde çok az olmasına rağmen, konuya verilen önem giderek artmakta olduğundan, sağlık okuryazarlığı Avrupa sağlık politikasında

yerini almıştır (Kondilis, B. K., Soteriades, E. S., & Falagas, M. E., 2006). Avrupa Komisyonu'nun 2008-2013 birincil eylem planında sağlık okuryazarlığının gelişimi üzerinde açıkça durulmaktadır (European Commission, 2007).

Sağlık okuryazarlığı becerilerinin, sağlık iletişiminin geliştirilmesi ile artırılabilceği düşünülmektedir. Hekimlerin ve sağlık çalışanlarının hastalara tıbbi bilgileri ayrıntılı aktarılması ve yönergeleri anlatılması sağlık okuryazarlığı becerilerini geliştiren faktörlerdir. Sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi hem sağlıklı bireylerin artmasını sağlarken, hem de dolaylı olarak maliyetlerin azalmasına katkıda bulunabilmektedir (Miller, D. B., Cage, J. L., Nowacki, A. S., Jackson, B., & Modlin, C. S., 2018). Bu nedenle ileride sağlık sektöründe görev yapacak olan üniversite öğrencilerinin sağlık okuryazarlığının ölçülmesinin ve geliştirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Amaç ve Önem

Bu çalışma, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik ve İlk Acil Yardım bölümü öğrencilerinin sağlık okuryazarlık düzeylerini belirlemeye yönelik bir araştırmadır. Öğrencilerin sağlık okuryazarlığına ilişkin tutumlarını, eğitimlerini değerlendiren çalışmaların literatürde sınırlı olması, literatüre katkı için bu tarz çalışmaları önemli kılmaktadır. Ayrıca sağlık sektöründe görev yapacak olan bu öğrencilerin sağlık okuryazarlık seviyelerinin bilinmesi ve geliştirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Toplum sağlığının geliştirilmesinde, sağlık hizmetlerinin doğru kullanılmasında sağlık çalışanlarına oldukça fazla görev düşmektedir. Bunu sağlamak için sağlık eğitiminin başlangıcında olan öğrencilerinin tutumlarının belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışma ile öğrencilerin farkındalıkları ve bilgisinin artırılması ilk önemli adım olarak görülmektedir.

2.2. Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini, İstanbul'da bir vakıf üniversitesinin Meslek Yüksekokulu'nda okumakta olan 425 öğrenci oluşturmaktadır. Örneklem seçerken yapılan güç analizi sonucunda geçerli örneklem büyüklüğü 202 olarak hesaplanmıştır. 425 öğrenci arasından 202 öğrenci rastgele olarak seçilmiştir. Araştırmaya katılan öğrencilere, çalışmanın amacı açıklanmış, yazılı ve sözlü onamı alınmıştır.

2.3. Veri Toplama Aracı

Araştırmada veri toplama aracı olarak araştırmacılar tarafından öğrencilerin kişisel bilgilerini ortaya koyacak şekilde hazırlanan demografik bilgi formu ve Tanrıöver ve ark. tarafından 2014 yılında Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması'nda kullanılmak üzere

hazırlanan Sağlık Okuryazarlığı Anketi- Avrupa Birliği (SOYA-AB) anketi kullanılmıştır. Toplamda 15 maddelik demografik bilgilerin yer aldığı form ve 47 maddelik SOYA-AB anketi ile öğrencilerin sağlık okuryazarlığı düzeylerini belirlemeye yönelik soruların değerlendirilmesinde “çok zor” ve “fikrim yok” arasında 5’ li likert tipi ölçekleme yöntemi kullanılmıştır. SOYA-AB anketindeki 47 ifadenin her biri 1 ile 4 arasında puanlanan bir ölçekte (1=çok zor, 2=zor, 3=kolay, 4=çok kolay) değerlendirilmiştir.

Ölçeğin ve alt boyutlarının puan indeksleri 0 ve 50 arasında bir ölçekte 0 en düşük sağlık okuryazarlığı, 50 en yüksek sağlık okuryazarlığını gösterecek şekilde aşağıdaki formülde belirtilen şekilde standardize edilmiştir.

Formül: İndeks= (ortalama-1) x (50/3)

İndeks: Hesaplanan kişiye özgün indeks

Ortalama: Her kişi için cevaplandırılan her maddenin ortalaması

1: Ortalamanın en düşük olası değeri (indeksin en düşük 0 olmasına neden olur)

3: Ortalamanın aralığı

50: Yeni ölçüt için seçilen en yüksek değer

Sağlık okuryazarlığı düzeyi –Avrupa çalışması ile karşılaştırılabilir olması amacıyla- elde edilen indeks değerlere göre dört kategoride değerlendirilmiştir (Tanrıöver vd., 2014):

(0-25) puan yetersiz,

(>25-33) sorunlu – sınırlı sağlık okuryazarlığı

(>33-42) yeterli sağlık okuryazarlığı

(>42-50) mükemmel sağlık okuryazarlığı

2.4. Analiz Yöntemi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS Statistics 22 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerden olan sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında t-testi, ikiden fazla bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü (One way) Anova testi kullanılmıştır. Anova testi sonrasında farklılıkları belirlemek üzere tamamlayıcı post-hoc analizi olarak Scheffe testi kullanılmıştır. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

3. Bulgular

Araştırma kapsamında incelenen katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir. Buna göre, katılımcıların cinsiyet dağılımına göre %64,4’ünün kadın, %35,6’sının erkek olduğu saptanmıştır. Gelir durumunun %57,9’unun 2.501-5.000TL arasında olduğu, katılımcıların %47’sinin bir yılda 1-5 adet arasında kitap okuduğu ve %55,4’ ünün hiçbir zaman gazete okumadığı saptanmıştır. Ayrıca katılımcıların %42,6’sı (n=86) doktor masraflarını kısmen kolay karşılayabildiğini ifade ederken, %5,4’ü (n=11) çok zor karşıladığını ifade etmektedir. Katılımcıların ilaç masraflarını karşılayabilme durumu incelendiğinde %35,6’sı (n=72) kısmen kolay karşıladığını ifade ederken, % 20,3’ü (n=41) çok zor karşıladığını ifade etmektedir.

Tablo 1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Demografik Özellikler	Değişkenler	n	%
Cinsiyet	Kadın	130	64,4
	Erkek	72	35,6
Yaş	18-20	103	51,0
	21-23	77	38,1
	24+	22	10,9
Yılda okunan kitap sayısı	0 (hiç)	28	13,9
	1-5	95	47,0
	6-10	44	21,8
	10+	35	17,3
Haftalık gazete okunan gün sayısı	0(hiç)	112	55,4
	1	40	19,8
	2	31	15,3
	3	10	5,0
	4 ve üzeri	9	4,5
Gelir durumu	0-2500	60	29,7
	2501-5000	117	57,9
	5000+	25	12,4

Araştırma için kullanılan sağlık okuryazarlığı ölçeği ve alt boyutlarındaki ifadeler güvenilirlik analizine tabi tutulmuştur. Alpha katsayılarının yorumlanmasında Alpar (2014)'ın referans aralıkları kullanılmıştır. Buna göre, Cronbach's Alpha değeri (α) 0,80 ve üzeri yüksek derecede güvenilir, 0,60 ile 0,80 arası ise oldukça güvenilir olarak kabul edilmektedir. Tablo 2'de ölçeğe ve alt boyutlarına ilişkin güvenilirlik katsayılarına yer verilmiştir. Buna tabloya göre, ölçeğin genel güvenilirlik katsayısının 0,967 olduğu ve yüksek güvenilirlik düzeyine sahip olduğu görülmektedir.

Tablo 2. Ölçeğe Ait Güvenilirlik Katsayıları (Cronbach's Alpha)

Boyutlar	Madde No	α
Sağlık Hizmeti/Bilgiye Ulaşma	1-16	0,900
Hastalıktan Korunma/Bilgiye Ulaşma	17-31	0,917
Sağlığın İyileştirilmesi/Bilgiye Ulaşma	32-47	0,939
Genel	1-47	0,967

Öğrencilerin sağlık okuryazarlığı ölçek maddelerine vermiş oldukları puanların ortalamaları Tablo 3'te gösterilmiştir. Bu tabloya göre, ölçek ifadelerinin ortalama puanlarının çoğunlukla 3'ün üzerinde olduğu görülmektedir.

Tablo 3. Sağlık Okuryazarlığı Puan Ortalamaları (n= 202)

Madde No		Ort.	SS
1	Sizi ilgilendiren hastalıkların belirtileri hakkında bilgi bulmak	3,04	0,78
2	Sizi ilgilendiren hastalıkların tedavileri hakkında bilgi bulmak	3,02	0,71
3	Tıbbi bir acil durum sırasında ne yapılacağı bilgisine ulaşmak	3,01	0,77
4	Hasta olduğunuzda nereden profesyonel yardım alacağınız bilgisine ulaşmak (yönlendirme: doktor, eczacı, psikolog gibi)	3,20	0,82
5	Doktorunuzun size ne söylediğini anlamak	3,20	0,72
6	İlacınızla birlikte gelen prospektüsleri anlamak	2,97	0,88

7	Tıbbi bir acil durumda ne yapacağınızı anlamak	2,74	0,81
8	Reçete edilen bir ilacın nasıl kullanılacağına dair doktor ya da eczacınızın tarifini anlamak	3,27	0,79
9	Doktorunuzdan gelen bilgiyi nasıl uygulayacağınızı değerlendirmek	3,28	0,72
10	Değişik tedavi şekillerinin avantaj ve dezavantajlarını değerlendirmek	2,96	0,76
11	İkinci bir doktordan fikir almanın ne zaman gerekebileceğini değerlendirmek	3,04	0,81
12	Medyada hastalık hakkındaki bilginin güvenilirliğini değerlendirmek (Yönlendirme: TV, internet veya diğer medya organları)	2,82	0,91
13	Doktorunuzun verdiği bilgileri hastalığınız hakkında karar vermede kullanmak	3,07	0,72
14	İlaç üzerindeki talimatları uygulamak	3,29	0,74
15	Acil durumda ambulans çağırmak	3,36	0,75
16	Doktor ya da eczacınızın talimatlarını yerine getirmek	3,36	0,75
Sağlık Hizmeti/Bilgiye Ulaşma			
17	Sigara içmek, düşük fiziksel aktivite ve aşırı alkol almak gibi sağlıksız davranışlarla nasıl başa çıkılabileceği konusunda bilgi bulmak	3,27	0,81
18	Stres ve depresyon gibi akıl sağlığı sorunlarının tedavisi konusunda bilgi bulma	3,13	0,79
19	Sizin için yapılması gereken aşılama ve tarama testleri konusunda bilgi bulmak (Yönlendirme: meme muayenesi, kan şekeri testi, tansiyon)	2,99	0,86
20	Fazla kilolu olmak, yüksek tansiyon ve yüksek kolesterol seviyeleri gibi durumlardan korunma ve bunların tedavisi konusunda bilgi bulmak	3,07	0,75

21	Sigara içmek, düşük fiziksel aktivite ve aşırı alkol almak gibi davranışlar konusundaki sağlık uyarılarını anlamak	3,24	0,73
22	Aşılarla neden ihtiyacınız olduğunu anlamak	3,23	0,73
23	Neden sağlık taramalarına ihtiyacınız olduğunu anlamak (Yönlendirme: meme muayenesi, kan şekeri testi, tansiyon)	3,25	0,80
24	Sigara içmek, düşük fiziksel aktivite ve aşırı alkol almak gibi davranışlar konusundaki sağlık uyarılarının güvenilirliğini değerlendirmek	3,19	0,79
25	Doktora genel bir kontrol muayenesi için ne zaman gitmeniz gerektiğini değerlendirmek	3,13	0,79
26	Hangi aşılarla ihtiyacınız olduğunu değerlendirmek	2,93	0,83
27	Hangi tarama testlerine ihtiyacınız olduğunu değerlendirmek (Yönlendirme: meme muayenesi, kan şekeri testi, tansiyon)	2,94	0,79
28	Medyada sağlık riskleri konusundaki bilgilerin güvenilirliğini değerlendirmek (Yönlendirme: TV, internet veya diğer medya organları)	2,89	0,85
29	Grip aşısı olmanız gerekip gerekmediğine karar vermek	3,01	0,83
30	Aile ya da arkadaşlarınızdan aldığınız tavsiyeler doğrultusunda hastalıklardan kendinizi nasıl koruyabileceğinize karar vermek	3,04	0,83
31	Medyadaki bilgiler doğrultusunda hastalıklardan kendinizi nasıl koruyabileceğinize karar vermek (Yönlendirme: gazeteler, broşürler, internet veya diğer medya organları)	3,05	0,81
Hastalıktan Korunma/Bilgiye Ulaşma			
32	Egzersiz, sağlıklı gıda ve beslenme gibi sağlıklı davranışlar konusunda bilgi bulmak	3,28	0,76

33	Akıl sağlığınız için iyi olan aktiviteler konusunda bilgiye ulaşmak (Yönlendirme: egzersiz, yürüyüş, pilates, vb)	3,22	0,76
34	Çevrenizin nasıl daha sağlıklı olabileceği hakkında bilgi bulmak (Yönlendirme: gürültü ve kirliliğin azaltılması, yeşil alanlar yaratmak, boş zaman aktiviteleri)	3,15	0,82
35	Sağlığı etkileyebilecek politik değişiklikler konusunda bilgiye ulaşmak (Yönlendirme: yönetmelik, yeni sağlık tarama programları, hükümet değişikliği, sağlık hizmetlerinin yeniden yapılandırılması)	3,00	0,84
36	İşinizde sağlığınızı iyileştirecek çabalar konusunda bilgiye ulaşmak	3,08	0,79
37	Ailenizin ya da arkadaşlarınızın sağlık konusundaki tavsiyelerini anlamak	3,15	0,74
38	Gıda paketlerinin üzerindeki bilgileri anlamak	3,14	0,77
39	Medyada daha sağlıklı olmak üzerine verilen bilgileri anlamak (Yönlendirme: internet, gazeteler, dergiler)	3,15	0,74
40	Zihninizi nasıl daha sağlıklı tutabileceğiniz üzerine verilen bilgileri anlamak	3,20	0,74
41	Nerede yaşadığınızın sağlığınız ve iyi halinizi nasıl etkilediğini değerlendirmek (Yönlendirme: içinde bulunduğunuz topluluk, yaşadığınız çevre)	3,22	0,73
42	Ev koşullarınızın sağlıklı kalmanıza nasıl yardımcı olduğunu değerlendirmek	3,16	0,79
43	Hangi düzenli günlük davranışınızın sağlığınızla ilgili olduğunu değerlendirmek (Yönlendirme: yeme ve içme alışkanlıkları, egzersiz, vb.)	3,24	0,70

44	Sağlığınıza iyileştirecek kararlar vermek	3,18	0,77
45	İstediğinizde bir spor kulübü ya da egzersiz grubuna/sınıfına katılmak	3,14	0,77
46	Sağlık ve iyiliğinize etki eden yaşam koşullarınızı değiştirmek (Yönlendirme: yeme ve içme alışkanlıkları, egzersiz, vb.)	3,20	0,73
47	Ait olduğunuz toplulukta sağlığı iyileştirici aktivitelere katılmak	3,13	0,77
Sağlığın İyileştirilmesi/Bilgiye Ulaşma			

Yöntem kısmında bahsedilen formüle göre standardize edilen sağlık okuryazarlığı skorları Tablo 4’te verilmiştir. Buna göre, öğrencilerin genel sağlık okuryazarlık düzeyleri ve alt boyut ortalamalarının “yeterli” düzeyde olduğu söylenebilir.

Tablo 4. Sağlık Okuryazarlığı Puan Ortalamaları

	n	Min	Max	Ort.	SS
Sağlık Hizmeti/Bilgiye Ulaşma	202	0,00	50,00	34,95	8,18
Hastalıktan Korunma/Bilgiye Ulaşma	202	0,00	50,00	34,97	8,80
Sağlığın İyileştirilmesi/Bilgiye Ulaşma	202	6,25	50,00	35,98	8,81
Genel	202	3,97	50,00	35,25	7,93

Yapılan normallik testi sonuçlarına göre ölçeğin normal dağıldığı ($p>0,05$) tespit edildiği için parametrik testler uygulanmıştır. Bu testler sonucu elde edilen analiz bulguları Tablo 5’te sunulmuştur. Buna göre, araştırmaya katılan öğrencilerin sağlık okuryazarlık düzeyleri; cinsiyet, hanede yaşayan kişi sayısı, bir yıl içerisinde okunan kitap sayısı, haftalık okunan gazete sayısı ve öğrencinin eğitim görmekte olduğu bölüme göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Yaş değişkeni açısından, sağlık hizmeti/bilgiye ulaşma ve sağlığın iyileştirilmesi/bilgiye ulaşma alt boyutlarına ve genel sağlık okuryazarlığı düzeyine göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu saptanmış olup ($p<0,05$), yapılan Scheffe testine göre bu farklılığın 18-20 ile 24-26 yaş aralığındaki öğrenciler arasında olduğu görülmüştür. Buna göre,

öğrencilerin yaşı artıkça sağlık okuryazarlığı düzeylerinin azaldığı görülmektedir. Öğrencilerin gelir durumuna göre de sağlık okuryazarlığı genel puan ortalamalarının ve sağlık hizmeti/bilgiye ulaşma alt boyutu puanının ve genel sağlık okuryazarlığı puanının istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Gelir düzeyi artıkça öğrencilerin de sağlık okuryazarlığı düzeylerinin arttığı söylenebilir.

Tablo 5. Sağlık Okuryazarlık Puanlarının Demografik Özelliklere Göre Karşılaştırılması

Demografik Özellikler	n	Sağlık Hizmeti/ Bilgiye Ulaşma	Hastalıktan Korunma/ Bilgiye Ulaşma	Sağlığın İyileştirilmesi/ Bilgiye Ulaşma	Genel
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS
Cinsiyet					
Kadın	130	34,90±8,67	34,52±9,13	35,81±9,33	35,08±8,43
Erkek	72	35,05±7,27	35,80±8,16	36,29±7,82	35,55±6,97
t		-0,125	-1,018	-0,387	-0,429
p		0,901	0,310	0,699	0,668
Hanede Yaşayan Kişi Sayısı					
1-5 Kişi	143	35,14±7,8	35,21±8,50	36,30±8,38	35,50±7,55
6-10 Kişi	59	34,48±8,9	34,39±9,57	35,19±9,83	34,63±8,82
t		0,496	0,567	0,755	0,664
p		0,621	0,572	0,452	0,508
Yaş					
18-20	103	35,86±7,11	36,03±7,82	37,40±8,70	36,33±7,22
21-23	77	34,98±8,81	34,43±9,49	35,11±8,66	34,83±8,24
24+	22	30,58±9,51	31,98±10,09	32,41±8,83	31,60±9,05
F		3,887	2,175	3,596	3,486
p		0,022	0,116	0,029	0,032
Fark		18-20 ve 24-26		18-20 ve 24-26	18-20 ve 24-26
Bir Yılda Okunan Kitap Sayısı					
0	28	34,29±8,10	33,51±7,91	34,79±9,41	34,14±7,69
1-5	95	35,55±7,55	35,97±8,22	37,04±8,50	36,13±7,45
6+	79	34,46±8,96	34,27±8,80	35,11±8,94	34,58±8,53
F		0,486	1,237	1,318	1,145

p		0,616	0,293	0,270	0,320
Haftalık gazete okunan gün sayısı					
0(hiç)	109	35,78±7,71	35,76±8,57	36,88±8,59	36,05±7,55
1+gün	93	33,98±8,64	34,06±9,02	34,93±9,00	34,31±8,29
t		1,555	1,365	1,565	1,549
p		0,122	0,174	0,119	0,123
Gelir Durumu					
0-2500	60	32,99±8,70	33,11±8,34	33,94±9,45	33,26±8,33
2501+	117	35,85±7,36	35,49±9,00	36,73±8,44	35,99±7,51
t		-2,185	-1,745	-1,911	-2,133
p		0,031	0,083	0,059	0,035
Bölüm					
TDS	147	34,39±8,31	34,70±9,02	35,88±9,13	34,91±8,19
İAY	55	36,44±7,71	35,72±8,21	36,26±7,95	36,16±7,17
t		-1,645	-0,761	-0,286	-1,059
p		0,103	0,449	0,775	0,292

Tartışma ve Sonuç

Bir vakıf üniversitesinde gerçekleştirilen çalışma sonrasında öğrencilerin genel sağlık okuryazarlık bilgi düzeylerinin orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir. ‘Tıbbi bir acil durumda ne yapacağınızı anlamak’ sorunun ortalaması 2,74 değer olarak öğrencilerin bu tarz durumlarda ne yapacaklarını bilmediklerini ortaya koymuştur. ‘Medyada hastalık hakkındaki bilginin güvenilirliğini değerlendirmek (Yönlendirme: TV, internet veya diğer medya organları)’ sorusunun ortalaması 2,82 değer olarak öğrencilerin TV, internet veya diğer medya organlarından almış oldukları bilgileri değerlendirmede zorluk çektiklerini ortaya çıkarmıştır. Öğrencilerin hangi aşılara ihtiyacı olduğunu belirlemede (ortalama, 2,93), hangi tarama testlerine ihtiyacı olduğunu değerlendirmekte (Yönlendirme: meme muayenesi, kan şekeri testi, tansiyon) (ortalama, 2,94) ve medyada sağlık riskleri konusundaki bilgilerin güvenilirliğini değerlendirmekte (Yönlendirme: TV, internet veya diğer medya organları) (ortalama, 2,89) bilgi eksikliklerinin olduğu saptanmıştır.

Genel sağlık okuryazarlığı indeksi 50 puanlık bir ölçek üzerinden ortalama 35,25 olarak hesaplanmıştır. İndeks ortalaması Avrupa’da 33,8’dir ve aradaki fark anlamlıdır.

Şengül ve ark. 2017 tarafından yapılan çalışmada, e-sağlık okuryazarlığı düzeyinin belirleyicisi olarak internetin iletişimde ve bilgi paylaşımında kullanımının e-sağlık okuryazarlığı düzeylerini etkilediği sonucuna varılmıştır. Araştırmada öğrencilerin “internet kullanımına yönelik tutum” toplam puan ortalaması (100,563±15,226); “e-sağlık okuryazarlığı” toplam puan ortalamalarına (28,537±6,117) bakıldığında genel olarak e-sağlık okuryazarlığı ile ilgili bir algıya sahip oldukları ve interneti yüksek oranda kullandıkları ifade edilmektedir.

Tanrıöver ve ark., Sağlık ve Sosyal Hizmet Çalışanları Sendikası desteğiyle 2009 ile 2012 yılları arasında 12 bölge, 23 farklı ilde toplam 4.924 kişide sağlık okuryazarlığı çalışması yapmıştır. Bu çalışmanın verilerine göre Türkiye’nin genel sağlık okuryazarlık indeksi 30,4 olarak belirtilmiştir. Çalışmada bireylerin %24,5’inde yetersiz, %40,1’inde ise sınırlı sağlık okuryazarlık düzeyi olduğu gösterilmiştir. Yani bu durumu genelleyecek olursak ortalama 35 milyon birey yetersiz ya da sınırlı sağlık okuryazarlık düzeyine sahiptir.

Lambert et al. 2014, ABD’deki yetişkinlerin sadece %12’sinin sağlık okuryazarlığına sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu 77 milyon yetişkinin temel sağlık okuryazarlığının altında veya altında olduğu anlamına gelir. Bu bireyler, reçeteli bir ilacın etiketini okumak da dahil olmak üzere ortak sağlık görevlerinde zorluk çekmektedir. Bu durum hastaların tedavi başarısını azaltmakta ve tıbbi hata riskini artırmaktadır. Sağlıklı bireyleri ve toplulukları desteklemek için sağlık okuryazarlığı gereklidir.

Hayran ve Özer, 2018 tarafından bir vakıf üniversite hastanesinde yapılan çalışma da, sağlık okuryazarlığı ortalamaları, yüksek eğitim seviyesine sahip bireylerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın bir başka sonucunda, üniversite hastanesi yatan hastaların sağlık okuryazarlığı ve hasta memnuniyeti düzeyleri diğer hastanelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksek düzeydeki sağlık okuryazarlığı düzeyinin, yüksek hasta memnuniyeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda dünya genelinde sağlık okuryazarlığının yeterli düzeyde olmadığı saptanmıştır. Yamashita et al., 2013 Kanada’da yaptığı çalışmada katılımcıların %29’u yetersiz sağlık okuryazarlığına sahip olduğu bulunmuştur. Amerika’da yapılan bir çalışmada yetişkinlerin %22’si temel, %14’ü yetersiz ve %12’si yeterli sağlık okuryazarlığına sahiptir (Kutner, M., Greenburg, E., Jin, Y., & Paulsen, C., 2006). Sekiz Avrupa ülkesinde yapılan Avrupa Birliği Sağlık Okuryazarlığı projesinde tüm ülkelerin %12’sinin yetersiz, %35’nin problemli sağlık okuryazarlığına sahipken %36’sının yeterli sağlık okuryazarlığına sahip olduğu bulunmuştur. Sekiz ülke arasında en düşük okuryazarlığa sahip

ülke Bulgaristan iken en yüksek düzeye sahip ülke Hollanda'dır. Bulgaristan'ın yetersiz sağlık okuryazarlığı oranı %26,9, Hollanda'nın ise %1,8'dir (Sørensen, K., Pelikan, J. M., Röthlin, F., Ganahl, K., Slonska, Z., Doyle, G., ... & Falcon, M., 2015). Aynı anket ile Türkiye' de sağlık okuryazarlığı düzeyine bakıldığında toplumun %24,5'i yetersiz ve %40'ı sorunlu sağlık okuryazarlığına sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca yapılan çalışmanın sonucunda sağlık okuryazarlığının yaştan artması ile azaldığı ve eğitim düzeyinin artması ile arttığı belirtilmiştir (Tanrıöver, M. D., Yıldırım, H. H., Ready, F. N. D., Çakır, B., & Akalın, H. E., 2014).

Sağlık okuryazarlık seviyesinin düşük olmasının sebepleri arasında gelir ve eğitim düzeyi düşüklüğü gibi toplumsal eşitsizleri etkileyen faktörlerin olduğu görülmektedir. Toplum içerisinde gerek gelir gerek eğitim düzeyi farkı azaltılırsa bu faktörlerden kaynakla sağlık okuryazarlığı düzeyi de yükselecektir. Bu durum ancak devlet politikalarının bu yönde hazırlanmasıyla mümkün olacaktır.

Sağlık okuryazarlığı bilgiye ulaşımın kolaylaştığı modern zamanlarda daha bir önem kazanmaktadır. Bunun sebebi bu kolay ulaşımın sonunda insanların doğru bilgilerin yanında yanlış bilgilere de maruz kalması sayılabilir. Çünkü yüksek sağlık okuryazarlığı seviyesine sahip bireyler doğru ve yanlış bilgiyi ayırmada seviyesi düşük olan bireylere göre daha başarılı olmaktadır. Toplumun doğru ile yanlış sağlık bilgisini ayırt edebilmesi toplumun sağlık okuryazarlığı seviyesi ile doğru orantılıdır (<http://www.wikizero.com/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lbi53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvSGVhbHRoX2xpdGVyYWN5>, Erişim Tarihi: 21.09.2018)

Kaynakça

Alpar, Reha (2014), Uygulamalı İstatistik Ve Geçerlik-Güvenirlik: Spor, Sağlık Ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle, 3. Baskı, Ankara: Detay Yayıncılık.

Batterham, R. W., Hawkins, M., Collins, P. A., Buchbinder, R., & Osborne, R. H. (2016). Health literacy: applying current concepts to improve health services and reduce health inequalities. Public Health, 132, 3-12.

Celasin, N. Ş., Ergin, D., & Atman, Ü. (2008). Yüksek ateş şikayeti ile hastaneye yatırılan 0-6 yaş grubu çocukları olan annelerin yüksek ateşe ilişkin bilgi ve tutumları. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 22(6), 315-322.

Çopurlar, C. K., & Kartal, M. (2016). What is Health Literacy? How to measure it? Why is it important?-. Turkish Journal of Family Medicine & Primary Care, 10(1), 40-45.

European Commission. (2007). Together for Health: A Strategic Approach for the EU 2008-2013: White Paper. OOEPEC.

Hayran, O., & Özer, O. (2018). Organizational health literacy as a determinant of patient satisfaction. *Public health*, 163, 20-26.

<http://www.wikizero.co/index.php?q=aHR0cHM6Ly9lb3JnL3dpa2kvSGVhbHRoX2xpdGVyYWN5kaWEub3JnL3dpa2kvSGVhbHRoX2xpdGVyYWN5> (Erişim Tarihi: 21.09.2018).

Kindig, D. A., Panzer, A. M., & Nielsen-Bohlman, L. (Eds.). (2004). *Health literacy: a prescription to end confusion*. National Academies Press.

Kondilis, B. K., Soteriades, E. S., & Falagas, M. E. (2006). Health literacy research in Europe: a snapshot. *The European Journal of Public Health*, 16(1), 113-113.

Kutner, M., Greenburg, E., Jin, Y., & Paulsen, C. (2006). *The Health Literacy of America's Adults: Results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy*. NCES 2006-483. National Center for Education Statistics.

Lambert, M., Luke, J., Downey, B., Crengle, S., Kelaher, M., Reid, S., & Smylie, J. (2014). Health literacy: health professionals' understandings and their perceptions of barriers that Indigenous patients encounter. *BMC health services research*, 14(1), 614.

Miller, D. B., Cage, J. L., Nowacki, A. S., Jackson, B., & Modlin, C. S. (2018). Health Literacy (HL) & Health-Related Quality of Life (HRQL) Among Minority Men. *Journal of the National Medical Association*, 110(2), 124-129.

Nutbeam, D. (2000). Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health promotion international*, 15(3), 259-267.

Sørensen, K., Pelikan, J. M., Röthlin, F., Ganahl, K., Slonska, Z., Doyle, G., ... & Falcon, M. (2015). Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *European journal of public health*, 25(6), 1053-1058.

Şengül, H., Çınar, F., Çapar, H., Bulut, A., & Çakmak, C., (2017). Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerin E-Sağlık Okuryazarlığı Düzeyleri Ve İnternet Kullanımına Yönelik Tutumları: Bir Vakıf Üniversitesi Örneği E-Health Literacy Levels Of Health Sciences Faculty Students And Attitudes For Using Internet: A Foundation University Sample. *Journal Of Social And Humanities Sciences Research*. 4. 1277-1287.

Tanrıöver, M. D., Yıldırım, H. H., Ready, F. N. D., Çakır, B., & Akalın, H. E. (2014). Sağlık Okuryazarlığı Araştırması.

Yamashita, T., Bailer, A. J., & Noe, D. A. (2013). Identifying at-risk subpopulations of Canadians with limited health liter

ONCOLOGY / *ONKOLOJİ*

2012 - 2017 YILLARI ARASINDA ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE KANSER TANISI ALAN ERİŞKİNLERE AİT TIBBİ VERİLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

**Mustafa Sait Yıldız¹ & Eda Altu¹ & Rıza Çıtıl²
Yalçın Önder² & İsmail Okan³**

*¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD Kansere
Epidemiyolojisi Doktora Programı, Tokat*

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Tokat

*³Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD-Cerrahi Onkoloji
BD, Tokat*

1. GİRİŞ:

Kanser yalnızca hasta olan kişiyi değil hastanın yakın çevresini de olumsuz yönde etkileyen ve gittikçe görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Dünya genelinde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedeni olması nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan bu hastalığın epidemiyolojik çalışmalarla araştırılması da zamanla önem kazanmıştır. Kanserinsidansı; türüne, hastanın yaşına, cinsiyetine ve yaşadığı yere göre değişmekte iken ülkeler arasında da önemli oranda farklılıklar bulunmaktadır.

Uluslararası Kanser Araştırma Derneği (International Agency For Research On Cancer, IARC) GLOBOCAN 2012 yılı verilere göre dünya genelinde toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası ortaya çıktığı ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olduğu bildirilmektedir (1). Türkiye’de ise 2016 yılı Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) ölüm nedenleri istatistiklerine göre Uluslararası Hastalık Sınıflandırılması (International Classification of Diseases, ICD-10) ana tanı grupları ve cinsiyete göre ölüm nedenlerinin dağılımına bakıldığında, 2016 yılında kanserlerin dolaşım sistemi hastalıklarından (%39,8) sonra ikinci sıradaki ölüm nedeni (%19,7) olduğu görülmektedir (2).

Dünyada hem kadın hem de erkeklerde en çok tanı konulan kanserlerin başında akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) kanserleri gelmektedir. Mortalite açısından ise akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mide kanserleri (%8,8) şeklinde sıralanmaktadır. Görülen kanser artış hızlarının nüfusun artması ve yaşlanmasına bağlı olarak yükseleceği, 2025 yılında toplam 19,3 milyon yeni kanser vakası olacağı tahmin edilmektedir (3). Gelir seviyesi yüksek ülkelerde erkeklerde akciğer ve prostat kanseri, kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserler daha sık görülmektedir. Bununla paralel olarak Türkiye’de 2016 yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığı verilerine göre 2014 yılında erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türü trakea, bronş, akciğer (%21,1), prostat (%12,7), kolorektal (%9,3), mesane (%7,7), mide (%5,9) kanserleri; kadınlarda ise

en sık görülen ilk beş kanser türü meme (%24,9), tiroid (%12,0), kolorektal (%8,0), uterus korpusu (%5,4), trakea, bronş, akciğer (%5) kanserleri olarak sıralanmaktadır (4).

Ülkemizde kanser kayıtlarından faydalanılarak yapılmış bazı çalışmalar incelendiğinde; Baş ve ark. tarafından Çorum ilinde 2006-2013 yılları arasında tanı konulan erişkin kanser olgularının yaş, cinsiyet ve organ dağılım sıklığını belirlemek amacıyla yaptıkları tanımlayıcı tipteki retrospektif çalışmada toplam 138.973 kayıtlı patoloji raporunun taranması sonucunda kanser tanısı alan 2184 olgunun en sık görülen 10 kanser tipine göre cinsiyet, yaş ve organ/sistem dağılımları belirlenmiştir. Çorum ilinde tanı konulan kanser olgularının organ/sistem dağılımının Türkiye genelindeki verilerden farklı olduğu saptanmış olup en sık görülen ilk beş kanserin sırasıyla cilt (%33,60), prostat (%13,87), mide (%9,07), mesane (%8,61) ve meme kanseri (%7,88) olduğu saptanmıştır (5). Olt ve ark. tarafından Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji kliniğinde 2010-2012 yılları arasında takip edilen 1252 kanser hastasının dosyalarının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada en sık görülen ilk üç malignitenin sırasıyla; meme kanseri (%25), akciğer kanseri (%18,9) ve kolon kanseri (%12,5) olduğu belirtilmiştir (6). Literatürde ülkemizde farklı illerde yapılan çalışmalarda en sık saptanan kanser türünün erkek hastalarda akciğer kanseri, kadın hastalarda ise meme kanseri olduğu bildirilmektedir (7-10).

Kanser maliyeti dünya genelinde gayrisafi hasılanın %1,5'ini oluştururken, ülkemizde yıllık maliyeti 2,5 milyar doları bulmaktadır. Maliyetinin yüksek oluşuyla birlikte kanser, hasta sayısının artışı, insanlar üzerindeki organ ya da doku hasarı ve psikolojik etkileri nedeniyle hem bireylerin hem de toplumun önemli bir problemi haline gelmiştir (5).

Kanserin görülme sıklığı, yaşa ve cinsiyete göre değişimi ile etiyojisinde rol oynayan faktörlerin araştırılmasının, kanserden korunma, erken tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenerek kanser kontrol programlarının etkili bir şekilde uygulanabilmesi açısından oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle dünyada ve ülkemizde aktif yürütülen kanser kontrol programları bulunmaktadır. Kanser kontrolünün iyi olabilmesi için veri kaynaklarının güvenilirliği çok önemlidir. Türkiye'de hızla ilerleyen aktif kanser kayıtçılığı uygulaması ve son yıllarda bazı üniversitelerde yürütülen kanser epidemiyolojisi programları kanserler ile ilgili veri tabanlarının daha iyi olması için çalışmaktadır. Tam ve güvenilir veri kaynaklarıyla yapılacak epidemiyolojik çalışmalar kanserlerden korunma ve kanser kontrolünde önemli katkılar sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı Ocak 2012–Aralık 2017 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesine başvuran kanser tanısı almış 18 yaş ve üzeri erişkin hastalara ait tıbbi kayıtların retrospektif olarak incelenerek hastaların sosyodemografik ve kanser hastalığı ile ilgili

tanımlayıcı özelliklerini ortaya çıkarmaktır. Ayrıca tanı konulan kanser olgularının organ/sistem dağılımı belirlenerek bölgemiz ile Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 verilerinin kıyaslanması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM:

Tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmada Ocak 2012 - Aralık 2017 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi'nde kanser tanısı alan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalara ait 13138 olgu kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın yürütülebilmesi için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul No:17-KAEK-169 Sayı:83116987-450). Bu verilerin kullanımıyla ilgili Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Başhekimliğinden gerekli izinler alınmıştır.

Veriler hastane kayıt sisteminden genel kanser tanısı için kullanılan ICD-10 (International Classification of Diseases-10) hastalık kodları kullanılarak seçilmiştir. Bu sınıflamaya göre C00-96 arasındaki kanser kodlarını içeren veriler değerlendirmeye alınmıştır. Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 yılı raporunda belirtilen şekilde organlara ve sistemlere göre kanser türlerinin kodları açısından gruplandırma yapılmıştır. Kanserlerin ortaya çıktığı sistemlere göre Ağız Farinks (C00-14), Sindirim Organları (C15-26), Solunum Organları (C30-34, C37-38), Erkek Genital Organları (C60-63), Üriner Organlar (C64-68), Diğer Endokrin Bezleri (C74-75), Lenfoid ve Hematopoetik (C81-85, 88, 90-96) olmak üzere yedi alt grupta sınıflandırma yapılmıştır. Seçme işlemi sırasında oluşabilecek duplikasyonlara dikkat edilerek hastanın kanser tanısı aldığı ilk başvuru tarihi göz önünde bulundurulmuştur.

Hastaların cinsiyeti ve yaşı gibi sosyodemografik özellikleri ile kanser tanısı, kemoterapi alma durumu, kanser nedeniyle cerrahi yapılma durumu, radyoterapi alma durumu, palyatif bakım hizmeti alma durumu ile acil servise başvuru durumu gibi kanser hastalığına ait tanımlayıcı özellikleri elde edilmiştir. Ayrıca yıllara göre her iki cinsiyette en sık görülen kanser türlerinin vaka sayıları belirlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen kanser tanı olguların organ ve sistemlere göre dağılımı belirlenerek bölgemiz ile 2016 yılı Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı'nda belirtilen 2014 yılına ait kanser verileri karşılaştırılmıştır. Primer odakları bilinen metastatik kanseri olan hastalar, hastane kayıt sisteminde eksik bilgileri olan hastalar ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

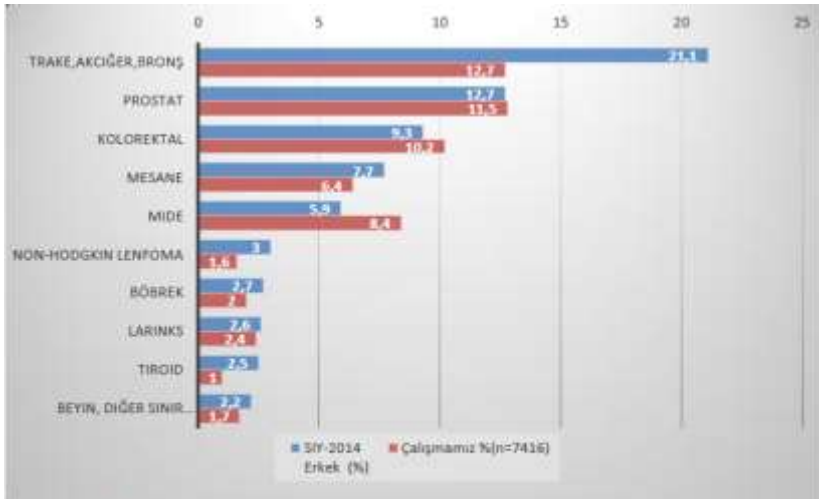
İstatiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama±standart sapma, gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR:

Çalışmaya alınan 13138 hastanın %56,4 ü erkek (n=7416), %43,6'sı kadın (n=5722); %9,4'ü 18-39 yaş grubunda, %48,2'ü 40-64 yaş grubunda, %42,5'i 65 yaş ve üzerinde, yaş ortalaması 60,3±14,2 (18-96 yaş)'dir. Erkek hastaların %7,3'ü 18-39 yaş grubunda, %45,3'ü 40-64 yaş grubunda, %47,4'ü 65 yaş ve üzerinde, yaş ortalaması 62,1±13,5 (19-94 yaş); kadın hastaların ise %12,1'i 18-39 yaş grubunda, %51,9'u 40-64 yaş grubunda, %36'sı 65 yaş ve üzerinde, yaş ortalaması 58,0±14,7 (19-96 yaş)'dir.

Çalışmamızda tüm kanserler içinde ilk beş sırada kolorektal (%10,2), meme (%9,4), trakea, bronş, akciğer (%8,3), mide (%6,9) ve prostat (%6,5) kanserleri görüldüğü saptanmıştır. Cinsiyete göre erkeklerde ilk beş sırada trakea, bronş, akciğer (%12,7), prostat (%11,5), kolorektal (%10,2), mide (%8,4) ve mesane (%6,4) kanserleri görülmektedir. Erkeklerde en sık görülen 10 kanser türünün tüm kanserler içindeki dağılımı (%) açısından çalışmamızda elde edilen veriler ile Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 (SIY-2016) verilerinin karşılaştırılması Şekil 1 ve Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda kadınlarda ilk beş sırada meme (%20,9), kolorektal (%10,3), mide (%4,8), tiroid (%4,8) ve Non-Hodgkin lenfoma (%3,3) kanserleri görüldüğü saptanmıştır. Kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün tüm kanserler içindeki oranına göre çalışma sonuçlarımız ile Türkiye Sağlık İstatistikleri verilerinin karşılaştırılması Şekil 2 ve Tablo 2'de gösterilmiştir

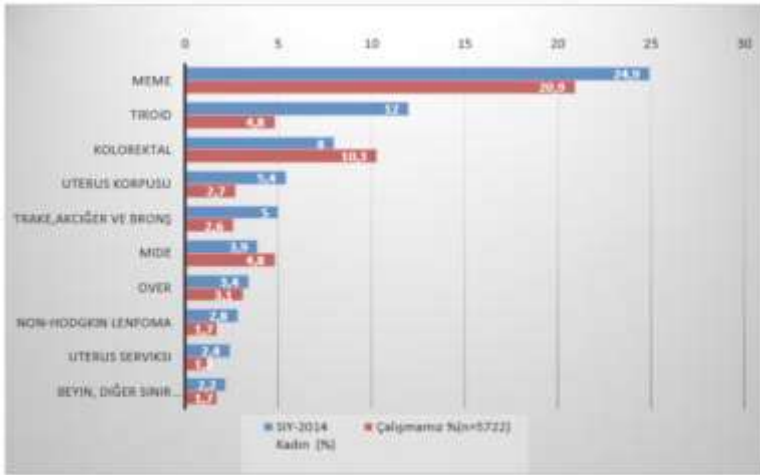


Şekil 1. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Tüm Kanserler İçindeki Dağılımı

(Kaynak: Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2016)

Tablo 1. Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kansere Türünün Tüm Kanseler İçindeki Dağılımı Açısından Türkiye ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Verilerinin Karşılaştırılması

ICD 10	Kanser Türü	SIY-2016 %	TOĞÜ 2012-2017 % (Sayı)
C33-C34	Trakea, Bronş, Akciğer	21,1	12,7 (939)
C61	Prostat	12,7	11,5 (851)
C18-C19-C20	Kolorektal	9,3	10,2 (755)
C16	Mide	5,9	8,4 (624)
C67	Mesane	7,7	6,4 (477)
C82-C85;C96	Non-Hodgkin Lenfoma	3,0	3,0 (223)
C32	Larinks	2,6	2,4 (181)
C64	Böbrek	2,7	2,0 (148)
C70-C72	Beyin, Sinir Sistemi	2,2	1,7 (123)
C73	Tiroid	2,5	1,0 (73)
	Diğer Tüm Kanseler		40,7 (3022)
	Toplam		56,4 (7416)



Şekil 2. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Toplam Kanseler İçindeki Dağılımı (Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yılıhız, 2016)

Tablo 2. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Tüm Kanserler İçindeki Dağılımı Açısından Türkiye ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Verilerinin Karşılaştırılması

ICD 10	Kanser Türü	SIY-2016 %	TOĞÜ 2012-2017 % (Savı)
C50	Meme	24,9	20,9 (1198)
C18-C19-C20	Kolorektal	8,0	10,3 (588)
C16	Mide	3,9	4,8 (276)
C73	Tiroid	12,0	4,8 (274)
C82-C85;C96	Non-Hodgkin Lenfoma	2,8	3,3 (186)
C56	Over	3,4	3,1 (176)
C54	Uterus Korpusu	5,4	2,7 (155)
C33-C34	Trakea, Bronş, Akciğer	5,0	2,6 (147)
C70-C72	Beyin, Sinir Sistemi	2,2	1,7 (100)
C53	Uterus Serviksi	2,4	1,2 (68)
	Diğer Tüm Kanserler		44,6 (2554)
	Toplam		43,6 (5722)

Çalışmamızda erkeklerde sistemler bazında kanser türlerine göre insidansı açısından çalışmamızda elde edilen veriler ile Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 yılı verilerinin karşılaştırılması Tablo 3’de gösterilmiştir. Çalışmamızda tüm kanser hastalarının %56,4’ü erkek olup erkeklerde sistemler bazında kanser türleri sıralandığında ilk sırada sindirim organları (%24), daha sonra sırasıyla solunum organları (%15,4), erkek genital organları (%12,8), üriner organlar (%8,9), lenfoid ve hematopoetik sistem (%6,9), ağız ve farinks (%3,5) ve diğer endokrin bezleri (%0,3) kanserleri olarak sıralanmaktadır.

Çalışmamızda sistemler bazında erkeklerde en sık sindirim organlarının kanser türleri görülmesine karşılık Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 yılı verilerine göre ise solunum organlarının kanser türleri en sık görülmektedir. Çalışmamızda sistemler bazında diğer kanser türlerinin görülme sıklığı sıralamasının Türkiye verileri ile benzer olduğu saptanmıştır.

Kadınlarda sistemler bazında kanser türlerine göre insidansı açısından çalışmamızda elde edilen veriler ile Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 yılı verilerinin karşılaştırılması Tablo 4’de gösterilmiştir.

Çalışmamızda tüm kanser hastalarının %43,6’sı ise kadın olup kadınlarda sistemler bazında kanser türleri sırasıyla sindirim organları (%19,3), kadın genital organları (%8,1), lenfoid ve hematopoetik kanserler (%7,1), üriner organlar (%3,4), solunum organları (%3,0), ağız ve farinks (%2,1) ve diğer endokrin bezleri (%0,8) olarak sıralanmaktadır.

Çalışmamızda sistemler bazında kadınlarda Türkiye verilerine benzer şekilde en sık sindirim organlarının kanser türleri görülmekte olup, Türkiye verilerinden farklı olarak üriner organların kanser türlerinin solunum kanserlerine göre daha fazla olduğu, diğer kanser türlerinin görülme sıklığı sıralamasının ise Türkiye verileri ile benzer olduğu saptanmıştır.

Tablo 3. Erkeklerde (n=7416), Sistemler Bazında Kanser Türlerine Göre Türkiye İnsidansı ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Verilerinin Sıklık Sırasına Göre Karşılaştırılması

ICD 10	KANSER TÜRÜ	SIY-2016*		TOĞÜ 2012-2017**	
		Yüzbinde	Sıra No	Yüzde	Sıra No
C00-14	Ağız, Farinks	5,1	6	3,5	6
C15-26	Sindirim Organları	50,7	2	24,0	1
C30-34,C37-C38	Solunum Organları	59,8	1	15,4	2
C60-63	Erkek Genital Organları	36,7	3	12,8	3
C64-68	Üriner Organlar	26,3	4	8,9	4
C74-75	Diğer Endokrin Bezleri	0,5	7	0,3	7
C81-85,88,90-96	Lenfoid ve Hematopoetik	18,2	5	6,9	5

*Türkiye Sağlık İstatistik Yıllığı 2016, Yüz Binde, Dünya Standart Nüfusu

** Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi 2012-2017, Yüzde, Kanser Tanısı Alan Erkek Sayısı

Tablo 4. Kadınlarda (n=5722), Sistemler Bazında Kanser Türlerine Göre Türkiye İnsidansı ve Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Verilerinin Karşılaştırılması

ICD 10	KANSER TÜRÜ	SIY-2016*		TOĞÜ 2012-2017**	
		Yüzbinde	Sıra No	Yüzde	Sıra No
C00-14	Ağız, Farinks	2,1	6	2,1	6
C15-26	Sindirim Organları	28,3	1	19,3	1
C30-34,C37-C38	Solunum Organları	9,9	4	3,0	5
C51-58	Kadın Genital Organları	21,5	2	8,1	2
C64-68	Üriner Organlar	6,4	5	3,4	4
C74-75	Diğer Endokrin Bezleri	0,7	7	0,8	7
C81-85,88,90-96	Lenfoid ve Hematopoetik	12,6	3	7,1	3

*Türkiye Sağlık İstatistik Yıllığı 2016, Yüz Binde, Dünya Standart Nüfusu

** Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi 2012-2017, Yüzde, Kanser Tanısı Alan Kadın Sayısı

Çalışmamıza dahil edilen kanser tanısı olan hastaların %61,6'sı kemoterapi, %40,1'i cerrahi tedavi, %15,8'i radyoterapi almış, %13,5'i palyatif bakım hizmetlerinden faydalanmış, %61,6'sı ise en az bir kez hastanenin acil servisine başvurmuştur.

Çalışmamızda hastaların cinsiyetine göre hastane hizmetlerinden faydalanma durumu Tablo 5'de gösterilmiştir. Erkeklerin %63,1'i kemoterapi, %39,0'ı cerrahi tedavi, %16,3'ü radyoterapi almış, %12,4'ü palyatif bakım hizmetlerinden faydalanmış, %63,1'i ise en az bir kez hastanenin acil servisine başvurmuştur. Kadınların %59,8'i kemoterapi, %41,6'sı cerrahi tedavi, %15,1'i radyoterapi almış, %14,9'u palyatif bakım hizmetlerinden faydalanmış, %59,8'i ise en az bir kez hastanenin acil servisine başvurmuştur. Çalışmamızda cinsiyete göre radyoterapi hariç diğer sağlık hizmetlerinden faydalanma durumu arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Çalışmamızda hastaların yaş gruplarına göre hastane hizmetlerinden faydalanma durumu Tablo 6'da gösterilmiştir. 18-39 yaş grubundaki hastaların %57,1'inin, 40-64 yaş grubundakilerin %61,5'inin, 65 yaş ve üzerindeki hastaların %62,7'sinin kemoterapi aldığı; 18-39 yaş grubundaki hastaların %31,5'inin, 40-64 yaş grubundakilerin %40,2'sinin, 65 yaş ve üzerindeki hastaların %42,0'sinin cerrahi operasyon geçirdiği; 18-39 yaş grubundaki hastaların %8,2'sinin, 40-64 yaş grubundakilerin %16,8'sinin, 65 yaş ve üzerindeki hastaların %16,3'ünün radyoterapi aldığı; 18-39 yaş grubundaki hastaların %7,1'inin, 40-64 yaş grubundakilerin %14,2'sinin, 65 yaş ve üzerindeki hastaların %14,1'inin palyatif bakım hizmeti aldığı; 18-39 yaş grubundaki hastaların %57,1'inin, 40-64 yaş grubundakilerin %61,5'inin, 65 yaş ve üzerindeki hastaların %62,7'sinin en az bir kez hastanenin acil servisine başvurduğu bulunmuştur. Hastaların yaş gruplarına göre hastane hizmetlerinden faydalanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 5. Hastaların (n=13138) Cinsiyetine Göre Hastane Hizmetlerinden Faydalanma Durumu

Hastane Hizmetlerinden Faydalanma Durumu		Cinsiyet						p
		Erkek		Kadın		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Kemoterapi alma durumu	Evet	4677	63,1	3419	59,8	8096	61,6	0,000*
	Hayır	2739	36,9	2303	40,2	5042	38,4	
Cerrahi tedavi alma durumu	Evet	2895	39,0	2379	41,6	5274	40,1	0,003*
	Hayır	4521	61,0	3343	58,4	7864	59,9	
Radyoterapi alma durumu	Evet	1212	16,3	865	15,1	2077	15,8	0,056
	Hayır	6204	83,7	4857	84,9	11061	84,2	
Palyatif bakım hizmeti alma durumu	Evet	922	12,4	851	14,9	1773	13,5	0,000*
	Hayır	6494	87,6	4871	85,1	11365	86,5	
Acil servise başvuru durumu	Evet	4677	63,1	3419	59,8	8096	61,6	0,000*
	Hayır	2739	36,9	2303	40,2	5042	38,4	

* $p<0,05$

Tablo 6. Hastaların (n=13138) Yaş Gruplarına Göre Hastane Hizmetlerinden Faydalanma Durumu

Hastane Hizmetlerinden Faydalanma Durumu		Yaş Grupları								p
		18-39 yaş		40-64 yaş		≥65 yaş		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Kemoterapi alma durumu	Evet	704	57,1	3892	61,5	3500	62,7	8096	61,6	0,001*
	Hayır	529	42,9	2435	38,5	2078	37,3	5042	38,4	
Cerrahi tedavi alma durumu	Evet	388	31,5	2541	40,2	2345	42,0	5274	40,1	0,000*
	Hayır	845	68,5	3786	59,8	3233	58,0	7864	59,9	
Radyoterapi alma durumu	Evet	101	8,2	1066	16,8	910	16,3	2077	15,8	0,000*
	Hayır	1132	91,8	5261	83,2	4668	83,7	11061	84,2	
Palyatif bakım hizmeti alma durumu	Evet	87	7,1	901	14,2	785	14,1	1773	13,5	0,000*
	Hayır	1146	92,9	5426	85,8	4793	85,9	11365	86,5	
Acil servise başvuru durumu	Evet	704	57,1	3892	61,5	3500	62,7	8096	61,6	0,001*
	Hayır	529	42,9	2435	38,5	2078	37,3	5042	38,4	

*p<0,05

Çalışmamızda yıllara göre erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün vaka sayılarına göre dağılımı Tablo 7 ve Tablo 8’de verilmiştir. Tüm kanserler içinde en sık görülen ve ilk sırada yer alan kanserler erkeklerde trakea, bronş ve akciğer (%12,7), kadınlarda ise meme kanseri (%20,9) olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Yıllara Göre Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Vaka Sayılarına Göre Dağılımı

ICD 10	Kanser Türü	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2012-2017*
C33-C34	Trakea, Bronş, Akciğer	203	133	139	161	143	160	939 (12,7)
C61	Prostat	215	221	139	78	100	98	851 (11,5)
C18-C19-C20	Kolorektal	169	112	116	79	160	119	755 (10,2)
C16	Mide	131	89	102	85	116	101	624 (8,4)
C67	Mesane	129	88	60	64	66	70	477 (6,4)
C82-C85:C96	Non-Hodgkin Lenfoma	72	49	30	20	28	24	223 (3,0)
C32	Larinks	81	18	16	22	20	24	181 (2,4)
C64	Böbrek	44	21	25	18	22	18	148 (2,0)
C70-C72	Beyin, Sinir Sistemi	22	24	18	22	18	19	123 (1,7)
C73	Tiroid	9	7	8	16	19	14	73 (1,0)

*n=7416, Sayı (Yüzde)

Tablo 8. Yıllara Göre Kadınlarda En Sık Görtülen 10 Kanser Türünün Vaka Sayılarına Göre Dağılımı

ICD 10	Kanser Türü	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2012-2017*
C50	Meme	250	152	166	177	241	212	1198 (20,9)
C18-C19-C20	Kolorektal	145	86	59	90	123	85	588 (10,3)
C16	Mide	52	44	41	39	65	35	276 (4,8)
C73	Tiroid	20	26	15	99	65	49	274 (4,8)
C82-C85-C96	Non-Hodgkin Lenfoma	57	35	22	23	28	21	186 (3,3)
C56	Over	33	34	26	31	32	20	176 (3,1)
C54	Uterus Korpusu	20	23	13	33	39	27	155 (2,7)
C33-C34	Trakea, Bronş, Akciğer	52	20	18	19	21	17	147 (2,6)
C70-C72	Beyin, Sinir Sistemi	18	14	21	14	15	18	100 (1,7)
C53	Uterus Serviksı	7	9	12	12	11	17	68 (1,2)

*n=5722, Sayı (Yüzde)

4. TARTIŞMA:

Günümüzde yaşamımızın en önemli sağlık sorunlarından biri olan kanser günden güne artarak tüm insanlığı maddi ve manevi zararlara uğratmakta, hem toplum hem de ülkeler için büyük yük oluşturmaktadır. Dünya genelinde yıllık yeni kanser vakası sayısının, nüfusun artışı ve yaşlanma nedeniyle 2012 yılında 14 milyondan 2030 yılına kadar yaklaşık 22 milyona çıkması beklenmekte, en büyük artışın ise Afrika, Asya ve Latin Amerika'da %70 oranında görüleceği bildirilmektedir (1).

Çalışmamızda kanser hastalarının %56,4'ünün erkek, %43,6'sının kadın olduğu ve kadın erkek oranının 0,77 olduğu bulunmuştur. IARC'nin 2011 yılı raporuna göre kanser hastalarının %52'sinin erkek, %48'nin de kadın olduğu belirtilmektedir (11). IARC'nin 2012 yılı verilerine göre ise kanser hastalarında kadın erkek oranının 0.809 olduğu bildirilmektedir (12). Ülkemizde kanser insidansı; erkeklerde dünya insidansının üzerinde olmasına rağmen kadınlarda biraz daha düşüktür. Ülkemizde hem kadınlarda hem de erkeklerde kanser oranı Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmiş ülkelere oranla kanser açısından daha düşük hızdadır. Türkiye'de 2014 yılı kanser istatistiklerine göre yaşa standardize edilmiş kanser insidans hızı erkeklerde yüzbinde 246,8 iken kadınlarda ise 173,6 olup, 2014 yılı itibarıyla ülkemizde 96.213 erkeğin ve 67.203 kadının kansere yakalandığı tahmin edilmektedir (13).

Literatürde ülkemizde yapılan birçok çalışmada bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde kanser görülme sıklığının erkeklerde daha sık olduğu bildirilmektedir. Yücel ve ark. tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Onkoloji Merkezi'nde, 2006-2011 yılları arasında takip edilen 3407 kanser

hastasının verilerinin retrospektif olarak incelendiği çalışmada hastaların %55,2'sinin erkek, %44,8'inin kadın olduğu saptanmıştır (7). Karaca ve ark. tarafından Kayseri'de yürütülen çalışmada, 2006-2009 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında takip edilen 2432 kanser hastasının %51'nin erkek, %49'unun kadın olduğu bildirilmiştir (8). İzmirli ve ark. ları tarafından yürütülen çalışmada, 1999-2004 yılları arasında İstanbul SSK Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve kanser tanısı alan 52214 hastanın %55,2'sinin erkek, %44,8'sinin kadın olduğu belirtilmiştir (9). Dişçi ve ark. ları tarafından yürütülen çalışmada, 1988-2000 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran toplam 34095 hastanın %52,2'sini erkekler %47,8'ini ise kadınların oluşturduğu bildirilmiştir (14). Başak K ve ark. tarafından İstanbul'da yürütülen çalışmada, 2008 ve 2012 yılları arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniğinde tanı alan 12.603 kanser olgusunun 6.682'sinin erkek (%53), 5.921'inin kadın (%47) olduğu, erkek olguların kadın olgulara oranının 1.12 olduğu saptanmıştır (15). Literatürde bizim çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak kanserlerin kadınlarda daha sık olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Olt ve ark. tarafından Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji kliniğinde 2010-2012 yılları arasında takip edilen 1252 kanser hastasının dosyalarının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada hastaların %54,3'ünün kadın, %45,7'sinin erkek olduğu saptanmıştır (6).

Çalışmamızda kanser hastalarının %9,4'ünün 18-39 yaş grubunda, %48,2'ünün 40-64 yaş grubunda, %42,5'inin 65 yaş ve üzerinde olduğu, tüm hastaların yaş ortalamasının $60,3 \pm 14,2$ (18-96 yaş), erkeklerde $62,1 \pm 13,5$ (19-94 yaş), kadınlarda $58,0 \pm 14,7$ (19-96 yaş) olduğu bulunmuştur. Tüm kanser hastalarının %91,6'sının 40 yaş ve üzerinde olduğu, ortalama yaşın erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde kanser verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bazı çalışmalar incelendiğinde, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Onkoloji Merkezi'nde yapılan çalışmada ortalama yaşın 59 (16-94 yaş) (erkeklerde 61, kadınlarda 55) olduğu, İstanbul'da Kartal'da yürütülen çalışmada kanser hastalarının ortalama yaşının 57.9 (erkeklerde 59.9, kadınlarda 55.6) olduğu, İstanbul'da Eğitim Araştırma Onkoloji Birimi'nde yapılan çalışmada hastaların ortalama yaşının 58,24 (erkeklerde 60,02, kadınlarda 56,42) olduğu saptanmıştır (7, 15, 16).

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre genel olarak hem erkeklerde hem de kadınlarda kanser türlerine göre yapılan sıralama Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 verileri ile paralellik göstermektedir. Tüm kanserler içinde en sık görülen ve ilk sırada yer alan kanserler erkek ve kadınlar birlikte değerlendirildiğinde kolorektal kanserler (%10,2), cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise erkeklerde trakea, bronş ve akciğer (%12,7), kadınlarda ise meme kanseri (%20,9)'dir. Çalışmamızda kanser

görölme oranları açısından ise erkeklerde kolorektal ve mide kanserlerinin, kadınlarda ise kolorektal, mide ve Non-Hodgkin Lenfoma kanserlerinin bölgemizde Türkiye verilerine göre daha sık görüldüğü, her iki cinsiyette ilk on sırada yer alan diğer kanserlerin oranlarının ise Türkiye geneli ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda tüm kanserler içinde ilk beş sırada kolorektal (%10,2), meme (%9,4), trakea, bronş, akciğer (%8,3), mide (%6,9) ve prostat (%6,5) kanserleri görüldüğü saptanmıştır. Erkeklerde ilk beş sırada trakea, bronş ve akciğer, prostat, kolorektal, mide ve mesane kanserleri görülmektedir (Şekil 1). IARC 2012 verilerine göre dünyada erkeklerde en sık rastlanan kanserler akciğer ve prostat kanserleri olup bunları kolorektal, mide ve karaciğer kanserleri takip etmektedir. Mortalite açısından ise erkeklerde akciğer kanseri ilk sırada olup daha sonra karaciğer ve mide kanserleri gelmektedir (1). Prostat kanseri erkeklerde dünya genelinde, Kuzey ve Güney Amerika'daki tüm ülkelerde, Avrupa'nın birçok ülkesinde, Avustralya'nın ve Afrika'nın bir bölümü dahil olmak üzere 87 ülkede en sık görülen kanserdir. Akciğer kanseri ise erkeklerde dünya genelinde, Rusya, Çin, Doğu Avrupa ve Kuzey Afrika'nın bir bölümünü kapsayan 38 ülkede en sık rastlanan kanserdir (1). Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 verilerine göre ise erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türü trakea, akciğer ve bronş, prostat, kolorektal, mesane ve mide kanserleri olarak sıralanmaktadır (5). Tütün kullanımının başta akciğer kanseri olmak üzere prostat kanseri ve diğer birçok kanserin gelişiminde önemli yeri olduğu bilinmekte olup özellikle de sigara ile etkin bir mücadele yapılmadığı taktirde, bu kanserler ilk sıralarda yer almaya devam edecek gibi görülmektedir. Erkeklerde görülen ilk beş sıradaki kanserlerle çalışmamızda elde edilen sonuçlar genel olarak örtüşmesine rağmen Türkiye verilerine göre erkeklerde 5. sırada olan mide kanserinin bizim çalışma sonuçlarımıza göre bölgemizde daha sık görüldüğü ve kanser sıralamasında 4.sırada olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Literatürde ülkemizde yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde, erkeklerde ilk beş sırada Yücel ve ark. Sivas'da yaptıkları çalışmada akciğer (%26,2), kolorektal (%13,5), mide (%12,2), prostat (%7,2), beyin (%4,6) kanserleri olduğu; İzmirli ve ark. tarafından İstanbul'da yürütülen çalışmada akciğer (%36,1), kolorektal (%8,8), mide (%7,2), larinks (%4,1) ve Non-Hodgkin lenfoma (%4,0) olduğu, Başak ve ark. tarafından 2008 ve 2012 yılları arasında İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi'nde tanı alan kanser olgularının incelendiği çalışmada mesane (%12,84), prostat (%12,80), kolorektal (%11,24), deri (%9,67) ve mide (%7,90) kanserleri olduğu, Baş Y ve ark. tarafından Çorum'da Hitit Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada prostat (%19,31), deri (%18,45), mesane (%16,74), kolorektal (%11,16) ve mide (%10,94) kanserleri olduğu bildirilmiştir (7, 9, 15, 17).

Çalışmamızda kadınlarda ilk beş sırada meme, kolorektal, mide, tiroid ve Non-Hodgkin lenfoma kanserleri görüldüğü saptanmıştır (Şekil 2). IARC 2012 verilerine göre dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseri olup, bunu kolorektal, serviks ve akciğer kanserleri takip etmektedir (1). Dünyanın 140 ülkesinde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser iken, serviks kanseri 39 ülkede en sık rastlanan kanserdir. Bazı ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan kanserler diğer kanser tipleridir; örneğin Çin’de akciğer kanseri, Moğolistan’da karaciğer kanseri ve Güney Kore’de tiroid kanseri birinci sıradadır (1). Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016 verilerine göre ise kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser türü meme, tiroid, kolorektal, uterus korpusu, trakea, akciğer ve bronş kanserleri olarak sıralanmaktadır (5). Çalışma sonuçlarımıza göre ilk sırada bulunan meme kanseri hem ülkemizde hem de dünyada kadınlarda en sık rastlanılan kanser tipidir. Ayrıca çalışmamızda kadınlarda 2.sırada olan kolorektal kanserler, 3.sırada olan mide kanserleri ve 5.sırada olan Non-Hodgkin lenfoma kanserlerinin Türkiye verileri ile karşılaştırıldığında bölgemizde daha sık görüldüğü saptanmıştır (Tablo 2). Kolorektal ve mide kanserlerinin hem erkeklerde hem de kadınlarda bölgemizde Türkiye verilerine göre daha sık görülmesinin nedenlerinin belirlenmesine yönelik yapılacak ileri epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen koruyucu halk sağlığı uygulamaları, tütün kontrolü ile ilgili politikalar kapsamında yapılan başarılı çalışmalar ve halkın sağlıklı yaşam bilincinde artış olmasının kadınlarda “trakea, bronş, akciğer” kanser türlerinin ilk beş kanser sıralamasında yer almamasının üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde ülkemizde yapılan bazı çalışmalar incelendiğinde, kadınlarda ilk beş sırada Yücel ve ark. Sivas’da yaptıkları çalışmada meme (%39,8), kolorektal (%10,4), over (%5,6), mide (%5,2), akciğer (%4,9) kanserleri; İzmirli ve ark. ları tarafından İstanbul’da yürütülen çalışmada meme (%33,4), kolorektal (%8,3), tiroid (%6,9), over (%6,0) ve uterus korpusu (%5,5) kanserleri; Başak ve ark. tarafından yapılan çalışmada meme (%24,79), deri (%8,77), kolorektal (%8,68), tiroid (%8,16) ve uterus serviks (%5,27) kanserleri; Baş Y ve ark. tarafından Çorum’da Hitit Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü’nde kanser tanısı alan hastaların değerlendirildiği çalışmalarında deri (%22,70), meme (%16,26), tiroid (%14,42), kolorektal (%10,43) ve uterus korpus (%8,59) kanserleri olduğunu bildirmişlerdir (7, 9, 15, 17). Kadınlarda ilk beş sırada görülen kanser türleri sıralaması çalışmaların yapıldığı yerlere göre değişmekle birlikte tüm çalışmalarda bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde meme kanserinin ilk sırada olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda sistemler bazında erkeklerde en sık sindirim organlarının kanser türleri görülmesine karşılık Türkiye Sağlık İstatistikleri 2016 verilerine göre ise solunum organlarının kanser türleri en sık

görülmektedir. Diğer kanser türlerinin görülme sıklığı sıralamasının ise Türkiye verileri ile benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Çalışmamızda sistemler bazında kadınlarda Türkiye verilerine benzer şekilde en sık sindirim organlarının kanser türleri görülmekte olup, Türkiye verilerinden farklı olarak üriner organların kanser türlerinin solunum kanserlerine göre daha fazla olduğu, diğer kanser türlerinin görülme sıklığı sıralamasının ise Türkiye verileri ile benzer olduğu saptanmıştır. (Tablo 4).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %61,6'sı kemoterapi, %40,1'i cerrahi tedavi, %15,8'i radyoterapi almış, %13,5'i palyatif bakım hizmetlerinden faydalanmış, %61,6'sı ise en az bir kez hastanenin acil servisine başvurmuştur. Çalışmamızda cinsiyete göre göre radyoterapi hariç diğer sağlık hizmetlerinden faydalanma durumu ile hastaların yaş gruplarına göre hastane hizmetlerinden faydalanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5, Tablo 6).

Çalışmamızda tüm kanser hastalarının 8096'sının (%61,6) kemoterapi aldığı ve bu hastaların 3892'sinin (%48,1) 40-64 yaş arasında olduğu saptanmıştır. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Doğu ve ark., tarafından Kayseri'de yapılan çalışmada kemoterapi alan hastaların 997'sinin (%47,8) 40-59 yaş arasında olduğu bildirilmektedir (10). Çalışmamızda acil servise başvuran kanser hastalarının 4677'sinin (%57,8) erkek, 3419'unun (%42,2) kadın olduğu bulunmuştur. Yaylacı ve ark. tarafından İstanbul'da yapılan çalışmada acil servise başvuran kanser hastalarının %55,7'inin erkek, %44,3'ünün kadın olduğu bildirilmiştir (18). Çalışmamız yapılan bu çalışmayla benzerlik göstermektedir. Literatürde acil servise başvuran kanser hastalarında her üç başvurudan ikisinin erkek olacak şekilde çalışma sonuçlarımıza göre daha yüksek olduğunu rapor eden çalışmalar da mevcuttur. Kerrouault ve ark. tarafından Fransa'da yapılan çalışmada acil servise başvuran kanser olgularının %65'inin erkek, %35'inin kadın olduğunu bildirmişlerdir (19). Can ve ark. tarafından Isparta'da yapılan çalışmada acil servise başvuran kanser hastaların %63,3'nün erkek, %36,7'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda acil servise başvuran kanser hastalarının en sık (%48,1) 40-64 yaş grubunda olduğu bulunmuştur. Isparta'da yapılan çalışmada ise acil servise başvuran kanser hastalarının en sık (%30,8) 61-70 yaş grubunda olduğunu bildirilmiştir (20). Çalışmanın yürütüldüğü üniversite hastanemizde multidisipliner ekibin yer aldığı donanımlı bir Palyatif Bakım Araştırma ve Uygulama Merkezi olup kanser hastalarının önemli bir kısmı bu hizmetlerden yararlanmaktadır.

Çalışmamızda yıllara göre erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün vaka sayılarına göre dağılımına bakıldığında, yıllar içinde bazı kanser türlerinde belirgin sayısal değişiklikler olduğu görülmektedir (Tablo 7, Tablo 8). Bu durumun nedenleri içinde o dönemde hastanemizde aktif olarak çalışan onkoloji, hematoloji veya ilgili diğer uzman hekim

sayılarındaki değişikliklerle de ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca 2012 yılında diğer yıllara göre vaka sayısının daha fazla olmasının nedeni hastanemizde Onkoloji Birimi'nin aktif olarak faaliyete geçmesiyle ilgili olup, daha öncesinde tanı alan hastaların da bu sayılar içine dahil edilmesine bağlı olabilir.

Çalışmanın Sınırlılıkları ve Güçlü Yanları:

Çalışmamızda hastaların yerleşim yeri ile ilgili adres bilgileri, eğitim düzeyi, mesleği, sigara ve alkol kullanım durumları gibi bazı sosyodemografik ve tanımlayıcı değişkenlerine ait bilgiler özellikle de onkoloji hizmetlerinin verilmeye başladığı ilk yıllarda hastane otomasyon sistemindeki veri tabanına ya hiç kayıt edilmemiş ya da eksik girilmiştir. Bu bilgilere ulaşabilmek için hastalara ait ilgili tüm tıbbi dosyalara ulaşılarak manuel olarak incelenmesi mümkün olmamıştır. Bundan dolayı bu gibi değişkenler açısından yeterince analiz ve karşılaştırma yapılamamış olması çalışmanın önemli bir sınırlılığıdır. İkinci olarak kanser tanısı için patoloji kayıtları değerlendirilmediği için kanserlerin histolojik tipleri ile ilgili herhangi bir değerlendirme yapılamamıştır. Ayrıca çalışmamızda sadece 18 yaş ve üzeri yetişkin kanser hastalarına ait veriler değerlendirmeye alındığı için 18 yaş altı çocuklarda görülen kanserlerle ilgili herhangi bir sonuç elde edilememiştir.

Diğer taraftan bu çalışmanın Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesinde kanser tanısı alan hastaların yaklaşık 5 yıllık süreye ait tıbbi kayıtlarının değerlendirildiği bilinen ilk çalışma olması, çalışmanın yürütüldüğü üniversite hastanesinin mevcut alt yapı ve donanımı ile ilimizde kanser ile ilgili tüm hizmetlerin verilebildiği referans bir merkez olması, kanser türlerinin organ ve sistemlere göre cinsiyete ve yaş grupları açısından sıklığının belirlenerek Türkiye verileri (SIY-2016) ile Tokat verilerinin karşılaştırmasının yapılması, kanser hastalarının sağlık kuruluşlarından aldıkları bazı sağlık hizmetlerinin değerlendirilebilmesi çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

5. SONUÇ:

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre genel olarak kanser türlerine göre yapılan sıralama Türkiye verileri ile benzerlik göstermektedir. Kanser görülme oranları Türkiye verileri ile karşılaştırıldığında ise erkeklerde kolorektal ve mide kanserlerinin, kadınlarda ise kolorektal, mide ve Non-Hodgkin Lenfoma kanserlerinin bölgemizde daha sık görüldüğü, her iki cinsiyette ilk on sırada yer alan diğer kanserlerin oranlarının ise Türkiye verileri ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptanmıştır. Sistemlere göre değerlendirildiğinde, erkeklerde en sık Türkiye verilerine göre solunum organlarının kanser türleri görülmesine karşılık çalışmamızda sindirim organlarının kanser türleri en sık görülmekte; kadınlarda ise Türkiye verilerine benzer şekilde en sık sindirim organlarının kanser türleri görülmektedir. Özellikle kolorektal ve mide kanserlerinin hem erkeklerde

hem de kadınlarda bölgemizde Türkiye verilerine göre daha sık görülmesinin nedenlerinin belirlenmesine yönelik yapılacak ileri epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

İlimizde tek üçüncü basamak sağlık kuruluşu işlevi gören, onkoloji, onkolojik cerrahi, radyasyon onkolojisi, palyatif bakım uygulama ve araştırma merkezi, nükleer tıp gibi kanser ile ilgili tüm hizmetlerin verilebildiği referans merkez olan üniversite hastanemizde böyle bir çalışmanın yürütülmüş olması hastanemizdeki kanserler ile ilgili kayıtlı verilerin gerçeği yansıtması açısından oldukça önemlidir.

Yapılan bu retrospektif tarama aynı zamanda hastanemizdeki kanser verilerinin tam ve eksik yanlarının görülebilmesi için bir fırsat yaratmış olup bundan sonra hastanemizde kanser alanında yapılması planlanan çalışmalarda bunların göz önüne alınmasını sağlayacaktır. Bu çalışmanın ilimizde kanser epidemiyolojisi ile ilgili yapılacak halk sağlığı çalışmalarının planlama ve değerlendirmesine önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Kanser epidemiyolojisi konusunda tüm yaş gruplarını içeren, bölgemizin genelindeki kanser profilini yansıtabilecek hastane verileri, patoloji laboratuvarları kayıtları ve topluma dayalı epidemiyolojik çalışmalar yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

6. KAYNAKLAR:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Erişim Adresi: <http://globocan.iarc.fr>, Erişim Tarihi:27.06.2018.

2.TÜİK. “Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2016”. Erişim Adresi h:<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18855> Erişim Tarihi: 26.07.2018

3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer 2013 Mar 1;132(5):1133-45.

4. Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Ankara 2016.

http://www.saglikistatistikleri.gov.tr/dosyalar/SIY_2015.pdf Erişim Tarihi: 09.11.2017

5. Baş Y, Uzbay P, Güney G, Erenler BH, Yılmaz D, Özdemir Ç. A study on distribution of cancer cases diagnosed in Çorum. Turk Patoloji Derg 2014, 30:118-123.

6. Olt S, Ergenç H, Baykara M, Arpacı E, Yaylacı S, Demirci H, Tamer A. Onkoloji kliniğinde takip ettiğimiz hastaların geriye dönük incelemesi, Sakarya Med J 2015;5(2):77-81.

7. Yücel B, Akkaş EA, Okur Y, Tezer ES, Kılıçkap S. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Merkezi'ne başvuran kanserli hastaların demografik dağılımı ve sağkalım verileri. Cumhuriyet Tıp Derg 2014; 36: 184-196.

8. Karaca H, Berk V, İnanç M, Dikilitaş M, Özkan M. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 2006-2009 yılları arasında başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2011; 20: 1-8.

9. İzmirli M, Altın S, Dernek BO, Ünsal M. SSK Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Merkezi'nin 1999-2004 yılları kanser istatistikleri. Türk Onkoloji Dergisi 2007; 22: 172-82.

10. Doğu GG, Çıtıl R, Dikilitaş M, Özkan M, Er Ö, Öztürk A, Altınbaş M. Kemoterapi alan hastaların sosyodemografik ve tanısal özellikleri. Erciyes Tıp Dergisi 2007;29(2):132-138.

11. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.

12. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=900&sex=0> (Erişim tarihi 19.07.2018)

13. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri> (Erişim tarihi 26.07.2018)

14. Dişçi R, Çamlıca H, Aydın A, Topuz E. 1988-2000 döneminde İ.Ü. Onkoloji Enstitüsüne başvuran 34095 kanserli hastada demografik özellikler ve tümör yerleşim yeri değişkenlerinin incelenmesi. Ulusal Cerrahi Dergisi 2001;17(5):292-299.

15. Başak K, Sağlam Y, Yıldız AG, Başar M, Köse Hİ, Kayıpmaz Ş, Karadayı N. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2008 ve 2012 yılları arasında kanser sıklıkları. J Kartal TR 2016;27(1):29-36.

16. Gürsu RU, Kesmezacar Ö, Karaçetin D, Mermut Ö, Ökten B, Güner Şİ. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Birimi: Yeni Kurulan Bir Ünitenin 18 Aylık Sonuçları. İstanbul Tıp Derg 2012;13(1):13-18.

17. Baş Y, Kevser H, Erenler BH, Güney G, Yılmaz D, Ateş D, Uzbay P. Hitit Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji bölümünde tanısı konulan kanser olgularının dağılımı üzerine bir çalışma, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2015; 35(4):233-9.

18. Yaylacı S, Topuzoğlu A, Karcıoğlu Ö. Clinical characteristics and one-year survival of cancer patients presenting to emergency department. International Journal of Hematology and Oncology 2009;19(4):213-22.

19. Kerrouault E, Denis N, Le Conte P. Improving organization of care could reduce referrals of cancer patients to the emergency department. Prospective analysis of 123 patients. Presse Med 2007; 36: 1557-1562.

20. Can N, Yolcu S, Beceren etin NG, Tomruk . Acil servise başvuran kanser hastalarının sosyodemografik özelliklerinin ve acil başvuruları arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Bozok Tıp Dergisi 2013; 2:

EGE BÖLGESİNDE KEMOTERAPİ ALAN HASTALARIN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Ahmet Murat Şenışık^{1*} & Handan Tanyıldızı¹ & Serkan Sugeçti¹

Agit Ferhat Özel¹ & Merve Zivalı¹

¹Altınbaş Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

**ahmet.senisik@altinbas.edu.tr*

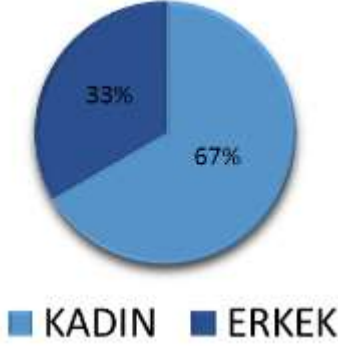
Giriş:

Kansere yakalanma sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün 2001 kayıtlarına göre dünyada her yıl 10 milyon kişi kanser tanısı almakta ve 6 milyon kişide kanserden ölmektedir. Gelecek 20 yıl içinde kanserden ölümlerin 6 milyondan 10 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir. Kanser kalp hastalıklarından sonra ölüme sebep olan hastalıklar içerisinde ikinci hastalık grupta yer almaktadır. Ülkemiz’de kanser kayıt sistemi aktif olarak kullanılmamaktadır. Bu nedenle, kanserin görülme sıklığı ile ilgili elde edilen bilgiler kesin değildir. Kanser kayıtları incelendiğinde; 1995 yılında ilk sırada; erkeklerde akciğer kanseri, kadınlarda ise meme kanseri olduğu saptanmıştır (Yeşilbalkan 2005).

Günümüzde kanser vakalarının sayısı giderek artmaktadır. Kullanılan yöntemler hastalığın patolojisine göre değişiklik göstermekle birlikte cerrahi müdahale ve radyoterapi yanında kemoterapi de tedavinin önemli bir parçasıdır. Kemoterapi, antineoplastik ilaçlar kullanılarak kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini kontrol altına almak için yapılan tedavidir. Kanser tedavisinde cerrahi dışında radyoterapi ve kemoterapide uygulanabilir. Kanser tedavisinde uygulanacak olan tedavi hastalığın tipine ve yaygınlığına göre değişmektedir. Bazen birkaç farklı modelite beraber kullanılabilir.

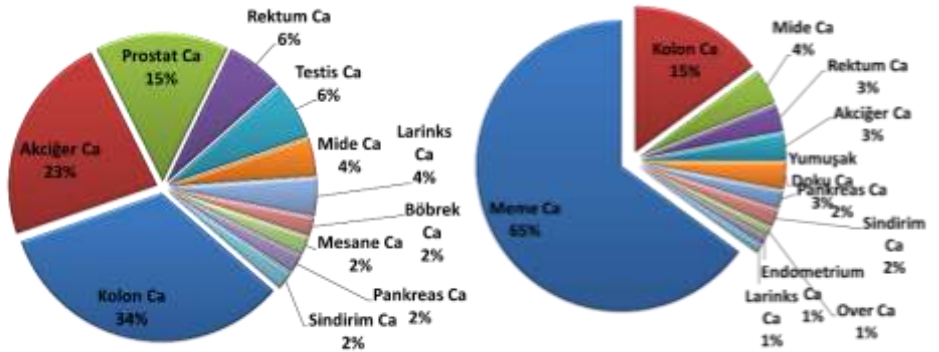
Yöntem: Bu çalışmada, Ege bölgesinde Kemoterapi tedavisi gören hastaların çeşitliliği ve bunların cinsiyete göre dağılımının araştırılması yapılmıştır. İzmir ilinde bulunan 4 özel, 2 üniversite ve 1 devlet hastanesinde bulunan kemoterapi merkezlerinde tedavi gören hastaların kayıtlarının tutulması ile sağlandı. Elde edilen veriler sadece İzmir ilini kapsamamaktadır. Çünkü İzmir’e çevre illerden tedavi için gelen birçok hasta vardı. Bu amaçla, Ekim-Ocak 2016 tarihleri arasında tedavi gören hastaların istatistikleri yapıldı. Elde edilen sonuçlar, Sağlık Bakanlığı Kanser Kayıt biriminin bildirdiği veriler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde kemoterapi tedavisi gören hastalarda kadınların %67 oranında erkeklerden daha fazla olduğu görülmüştür.



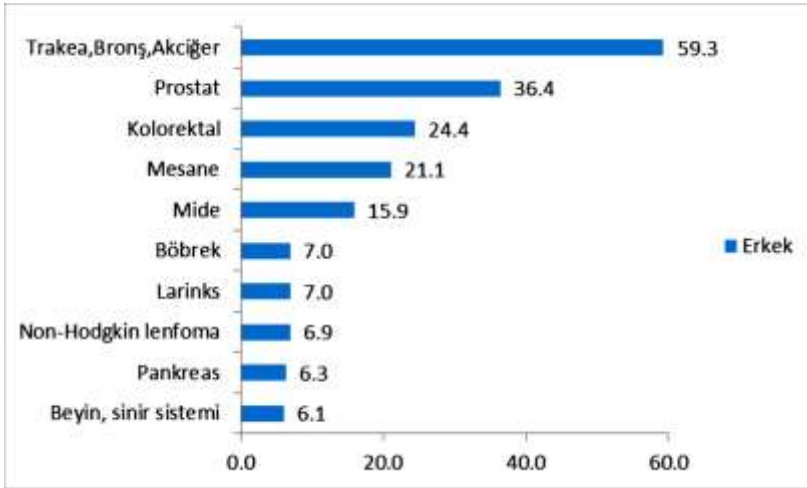
Kayıtlarımız dikkate alındığında, kemoterapi gören hastalar arasında kadınlarda meme, erkeklerde ise kolon kanserinin daha sık görüldüğü gözlenmektedir. Elimizdeki verilere göre, kadınlarda ilk sıralarda meme, kolon, mide, rektum, akciğer, ve yumuşak doku kanserleri gelirken erkek hastalarda kolon, akciğer, prostat, rektum, testis ve mide kanserleri görülmektedir. (Tablo 1).

Tablo 1: Kemoterapi tedavisi gören erkek/kadın hastaların kanser türlerine göre dağılımı

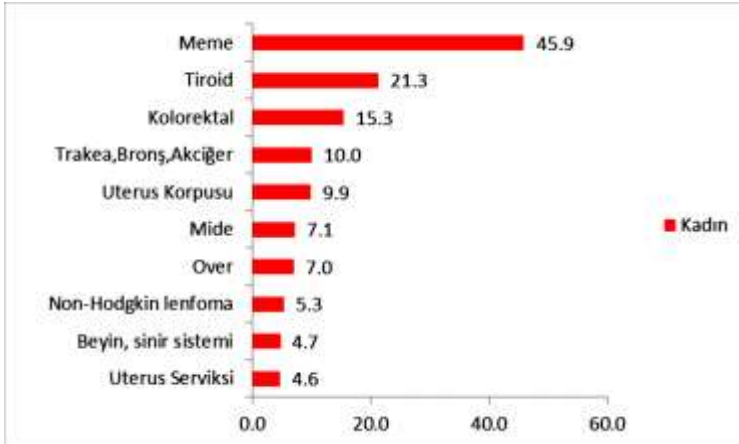


Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye genelinde kanser sıklığı sıralaması kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserleri; erkeklerde akciğer (larenks hariç), prostat, kolorektal kanserler ilk üçe girdiği bildirilmektedir. (Tablo 2-3).

Tablo 2: Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)



Tablo 3: Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)



Kanser dağılımı ve sıklığı cinsiyete, yaşa, coğrafi bölgelere, çevresel etkenler, beslenme tür ve alışkanlığı ve yapısal faktörler gibi birçok etkene bağlı olarak değişebilmektedir (3). Bölgemizdeki hem kadınlarda hem de

erkeklerde sindirim sistemi kanserlerine yakalanma oranı daha fazladır. Türkiye’de erkeklerde en sık görülen kanser türü akciğer kanserleri olarak bildirilmekle birlikte, bölgemizde akciğer kanserinin ikinci sırada olması dikkat çekici bulunmuştur. Grafiklerden görülebileceği üzere çalışmamızda İzmir ilinde erkek popülasyonunda kolon kanserleri diğer kanser tiplerine kıyasla daha fazla görülmektedir. Buna karşın batı bölgelerinde yaşayan erkeklerde prostat kanserinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3). Bu farklılık, bölgedeki beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörler ve yaşam şartlarının değişmesiyle ve örneklem süresinin kısa tutulmuş olması ile ilişkilendirilmektedir.

Ege bölgesinde 2007 yılında yapılan bir çalışmaya göre kadınlarda ilk üç sırayı, meme kanseri (%26.2), jinekolojik kanserler (%20.0) ve GİS tümörleri (%14.3), erkeklerde ise en sık akciğer kanseri (%27.5), GİS tümörleri (%13.7) ve baş-boyun tümörlerinin (%12.6) aldığı görüldü (Haydaroğlu 2007)

Sonuçlar: Ege bölgesinde tedavi gören hastaların %67’sini kadın hastalar oluşturmaktadır. Kadın hastalarda en çok görülen kanser türlerinin %65’ini meme kanseri ve %15’ini kolon kanseri oluşturmaktadır. Erkek hastalar ise toplam hastaların %33’ünü oluşturmaktadır. Erkek hastaların ise %34’ü kolon kanseri, %23’ü akciğer kanseri ve %15’i prostat kanseri oluşturmaktadır. Sonuçlar arasında görülen farkların Sağlık Bakanlığın elde ettiği verilerin tüm kanser vakalarını içermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun dışında verilerin Sağlık Bakanlığın verileri ile örtüştüğü görülmüştür. Verilerin toplanması ve analizinin ileriki çalışmalarda daha uzun zaman diliminde tekrar edilmesinin daha faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yeşilbalkan Ö. U., Akyol A. D., Çetinkaya Y., Altın T. Ve Ünlü D., Kemoterapi Tedavisi Alan Hastaların Tedaviye Bağlı Yaşadıkları Semptomlar Ve Yaşam Kalitesine Olan Etkisinin İncelenmesi, Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 21 (1) : 13-31, 2005
2. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdB/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf
3. Taşdemir E., Demir C., Dilek İ. Ve Atmaca M., Van İli ve Çevresinde Malign Tümörlerin Dağılım Sıklığı, Van Tıp Dergisi: 17 (4):114-117, 2010
4. Haydaroğlu A., Bölükbaşı Y. ve Özşaran Z., Ege Üniversitesi’nde Kanser Kayıt Analizleri: 34134 Olgunun Değerlendirmesi, Türk Onkoloji Dergisi 2007;22(1):22-28

EFFET OF PUNICA GRANATUM TO CELL SURVIVAL PATHWAY ON BREAST CANCER CELL LINE

**Büşra SEN¹ & Pelin TOROS² & Pınar SÖNMEZ³ & Mesut METE³
M.İbrahim TUĞLU³**

1.Gaziantep Üniversitesi,Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD,Gaziantep

2.Yakın Doğu Üniversitesi,Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD,Lefkoşa

3.Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Manisa

1. Introduction

Punica Granatum (PG) is a fruit that is native to Iran but it grows in many countries. PG is a medicinal plant that have many pharmacological properties. It has been powerful potential for anti-tumorigenic, anti-inflammatory, antioxidant, anti-proliferative, and anti-angiogenic properties [1]. It has also been shown to be effective in diseases such as cancer, cardiovascular, diabetes, male infertility, Alzheimer and aids. It is known that there are many mechanisms of action including tumor cell proliferation, cell cycle, invasion, and inhibition of angiogenesis [2]. PG is rich in polyphenol, tannin, pedunculgin, ellagic acid, puniceic acid, flavonoid, anthocyanin. The amount of polyphenol in PG is known to be higher than many fruits such as grapes, blueberry, and apples [3]. Breast cancer-associated mortality rate is second among women in the world and is found to be more prevalent in less developed regions. PG has been shown to be a promising therapeutic agent against breast tumors. The E-cadherin up regulation of PG and its components showed that tumor cells reduced adherence and decreased tumor cell migration without affecting normal cells. Also recent studies shown that PG inhibits proinflammatory cytokines (IL-8, PDGF-b) and restricts chemotaxis of tumor cells [4]. Erk1 is a serine/threonine kinase that found MAPKinase signal transduction pathway. This cascade responsible for the cell adhesion, cell cycle, cell survival, differentiation, migration and proliferation. Especially the activity of ERK1 pathway is related to many human cancer because of this reason inhibition of this cascade is important for anti cancer activity [5]. PI3K is a lipid kinase that is controlled by many growth factor and responsible for many important cellular events. It has oncogenic potential so it is targeted by human cancer research [6]. mTOR is a serine / threonine protein kinase that is located at a central site in intracellular signal cascades. mTOR activity is controlled by positive and negative upstream regulator. Positive regulator such as growth factors and their receptors transmit signal to mTOR through PI3K/AKT [7]. PI3K/AKT/mTOR

pathway is one of the main signaling pathways necessary to replace normal cellular functions. Since the mutations associated with many cancers have been detected in the pathway, PI3K/AKT/mTOR cascade is one of the most studied. The purpose of this study is investigation the effect of pomegranate fruit on one of the significant pathway that involved in breast cancer.

2.Materials and Methods

MDA-MB breast cancer cell line was used. The cells were grown in RPMI 1640 medium supplemented with %10 fetal bovine serum, %1 penicillin/streptomycin, %1 L-glutamine, %0.5 non-essential amino acid. The cells were incubated in the presence of 5% CO₂ at 37°C and 100% relative humidified atmosphere.

MTT Assay

The cells were seeded in 96- well plates with a 5x10⁴ cell in each well and incubated 24h for %100 confluence. Then the cells were incubated with different concentration of PG (10, 20, 30, 40, 50 µg/ml). PG was dissolved in DMSO. After MTT assay the IC₅₀ value was found 18,21µg/ml.

Immunocytochemistry

To detect the expression of PI3K, mTOR and ERK1 specific monoclonal antibodies were used. The cells were fixed with %4 paraformaldehyde and the threatened with the 0.1% Triton-X for permeabilisation. Then the cells were blocked with blocking solution and incubated with primary antibodies at 4°C overnight. Then the secondary antibody incubation were done and the cells stained with DAP and counterstained with Mayer's hematoxylin.

3. Results and Discussion

The findings show that PG down regulated the expression of PI3K, mTOR and ERK1 (table 1). The results were statistically significant (table 2). The PI3K/AKT pathway regulates cell survival via phosphorylation of mTOR. In this study PG effect the cancer cell survival via down regulating the important cell survival protein. Some studies that is related with PG showed that ERK1 expression also down regulated in the skin cancer. Also PI3K, mTOR expression is down regulated in lung and colorectal cancer. According to our results PG is very effective for cancer cell death. Because

PG treated breast cancer cells showed down regulation of cell survival protein.

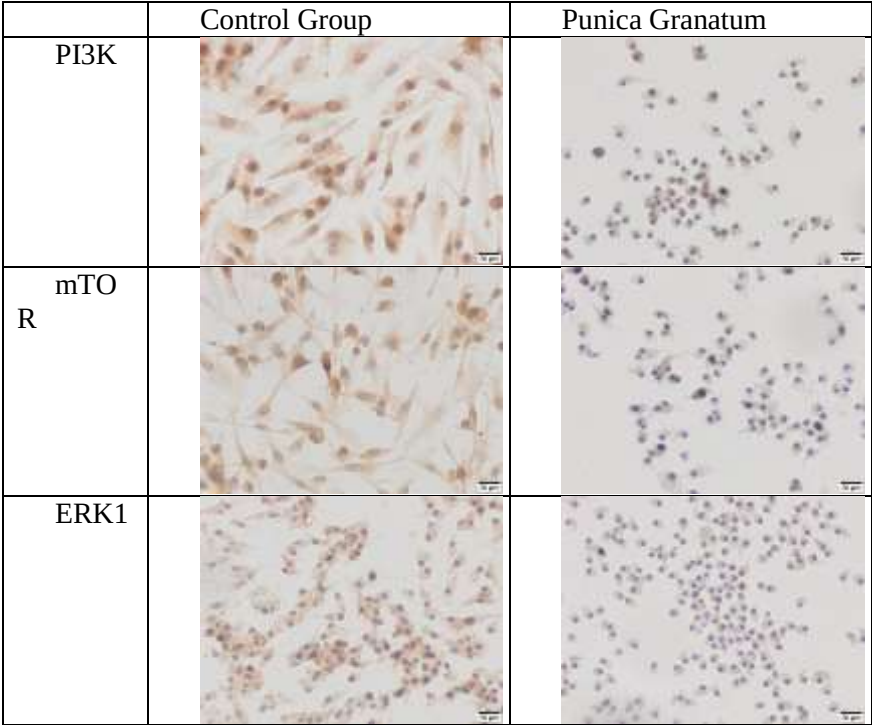


Figure 1:Immunocytochemistry for PI3K, mTOR, ERK1 in control and punica group.

H Score	Control Group	Punica Group	p*
PI3K	285,63±3,85	172,64±7,21	P<0,001
mTOR	224,4±4,47	130,7±5,8	P<0,001
ERK1	240,9±7,85	160,84±8,55	P<0,001

Table 1: h score analysis of PI3K, mTOR, ERK1 in control and punica group.

4. References

- Seidi, K., Jahanban-Esfahlan, R., Abasi, M., & Abbasi, M. M. (2016). Anti tumoral properties of Punica granatum (Pomegranate) seed extract in different human cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17(3), 1119-22.

2. Vini, R., & Sreeja, S. (2015). Punica granatum and its therapeutic implications on breast carcinogenesis: A review. *Biofactors*, 41(2), 78-89.
3. Panth, N., Manandhar, B., & Paudel, K. R. (2017). Anticancer activity of Punica granatum (pomegranate): a review. *Phytotherapy research*, 31(4), 568-578.
4. Bagheri, M., Fazli, M., Saeednia, S., Kor, A., & Ahmadiankia, N. (2018). Pomegranate peel extract inhibits expression of β -catenin, epithelial mesenchymal transition, and metastasis in triple negative breast cancer cells. *Cellular and Molecular Biology*, 64(7), 86-91.
5. Roskoski Jr, R. (2012). ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacological research*, 66(2), 105-143.
6. Liu, P., Cheng, H., Roberts, T. M., & Zhao, J. J. (2009). Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nature reviews Drug discovery*, 8(8), 627.
7. Porta, C., Paglino, C., & Mosca, A. (2014). Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. *Frontiers in oncology*, 4, 64.

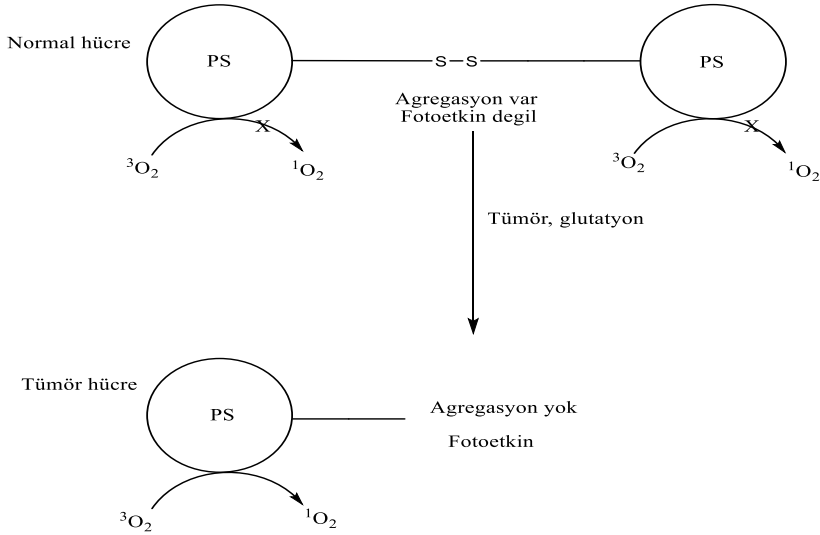
TÜMÖRDE SPESİFİK OLARAK ETKİNLEŞECEK DİSÜLFİT BAĞLI DİMERİK FOTOSENSİTİZERLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Asiye Gök Yurttaş* & Tuğba Elgün* & S. Nezih Hekim **

**Biruni Üniversitesi ** Cumhuriyet Üniversitesi*

Amaç:

Fotodinamik tedavi (PDT) görünür ışık ve fotosensitizerlerin kombinasyonunu içeren bir ikili tedavi yöntemidir. PDT'nin temelinde sentezlenen fotosensitizerler karanlıkta minimal toksisite gösterip ışık ile muamele edildiğinde singlet oksijen oluşturup kanserli hücreleri öldürmesidir. Modern dünyada kanserin giderek artması, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesini önemli kılmaktadır. Fotodinamik tedavide ilk olarak birinci nesil fotosensitizer hematoporfirin kullanılmıştır (Patrice ve ark, 2003). Bu molekülün yüksek singlet oksijen verimi olmakla birlikte ama düşük dalga boyunda absorpsiyon düşük seçicilik ve sağlıklı hücrelerde birikim gibi dezavantajları vardır. Bir sonraki aşamada ikinci nesil fotosensitizer tetrapirel türevleri kullanılmıştır. Bu yapılar iyi tanımlanmış uniform ilaçlar olarak tedavide yerini almıştır (Byrne ve ark., 2009) Günümüzde, fotosensitizer biriminin etkisini, ya görüntüleme özelliğiyle birleştirerek ya da tümörde dağılımı ya da etkinleşmeyi arttırarak uygun hale getiren üçüncü nesil fotosensitizerler geliştirilmektedir. Günümüzde araştırmalar fotosensitizerin tümörde birikimine ve tümör bölgesinde etkisine yoğunlaşmıştır. Böylece uygulanan fotosensitizer miktarı azaltılabilir ve ışınlanan bölgedeki sağlıklı hücrelere zarar vermesinin önüne geçilebilir. Çalışmamızın amacı tümör bölgesine özgü olarak etkinleşen fotosensitizerlerin geliştirilmesidir. Disülfid köprüleriyle bağlı olan dimerik fotosensitizerlerin agregasyon kaynaklı kendi kendini sönmeme özelliğinden faydalanılmasıdır. Fotosensitizerlerin kanser hücresine ulaştığında ışık ve glutatyonun antioksidan özelliğiyle disülfid köprülerinin kırılması yoluyla aktif hale gelerek öldürmesidir (Şekil 1).



Şekil 1. Önerilen fotosensitizerlerin çalışma prensibi

Yöntemi:

Fotosensitizerlerin lipozomlama işlemi yapılarak boyutlarına, dağılım indeksine ve zeta potansiyellerine bakılarak karakterize edilmiştir. Lipozomlu fotosensitizerlerin kanser hücre hatlarında uygulanan hücre canlılığına olan etkileri ışık altında ve farklı derişimlerinde MTT testi ile % canlılık kontrolü yapıldı. Ayrıca, seçilen dozajın etkilerini gözlemek üzere hücrelere uygulanan maddelerin apoptoz ve nekroz üzerine etkileri incelenmiştir.

Bulguları ve sonuçları:

Bu çalışmada tasarlanmış olan maddeler agregasyon kaynaklı kendi kendini sönmülme ve glutatyon temelli etkinleşme özellikleriyle dimerik yapının ayrılması halinde tüm değişkenlerin incelenmesine ortam sağlayacağından özgündür. Çalışmamızda ayrıca disülfid bağının ayrılması yoluyla fotosensitizerlerin söndürölüp etkileştirilebileceğini göstermekteyiz. Fotosensitizerlerin yukarıda sayılan avantajları olduğu gibi dezavantajları da vardır. Örneğin suda çözünürlükleri kısıtlı olduğu için çoğunlukla kapsüle edilmeleri gerekmektedir. Fotosensitizerler suda çözünmedikleri için lipozomlanarak bir sonraki aşamasına geçilmiştir. Lipozomlanan fotosensitizerlerin boyutlarının 150-210 nm aralığında olduğu görülmüştür. Dağılım indeksi 0,5'ten az olup istenilen dar dağılımı göstermiştir. Birçok sistemde H⁺ iyonu potansiyel belirleyici iyon olduğu için zeta potansiyeli -7 ile -1 mW aralığında sonuç vermiştir. MTT testi ile karanlık toksisite de 5 µM konsantrasyonda fotosensitizer için % 20 oranında bir ölüm, referans (kontrol) grubun da ise % 10 luk bir ölüm görülmüştür. Işık toksisite de 5j/cm² ışık dozunda ve 5 µM konsantrasyonda fotosensitizer için % 80 oranında bir ölüm, kontrol

grubunda ise % 20 lik bir ölüm görülerek arzu edilen sonuçlar elde edilmiştir. Sentezlenen lipozomlu fotosensitizerlerin, karanlık ortamdaki sağlıklı hücrelerde ve kanser hücre hatlarında zararsız olmasına karşılık; 5j/cm² ışık dozunda kanser hücrelerinde toksik olmaları ile kanser tedavilerinde kullanılabileceklerini düşündürmektedir. Bu değerlerde canlılık testi sonucunda elde edilen verilerle 24 saat sonra görülen apoptoz oranları karşılaştırılarak benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: dimerik fotosensitizer, fotodinamik tedavi, glutasyon, lipozom, meme kanseri

Referanslar:

1. Patrice, T. Moan, J. ve Peng, Q. 2003. *An outline of the history of PDT*. Royal society of chemistry
2. Byrne, A. T. O'Connor, A. E. Hall, M. Murtagh, J. O'Neill, K. Curran, K. M. Mongrain, K. Rousseau, J. A. Lecomte, R. McGee, S. Callanan, J. J. O'Shea, D. F. Gallagher, W. M. 2009. Vascular-targeted photodynamic therapy with BF₂-chelated Tetraaryl-Azadipyromethene agents: a multi-modality molecular imaging approach to therapeutic assessment. *British Journal Of Cancer*. 3;101(9):1565-73.

STERILE INFLAMMATION AND LUNG CANCER

Erhan Şahin & Nuriye Ezgi Bektur Aykanat & Varol Şahintürk

*Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of
Histology and Embryology, Eskişehir, Turkey*

Introduction

Inflammation is the tissue response to injury. It has a certain functioning principle. It works as a humoral and cellular response. Although it is a protection mechanism of the body, it can be very damaging in chronic conditions. When we consider the general characteristics of inflammation, it is a very complex process where many cells and regulators take place. It lasts for a certain period of time (preacute, acute, subacute, and chronic), it has a certain stimulus. It ends when the stimulus is removed. Inflammation can be initiated by many factors. Microbial infections, hypersensitivity reactions, physical agents, irritant, corrosive chemicals and tissue necrosis are some of the factors that cause inflammation. Inflammation can be local or systemic (Hotamisligil, 2006).

Acute inflammation is the beginning of inflammation or the rapid response of tissue. Vascular physiology is very important in acute inflammation. The expansion of the vessels near the site of inflammation, accelerated blood flow, increased vascular permeability and increased the amount of tissue fluid outside the vessel are important tasks of the vessels in the inflammation. Mediators released from the site of inflammation, such as leukotriene B₄, intercaline 1 β , TNF- α , NF-kappa B, nitric oxide, histamine and prostaglandins (PGI₂), have been shown to increase vessel diameter up to ten fold in nearby vessels. At the beginning of inflammation the redness and edema occur due to increased vasodilation and blood flow (Medzhitov, 2008).

Chronic inflammation is similar to acute inflammation in terms of working principle, but there are significant differences between them. The most important of these is the duration of inflammation. The process of inflammation in chronic inflammation can last for months. The second is the tissue response in chronic inflammation, cleaning, tissue wrapping around, and synthesis (collagen fibers and new veins) are some of them. Edema, redness and swelling of acute inflammation are not seen in chronic inflammation (Gabay, 2006).

All inflammations in tissues are not always caused by any pathogen or microorganism, sometimes it can be start by trauma, ischemia-reperfusion, crystal particles (such as asbestos and silica), toxins, chemicals, metabolism and catabolism products (such as monosodium urate, calcium pyrophosphate dihydrate, β -amyloid plaques and cholesterol). This type of inflammation is called as sterile inflammation. In sterile inflammation,

proinflammatory cytokine release and inflammatory cell migration occur such as in the case of microbial origin. Sterile inflammation develops in the presence of chronic non-microbial stimuli. It causes many diseases such as myocardial infarction, asbestosis, chronic diseases (such as diabetes), gout, pseudogout, Alzheimer's disease, atherosclerosis, cancers and silicosis. All these diseases have a chronic stimulus. For example, the presence of ischemia reperfusion injury in myocardial infarction and exposure to asbestos particles in asbestosis. Because of any damage, the death cells cause to release of some cellular molecules around them. These molecules are binding to the receptors of other cells around and causing inflammation in these cells and spread to distant tissues (Chen & Nuñez, 2010).

There is a close relationship between chronic inflammation and cancer. Recent studies show that inflammation is the one of the basis of cancer. Chronic inflammation was detected in 25% of cancer cases (Mantovani, 2018). When we consider the inflammation-related cancers, colorectal cancer (in intestinal diseases such as Crohn's disease or ulcerative colitis), hepatocarcinoma (in diseases such as hepatitis B and C or alcoholic cirrhosis of the liver), esophageal carcinoma (in diseases such as Barrett's esophagus or chronic reflux esophagitis), cervical cancer (from human papilloma virus, cervical infections), prostate cancer (chronic prostatitis), pancreatic cancer (chronic pancreatitis), lung cancer (chronic asbestosis) and gastric cancer (*Helicobacter pylori* infection) are common ones. It is interesting to note that lung cancer takes place at the top among the other cancers and is closely related to inflammation (Coussens & Werb, 2002).

One million people die from lung cancer every year. Mortality rates are increasing year by year. Lung cancer is classified in two types; primary and secondary lung cancer. Primary cancers originate directly from the lung tissue, while the secondary are metastasis of the different tissue cancers. Primary lung cancers are classified as small cell lung cancer (SCLC) and non-small-cell lung cancer (NSCLC). Smoking is the leading cause of lung cancer. Apart from smoking, asbestos, coal, radioactive materials, arsenic, vinyl chloride, mustard gas, auto fumes and diesel soot are important inducers of lung cancer too. There is a close relationship between lung inflammation and lung cancer. A chronic inflammation in the lung tissue causes formation of excessive reactive oxygen species (ROS) in cells and suppression of apoptosis. Increased ROS in lung tissue can cause cancer (Azad, Rojanasakul, & Vallyathan, 2008).

Changes in the healthy cell DNA have an important place in the initiation of cancer. Mutations in healthy cell DNA cause resistance to apoptosis, uncontrolled division, invasion, metastasis and angiogenesis (Lee et al., 2008). It has been shown that toxins are passing from cigarette

smoke to the lung parenchyma and causing lung cancer, DNA mutations, chronic inflammation and suppressing of the immune system (Engels, 2008). Another inflammatory disease related to the lung cancer is the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Many factors such as smoking can cause COPD. Apart from smoking, asbestos and silica may be the initiator of inflammation-based cancers in the lung. It has been known since the 1960s that asbestos causes lung cancer. Idiopathic pulmonary fibrosis, a kind of inflammation, has been shown give rise to cancer. In such cases, p53 gene mutations are observed (O'Callaghan, O'Donnell, O'Connell, & O'Byrne, 2010). According to all of these knowledge lung inflammation and lung cancer has a close relationship.

Conclusion

In the light of all this, dissolve the relationship between sterile inflammation and lung cancer will be promising for new therapeutic approaches.

References

Azad, N., Rojanasakul, Y., & Vallyathan, V. (2008). Inflammation and lung cancer: roles of reactive oxygen/nitrogen species. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 11(1), 1-15.

Chen, G. Y., & Nuñez, G. (2010). Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature Reviews Immunology*, 10(12), 826.

Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860.

Engels, E. A. (2008). Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. *Expert Rev Anticancer Ther*, 8(4), 605-615.

Gabay, C. (2006). Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis research & therapy*, 8(2), S3.

Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860.

Lee, J. M., Yanagawa, J., Peebles, K. A., Sharma, S., Mao, J. T., & Dubinett, S. M. (2008). Inflammation in lung carcinogenesis: New targets for lung cancer chemoprevention and treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 66(3), 208-217.

Mantovani, A. (2018). The inflammation–cancer connection. *The FEBS journal*, 285(4), 638-640.

Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428.

O'Callaghan, D. S., O'Donnell, D., O'Connell, F., & O'Byrne, K. J. (2010). The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(12), 2024-2036.

PERİAMPULLER BÖLGE KANSERLERİNE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Multidisciplinary Approach to Periampullary Regional Cancer

Mustafa ŞİT* & Bahri ÖZER & Songül Peltek Özer *****

**Doç.Dr.;Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D*

***Dr.Öğrt.Üyesi;Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D*

****.Uzm.Dr.; Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji
Kliniği*

GİRİŞ

Periampuller bölge kanserleri yerleşim yeri açısından zor bölgenin kanserleridir. Hastalığın başlangıcı ilerlemesi ve sonuçları çok hızlı ve agresif olabilmektedir. Dünya çapında 265.000'in üstünde insan her yıl bu hastalığa yakalanmakta ve hastaların %74'ü tanıdan sonraki ilk sene içinde ölmektedir(Jemal et al., 2011; Siegel, DeSantis, & Jemal, 2014). Genel olarak bakıldığında pankreas kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı sadece %6 olup diğer maligniteler içinde en kötü prognaza sahip olanıdır. Muhtemelen , obezite ve diyabet gibi risk faktörlerinin insidansında ki artışa bağlı olarak , pankreas kanseri insidansı da artmaya devam etmektedir(Gold, 1995). 2050 yılına kadar pankreas kanserinin , kanser ölümlerinin en önemli nedeni haline geleceği öngörülmektedir(Siegel et al., 2014).

Biz de çalışmamızda periampuller bölge kanser tanısı konulan hastalarımızın klinik sonuçlarını, hastaların nasıl tanı, tedavi ve takip süreçlerinin belirlendiğini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D'da 2017-2018 yıllarında klinik ve radyolojik olarak periampuller kanser tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalarda tanı ve tedavi ; Genel Cerrahi, Onkoloji, Dahiliye, Radyoloji, Gastroenteroloji bölümlerinden oluşan bir konsey tarafından takip edildi. Hastalardan klinik olarak rezektabl kararı verilip rezeksiyon yapılanlar çalışmaya dahil edildi . Hastaların kliniğe başvuru şikayetleri , klinik bulguları ,laboratuar ve radyolojik tetkik sonuçları çıkarıldı .Hastalarda radyolojik evrelemede pankreas protokollü batın tomografisi kullanıldı . Hastalarda cerrahi teknik olarak whipple prosedürü uygulandığı belirlendi. Ameliyatta pankreas anastomozunun dukto-mukozal veya dunking yöntemi ile yapıldığı ,biliyer anastomozun ise tek kat üzerinden hepatojejunostomi olacak şekilde yapıldı tespit edildi.Mide anastomozu için ise gastroenterostomi veya roux

en- Y gastro enterostomi şeklinde yapıldığı tespit edildi. Hastaların yaş , cinsiyet ,tümör çapı , metastatik lenf nodu , lenfovasküler invazyon durumu belirlendi. Hastaların postoperatif morbidite , mortalite oranları ve hastane yatış süreleri belirlendi.

BULGULAR

Periampuller Kanser tanısı konulan toplam 30 hastanın konsey tarafından değerlendirilmesi sonuç 25 hastanın cerrahi açıdan rezektabl olduğuna karar verilerek opere edildi. Hastaların başlıca başvuru şikayetlerine bakılığında ; kilo kaybı,sırt ağrısı, vucutta sararma ,karın ağrısı, idrarda koyulaşma ,kusma gibi şikayetler tespit edildi. Hastaların klinik muayenelerinde tespit edilen bulgulara bakıldığında; sklera ve ciltte sarılık, batında distansiyon, ele gelen hidropik safra kesesi gibi bulgular tespit edildi. Laboratuvar incelemesinde en düşük bilirubin düzeyi 3 mg/dl en yüksek 25 mg/dl olarak , albumin düzeyi en düşük 1.5 en yüksek 3.2, tümör marker olarak kullanılan CA 19.9 seviyesi 20 hastada yüksek olarak ölçüldü. Hastalara çekilen pankreas protokollü batın tomografisinde 5 hastanın inoperabl olduğu 25 hastanın operabl olarak raporlandığı tespit edildi. Tümör yerleşim olarak da 17 hastada pankreas baş kısmında , 6 hastada gövde, 2 hastada kuyruk yerleşimli idi. 25 hastanın tamamında cerrahi teknik olarak antrektomili whipple prosedürü uygulandığı ,15 hastada pankreas anastomozu duktomukozal 10 hastada dunking şeklinde yapıldığı, 15 hastada mide anastomozunun roux en-y şeklinde 10 hastada omega gastroenterostomi şeklinde yapıldığı tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 59 idi. Hastaların cinsiyet göre oranları is 20 tanesi erkek olup yaş ortalaması 56 olup, 15 tanesi kadın olup yaş ortalaması 63 olarak belirlendi. Tümör çapı en küçük 17 mm olup en büyük tümör çapı 65 mm olarak ölçüldü. Tümör çapı ortalaması ise 29 mm olarak ölçüldü. 15 hastada lenfatik metastaz ve lenfovasküler invazyon mevcut idi. Hastalarda postoperatif en önemli morbidite sebebi olarak pankreas fistülü olduğu 5 hastada tespit edildi . Hastalardan ameliyat sonrası erken ve geç dönemde 3 tanesinin exitus olduğu tespit edildi. Postoperatif yatış süresi en kısa 7 en uzun 120 gün olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Periampuller Bölge Kanserleri önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde, kanser ilişkili ölümlerin beşinci sırasında yer almaktadır. Cerrahi, tek küratif tedavi yöntemidir fakat hastaların yalnızca %10-20'si cerrahi olarak rezeke edilebilir şekilde başvurmaktadır. Pankreas kanserli hastaların göreceli 5 yıllık sağkalım oranı genelde %5.8 civarında iken, Cerrahiye rağmen, 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %20'dir ve hastaların birçoğunda, tedavilerinin 1. yılında metastaz saptanmaktadır(Howlader et al., 2012). Pankreas kanseri hastalarının çoğu 60 yaşın üstünde olup genel olarak yaşlılarda görülmektedir.

Çalışmamızda da yaş ortalaması 59 olarak bulunmuştur. Pankreas kanserlerinin yaklaşık 2/3'ü pankreasın baş kısmında ,%15'lik kısmı ise korpusta ve %10'luk kısmı da kuyrukta yerleşirken , geri kalanı diffüz tutulum göstermektedir(Cameron, 1995; Trede, Schwall, & Saeger, 1990; Yeo et al., 1997). Çalışmamızda da tümör yerleşim oranı %68 pankreas başı olarak bulundu. Tümör boyutunun 2,5 cm' den büyük olması ve diferansiyasyon derecesinin düşük olması, rezeksiyon sonrası sağkalım oranının kötü olacağını gösterir. Yeo C.J. ve arkadaşları, 650 ardışık olguyu kapsayan The John Hopkins deneyimlerinde, yaptıkları multivariete analiz sonucunda, uzun süreli yaşam üzerine kuvvetle etkili bağımsız değişkenler olarak, duodenal adenokarsinom olması, tümör çapının < 3 cm olması, negatif sınırlı rezeksiyonlar, lenf nodu metastazının olmaması, iyi diferansiye histoloji ve reoperasyonun olmamasını ortaya koymuşlardır(Yeo et al., 1997) .Bizim çalışmamızda da cerrahi rezeksiyon yapılabilen hastaların ortalama tümör çapı 2,9 cm olup %60 lenfatik metastaz bulundu. Çalışmamızda morbidite oranı %20'i, mortalite oranı ise %12 olarak bulundu.

SONUÇ

Periampuller bölge kanserlerinin başlangıçtan tanı aşamasına kadar geçen süre çoğu vakayı unrezektabl olarak karşımıza çıkarmaktadır. Bunun için bu hastalara multidisipliner iyi bir klinik yaklaşım çok önemlidir.

KAYNAKLAR

Cameron, J. L. (1995). *Pancreaticoduodenectomy: The Johns Hopkins experience*. Paper presented at the Seminars in Surgical Oncology.

Gold, E. B. (1995). Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surgical Clinics of North America*, 75(5), 819-843.

Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., Altekruse, S., . . . Cho, H. (2012). SEER cancer statistics review, 1975-2009 (vintage 2009 populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD.

Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.

Siegel, R., DeSantis, C., & Jemal, A. (2014). Colorectal cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 64(2), 104-117.

Trede, M., Schwall, G., & Saeger, H.-D. (1990). Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Annals of surgery*, 211(4), 447.

Yeo, C. J., Cameron, J. L., Sohn, T. A., Lillemoe, K. D., Pitt, H. A., Talamini, M. A., . . . Coleman, J. (1997). Six hundred fifty consecutive

pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Annals of surgery*, 226(3), 248.

SILYMARIN SHOWS ANTI-CANCEROGENIC EFFECT ON DU145 PROSTATE CANCER CELL LINES

Nuriye Ezgi BEKTUR AYKANAT & Sedat KAÇAR

Erhan ŞAHİN & Varol ŞAHİNTÜRK

*Department of Histology and Embryology, Faculty of medicine,
Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turkey.*

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCA) is one of the most common cancers in the USA and European countries and is the second leading cause of cancer-related death in American men. In 2012, there were only 241,740 new cases of PCA in the USA. On the other hand, PCA was the second most important cause of death in 2012 with an estimated 28,178 deaths. The increase in the incidence of cancer and the failure of traditional chemo-radiotherapy in advanced invasive PCA indicate that new approaches are required to control PCA (Edwards, Krishna, Grigor, & Bartlett, 2003; Singh & Agarwal, 2004). PCA is well operable for planning cancer chemotherapy studies. One reason is the high number of people affected by this disease. However, advances in early detection methods have led to an increment in early stage treatment of PCA (Prasain & Barnes, 2007). Silymarin is an active extract from the seeds of milk thistle which is known as *Silybum marianum* (L.) Gaertn (*Asterceae*) and contains about 65-80% silymarin flavonolignans (silymarin complex) and about 20-35% fatty acids and other polyphenolic compounds containing a small amount of flavonoid. In addition, the main component of the silymarin complex is silibinin, which is the synonym of silibin. There are other flavonolignans, namely isosilibine, silycristine, silydianin and taxifolin (Kroll, Shaw, & Oberlies, 2007). Carcinogenesis is a multistep process that is activated by varying expression of transcriptional factors and proteins associated with proliferation, cell cycle regulation, differentiation, apoptosis, angiogenesis, invasion and metastasis. Increased angiogenic potential along with irregular cell cycle progression and apoptosis, invasion and metastasis have been identified as symptoms of cancer. Accordingly, agents that target one or more of these processes can be used as effective and ideal chemoprotective agents. Silymarin and/or silibinin modulate the imbalance between cell survival and apoptosis by interacting with cell cycle regulators and proteins in apoptosis process (Ramasamy & Agarwal, 2008). The majority of human prostate cancer cell lines, including the two “classical” cell lines DU-145 and PC-3. In this study, we aimed to investigate the morphological effect of silymarin in DU-145 cells.

Material and methods

1. MTT assay

To quantify cellular proliferation and survival in MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromide), tetrazolium salt was utilized to develop a quantitative colorimetric assay. By this assay, living cells are detected in proportion to the signal produced according to the activation of the cells. Thus, this technique is favorable for determining cytotoxicity, proliferation or activation in cells. The findings are read on a multi-well scanning spectrophotometer. Some advantages of the assay are that no washing steps are included, it is quick and precise assay (Mosmann, 1983). DU145 cells were grown at 37°C in an incubator with 5% CO₂. Once attained at least 80% confluence, the cells were seeded at a density of 5×10^3 cells per well into 96-wells plates. Thereafter, different doses of silymarin (0-800 µM) were inoculated into the plates. After 24 hour incubation, the culture media were discarded and 10 µL of MTT solution in 90 µL of fresh cell medium was given to the cells for 4 hours. After that, DMSO was added and the plate was read by ELISA reader. The viability percentages of treated cells were estimated relative to that of untreated (control) cells. Every dose groups as well as control group were repeated in six times in plate.

2. Hematoxylin-eosin staining

Hematoxylin and eosin (H&E) staining has been used for years and is indispensable for identifying many types of tissue and the morphologic alterations. The stain remained stable for a long time due to its compatibility with several fixatives and exhibition of a wide spectrum of cytoplasmic, nuclear and extracellular matrix characteristics. In cells, nucleic acids were stained as a deep blue-purple color by hematoxylin, a basic stain, and the proteins were stained as pink by eosin, an acidic stain, nonspecifically (Fischer, Jacobson, Rose, & Zeller, 2008). The changes in silymarin-treated cells were scrutinized microscopically by H&E staining method. Concisely, sufficiently confluent DU145 cells were seeded on a coverslip in six-well plates, and waited them to be adhered. 24 hours later, the cells in the plate were allotted into 3 groups as control (untreated), 500 and 600 µM silymarin-treated groups. After the incubation period of 24 hours, the cells' media were discarded, washed 3 times with PBS and fixed with 4% formalin for 10 minutes. Then, the formalin was removed by washing 3 times with PBS, and the cells were stained with hematoxylin for 4 minutes and subsequently with eosin for 5 minutes. Eventually, the coverslip including cells were mounted onto a lamella by mounting medium and observed under the light microscope.

Results

1. MTT results

At silymarin concentrations of 12.5, 25 and 50 μM , cell viability percentages were comparable to that of control group with percentages of 99.3, 103.9 and 99.3%, respectively and no statistically relevant difference was found. At silymarin concentration of 100 μM , the cell viability was decreased almost by 5%, but still the difference relative to the control group was insignificant. Yet, at the silymarin dose of 200 μM , the cell viability was reduced to 79.2% ($p<0.01$). In addition, at silymarin dose of 400 μM , the cell viability was even reduced to the level of 70% ($p<0.001$). Finally, at the highest silymarin dose used in the current experiment (800 μM), almost no cell viability was observed ($p<0.001$, see Figure 1 and Table 1).

Table 1. The cell viability of silymarin-treated DU145 cells and respective p values (mean $\pm$ standard deviation).

Silymarin doses (μM)	Cell viability (%)	p values*
Control	100.0 $\pm$ 8.9	-
12.5	99.3 $\pm$ 7.4	ns
25.0	103.9 $\pm$ 5.2	ns
50.0	99.3 $\pm$ 8.0	ns
100.0	95.2 $\pm$ 4.9	ns
200.0	79.2 $\pm$ 8.0	<0.01
400.0	70.0 $\pm$ 10.0	<0.001
800.0	1.6 $\pm$ 0.6	<0.001

***:** a significant difference when compared to control group.
ns: no significant difference.

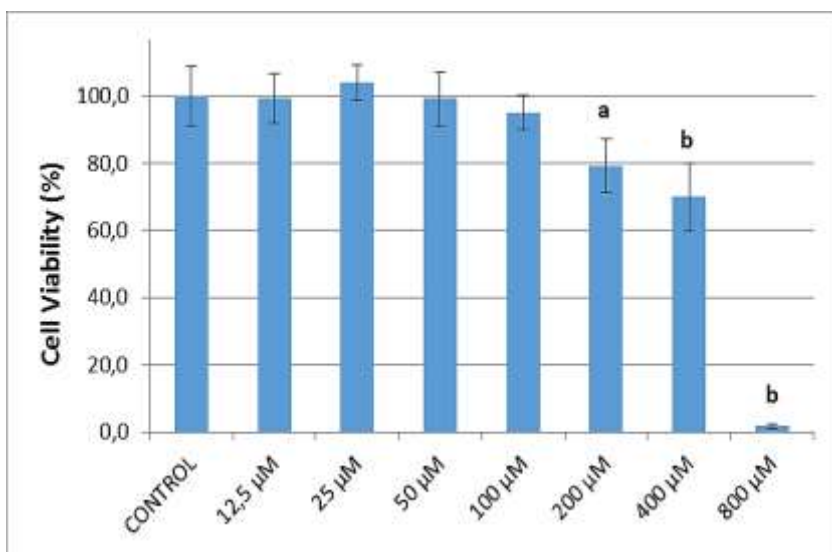


Figure 1. The effect of various silymarin doses (0-800 µM) on the viability of DU145 cells according to MTT assay. A significant difference **a**: $p < 0.01$ and **b**: $p < 0.001$ when compared to control.

2. Histochemical examinations of DU145 prostate cancer cells

H&E staining of silymarin-treated DU145 cells revealed regular-shaped DU145 cells with their typical nuclei in the control group. There were several degenerations in 500 µM of silymarin-treated group including vacuolization in cytoplasm and condensation in crescent-shaped nuclei. Similar degenerations continue more severely in 600 µM of silymarin-treated group. The cells in silymarin-treated groups were remarkably smaller and shrunken when compared to those in control cells (**Figure 2**).

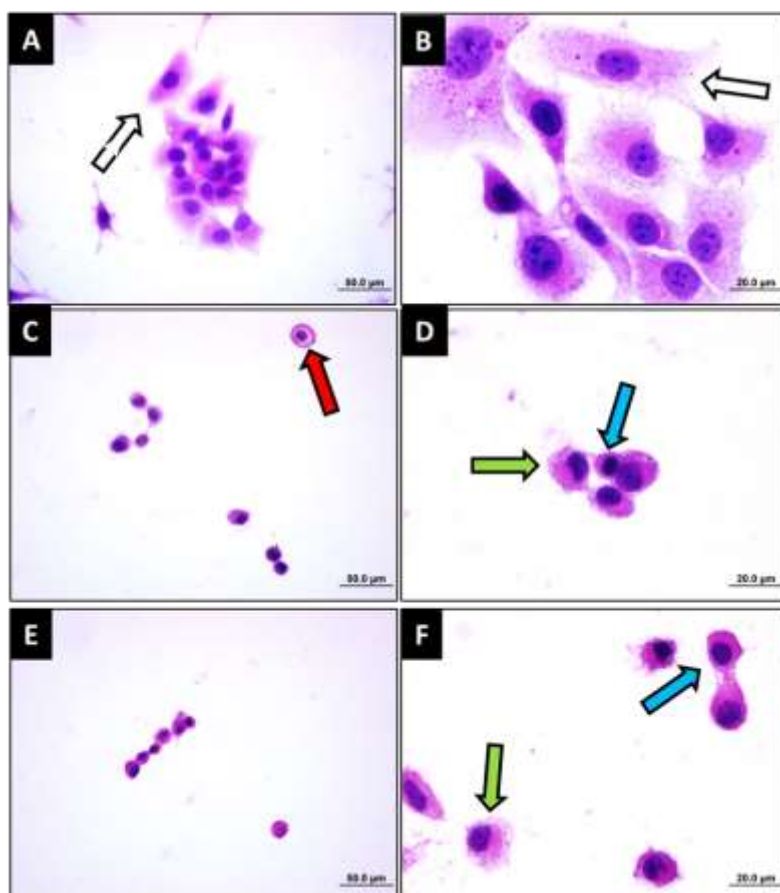


Figure 2. Hematoxylin-eosin staining of silymarin-treated DU145 cells. **A and B:** Regular-shaped DU145 cells with their nuclei (*white arrows*) in the control group. **C and D:** There are several degenerations in 500 μM of silymarin-treated group including vacuolization in cytoplasm (*red arrow*), crescent-shaped nucleus (*green arrow*) and nuclear condensation (*blue arrow*). **E and F:** Similar degenerations continue more severely in 600 μM of silymarin-treated group such as crescent-shaped nucleus (*green arrow*) and nuclear condensation (*blue arrow*). Note that the cells in silymarin-treated groups are remarkably smaller and shrunken when compared to those in control cells. Bars in A, C and E indicate 50 μm and bars in B, D and F indicate 20 μm .

Discussion

In terms of being the second most common type of cancer worldwide, PCA is an important health problem. According to the 2014 cancer data in Turkey, the PCA incidence was 32.9 male in 100.000 and second after lung cancer (Giovannucci, Liu, Platz, Stampfer, & Willett, 2007).

Silibinin (*Silybum marianum*; Asteraceae) that mainly originating from the seeds of the milk thistle in Mediterranean region, is a flavonoid plant that has been used in the treatment of various diseases in kidney, liver and gallbladder. The milk thistle has been found to be effective in the treatment of hepatic damage due to bile duct inflammation, cirrhosis, fatty liver, fungal poisoning and viral hepatitis (Pradhan & Girish, 2006). Flavonoids prevent inflammation, neoplasia, liver damage and many other diseases through its antioxidant properties (Di Carlo, Mascolo, Izzo, & Capasso, 1999). Consistent with other flavonoids, silibinin is a potent antioxidant that scavenges free radicals and reactive oxygen species (ROS) by promoting natural cellular antioxidant mechanisms such as glutathione (GSH) and superoxide dismutase (de Groot & Rauen, 1998; Ligeret, Brault, Vallerand, Haddad, & Haddad, 2008). Silibinin shows its activity by inhibiting lipid peroxidation and thus preventing cell death, in this way silibinin demonstrates its ability of treating liver damage. As a result of the general anticancer properties of flavonoids, there is a significant interest in the use of silibinin as a potent antioxidant as well as a chemopreventive agent. Silibinin has been extensively investigated in terms of its anti-cancer activity in a wide range of cancers.

Silibinin has been shown to inhibit PCA by targeting multiple cell signaling pathways such as reducing proliferation, inducing apoptosis and inhibiting invasion, metastasis and angiogenesis. Silibinin has been indicated to disrupt many signal pathways that are important in the development and progression of PCA. Several studies have shown that silibinin inhibits PCA cell proliferation (Bhatia, Zhao, Wolf, & Agarwal, 1999; G Deep, Singh, Agarwal, Kroll, & Agarwal, 2006; Tyagi, Agarwal, & Agarwal, 2002; Zi & Agarwal, 1999). In addition, tumor growth was decreased in mice fed with silibinin, in both xenograft and transgenic PCA models (Raina et al., 2008; Singh, Deep, Blouin, Pollak, & Agarwal, 2007). Studies have shown that silibinin initiates apoptosis in PCA cells under certain treatment conditions (Dhanalakshmi, Agarwal, Glode, & Agarwal, 2003; Tyagi, Bhatia, et al., 2002). When we look at the formation steps of apoptosis, firstly the decrease of Bcl-2 and survivin levels have been shown, caspase activation (caspases 3, 9 and 7), and then the release of cytochrome c from mitochondria have been seen, and ultimately apoptosis occurs (Agarwal, Tyagi, Kaur, & Agarwal, 2007). When silibinin was administered with mitoxantrone, doxorubicin, cisplatin, and carboplatin,

each was found synergistically induce apoptosis in PCA cells (Flaig, Su, Harrison, Agarwal, & Glodé, 2007). In many studies, it has been demonstrated that silibinin promotes the transformation of advanced PCA cells into an epithelial phenotype and prevents metastasis (Wu et al., 2010). In PC3, PC3MM2 and C4-2B cells, silibinin has been reported to increase the amount of E-cadherin on the cell surface, significantly inhibiting migration and invasion potentials (Gagan Deep, Gangar, Agarwal, & Agarwal, 2011). This phenomenon was the result of a decrease in the expression of slug, snail, phospho-Akt (ser473), nuclear, β -catenin, phospho-Src (tyr419) and Hakai molecules that regulate the epithelial mesenchymal transition (Gagan Deep et al., 2011). This silibinin-induced increment in E-cadherin in transgenic mouse PCA models (TRAMP) has also been found to reduce the levels of MMPs, snail, fibronectin and vimentin in cancer metastasis. Silibinin was found to inhibit MMP-9 and MMP-2 expression in human PCA cell lines (Raina et al., 2008; Singh, Raina, Sharma, & Agarwal, 2008). Targeting angiogenesis is considered to be an important factor in preventing the growth and progression of solid tumors, including PCA. It has been reported that silibinin inhibits angiogenesis by decreasing VEGF level and microvessel density in prostate tumors (Singh et al., 2007). This anti-angiogenic potential has been supported by studies that have led to decreased expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM1) / CD-31, VEGF, VEGFR2, HIF-1 α , and iNOS in the silibinin fed TRAMP mice (Raina et al., 2008; Ting, Deep, & Agarwal, 2013).

The results of preclinical studies show that silymarin and silibinin inhibit the growth of cancer cells with a synergistic effect with various chemotherapeutic agents and cause apoptosis. Since these agents cause apoptosis, they should be evaluated with more clinical trials with other chemotherapeutic agents. In this context, clinical studies have shown that in combination with chemotherapeutic agents, treatment with silymarin reduces chemotherapy-associated toxicity. Silymarin treatment showed positive results in clinical studies in PCA patients. More clinical trials are needed to assess the clinical efficacy of silymarin in various human cancers, in particular PCA (Gagan Deep & Agarwal, 2007).

References

- Agarwal, C., Tyagi, A., Kaur, M., & Agarwal, R. (2007). Silibinin inhibits constitutive activation of Stat3, and causes caspase activation and apoptotic death of human prostate carcinoma DU145 cells. *Carcinogenesis*, 28(7), 1463-1470.
- Bhatia, N., Zhao, J., Wolf, D. M., & Agarwal, R. (1999). Inhibition of human carcinoma cell growth and DNA synthesis by silibinin, an active constituent of milk thistle: comparison with silymarin. *Cancer Letters*, 147(1-2), 77-84.
- de Groot, H. d., & Rauen, U. (1998). Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 12(3), 249-255.
- Deep, G., & Agarwal, R. (2007). Chemopreventive efficacy of silymarin in skin and prostate cancer. *Integrative Cancer Therapies*, 6(2), 130-145.
- Deep, G., Gangar, S., Agarwal, C., & Agarwal, R. (2011). Role of E-cadherin in anti-migratory and anti-invasive efficacy of silibinin in prostate cancer cells. *Cancer Prevention Research*, canprevres. 0370.2010.
- Deep, G., Singh, R., Agarwal, C., Kroll, D., & Agarwal, R. (2006). Silymarin and silibinin cause G1 and G2-M cell cycle arrest via distinct circuitries in human prostate cancer PC3 cells: a comparison of flavanone silibinin with flavanolignan mixture silymarin. *Oncogene*, 25(7), 1053.
- Dhanalakshmi, S., Agarwal, P., Glode, L. M., & Agarwal, R. (2003). Silibinin sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to cisplatin-and carboplatin-induced growth inhibition and apoptotic death. *International Journal of Cancer*, 106(5), 699-705.
- Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A. A., & Capasso, F. (1999). Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences*, 65(4), 337-353.
- Edwards, J., Krishna, N. S., Grigor, K., & Bartlett, J. (2003). Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 89(3), 552.
- Fischer, A. H., Jacobson, K. A., Rose, J., & Zeller, R. (2008). Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2008(5), pdb. prot4986.
- Flaig, T. W., Su, L. J., Harrison, G., Agarwal, R., & Glodé, L. M. (2007). Silibinin synergizes with mitoxantrone to inhibit cell growth and induce apoptosis in human prostate cancer cells. *International Journal of Cancer*, 120(9), 2028-2033.

Giovannucci, E., Liu, Y., Platz, E. A., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2007). Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *International Journal of Cancer*, 121(7), 1571-1578.

Kroll, D. J., Shaw, H. S., & Oberlies, N. H. (2007). Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies. *Integrative Cancer Therapies*, 6(2), 110-119.

Ligeret, H., Brault, A., Vallerand, D., Haddad, Y., & Haddad, P. (2008). Antioxidant and mitochondrial protective effects of silibinin in cold preservation–warm reperfusion liver injury. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(3), 507-514.

Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods*, 65(1-2), 55-63.

Pradhan, S., & Girish, C. (2006). Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian Journal of Medical Research*, 124(5), 491-504.

Prasain, J. K., & Barnes, S. (2007). Metabolism and bioavailability of flavonoids in chemoprevention: current analytical strategies and future prospectus. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 846-864.

Raina, K., Rajamanickam, S., Singh, R. P., Deep, G., Chittezhath, M., & Agarwal, R. (2008). Stage-specific inhibitory effects and associated mechanisms of silibinin on tumor progression and metastasis in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Cancer Research*, 68(16), 6822-6830.

Ramasamy, K., & Agarwal, R. (2008). Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Letters*, 269(2), 352-362.

Singh, R. P., & Agarwal, R. (2004). A cancer chemopreventive agent silibinin, targets mitogenic and survival signaling in prostate cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 555(1-2), 21-32.

Singh, R. P., Deep, G., Blouin, M.-J., Pollak, M. N., & Agarwal, R. (2007). Silibinin suppresses in vivo growth of human prostate carcinoma PC-3 tumor xenograft. *Carcinogenesis*, 28(12), 2567-2574.

Singh, R. P., Raina, K., Sharma, G., & Agarwal, R. (2008). Silibinin inhibits established prostate tumor growth, progression, invasion, and metastasis and suppresses tumor angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model mice. *Clinical Cancer Research*, 14(23), 7773-7780.

Ting, H., Deep, G., & Agarwal, R. (2013). Molecular mechanisms of silibinin-mediated cancer chemoprevention with major emphasis on prostate cancer. *The AAPS Journal*, 15(3), 707-716.

Tyagi, A., Agarwal, C., & Agarwal, R. (2002). Inhibition of Retinoblastoma Protein (Rb) Phosphorylation at Serine Sites and an Increase in Rb-E2F Complex Formation by Silibinin in Androgen-dependent Human Prostate Carcinoma LNCaP Cells: Role in Prostate Cancer Prevention 1 This work was supported in part by United States Army Medical Research and Materiel Command Prostate Cancer Program DAMD17-98-1-8588. In part, this work was done during the tenure of the authors at AMC Cancer Research Center, Denver, CO 80262.1. *Molecular Cancer Therapeutics*, 1(7), 525-532.

Tyagi, A., Bhatia, N., Condon, M. S., Bosland, M. C., Agarwal, C., & Agarwal, R. (2002). Antiproliferative and apoptotic effects of silibinin in rat prostate cancer cells. *The Prostate*, 53(3), 211-217.

Wu, K., Zeng, J., Li, L., Fan, J., Zhang, D., Xue, Y., He, D. (2010). Silibinin reverses epithelial-to-mesenchymal transition in metastatic prostate cancer cells by targeting transcription factors. *Oncology Reports*, 23(6), 1545-1552.

Zi, X., & Agarwal, R. (1999). Silibinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G1 arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: implications for prostate cancer intervention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(13), 7490-7495.

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİNDE ONKOLOJİ HASTALARINDA NUTRİSYON DENEYİMİMİZ

Mustafa Şit

*Doç. Dr ; Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel
Cerrahi Kliniği*

Oğuz Çatal

*Dr. Öğretim Üyesi; Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Kliniği*

GİRİŞ

Cerrahi ve kritik hastalığı olan hastalarda beslenme desteğinin preoperatif kilo kaybı ile mortalite arasındaki ilişki tespit edildiği 1930 lardan sonra önem kazanmıştır(Ward, 2003).Günümüzde malnütrisyondan bozulmuş barsak bariyerine sebep olması nedeni ile sistemik ve intestinal immün sistemi bozduğu düşünülmektedir(Braga et al., 2001).Enteral ve parenteral beslenmedeki gelişmeleri takiben total parenteral beslenmenin gelişimi ve hücrel ve biokimyasal gelişmeleri takiben malnütrisyondan tedavisi ve cerrahi hastalarındaki sonuçların iyileştiği gözlenmiştir(Palesty & Dudrick, 2011).Cerrahi gibi büyük stres faktörleri metabolik ve fizyolojik değişikliklere neden olur.Stres gibi faktörlere vücut yanıtı bazal metabolizma hızında artış,nitrojen depolarının tüketimi ve negatif nitrojen dengesinin oluşması şeklinde olur(Bozzetti, 2011a).Akut faz proteinleri gibi glukoneogeneze de artış görülür(Bozzetti, 2011b).Stres zamanlarında vücudun kontrolsüz olarak besinleri tüketmesi olumsuz sonuçlara yol açabilir.Perioperatif nütrisyonel destek bu yüzden bu gibi yüksek enerji durumlarının katabolik etkisini önlemelidir. Cerrahi stres dönemlerinde intestinal geçirgenlikteki artış, bazı hastalarda genellikle dört kat daha fazladır, bu durum genellikle postoperatif 5. günde normale döner(Beattie, Prach, Baxter, & Pennington, 2000; Fujita, Daiko, & Nishimura, 2012) . Geçirgenlikteki bu artışla ilişkili olarak, villus yüksekliğinde azalma, malabsorbsiyon ve bağırsakların endojen bakteriler ve toksinlere karşı bariyer görevi görme kabiliyetinde bozulma görülür.(Van Der Hulst et al., 1998). Malnütrisyondan ve cerrahi de kalp üzerine stres etkisi gösterir. Kalp cerrahisi geçiren hastalarda sıklıkla malnütrisyondan görülür, bu da miyositlerin yapısında değişiklik ile sonuçlanır ve mekanik iş için kalbin kullandığı substratları tüketir(Visser et al., 2011). Bu nedenle, cerrahi müdahalenin öncesinde hastanın yetersiz

beslenmesini ele alarak, kardiyovasküler performans fonksiyonunu iyileştirebilir ve ameliyattan sonra kardiyak komplikasyonları en aza indirebiliriz, ayrıca perioperatif mortaliteyi azaltabiliriz.

Bu nedenle, perioperatif beslenme desteği şu amaçlarla tasarlanmıştır: (1) açlıktan kaçınarak negatif protein dengesini en aza indirmek, (2) kas, bağışıklık ve bilişsel işlevleri sürdürmek ve (3) postoperatif iyileşmeyi ve geri dönüşü hızlandırmak. Gastrointestinal cerrahi geçiren hastalar ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası, ameliyatın stresi ve sonraki metabolik hızdaki artış nedeni ile yetersiz beslenmeden kaynaklanan nutrisyonel tükenme ile karşı karşıyadırlar

Daha yakın zamanlarda, yeterli besin alımının sağlanması, perioperatif bakımın ana odak noktası olmuştur ve araştırma, beslenme desteği sağlama yöntemleri, klinik yararları karşılaştırılmış ve cerrahi travma ile ilişkili metabolik değişiklikleri en aza indirmeye odaklanmıştır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde post operatif uyguladığımız parenteral nutrisyonun gastrointestinal kanserli hastalar üzerine etkisini ve karşılaştığımız komplikasyonları ve gastrointestinal sistem kanserlerinde postoperatif yaygın kullanılan parenteral nutrisyonel desteğin serum protein değerleri üzerine etkisini görmeyi amaçladık.

METOD

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2016-2018 yılları arasında mide ve kolon kanseri tanısı ile opere edilen ve postoperatif parenteral nutrisyonel destek uygulanan 90 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların preoperatif albumin ve total protein değerleri değerlendirilmiştir. Parenteral nutrisyon sonrası hastaların albumin ve total protein değerleri incelemeye tabi tutulmuştur. Parenteral nutrisyon komplikasyonları belirlendi. Toplam kullanılan parenteral nutrisyon miktarı ve süresi belirlendi.

BULGULAR

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde 90 hastanın 45 i mide kanseri ,45 i ise kolon kanseri tanısı ile opere olmuştu, hastaların 55 i erkek 35 i kadın idi. Hastaların 40 tanesine periferik nutrisyonel destek ,50 tanesine ise santral nutrisyonel destek uygulandı. Toplam beş hasta da nutrisyonel desteğin mekanik ve metabolik komplikasyonu sebebi ile destek stoplandı. 4 hastada görülen metabolik neden kontrolsüz hiperglisemi olarak karşımıza çıkmıştır. 1 hasta ise metabolik asidoz nedeni ile parenteral nutrisyon sonlandırılmıştır. Hastaların hepsinin preop serum albumin ortalaması 3,7

ve total protein ortalaması 6,6 idi .Hastalara ortalama 5340 cc nutrisyonel destek uygulanmış olup ortalama nutrisyonel destek süresi isı 5 gün idi. Nutrisyonel destek sonrası ortalama serum albumin degeri 2,8 ortalama total protein düzeyi ise 5,7 idi .

TARTIŞMA

Malnütrisyon cerrahi hastalarda sık görülen bir problemdir ve kötü hasta sonuçlarıyla ilişkilidir.Parenteral nutrisyon karbonhidrat, protein,yağ ve diğer gerekli besin maddelerini içeren hiperozmolar bir solüsyonunkatater yolu ile intravenöz olarak verilmesini ifade eder.Parenteral beslenmede faydanın en üst düzeyde sağlanabilmesi için hem karbonhidratlar hem de proteinler aynı anda verilmelidir.Ardışık olarak verildiği takdirde nitrojen faydalanımı düşmektedir.Şunu da ifade etmek gerekir ki enteral beslenmenin mümkün olduğu hasta gruplarında parenteral beslenme uygulandığında enteral beslene gruplara göre daha yüksek enfeksiyöz komplikasyonla görülmektedir.Ancak parenteral beslenmenin zaruri olduğu haller vardır ki bunlardan bazıları trakeoözefagial fistül, kısa barsak sendromu,enterokutanöz yüksek debili fistüller,paralitik ileus,malnütrisyonun uygulanacak tedavinin başarısını engelleyecek kanseri olanlar,5 günden uzun süren hipermetabolik olan ya da enteral beslenmenin başarısız olduğu hastalar sayılabilir.Bunun yanında hemodinamik instabilitesi olanlar,ciddi metabolik bozuklukları olan hastalar, beslenme durumu iyi olan hastalar ve gastrointestinal yoldan beslenmenin mümkün olduğu hastalar parenteral beslenme için kontrendikasyon oluşturmaktadır.Uzun yıllar boyunca cerrahlar albümine yetersiz beslenme göstergesi olarak büyük ilgi gösterdiler.Yapılan çalışmalarda hastalar daha hipoalbüminemik hale geldikçe, komplikasyonlu ve komplikasyonsuz hastalar arasındaki farkların dramatik şekilde arttığı görülmüştür.(Kudsk et al., 2003) .Plazma proteinlerinin (albümin, pre-albümin, transferrin, retinol bağlayıcı protein..vb) ölçümü beslenme durumunu değerlendirmede kullanılsa da bunlardan hiçbiri tam anlamıyla sensitif ya da spesifik değildir . Hangi hastaların bir süre nutrisyonel destek almaktan fayda göreceğini öngörebilecek tek bir belirtiç yoktur. Bizim çalışmamızda da preoperatif ortalama albumin/total proteimn degeri 3,7 /6,6 iken, hastalara postoperatif nutrisyonel destek almasına ragmen bu deger ancak ortalama 2,8 /5,7seviyesine ulaşabilmiştir.Parenteral nutrisyonun her ne kadar teknik ve metabolik komplikasyonları olsada kanser cerrahisi uygulanan ve erken dönemde enteral pasajın kullanılmadığı durumlarda iyi bir destek tedavisi dir.

KAYNAKLAR

- Beattie, A., Prach, A., Baxter, J., & Pennington, C. (2000). A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut*, 46(6), 813-818.
- Bozzetti, F. (2011a). Nutritional support in oncologic patients: where we are and where we are going. *Clinical nutrition*, 30(6), 714-717.
- Bozzetti, F. (2011b). Peri-operative nutritional management. *Proceedings of the Nutrition Society*, 70(3), 305-310.
- Braga, M., Gianotti, L., Gentilini, O., Parisi, V., Salis, C., & Di Carlo, V. (2001). Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Critical care medicine*, 29(2), 242-248.
- Fujita, T., Daiko, H., & Nishimura, M. (2012). Early enteral nutrition reduces the rate of life-threatening complications after thoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer. *European surgical research*, 48(2), 79-84.
- Kudsk, K. A., Tolley, E. A., DeWitt, R. C., Janu, P. G., Blackwell, A. P., Yeary, S., & King, B. K. (2003). Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 27(1), 1-9.
- Palesty, J. A., & Dudrick, S. J. (2011). Cachexia, malnutrition, the refeeding syndrome, and lessons from Goldilocks. *Surgical Clinics*, 91(3), 653-673.
- Van Der Hulst, R. R., Von Meyenfeldt, M. F., Van Kreel, B. K., Thunnissen, F. B., Brummer, R.-J. M., Arends, J.-W., & Soeters, P. B. (1998). Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. *Nutrition*, 14(1), 1-6.
- Visser, M., Davids, M., Verberne, H. J., Kok, W. E., Niessen, H. W., van Venrooij, L. M., . . . van Leeuwen, P. A. (2011). Rationale and design of a proof-of-concept trial investigating the effect of uninterrupted perioperative (par) enteral nutrition on amino acid profile, cardiomyocytes structure, and cardiac perfusion and metabolism of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of cardiothoracic surgery*, 6(1), 36.
- Ward, N. (2003). Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. *Nutrition Journal*, 2(1), 18.

KANSER GELİŞİMİNDE BESLENME VE GENETİĞİN ROLÜ

Öğr. Gör. Dr. Melek Yüce

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu,
Samsun, Türkiye*

Amaç

Kanser dünyada önde gelen mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir ve kanser risk faktörleri nedeniyle dünyadaki yükü artış göstermektedir. Bu yükün çoğu gelişmekte olan ülkelerde gözlenir. Elde edilen verilere göre, 2012'de küresel kanser yükünün %55'i akciğer, meme, kolorektal, prostat, mide ve karaciğer kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yusefi ve ark., 2018). Kanser genetik bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte diyetle alınan besin maddelerinin çeşitli mekanizmalarla karsinogenezi baskıladığı ya da indüklediği bilinmektedir (Ergün ve Yabancı, 2010).

Beslenme, insan vücudunda yaşamsal faaliyetlerin devam ettirilmesi, büyüme, doku ve organların normal işleyişi için diyet bileşenlerinin kullanıldığı bir prosestir. Son yıllarda temel besin bileşenleri ile sağlık veya hastalık riski arasındaki ilişki daha çok anlaşılmaya başlanmıştır (Rock ve ark.,2000). Metabolizma, beslenme ve gen ifadesi arasındaki etkileşim homeostazinin korunması için gereklidir. Son yıllarda gittikçe artan çalışma sonuçları bireylerin genetik profili ile besin metabolizması arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Özellikle obezite, kanser, diyabet, gibi hastalıkların temelinde beslenme ve gen etkileşimini gösteren çalışmalar mevcuttur (Koç, 2018).

Kanserin moleküler patogenezinin, genetik ve çevre arasındaki etkileşimden kaynaklanan genetik değişikliklerin birikimini içeren çok aşamalı bir süreç olduğu ifade edilmektedir. Özellikle, genetik faktörlerin tüm kanserin %5'ini açıkladığı düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen veriler, beslenme veya diyet faktörlerinin kanser gelişimi için risk faktörü olduğunu, kanser teşhisi sonrası prognoz ve kanser tedavisi sırasında da yaşam kalitesini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Rock ve ark., 2000).

Kanser oluşum mekanizması, genom ve epigenom arasındaki etkileşim ile ilişkilidir ve bunlar beslenme başta olmak üzere birçok çevresel faktörlerle etkileşim içerisindedir. Özellikle beslenmenin epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Bishop ve Ferguson, 2015).

Epigenetik, doğrudan DNA kodlama sekansı ile ilgili olmayan mekanizmalar yoluyla gen ekspresyonunun kontrolünü düzenleyen DNA modifikasyonlarının Mendeliyen olmayan kalıtımıdır. Bunun bir sonucu olarak da bir organizmadaki tüm hücreler aynı genoma sahip olmasına

rağmen çok farklı fenotiplere sahip olabilirler (Tiffon, 2018; Bishop & Ferguson, 2015). Belirli genlerin aktivasyonunun düzenlenmesinde etkili olan bu mekanizma hücre yenilenmesi, gen imprinting, X kromozom inaktivasyonu gibi olayların oluşumunu etkilemektedir. Bununla beraber sürecin bozulması kanser, otoimmün ve nörolojik hastalıklar gibi sağlık problemlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (İzmirli, 2013).

Epigenetik mekanizmalar çeşitli epigenomik markerlar aracılığı ile kromatin konformasyonunda değişikliğe neden olur. Bu değişim kromatin konformasyonunu açarak transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasına izin verir ya da sıkıştırarak transkripsiyon faktörlerinin DNA ya bağlanmasını önleyerek hücresel süreçleri kontrol eder (Tiffon, 2018). Kromatin yapısındaki bu dinamik durum, DNA metilasyonu ya da histon modifikasyonları gibi çeşitli epigenetik mekanizmalar ile gerçekleştirilir. Bu mekanizmalarda, DNA metiltransferazlar (DNMT), histon deasetilazlar (HDAC), histon asetilazlar, histon metiltransferazlar ve methyl-binding protein MECP2 gibi enzimler görev yapmaktadır (Orcan, 2006).

En önemli epigenetik mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi histon modifikasyonları ve miRNA aracılı gen düzenlemeleri yer alır (Penta ve ark., 2018).

DNA Metilasyonu

İnsan genomunda 30 milyondan fazla CG dinükleotidi bulunmaktadır (CpG'ler). CpG adaları adı verilen bu bölgeler, sitozin (C) 'nin 5' pozisyonuna metil grubunun kovalent bağlanmasıyla oluşan metilasyon için hedef platformlardır. Bu mekanizma DNA metil transferaz'lar (DNMT) tarafından katalize edilir (Mazzio ve ark., 2012) ve DNA metilasyonu ile DNA demetilasyon reaksiyonları arasında dinamik ve iyi dengelenmiş bir prosestir (Şekil 1). DNA demetilasyonu iki farklı mekanizma ile gerçekleştirilir. Bunlardan birincisi, hücre bölünmesi sırasında “pasif” veya replikasyon bağımlı mekanizma ve ikincisi “aktif” veya replikasyon bağımsız mekanizma. (Moreno ve ark., 2016).

Memelilerde bilinen beş DNA metil transferaz enzimi bulunmaktadır; DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, DNMT3L ve DNMT2. En önemli katalitik aktiviteler sahip olan enzimler DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B'dir. DNMT1, maintenance metiltransferaz olarak da bilinir ve yarı metillenmiş DNA bölgelerine bağlanır. DNMT3a ve DNMT3b, de-novo metiltransferazlar olarak adlandırılır ve yarı metillenmiş ve hiç metillenmemiş bölgelere bağlanarak metilasyonu gerçekleştirirler (Güler ve Peynircioğlu, 2016; Taşdemir ve ark., 2015). İnsan DNA'sındaki tüm CpG adalarının yaklaşık %80'i normal olarak metillenmiştir. Bununla birlikte, bu metilasyon, esas olarak, CpG yoğunluğunun düşük olduğu, ekzonlar, kodlanmamış bölgeler ve tekrarlayan DNA bölgeleri dahil olmak

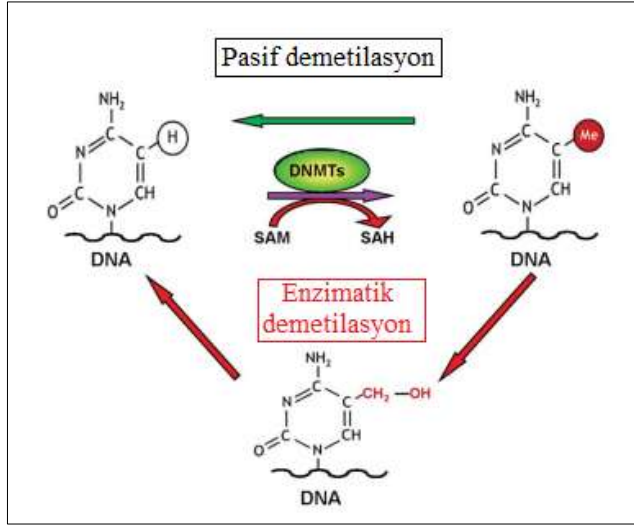
üzere genomun büyük kısmında meydana gelir ve aktif ve inaktif durumdaki kromatinin doğru şekilde düzenlenmesini sağlar (Kim, 2005).

Memelilerde gözlenen sitozin metilasyonu, gelişen embriyonun canlılığını sürdürebilmesi için gerekli olan bir epigenetik modifikasyondur. Karbon metabolik yolunun ürünlerinden biri olan Sadenosilmetionin (SAM) DNA metiltransferazın substratıdır ve bu sebeple DNA metilasyonu, besinsel alımının değişimiyle başkalaşabilir. Ayrıca bu metabolik reaksiyona katılan bazı enzimlerin kofaktörleri vitamin B-12, vitamin B-6 ve riboflavindir. Bu besinlerin alınımındaki bozukluklar karbon metabolizmasını etkiler ve dolayısıyla DNA metilasyonunu bozarak kanser, obezite, nöral tüp defektleri, ve kalp rahatsızlıkları gibi hastalıklarda riskin artmasına sebep olur (Seçer ve ark., 2011).

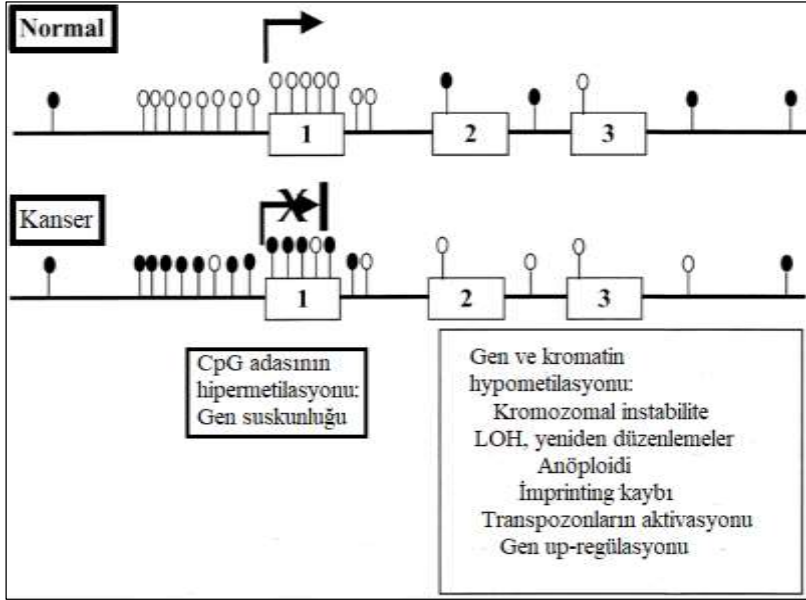
Normal hücrelerde metillenmemiş CpG adaları ve genomun CpG fakir bölgelerinde metile CpG bölgelerinin aksine, kanser hücrelerinde CpG-dinükleotidlerinin çoğunun metillendiği ve gen promotör bölgelerinde metile CpG adalarının bulunması gereken CpG-depleted bölgelerde metilasyonda azalma olduğu gözlenmektedir (Şekil 2.) (Kim, 2005).

Global hipometilasyon, karsinogenezde erken ve sürekli bir olaydır. Kodlayıcı ve kodlayıcı olmayan bölgelerin global hipometilasyonu ve tekrarlayan DNA dizilerinin demetilasyonu, kromozomal instabilite, artmış mutasyonlar, transkribe olan ve normal hücresel genleri bozabilecekleri diğer bölgelere taşınabilen intragenomik parazitik sekansların reaktivasyonu, heterozigotluk kaybına ve yeniden düzenlenmelerin artmasına yol açan mitotik rekombinasyonlar, anöploid, imprinting kaybı ve protooncogenes upregulasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır (Kim, 2005).

Promotör CpG adalarındaki metilasyon, karsinogenezde transkripsiyonun susturulması için önemli bir mekanizmadır; etkilenen genler susturulur ve fonksiyonları kaybolur. Karsinogenezde promotör CpG metilasyonu tarafından inaktive edilen birçok gen, klasik tümör baskılayıcı fonksiyona sahiptir veya hücre döngüsü kontrolünde, DNA hasarının onarılmasında, apoptozda, farklılaşmada, anjiyogenezde, metastazda, büyüme faktörü yanıtında, ilaç direncinde ve detoksifikasyonda önemli role sahiptir. Tümör süpresörünün %60'ından fazlasına sahip olan CpG adaları ve mismatch onarım genlerinin kanserde metillenmiş olduğu gözlenmiştir (Kim, 2005).



Şekil 1. Memeli hücrelerinde DNA metilasyon ve DNA demetilasyon reaksiyonları



Şekil 2. Normal hücreler ve kanser hücrelerinde insan genomunda ve CpG metilasyon patternlerinde sitozin-guanin (CpG) dinükleotidlerinin dağılımı. Normal hücrelerde metillenmemiş CpG adaları ve genomun CpG fakir bölgelerinde metile CpG bölgelerinin aksine, kanser hücrelerinde CpG-dinükleotidlerinin çoğunun metillendiği ve gen promotor bölgelerinde metile CpG adalarının bulunması gereken CpG-depleted

bölgelerde metilasyonda azalma gözlenir. Açık daireler, metillenmemiş CpG bölgelerini temsil ederken, doldurulmuş daireler metile CpG bölgelerini temsil eder. 1, 2 ve 3 numaralı kutular ekzonları ve ekzonlar arasındaki çizgiler de intronları göstermektedir. *Transkripsiyon başlangıç bölgesinde bulunan X, transkripsiyonel susturmayı ifade eder.*

Histon Modifikasyonları

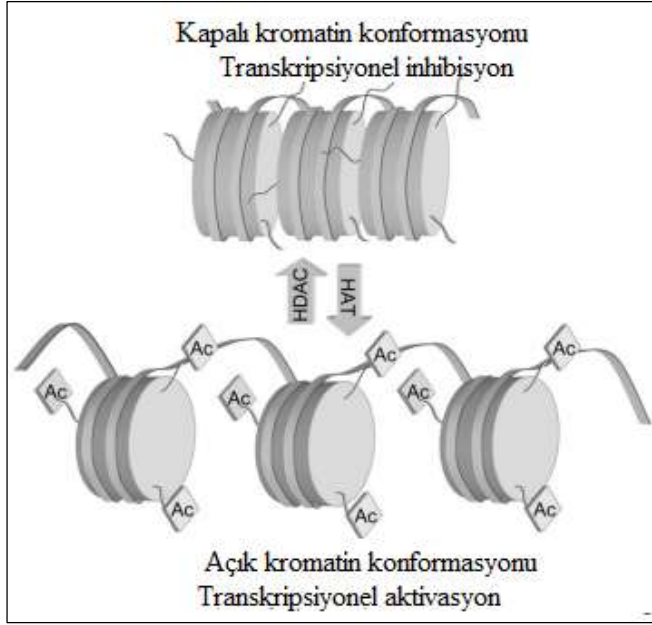
DNA molekülü çekirdek içerisinde histon ve histon olmayan proteinlerden oluşan, kromatin adı verilen bir nükleoprotein kompleksi halinde bulunur. Histonlar, küçük molekül ağırlıklı bazik proteinlerdir. 4 çeşit histon proteini (H2A, H2B, H3 ve H4) ~147 bazlık DNA'nın etrafını iki defa sarması ile nükleozom adı verilen kromatinin en küçük fonksiyonel birimini oluşturur. Nükleozomlar, H1 ile ilişkilendirilen 20-80 baz çifti uzunluğundaki DNA ile birbirine bağlanır. Bağlayıcı DNA bölgesinde bulunan H1, nükleozomları bir arada tutar (Bishop ve Ferguson, 2015).

Kromatin iki farklı yapısal forma ayrılır: Heterokromatin daha yoğun, kompakt ve transkripsiyonel açıdan inaktif iken, ökromatin gevşek ve transkripsiyonel olarak aktif durumdadır (Gürel ve ark., 2016). DNA'nın etrafına sarıldığı histon proteinleri, bir globüler domainden ve bir N-terminal kuyruk domaininden oluşmaktadır. Histonların N-terminal amino asitlerinde metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, sumolasyon, ubiquitinasyon gibi modifikasyonlar, gen ekspresyonunu aktive eden veya baskılayan çeşitli transkripsiyonel faktörlerin bağlanmasını kolaylaştırır. Örneğin histon asetilasyonu gen ekspresyonunu aktive ederken, histon metilasyonu ise ilgili spesifik lisine bağlı olarak ekspresyonu aktive edebilir veya baskılayabilir (Lopomo ve ark., 2016).

Histonların metilasyonu, lizin veya arginin rezidülerinde meydana gelir ve histon metiltransferaz (HMT) enzimleri ile katalize edilir. HMT de, DNMT gibi SAM'ı metil donörü olarak kullanmaktadır. Histon metilasyon olaylarını tersine çevirmek için iki protein ailesi tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi, LSD1 olarak bilinen bir flavin adenin dinükleotid (FAD)-bağımlı oksidaz; ikincisi ise, histamidetilaz (JHDM) içeren JmJC-domain olarak bilinen alfa-ketoglutarat (aKG) ve demir iyon bağımlı oksijenazdır. Histon demetilaz aktivitesi, içeriğe bağlı olarak aktivasyon veya gen transkripsiyonunun baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (Johnson ve ark., 2015).

Histon metilasyonunun yanı sıra, histon asetilasyonu da histon asetiltransferazlar (HAT) ve histon deasetilazlar (HDAC) olmak üzere iki enzim sınıfı tarafından düzenlenen başka bir dinamik süreçtir. Nükleer histonların geri dönüşümsüz asetilasyonu, gen regülasyonunun önemli bir mekanizmasıdır. Genel olarak, histon asetiltransferazlar ile histonlara asetil gruplarının eklenmesi, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya erişimini

sağlayarak gen ekspresyonunu kolaylaştıran bir “açık” kromatin konformasyonuna yol açar. Asetil gruplarının histon deasetilazlarla çıkarılması, transkripsiyonu baskılayan “kapalı” bir konformasyona neden olur (Şekil 3). HAT ve HDAC aktiviteleri arasında normal hücrelerde sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir denge vardır ve bu denge bozulduğunda kanser gelişimi gözlenebilir (Ho ve ark., 2009). Histon deasetilasyonu genellikle iki geniş deasetilaz sınıfı tarafından taşınır. Birincisi çinko bağımlıdır ve ikincisi, Sirtuins olarak adlandırılan proteinlerin nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) bağımlı bir ailesidir. Bu deasetilaz düzeylerinin çeşitli kanser türlerinde yükseldiği ve gen baskılanmasını ve susturmayı uyardığı gösterilmiştir (Johnson ve ark., 2015).



Şekil 3. Histon çekirdek proteinlerinde lizin kuyruklarının asetilasyonu ile kromatin konformasyonu ve transkripsiyon durumu. HDAC, histon deasetilaz; HAT, histon asetiltransferaz.

MicroRNAs

MikroRNA'lar (miRNA'lar), transkripsiyonel seviyede gen ekspresyonunu inhibe eden 20 ila 22 nükleotidin uzunluğunda küçük kodlayıcı olmayan RNA'larıdır. MiRNA'lar kısa saç tokası prekürsörleri (70 nt) olarak transkribe edilir ve baz eşleştirme etkileşimleri yoluyla hedef mRNA'ları tanıyan bir ribonükleaz olan Dicer tarafından aktif 21 miRNA'lar halinde işlenir. miRNA'lar, gelişim, farklılaşma, apoptoz ve proliferasyon dahil olmak üzere önemli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde etkilidir ve kanser dahil çeşitli kronik dejeneratif

hastalıklarda değiştirildiği bilinmektedir (Gerhäuser, 2012). MicroRNA genleri, farklı türlerin genomunun yaklaşık %1'ini temsil eder ve her birinin yüzlerce farklı korunmuş veya korunmasız hedefi bulunmaktadır. Genlerin yaklaşık %30'unun en az bir mikroRNA tarafından düzenlendiği tahmin edilmektedir (Iorio ve ark., 2010).

Gen ekspresyonunu düzenleme kabiliyetlerinin bir sonucu olarak, mikroRNA'lar, gelişimden, farklılaşmaya, hücre döngüsü düzenlenmesinden yaşlanmaya ve metabolizmaya kadar önemli hücresel süreçlerde yer alır ve bunların ifadesinin kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda anormal olduğu bildirilmiştir (Iorio ve ark., 2010; Calin ve ark., 2002). Anormal bir mikroRNA profillemesi hemen hemen tüm insan kanserlerinde tanımlanmıştır ve tümör sınıflandırması, tanı ve prognozu için önemli bir marker olarak uygulanabileceği ifade edilmiştir. Aynı zamanda, deneysel kanıtlar sadece insan kanserlerinin patogeneğinde mikroRNA'ların katılımını göstermekle kalmamış, düzenledikleri hedeflere bağlı olarak onkogenler veya tümörler baskılayıcı gen gibi davranarak, tümörögenizde nedensel bir role sahip olduklarını göstermişlerdir (Iorio ve ark., 2010).

Beslenme ve Epigenetik

Beslenmenin epigenetik üzerindeki etkilerini gösteren en güçlü kanıt 1944'teki Hollanda açlığı kışında utero olan bireylerden toplanan verilerdir. Uzun zamandan beri, kıtlığın o dönemde utero olan insanların sağlığı üzerinde uzun süreli etkisi olduğu, şizofreni ve diyabet gibi karmaşık hastalıkların artmasıyla birlikte uzun zamandır bilinmektedir (Landecker, 2011).

Yapılan çalışmalar sonucunda, epigenetik modifikasyonların çok çeşitli biyoaktif gıda bileşenleri tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (Tablo1). Folat, kobalamin, riboflavin, piryoksin veya metionin gibi karbon metabolizmasından elde edilen bileşikler, DNA metilasyon reaksiyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Stefanska ve ark., 2012). Aynı zamanda genistein ve ilgili soya izoflavonlarının, kısmen DNA metiltransferazın inhibisyonu yoluyla metilasyon ile susturulmuş genleri yeniden aktive ettiği gösterilmiştir. (Fang ve ark., 2005). Yine siyah frambuazlardan elde edilen antosiyaninlerde, DNMT1'in ekspresyonunun azalmasıyla ilişkilendirilmiş ve Wnt yolağı, proliferasyon, apoptoz ve anjiyogenez ile ilişkili genlerin ekspresyonunu olumlu yönde modüle ettiği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2011).

Çeşitli doğal bileşiklerin kaynağı, farmakolojik etkileri ve epigenetik mekanizmaları tablo da verilmiştir (Stefanska ve ark., 2012).

Tablo1. Bazı önemli doğal bileşiklerin kaynağı, farmakolojik etkileri ve epigenetik mekanizmaları

Doğal bileşik	Doğal Kaynaklar	Farmakolojik etkileri	Epigenetik etki mekanizmaları
Folat, kobalamin, riboflavin, piridoksin, metiyonin	Folat ve riboflavin: ıspanak, kuşkonmaz, fasulye, bezelye, mercimek, ayçiçeği çekirdeği, badem Cobalamin: balık, kabuklu deniz ürünleri, kümes hayvanları, süt, yumurta Piridoksin ve metionin: tahıllar, fındık, ejderha meyvesi, susam tohumu	Anti-kanser, anti-proliferatif, malign transformasyonun kemopreventasyonu	Tek karbonlu metabolizmanın düzenlenmesi, SAM / SAH oranı, DNMT ve MBD ifadesi; miRNA'ların düzenlenmesi (tümör baskılayıcı miR-122, miR-34a, miR-127 ve onkogenik miR-21, miR-222)
Retinoik asit	Ham palmiye yağı, sarı ve turuncu meyveler	Anti-kanser, anti-proliferatif, farklılaşma, pro-apoptotik	P21, AP-1, PTEN ve ER'leri etkileyerek DNMTs ekspresyonu ve enzim aktivitesinin düzenlenmesi; DNMT'l

Doğal bileşik	Doğal Kaynaklar	Farmakolojik etkileri	Epigenetik etki mekanizmaları
	(mango, papaya), turuncu kök sebzeler (havuç), ıspanak, tatlı patates		eri hedefleyen miRNA'ların düzenlenmesi; tümör baskılayıcı miRNA'larının (miR-15, miR-16, let-7a, let-7c, miR-34a, miR-342) ve onkojenik miRNA'ların (miR-10a) düzenlenmesi; GNMT düzenlemesi; histon asetilasyonu
D3 vitamini	Güneşe maruz kalma, balık, balık karaciğeri yağları	Anti-kanser, anti-proliferatif, farklılaşma, pro-apoptotik	P21, AP-1, PTEN ve ER'leri etkileyerek DNMTs ekspresyonu ve enzim aktivitesinin düzenlenmesi; histon asetilasyonunun düzenlenmesi; onkojenik miRNA'ların düzenlenmesi (miR-181a, miR-181b)
Resveratrol	Karaca otu, üzüm, dut, kayısı, ananas, yer fıstığı	Anti-kanser, antioksidan, anti-proliferatif, anti-anjiyogenez, anti-inflamatuar, pro-apoptotik, kardiyoprotektif	P21, AP-1 ve PTEN'i etkileyerek DNMTs ekspresyonu ve enzim aktivitesinin düzenlenmesi; deasetilaz SIRT1 ve p300 HAT aktivasyonu; UHRF1'in down-regülasyonu; miRNA'ların düzenlenmesi
Genistein ve daidzein	Soya fasulyesi, lupine, kudzu, psoralea,	Anti-kanser, antioksidan, antihelmintik,	P21, AP-1 ve PTEN'i etkileyerek DNMTs ekspresyonu ve enzim aktivitesinin düzenlenmesi; HAT

Doğal bileşik	Doğal Kaynaklar	Farmakolojik etkileri	Epigenetik mekanizmaları etki
	fava fasulyeleri, kahve	anti-metastatik, kanser koruyucu	aktivitesinde artış; miRNA'lann regülasyonu (tümör süpresör miR-1296, miR-16 ve onkojenik miR-27a)
EGCG	Yeşil çay	Anti-inflamatuvar, pro-apoptotik anti-kanser, antioksidan, anti-proliferatif, anti-anjiyogenez, koruyucu kanser	COMT aracılı reaksiyonlar ile SAM / SAH oranının düzenlenmesi; enzimin katalitik alanına bağlanarak DNMT'lerin doğrudan inhibisyonu; tümör baskılayıcı miRNA'larının düzenlenmesi (miR-16)
Kürkümü n	Baharat zerdeçal	Anti-kanser, antioksidan, kalp yetmezliğine karşı korur	Enzimin katalitik alanına bağlanarak DNMT'lerin doğrudan inhibisyonu; HDAC ve p300 HAT inhibisyonu; miRNA'ların düzenlenmesi (tümör baskılayıcı miR-22, miR-15a, miR-16 ve onkojenik miR-21, miR-199a)

Epigenetik Mekanizmalar ve Kanser

Kanser, genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu meydana gelen çoklu genlerin ekspresyonundaki eşzamanlı değişimlerden kaynaklanır. Bu değişimler, onkogenlerin ve prometastatik genlerin aktivasyonuna veya tümör süpresör genlerinin susturulmasına, genom yeniden düzenlenmelerine ve instabilitesine neden olur. Epigenetik modifikasyonlar, öncelikle kanser olmak üzere farklı hastalıkların

önlenmesinde ve tedavi edilmesinde, geri dönüşebilir özellikleri nedeniyle dikkat çekmiştir (Stefanska ve ark., 2012).

Epigenetik mekanizmalar, anormal DNA hipometilasyonu, hipermetilasyonu ve anormal histon modifikasyonlarını içerir. Kanser oluşumunda genellikle global DNA hipometilasyonu ortaya çıkar ve gen spesifik değişikliklere yönelik kanıtlarda artış gözlenmesine rağmen, temel olarak tekrarlayan sekansların hipometilasyonundan kaynaklanır. Global hipometilasyon, tiroid, meme, servikal, prostat, mide, akciğer, mesane, özofagus, kolorektum ve karaciğer de dahil olmak üzere birçok kanser türünde gözlenmiştir. LINE-1 progresif hipometilasyonu kolon kansinomu, birçok farklı aşamada kansinojeniz ile ilişkilendirilmiştir (Lu ve ark., 2006).

Genellikle, promoter hipometilasyonu global hipometilasyon ile ilişkilidir. Promoter CpG hipometilasyonu, gen ekspresyonunu artırabilir ve proto-onkogenleri aktive edebilir. Örneğin, heparanaz hücre dışı matrisin ve hücre zarının bozulmasında kritik bir rol oynar ve sıklıkla malign tümörlerde up-regülasyonu sağlar (Lu ve ark., 2006).

CpG adalarının anormal hipermetilasyonu, insan kanserlerinin bir başka ayırt edici özelliğidir. CpG adalarında metilasyona bağlı tümör ilişkili genlerin epigenetik susturulması birçok insan malignitelerinde bildirilmiştir (Tablo 2). Bu genlerin birçoğu, hücre döngüsü regülasyonu, DNA onarımı, apoptoz, ilaç direnci, detoksifikasyon, farklılaşma, anjiyogenez ve metastaz ile ilgilidir. Birçok kansinom bir veya daha fazla genin hipermetilasyonuna sahiptir. Bununla birlikte, farklı genler tipik olarak farklı kanserlerde metillenebilir (Lu ve ark., 2006).

Tablo 2. Belirli kanser türlerinde genlerin hipermetilasyon profilleri

Kanser	Metillenmiş gen
Mide kanseri	hMLH1, MGMT, GSTP1
Oral skuamöz hücreli kansinomlar	p14ARF, hMLH1, MGMT, E-cadherin, p16, p15
Hepatosellüler kansinom	HIC-1, p16, RASSF1A, p53
Prostat kanseri	GSTP1, APC, RASSF1A
Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	E-cadherin, RASSF1A, FHIT, RARBeta, BLU, APC
Baş ve boyun skuamöz hücreli kansinom	hMLH1, MGMT, RARBeta, p16
Kolorektal kanser	APC, HMTF, MGMT, hMLH1, ATM, E-cadherin, DAPK
Kanser	Metillenmiş gen
Servikal kanser	p16, APC, HIC-1, DAPK
Meme kanseri	RASSF1A, ER
Lösemi	E-cadherin

hMLH1 (insan DNA mismatch onarım protein homologu); MGMT (O6-metilguanin-DNA metil transferaz); GSP1 (glutasyon S-transferaz P1); HIC-1 (kanseri-1'de hipermetile); RASSF1A (Ras- ilişkili domain ailesi 1A); DAPK (ölüm-ilişkili protein kinaz); APC (adenomatöz polipoz coli); FHIT (kırılgan histidin triad); RARb (retinoik asit reseptör izoformu b); HLTF (helikaz benzeri transkripsiyon faktörü); ATM (mutasyona uğramış ataksia telangiectasia); ER (östrojen reseptörü).

Bu derlemede kanser patogeneğinde besin ve gen etkileşimiyle ilgili güncel yaklaşımların özetlenmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem

İlgili anahtar kelimeler PubMed ve Google Scholar yayınlarında taranarak derleme hazırlanmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Kanser, disregüle olmuş gen ekspresyonu ve fonksiyonuna yol açan epigenetik ve genetik anomalilerin birleşiminden oluşur. Epigenomik patternlerdeki değişim kanserin önemli bir özelliğidir ve en yaygın gözlenen epigenetik değişiklikler gen promoter bölgelerinde CpG adalarının metilasyon paternlerindeki anomaliler ve histon proteinlerinin deasetilasyonu ve / veya metilasyonudur. Örneğin DNA metilasyonundaki artış, tümör baskılayıcı genleri sustururken, hipometilasyonu bir onkogenin aşırı ekspresyonuna neden olabilir (Iorio ve ark., 2010).

Kanser hücrelerinde hem hücresel besin metabolizması hem de kromatin organizasyonu yeniden düzenlenir ve bu değişiklikler tümör gelişimi ve büyümesinde önemli rol oynar. Birçok kromatin modifiye edici enzim, kofaktörler veya substratlar olarak metabolik ara ürünler kullanır ve son çalışmalar, epigenomun hücresel metabolizmaya duyarlı olduğunu göstermiştir (Carrer ve Wellen, 2015).

Beslenme, sağlık durumunun belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Nutrigenetik, besinlere farklı yanıtlarla ilişkili gen varyantlarını tanımlayan ve karakterize eden ve bu varyasyonu, özellikle kanser olmak üzere değişken hastalık durumlarına bağlayan bir bilimdir. Tüm dünyada yetişkinlerde kanserin yüksek oranda toplam morbidite ve mortaliteye yol açtığı yapılan epidemiyolojik çalışmalardan bilinmektedir. Kanser gelişiminde genetik faktörlerin anahtar rol oynadığını destekleyen pek çok kanıt vardır (Elsamanoudy ve ark., 2016). Bununla birlikte kanser gelişiminde yaşam tarzı faktörlerinin önemi, tüm genleri paylaşan monozygotik ikiz çalışmalarında gösterilmiştir. Bu gözlemler, kanserlerin çoğunun kalıtsal kökenli olmadığını ve beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzı faktörlerinin kanser gelişimi üzerinde önemli etkiye sahip olduğunu göstermektedir ([Béliveau](#) ve [Gingras](#), 2007). Besin bileşenlerinin çeşitli mekanizmalarla DNA dengesizliği ve gen değişiklikleri gibi genetik

faktörleri etkilediği bilinmektedir. Aynı zamanda beslenme karsinogeneze katkıda bulunan anormal DNA metilasyonuna da yol açabilmektedir (Elsamanoudy ve ark., 2016). Kalorik kısıtlaması ile meme kanseri insidansı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmanın sonucu insanlarda kalori kısıtlamasının invaziv meme kanserinden korunmada etkili olabileceğini bildirmiştir (Michels ve Ekblom, 2004). Yapılan bir prospektif kohort çalışmasının bulguları da yüksek glisemik yüke sahip bir diyetin kadınlarda kolorektal kanser riskini artırabileceğini göstermiştir (Higginbotham ve ark., 2004). Kanada da 616 kolorektal kanser hastasının dahil edildiği bir prospektif kohort çalışması sonuçları da benzer şekilde yüksek glisemik yük ve karbonhidrat tüketiminin kolorektal kanser riskini artırdığını bildirmiştir (Terry ve ark., 2003).

Epidemiyolojik, klinik ve hayvan çalışmaları genel olarak diyetle folat alımı ve kandaki folat düzeylerinin kolorektal kanser riski ile ters ilişkili olduğunu göstermektedir. Folat, DNA metilasyonu için metil gruplarının transferinde önemli bir aracıdır. Bu nedenle folat eksikliği, anormal DNA bütünlüğü ve metilasyon paternlerine neden olabilmektedir (Kim, 2004). 1992 yılında yayınlanan çalışma sonuçlarına göre hayvan modelinde, folat eksikliğinin kolorektal kansere bir yatkınlık olduğunda malignite riskini artırdığı ifade edilmiştir (Cravo ve ark., 1992). 1997 yılında yayınlanan çalışma sonuçları da benzer şekilde folat eksikliğinin p53 geninde DNA zincir kırıkları ve hipometilasyona neden olduğu, diyet ile oluşan folat eksikliğinin karsinogenezi artıran bir faktör olabileceği bildirilmiştir (Kim ve ark., 1997).

Doğal soyada bulunan Genistein (GEN), bilinen bir DNA metiltransferaz (DNMT) inhibitörü olan bir izoflavon iken, brokoli filizi ve lahanası gibi turpgil sebzelerde çok miktarda bulunan sülforafan (SFN), histon deasetilaz (HDAC) inhibe edici özellik göstermektedir. Optimal konsantrasyonlarda, GEN ve SFN kombinasyonunun çalışıldığı araştırma sonuçları, kanserli olmayan kontrol grubu hücrelerinin yaşayabilirliği üzerinde önemli bir etkisi olmaksızın meme kanseri hücrelerinin canlılığını azaltmada sinerjik etkilere sahip olabileceğini göstermiştir (Paul ve Tollefsbol, 2018).

Sun ve ark.'larının 2016 yılında yayınladıkları meta-analiz çalışması verilerine göre kolin ve betain tüketiminin kanser insidansını azalttığı ifade edilmiştir (Sun ve ark., 2016). Diyet ile alınan kolin ve betainin akciğer kanseri ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya 2821 akciğer kanseri vakası ve 2923 kontrol dahil edilmiş ve sigara içme durumu ile değişen yüksek betain alımı ve düşük akciğer kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Özellikle, hiç sigara içmeyenler arasında betain alımı ve akciğer kanseri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmezken, daha

yüksek betain alımı sigara içenler arasında azalmış akciğer kanseri riski ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. (Ying ve ark., 2013).

Çinli kadınlarda kolin ve betainin alımı ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada diyet ile alınan kolin ve betain tüketimi ile meme kanseri arasında anlamlı bir ters ilişki bulunduğu ifade edilmiştir (Zhang ve ark., 2013).

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), yeşil çayda bulunan en önemli aktif kateşindir. Yapılan çalışma sonuçları hepatoselüler karsinoma karşı in vitro ve in vivo preklinik çalışmalarda EGCG'nin kanser üzerindeki inhibitör aktivitesini göstermiştir. EGCG'nin, deneysel karaciğer karsinogenezini etkili bir şekilde inhibe ettiği ve preneoplastik gelişimini ve / veya ilerlemesini engellediği bildirilmiştir (Darvesh ve Bishayee, 2013).

Epigenetik dengeyi eski haline getirebilen bileşiklerin araştırılması, kanser tedavisinde yeni stratejiler geliştirmek için son zamanlarda cazip bir yaklaşım haline gelmiştir. Bunlar arasında, çeşitli ve geniş biyolojik aktiviteleri açısından bilinen ve sarı bir baharat olan polifenol kurkumin, ilginç bir epigenetik ajan olarak ortaya çıkmaktadır. Curcumin veya diferuloylmetan yüzyıllardan beri Ayurveda, Çin ve Hindu geleneksel tıbbında kullanılmaktadır. Günümüzde, karsinogeneze rol oynayan spesifik moleküler sinyal yollarını inhibe ederek kanserin gelişimini tersine çevirebilen, inhibe edebilen veya önleyebilen ümit verici kemopreventif bir bileşik gibi görünmektedir. Ayrıca, curcumin birçok kanser hücresi tipine karşı antioksidan, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve antianjiyojenik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Teiten ve ark., 2013).

Sonuç olarak, kanserin moleküler patogenezinin, genetik ve çevre arasındaki etkileşimden kaynaklanan genetik değişikliklerin birikimini içeren çok aşamalı bir süreç olduğu bilinmektedir. Bununla beraber yapılan epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar çalışmalarından beslenme veya diyet bileşenlerinin epigenetik mekanizmalarda değişikliğe neden olarak kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir.

Referanslar

[Béliveau](#), R., and [Gingras](#), D. (2007). Role of nutrition in preventing cancer. [Can Fam Physician](#), 53(11), 1905–1911.

Bishop, K., & Ferguson, L. (2015). The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients*, 7(2), 922-947.

- Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., Aldler, H., Rattan, S., Keating, M., Rai, K., Rassenti, L., Kipps, T., Negrini, M., Bullrich, F., & Croce, C.M. (2002). Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(24), 15524-15529.
- Carrer, A., & Wellen, K. E. (2015). Metabolism and epigenetics: a link cancer cells exploit. *Current opinion in biotechnology*, 34, 23-29.
- Cravo, M. L., Mason, J. B., Dayal, Y., Hutchinson, M., Smith, D., Selhub, J., & Rosenberg, I. H. (1992). Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasia in dimethylhydrazine-treated rats. *Cancer Research*, 52(18), 5002-5006.
- Darvesh, A. S., & Bishayee, A. (2013). Chemopreventive and therapeutic potential of tea polyphenols in hepatocellular cancer. *Nutrition and cancer*, 65(3), 329-344.
- Elsamanoudy, A. Z., Neamat-Allah, M. A. M., Mohammad, F. A. H., Hassanien, M., & Nada, H. A. (2016). The role of nutrition related genes and nutrigenetics in understanding the pathogenesis of cancer. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 4(3), 115-122.
- Ergün, C., & Yabancı, N. (2010). Beslenme ile İlişkili Genomik Teknolojiler ve Kanserin Önlenmesi. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung*, 11(2), 59-72.
- Fang, M. Z., Chen, D., Sun, Y., Jin, Z., Christman, J. K., & Yang, C. S. (2005). Reversal of hypermethylation and reactivation of p16INK4a, RAR β , and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy. *Clinical Cancer Research*, 11(19), 7033-7041.
- Gerhäuser, C. (2012). Cancer cell metabolism, epigenetics and the potential influence of dietary components—A perspective. *Biomed. Res*, 23(1), 1-21.
- Güler, C., & Balcı Peynircioğlu, B. (2016). DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *ACU Sağlık Bil Derg.* (2):61-68.
- Gürel, Ç., Nursal, A. F., & Yiğit, S. (2016). Epigenetik ve Kanser. *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics*, 2(1), 45-51.
- Higginbotham S, Zhang ZF, Lee IM, Cook NR, Giovannucci E, Buring JE, Liu S; Women's Health Study. (2004). Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst*, 4;96(3):229-33.

- Ho, E., Clarke, J. D., & Dashwood, R. H. (2009). Dietary sulforaphane, a histone deacetylase inhibitor for cancer prevention. *The Journal of nutrition*, 139(12), 2393-2396.
- Iorio, M. V., Piovan, C., & Croce, C. M. (2010). Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: an intricate network. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1799(10-12), 694-701.
- İzmirli, M. (2013). Epigenetik Mekanizmalar ve Kansere Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar. *Van Tıp Dergisi*, 20(1), 48-51.
- Johnson, C., Warmoes, M. O., Shen, X., & Locasale, J. W. (2015). Epigenetics and cancer metabolism. *Cancer letters*, 356(2), 309-314.
- Kim, Y. I. (2004). Folate and DNA methylation: a mechanistic link between folate deficiency and colorectal cancer? *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(4), 511-519.
- Kim, Y. I. (2005). Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility. *The Journal of nutrition*, 135(11), 2703-2709.
- Kim, Y. I., Pogribny, I. P., Basnakian, A. G., Miller, J. W., Selhub, J., James, S. J., & Mason, J. B. (1997). Folate deficiency in rats induces DNA strand breaks and hypomethylation within the p53 tumor suppressor gene. *The American journal of clinical nutrition*, 65(1), 46-52.
- Koç, G. Nutrigenomik: Genotipten Fenotipe Beslenme Etkisi. İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinikleri, 1(1), 79-92.
- Landecker, H. (2011). Food as exposure: Nutritional epigenetics and the new metabolism. *BioSocieties*, 6(2), 167-194.
- Lopomo, A., Burgio, E., & Migliore, L. (2016). Epigenetics of obesity. In *Progress in molecular biology and translational science* (Vol. 140, pp. 151-184). Academic Press.
- Lu, Q., Qiu, X., Hu, N., Wen, H., Su, Y., & Richardson, B. C. (2006). Epigenetics, disease, and therapeutic interventions. *Ageing research reviews*, 5(4), 449-467.
- Mazzio, E. A., & Soliman, K. F. (2012). Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics*, 7(2), 119-130.
- Michels KB, Ekblom A. (2004). Caloric restriction and incidence of breast cancer. *JAMA*, 291(10):1226-30.

- Moreno, F. S., Heidor, R., & Pogribny, I. P. (2016). Nutritional epigenetics and the prevention of hepatocellular carcinoma with bioactive food constituents. *Nutrition and cancer*, 68(5), 719-733.
- Orcan, S. (2006). Epigenetik ve Epigenomik. Erişim: http://yunus.hacettepe.edu.tr/~mergen/derleme/d_epigenetik.pdf. Erişim Tarihi, 16, 2013.
- Paul, B., Li, Y., & Tollefsbol, T. (2018). The Effects of Combinatorial Genistein and Sulforaphane in Breast Tumor Inhibition: Role in Epigenetic Regulation. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1754.
- Penta, D., Somashekar, B. S., & Meeran, S. M. (2018). Epigenetics of skin cancer: Interventions by selected bioactive phytochemicals. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 34(1), 42-49.
- Rock, C. L., Lampe, J. W., & Patterson, R. E. (2000). Nutrition, genetics, and risks of cancer. *Annual review of public health*, 21(1), 47-64.
- Seçer, S., Özden, A., Güllüoğlu, ř., & Ekinci, F. Y. (2011). Diyetle İlişkili Hastalıkların Önlenmesi ve Hayat Kalitesinin İyileştirilmesi İçin Genotiplemeye Dayalı Kişiye Özel Beslenme. *Akademik Gıda*, 9(4), 51-59.
- Stefanska, B., Karlic, H., Varga, F., Fabianowska-Majewska, K., & Haslberger, A. G. (2012). Epigenetic mechanisms in anti-cancer actions of bioactive food components—the implications in cancer prevention. *British journal of pharmacology*, 167(2), 279-297.
- Sun, S., Li, X., Ren, A., Du, M., Du, H., Shu, Y., Zhu, L., & Wang, W. (2016). Choline and betaine consumption lowers cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Scientific reports*, 6, 35547.
- Taşdemir, P., Dursun, H. G., Küçükkartallar, T., & Zamani, A. G. (2015). Kolorektal Kanserli Hastalarda DNMT3B Gen Polimorfizm Sıklığı. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 29(2), 75-78.
- Teiten, M. H., Dicato, M., & Diederich, M. (2013). Curcumin as a regulator of epigenetic events. *Molecular nutrition & food research*, 57(9), 1619-1629.
- Terry, P. D., Jain, M., Miller, A. B., Howe, G. R., & Rohan, T. E. (2003). Glycemic load, carbohydrate intake, and risk of colorectal cancer in women: a prospective cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(12), 914-916.
- Tiffon, C. (2018). The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3425.

- Wang, L. S., Arnold, M., Huang, Y. W., Sardo, C., Seguin, C., Martin, E., Huang, T.H., Riedl, K., Schwartz, S., Frankel, B., inci, D., Xu, Y., Winston, J., Yang G.Y., & Stoner, G. (2011). Modulation of genetic and epigenetic biomarkers of colorectal cancer in humans by black raspberries: a phase I pilot study. *Clinical Cancer Research*, 17(3), 598-610.
- Ying, J., Rahbar, M. H., Hallman, D. M., Hernandez, L. M., Spitz, M. R., Forman, M. R., & Gorlova, O. Y. (2013). Associations between dietary intake of choline and betaine and lung cancer risk. *PloS one*, 8(2), e54561.
- Yusefi, A. R., Lankarani, K. B., Bastani, P., Radinmanesh, M., & Kavosi, Z. (2018). Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 19(3), 591.
- Zhang, C. X., Pan, M. X., Li, B., Wang, L., Mo, X. F., Chen, Y. M., Lin, F.Y., & Ho, S. C. (2013). Choline and betaine intake is inversely associated with breast cancer risk: A two-stage case-control study in China. *Cancer Science*, 104(2)

ÇÖREK OTUNUN ANTİKANSER ETKİLERİ

**Arş.Gör.Uzm. Rahime Evra KARAKAYA,
Dr.Öğr. Üyesi Lale Sariye AKAN & Dr.Öğr. Üyesi Yahya
ÖZDOĞAN**

*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü*

Halk arasında ‘Çörek Otu’ olarak bilinen *Nigella sativa* L. (N. Sativa), genellikle Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Batı Asya’da yetişen Ranunculaceae botanik ailesine ait bir bitkidir. Yeşil yaprakları, gül beyazı ve morumsu çiçekleri ile birlikte boyu 20-90 cm’ye kadar uzayabilmektedir. N. sativa, Orta Doğu ve bazı Asya ülkelerinde ateşli hastalıklar, soğuk algınlığı, baş ağrısı, astım, romatizmal hastalıklar, mikrobiyal enfeksiyonlar ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Kooti vd., 2016). N. sativa yağı, tohumu veya ekstraktından elde edilen timokinon, timohidrokinon, ditimokinon, timol, karvakrol, nigellisin, alfa hederin gibi bazı biyoaktif bileşenlerin sağlık üzerinde koruyucu etkileri bulunmaktadır. Çörek otunun içerdiği uçucu yağ bileşenleri ve konsantrasyonları Tablo 1’de gösterilmiştir (Sultan vd., 2009).

Tablo 1. Çörek otunun içerdiği uçucu yağ bileşenleri ve konsantrasyonları

Çörek otu uçucu yağ bileşenleri	Bileşenlerin konsantrasyonları (%)
Timokinon	23.25
Dihidrotimokinon	3.84
Karvakrol	10.80
Timol	2.32
p-Simen	32.02
α -Thujen	2.40
α -Pinen	1.48
β -Pinen	1.72
t-Anethol	2.10
Minör Bileşenler	23.81

N. sativa bileşenlerinin immünmodülatör, antiinflamatuvar, hipoglisemik, antihipertansif, antiastmatik, antimikrobiyal, antiparazitik, antioksidan ve antikanser etkileri yapılan birçok deneysel çalışmalarda

belirlenmiştir (Randhawa ve Alghamdi, 2002; Srinivasan, 2018). Bununla birlikte, N. sativa'nın kanser gelişimini ve kanser tedavisinde kullanılan ilaçların toksisitesini engellediğine dair yapılan çalışmalar, antikanser etkilerinin değerlendirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (Badary vd., 2000; Awad, 2005; El-Mahdy vd., 2005).

Çörek Otunun Antikanser Etki Mekanizmaları

N. sativa tohumu, uçucu yağı ve bazı aktif bileşiklerinin (özellikle timokinon) çeşitli neoplazmalar üzerinde önemli antikanser etkileri gözlenmiştir. Bu etkileri enzim aktivitesi, hücre proliferasyonunun inhibisyonu, hücre içi glutatyondaki değişiklikler, antioksidan aktivite, antimetastaz ve antianjiyogenez etki, serbest radikalleri yakalama ve kanser hücrelerinin apoptoz indüksiyonu gibi farklı mekanizmalar ile açıklanmaktadır (Kooti vd., 2016). Bununla birlikte timokinon bileşeni; p53, Nükleer faktör kappa-B (NFκβ), Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon faktörü (STAT3), Peroksizom proliferatör aktive reseptör-γ (PPAR-γ), kaspazların aktivasyonu ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi dahil olmak üzere molekül modülasyonu ile antikanser aktivite gösterebilmektedir (Woo vd., 2012).

Çörek otunda bulunan biyoaktif bileşenler kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edici özellik göstermektedir. Kanser hücrelerinin tedavisinde, DNA sentezi sürecinde timidin inkorporasyonunun inhibisyonu bazı ilaçlar ile sağlanmaktadır. Böylece hasarlı hücrelerin DNA sentezi engellenmektedir. Yapılan bir çalışmada timokinon bileşeninin fibrosarkoma hücrelerinde timidin inkorporasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (Badary ve Gamal El-din, 2001).

Sağlıklı bir hücre döngüsünün devamlılığında rol alan hücre döngüsü düzenleyici proteinler; siklinler, siklin bağımlı kinazlar (Cdks), substrat proteinleri, Cdk inhibitörleri (CKI) ve tümör progresyon geni ürünleridir (p53 ve pRb). Bu proteinlerin ekspresyonundaki bir bozukluk, sağlıklı hücrelerin proliferasyonuna ve kanser hücre gelişimine neden olur. İnsan serviks kanser hücrelerine 1-30 mg/ml olarak verilen timokinon tedavisi, apoptoza neden olan artmış p53 düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (Ng vd., 2011). Bununla birlikte timokinon kaspaz aktivasyonu ile p53 bağımlı apoptozu uyatabilmektedir. In vitro yapılan bir çalışmada, myeloblastik lösemi hücreleri üzerinde timokinonun antiproliferatif etki sergilediği, apoptozu indüklediği, mitokondriyal membran potansiyelini bozduğu ve kaspaz 8, 9 ve 3'ün aktivasyonunu tetiklediği bildirilmiştir (El-Mahdy vd., 2005).

Birçok kanser türünde aşırı eksprese edilen Serin/treonin kinaz, Polo-benzeri kinaz 1 (Plk1), kanserde olumsuz bir prognostik belirteç olarak bilinmektedir. Reindl ve diğerlerinin yaptığı çalışmada, timokinon türevi

olan poloksinin, Plk1 fonksiyonunu inhibe ederek kanser hücrelerinde apoptoza neden olduğu saptanmıştır (Reindl vd., 2008).

Sağlıklı hücrelerde NF κ B, bağışıklık yanıtını düzenlemede kilit bir rol oynar ve NF κ B'nin yanlış düzenlemesi ile kanserin ilişkili olduğu düşünülmektedir. Osteosarkoma hücrelerinde timokinonun, NF κ B'yi baskılayarak tümör anjiyogenezini ve tümör büyümesini inhibe ettiği belirtilmiştir (Peng vd., 2013). Timokinonun tümör nekroz faktörü (TNF) ile indüklenen NF κ B aktivasyonunu baskılayarak insan pankreatik kanser hücrelerinde antitümör etki gösterdiği saptanmıştır (Wu vd., 2011).

STAT3, hücre farklılaşması, proliferasyon, apoptoz, anjiyogenez, metastaz ve bağışıklık tepkilerinde rol oynayan genlerin transkripsiyonunu düzenler. Çeşitli karsinom türlerinde STAT3 aktive olur ve tümörjenez düzeyine etki eder. Bir çalışmada, timokinonun, myelom hücrelerinde IL-6 uyarımlı STAT3 fosforilasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir (Li ve Sethi., 2010).

PPAR- γ , antikanser mekanizmasında rol oynamaktadır. Timokinonun, meme kanser hücrelerinde PPAR- γ aktivitesini artırarak apoptozu uyardığı düşünülmektedir (Woo vd., 2011).

Reaktif oksijen türleri (ROS), hücre apoptozunu indükleyen moleküllerdir. Çörek otu biyoaktif bileşenlerinin, ilaç detoksifikasyonunda yüksek oranda kullanılan ve ROS'ların neden olduğu hasarı önleyebilen bir tripeptid olan glutatyon üzerinde antioksidan enzim modülasyonu sağladığı düşünülmektedir. Lösemi hücrelerinde alfa-hederin, hücre içi glutatyon enzim düzeyini azaltıp ROS üretimini artırarak mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına ve apoptoza yol açmıştır (Huat ve Swamy, 2003). El-Najjar ve diğerlerinin yaptığı çalışma, insan kolon kanser hücrelerinde timokinonun ROS artışı ile birlikte apoptoz oluşumuna neden olduğunu destekler niteliktedir. Timokinon, bu hücrelerde mitojen aktive protein kinazlar (MAPK), (JNK ve ERK) fosforilasyonunu artırmaktadır. JNK ve ERK kinazlarının, timokinon ile indüklenen apoptozda prooksidatif aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (El-Najjar vd., 2010).

Kanser hücreleri üzerinde anjiyogenez inhibisyonunun, tümör büyüme inhibisyonu ve metastazı sağladığı gözlenmektedir. Kolon kanserli ratlarda, timokinon verilen grubun vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu mekanizma timokinonun VEGF üretimini baskıladığı ve antitümör anjiyogenez yoluyla tümör büyümesini inhibe ettiğini göstermektedir (Asfour vd., 2013).

Tümör hücrelerinde yüksek düzeyde bulunan plasminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-1), insan fibrokarsinom hücrelerine verilen 25-200 mcg/ml N. sativa yağı ile downregule edilmiştir. N. sativa ile tümör

invazyonu ve metastazının engellendiğini gösteren bu çalışma N. sativa'nın antimetastatik etkilerini desteklemektedir (Awad, 2005).

Doğal öldürücü hücrelerin (NK) sitotoksik etkileri N. sativa'nın antikanser mekanizmalarından biri olarak belirtilmektedir. NK hücrelerinin sitotoksik potansiyeli, N. sativa ekstraktının NK hücrelerinden güçlü tümör öldürücü aktivitesi olan interferon g (IFNg) ve TNFa, immünoestimülatör sitokinlerin üretimini önemli ölçüde artırması ile ilişkilendirilmektedir (Shabsoug vd., 2008). Farelere 1 hafta boyunca oral yolla verilen N. sativa sıvı ekstraktının, NK hücrelerinde artışla beraber, tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır (Abuharfeil vd., 2001).

Tümör oluşumunda nitrik oksit sentaz (iNOS) yolağının uyarılması önemli bir etken olarak belirtilmektedir. İnflamasyon da dahil olmak üzere fizyolojik reaksiyonlar sırasında iNOS veya diğer nitrik oksit sentaz izoformları ile sentezlenen NO, tümör gelişimine yatkınlık gösteren bir endojen radikaldır. Oral yolla 5 gün boyunca 250 mg/kg/gün verilen N. sativa etanolik ekstraktının serum NO, IL-6 ve TNF-a düzeylerinde azalma sağladığı gözlenmiştir (Fathy ve Nikaido, 2013).

N. Sativa'nın Antikanser Etkileri ve Yapılan Deneysel Çalışmalar

Deneysel çalışmalarda çörek otu tohumu, yağı ve ekstraktının antikanser etkileri çeşitli yollar aracılığıyla gözlenmektedir. Salomi ve diğerlerinin yaptığı çalışmada, N. Sativa ekstraktının (100 mg/kg) topikal uygulamasının, farelerde deri karsinogenezini geciktirdiği belirlenmiştir (Salomi vd., 1992). In vivo yapılan bir çalışmada, fare hücrelerine 30 gün boyunca 48 saatte bir 28.5-47.5 mg olarak verilen N. sativa esansiyel yağı karaciğer metastazında iyileşme, tümör boyutunda 10 kat azalma ve farelerin yaşam süresinde artış sağlamıştır (Ait Mbarek vd., 2007). Başka bir in vivo çalışmada ise, ratlara 6 ay boyunca oral yolla verilen 0.2 g/gün N. sativa tohumunun oksidatif stres ve kolon karsinogenezine karşı koruyucu etkileri, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit düzeyini ekspresyona malondialdehit ekspresyonunu azaltması ile tespit edilmiştir (Mabrouk vd., 2002). Benzer bir çalışmada, meme kanserli ratlara 3 ay boyunca oral yolla 4 g/kg/gün verilen N. sativa tedavisi ile dokulardaki oksidatif stres markerları olan lipid peroksit ve nitrik oksit düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (El-Aziz vd., 2005).

N. sativa'nın kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizmaları çeşitli in vivo, in vitro ve hayvan çalışmaları ile desteklenmektedir ancak bu alanda yapılan klinik çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Solid tümör veya hematolojik malignitesi bulunan yetişkin bireylere 1 ila 3 hafta boyunca farklı dozlarda verilen (3,7,10 mg/kg/gün) timokinon tedavisinin antikanser etkileri gözlenmemiştir. Aynı çalışmada timokinonun günlük

tolere edilebilen düzeyi 75-2600 mg/gün olarak belirlenmiştir (Al-Amri ve Bamosa, 2009).

Çalışmalarda çörek otunun toksik düzeyi ile ilgili net veriler elde edilememiştir. Bir çalışmada N. sativa yağı, farelere oral olarak 28.8 ml/kg veya intraperitoneal 2.06 ml/kg verildiğinde akut toksisite düzeyi saptanmıştır. Kronik toksisite ise 12 hafta boyunca 2 ml/kg/gün N. sativa verilen ratlarda belirlenmiştir (Zaoui vd., 2002). Buna karşın, başka bir çalışmada, ratlara 10 gün boyunca 1-2 ml/kg/gün olarak verilen N. sativa yağının toksik etkileri gözlenmemiştir (Ali, 2004).

İlaç Toksisitesine Karşı Koruyucu Etkileri

N. sativa'dan izole edilen timokinonun, kemoterapi boyunca tedaviyi etkilemeden ilaç toksisitesinin azaltılmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Ovaryum, akciğer, mide ve lenfoma gibi kanser türlerinde kullanılan ilaçların nefrotoksik etkilerinin timokinon tedavisi ile azaldığı belirtilmiştir. İlaça bağlı kardiyotoksik etkilerini ise oksidatif stresi azaltarak ve antioksidan enzim aktivitesini artırarak gösterdiği saptanmıştır (Badary vd., 2000; Nagi vd., 2011).

Sonuç

Çörek otunun içerdiği biyoaktif bileşenler, antikanser mekanizmalarında çeşitli yollar aracılığıyla düzenleyici etki göstermektedir. Serbest radikallerin kullanımı, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre proliferasyonu inhibisyonu, antioksidan aktivitenin artırılması, antimetastaz ve antianjiyogenez mekanizmaları ve kanser hücrelerinin apoptozunun uyarımı gibi kanserin önlenmesi ve gelişiminin engellenmesinde önemli etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte kemoterapide kullanılan ilaçların toksik etkilerini azaltabilmektedir. Bu alanda yapılan in vitro ve in vivo çalışmaların sayısı gün geçtikçe artış gösterse de deneysel klinik çalışmaların sayısının kısıtlılığı, kanserli bireylerin tedavi sürecinde kullanımını henüz desteklememektedir. Bu nedenle, çörek otunun, kanserin önlenmesi ve tedavisinde kullanımının yaygınlaştırılması için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Abuharfeil, N. M., Salim, M., & Von Kleist, S. (2001). Augmentation of natural killer cell activity in vivo against tumour cells by some wild plants from Jordan. *Phytotherapy Research*, 15(2), 109-113.
- Ait Mbarek, L., Ait Mouse, H., Elabbadi, N., Bensalah, M., Gamouh, A., Aboufatima, R., ... & Ziad, A. (2007). Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa* L.) extracts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(6), 839-847.

Al-Amri, A. M., & Bamosa, A. O. (2009). Phase I safety and clinical activity study of thymoquinone in patients with advanced refractory malignant disease. *Shiraz E-Med J*, 10(3), 107-11.

Ali, B. H. (2004). The effect of *Nigella sativa* oil on gentamicin nephrotoxicity in rats. *The American journal of Chinese medicine*, 32(01), 49-55.

Asfour, W., Almadi, S., & Haffar, L. (2013). Thymoquinone suppresses cellular proliferation, inhibits VEGF production and obstructs tumor progression and invasion in the rat model of DMH-induced colon carcinogenesis. *Pharmacology & Pharmacy*, 4(01), 7.

Awad, E. M. (2005). In vitro decreases of the fibrinolytic potential of cultured human fibrosarcoma cell line, HT1080, by *Nigella sativa* oil. *Phytomedicine*, 12(1-2), 100-107.

Badary, O. A., Abdel-Naim, A. B., Abdel-Wahab, M. H., & Hamada, F. M. (2000). The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology*, 143(3), 219-226.

Badary, O.A. and Gamal El-din, A.M. (2001). Inhibitory effect of thymoquinone against 20-methylcholanthrene- induced fibrosarcoma tumorigenesis. *Cancer Detect. Prev.* 25(4): 362-368.

El Aziz, M. A. A., Hassan, H. A., Mohamed, M. H., Meki, A. R. M., Abdel Ghaffar, S. K., & Hussein, M. R. (2005). The biochemical and morphological alterations following administration of melatonin, retinoic acid and *Nigella sativa* in mammary carcinoma: an animal model. *International journal of experimental pathology*, 86(6), 383-396.

El Mahdy, M. A., Zhu, Q., Wang, Q. E., Wani, G., & Wani, A. A. (2005). Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase 8 and mitochondrial events in p53 null myeloblastic leukemia HL 60 cells. *International journal of cancer*, 117(3), 409-417.

El-Najjar, N., Chatila, M., Moukadem, H., Vuorela, H., Ocker, M., Gandesiri, M., ... & Gali-Muhtasib, H. (2010). Reactive oxygen species mediate thymoquinone-induced apoptosis and activate ERK and JNK signaling. *Apoptosis*, 15(2), 183-195.

Fathy, M., & Nikaido, T. (2013). In vivo modulation of iNOS pathway in hepatocellular carcinoma by *Nigella sativa*. *Environmental health and preventive medicine*, 18(5), 377.

Huat, B. T. K., & Swamy, S. M. K. (2003). Intracellular glutathione depletion and reactive oxygen species generation are important in α -hederin-induced apoptosis of P388 cells. *Molecular and cellular biochemistry*, 245(1-2), 127-139.

Kooti, W., Hasanzadeh-Noohi, Z., Sharafi-Ahvazi, N., Asadi-Samani, M., & Ashtary-Larky, D. (2016). Phytochemistry,

pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chinese journal of natural medicines*, 14(10), 732-745.

Li, F., Rajendran, P., & Sethi, G. (2010). Thymoquinone inhibits proliferation, induces apoptosis and chemosensitizes human multiple myeloma cells through suppression of signal transducer and activator of transcription 3 activation pathway. *British journal of pharmacology*, 161(3), 541-554.

Mabrouk, G. M., Moselhy, S. S., Zohny, S. F., Ali, E. M., Helal, T. E., Amin, A. A., & Khalifa, A. A. (2002). Inhibition of methylnitrosourea (MNU) induced oxidative stress and carcinogenesis by orally administered bee honey and *Nigella* grains in Sprague Dawely rats. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 21(3), 341-346.

ngNagi, M. N., Al Shabanah, O. A., Hafez, M. M., & Sayed Ahmed, M. M. (2011). Thymoquinone supplementation attenuates cyclophosphamide induced cardiotoxicity in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 25(3), 135-142.

Ng, W. K., Yazan, L. S., and Ismail, M. (2011). Thymoquinone from *Nigella sativa* was more potent than cisplatin in eliminating of SiHa cells via apoptosis with down-regulation of Bcl-2 protein. *Toxicol in vitro* 25:1392–1398.

Peng, L., Liu, A., Shen, Y., Xu, H. Z., Yang, S. Z., Ying, X. Z., ... & Cheng, S. W. (2013). Antitumor and anti-angiogenesis effects of thymoquinone on osteosarcoma through the NF- κ B pathway. *Oncology reports*, 29(2), 571-578.

Randhawa, M.A. and M.S. Alghamdi. (2002). A review of the pharmaco-therapeutic effects of *Nigella sativa*. *Pakistan J. Med. Res.* 41(2): 77–83.

Reindl, W., Yuan, J., Krämer, A., Strebhardt, K., & Berg, T. (2008). Inhibition of polo-like kinase 1 by blocking polo-box domain-dependent protein-protein interactions. *Chemistry & biology*, 15(5), 459-466.

Salomi, N. J., Nair, S. C., Jayawardhanan, K. K., Varghese, C. D., & Panikkar, K. R. (1992). Antitumour principles from *Nigella sativa* seeds. *Cancer letters*, 63(1), 41-46.

Shabsoug, B., Khalil, R., & Abuharfeil, N. (2008). Enhancement of natural killer cell activity in vitro against human tumor cells by some plants from Jordan. *Journal of immunotoxicology*, 5(3), 279-285.

Srinivasan, K. (2018). Cumin (*Cuminum cyminum*) and black cumin (*Nigella sativa*) seeds: traditional uses, chemical constituents, and nutraceutical effects. *Food Quality and Safety*, 2(1), 1-16.

Sultan, M. T., Butt, M. S., Anjum, F. M., Jamil, A., Akhtar, S., & Nasir, M. (2009). Nutritional profile of indigenous cultivar of black

cumin seeds and antioxidant potential of its fixed and essential oil. *Pak J Bot*, 41(3), 1321-1330.

Woo, C. C., Kumar, A. P., Sethi, G., & Tan, K. H. B. (2012). Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochemical pharmacology*, 83(4), 443-451.

Woo, C. C., Loo, S. Y., Gee, V., Yap, C. W., Sethi, G., Kumar, A. P., & Tan, K. H. B. (2011). Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR- γ pathway. *Biochemical pharmacology*, 82(5), 464-475.

Wu, Z. H., Chen, Z., Shen, Y., Huang, L. L., & Jiang, P. (2011). Anti-metastasis effect of thymoquinone on human pancreatic cancer. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 46(8), 910-914.

Zaoui, A., Cherrah, Y., Mahassini, N., Alaoui, K., Amarouch, H., & Hassar, M. (2002). Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine*, 9(1), 69-74.

THE EFFECT OF REAL AND VIRTUAL BOLUS USAGE IN HEAD CANCER

Yonca YAHŞİ ÇELEN ^{1*} & Ayşe OKUMUŞ ²

Tamer Oğuz GÜRSOY ³ & H. Orhan KIZILKAYA ⁴

¹*Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Biophysics, Health Physics Unit Afyonkarahisar-TURKEY,*

²*Yeni Yüzyıl University Gaziosmanpaşa Hospital, Department of Radiation Oncology, Gaziosmanpaşa-İstanbul.*

³*Turkey Institutes of Health Department, Kadıköy-İstanbul.*

⁴*Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of Radiation Oncology, Şişli-İstanbul.*

Introduction

The success of radiation therapy is directly related to the extent to which we can maintain healthy tissues as well as control tumor volume by irradiating the target.

In recent years, radiotherapy techniques have been successful in providing the desired dose to the tumor as well as protecting the critical organs. Head and neck cancers constitute 5-10% of all body cancers. They usually occur over the age of 50 and mostly originate from epithelial structures. Squamous cell carcinomas are the most common head and neck cancers (1, 2, 3).

Multidisciplinary approaches are used in the diagnosis of head and neck cancer and multidisciplinary treatment modalities are used in the treatment of head and neck cancer.

The main treatment methods in head and neck cancers are surgery and radiotherapy. Chemotherapy is usually used as an adjunctive treatment method. According to the pathology, location and stage of cancer formation, these three treatment modalities can be applied separately or in different combinations.

In this study, it was aimed to investigate the difference between the target volume and the dose of the critical organs in terms of the use of bolus material in the virtual bolus and real-bolus plans of head and neck cancer patients with IMRT and VMAT treatment.

When dynamic intensity modulated radiotherapy technique is used in head and neck cancers, the low absorbance dose in the skin compared to the use of static density modulated radiotherapy and 3D conformal radiotherapy techniques supports the necessity of using an additional material for the skin with the dynamic YART technique.

This material is a bolus of high material, which means that the surface of the surface is smooth. (4,5).

The skin consists of 3 consecutive layers from the inside to the inside. These are epidermis, dermis and subcutis. 90% of skin cancers originate from the basal layer, which is the innermost layer of the epidermis layer. Basal layer cells are the skin cells that make the most of mitosis.

Properties of Bolus Material

Due to the skin-sparing properties in high-energy photons, there is a need for the use of bolus-equivalent bolus in the treatment of superficial lesions.

In addition, bolus can facilitate the more homogeneous dose distribution by eliminating tissue deficiencies in patients.

On sale in the market; bolus, gel layer type bolus, thermoplastic bolus, bolus formed in clinical form or bolus produced in casting rooms with various formulations can be preferred by clinics (5, 6).



Figure 1. Display of Bolus Material.

Material Method

The patients were placed on the computed tomography (CT) table with the head gantry in the supine position. A 0.5 cm thick bolus was placed on the patient so that the air gap was as low as possible. Another CT was taken under the same conditions.

In the treatment plan applications, laser projections were marked and lead markers were placed in order to facilitate the adjustment of the isomials. Computed tomography was performed with 3 mm sections.

Results

No significant difference was observed in OAR terms in the plans with real bolus and virtual bolus.

However, it was found that the actual bolus plans had a significant increase in dosages compared to the virtual bolus with respect to the view.

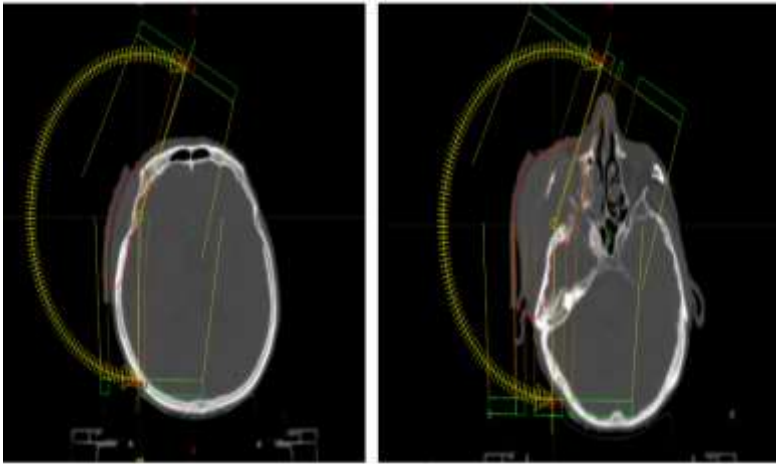


Figure 2. Treatment plan when CT scan with bolus.

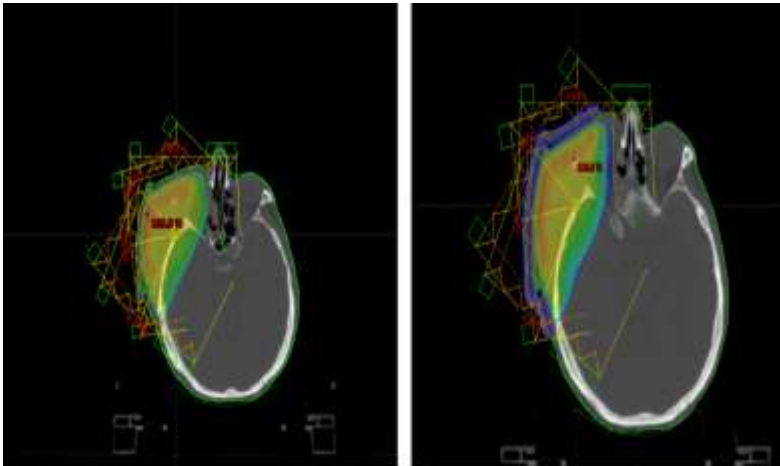


Figure 3. Use of virtual bolus during treatment planning.

Conclusions

Patients with virtual bolus and real-bolus CT images showed significant increases in PTV. This situation is thought to result from the fact that TPS automatically places the virtual bolus of patients to the skin of the patient with no gap. In the plans using real bolus, the clearance between the skin and the bolus is clearly visible. There is an increase in dose values due to air voids.

Laurence E. Court et al. Found various MAP plans with 6-10 MV energized photons and a reduction in dosimetric measurements of these plans by up to 20% compared to the planned dose (7).

Shu-Hui Hsu and colleagues have made chest wall treatment plans with 3D-CRT and ROOT techniques on Rando phantom. When the bolus material was not used, the absorbed dose was measured by TLD and Attix parallel plan ion chamber in which the dose defined to the CTV was 45-62% in 3D-CRT and 44-63% in YART. When the 1 cm thick bolus material was used, the absorbed dose in the skin received 81-106% of the dose defined in the CTV, and 80-107% in YART (8).

In conclusion, we think that the use of real-bolus CT in patients and the need for bolus control before treatment on a daily basis. These studies show that the dose of the skin in the intensity-adjusted radiotherapy plans is lower than the dose defined in the target. It is a suitable option to use bolus material to bring the absorbed dose to the desired level.

References

- (1) Chao KS, Perez CA, Brady LW. Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004.
- (2) Kahn F. M. The Physics of Radiation Therapy 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- (3) Erişen Levent, Engin Kayıhan s. 33. Baş-Boyun Kanserleri. Nobel Tıp Kitapevleri, Bursa 2003.
- (4) Halperin C. E, Perez A. C, Brady L. W. Principles and Practice of Radiation Oncology 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- (5) Kahn Y, Barajas J. E. V, Udowicz M, Sinha R. Clinical and dosimetric implications of air gaps between bolus and skin surface during radiation therapy. Journal of Cancer Therapy 4,1251-1255, 2013.
- (6) Vyas V, Palmer L, Mudge R, Jiang R. On bolus for megavoltage photon and electron radiation therapy. Medical Dosimetry, Vol. 38, 3:268-273, Autumn, 2013.
- (7) Court L. E, Tishler R. B, Allen A. M. Experimental evaluation of the accuracy of skin dose calculation for a commercial treatment planning system. Journal of Applied Clinical Medical Physics, Vol. 9, No:1, Winter, 2008.
- (8) Hsu S. H, Roberson P. L, Chen Y. Assesment of skin dose for breast chest wall radiotherapy as a function of bolus material. Physics in Medicine and Biology, 53: 2593-2606, 2008.

MEME LEZYONLARINDA TANI VE TEDAVİ YÖNTEMİ; MEME LEZYON EKSİZYON SİSTEMİ (BLES) İLE TECRÜBELERİMİZ

Hasan GÜNDOĞDU
Artvin Devlet Hastanesi

Zeynep Gamze KILIÇOĞLU
.Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş ve Amaç: Yüksek riskli benign meme lezyonları hasta ve klinisyen için karışıklık yaratabilir. Birçok radyolog, bu lezyonların, bir ana biyopsi sonrası patolojik analizde ortaya çıktıklarında eksizyonunu önermektedir.

Meme lezyon eksizyon sistemi (BLES), Radyofrekans (RF) enerjisi kullanılarak memede saptanan kitlelerin, tamamını çıkarmaya yarayan bir sistemdir.

Bu sunumda kliniğimizde 41 hastada kullandığımız BLES sisteminin uygulama şekilleri ve özelliklerini tanıtmayı amaçladık.

Yöntem: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Radyoloji bölümümüzde Haziran 2014 – Şubat 2016 tarihleri arasında BI-RADS (Breast Imaging Report and Data System) 2 ve 3 olarak sınıflanan kitlesel lezyonları saptanan 41 kadın hastaya ait 41 meme lezyonu ile 3 hastanın aksiller lezyonu çalışmaya dahil edildi.

Hastalarda BLES kararı hastaların sekonder problemleri, yapılacak cerrahi işlemin özellik ve komplikasyonları göz önüne alınarak verildi. Lezyonlar lokal anestezi altında BLES yöntemi ile etraf dokulardan ayrıştırılıp çıkartıldı. Kitleler formol solüsyonu içinde histopatolojik incelemeye gönderildi.

Bulgular: Memenin konvansiyonel incelemelerinde lezyonların 33' ü BI-RADS 3, 11'i BI-RADS 2 kategoride değerlendirildi. Lezyonların ortalama boyutu 12,9 mm 'ydi. Hastaların 19'unda daha önce memeden malign kitle eksizyonu yapılmış,kemoradyoterapi uygulanmıştı. Karşı memedeki lezyonlar takip altında minimal değişiklik göstermeleri ve malign kriterler taşımamaları nedeniyle BLES'e yönlendirildi. Aksiller lezyonu olan üç hastada cerrahi işlemin morbidite yaratma riski nedeniyle işlem uygulandı.

Tüm vakalarımızda kitleler bütün olarak çıkartıldı. Hiçbir vakamızda komplikasyon gelişmedi. Patolojik değerlendirmeyi engelleyen herhangi bir doku kaybı oluşmadı.

Tartışma ve Sonuç: Patolojik tanı için hastaya ve lezyona özgü nedenlerle açık cerrahi biyopsi yerine lezyon eksizyonu tercih edilebilir (Meme kanseri öyküsü, BI-RADS 2-3 lezyonlar, kozmetik nedenler).

Eksizyonun, patolojik değerlendirmeye engel oluşturabilecek bir özelliğinin olmaması ve tanının spesifik olarak konulabilmesi son derece önemlidir. BLES prosedürü hem normal dokuyu koruyarak kozmetik sonuç elde etmesi, hem de lezyonu doğru biçimde çıkarması nedeniyle, 20 mm çapına kadar lezyonlarda vakum biyopsi ve açık cerrahi biyopsilere iyi bir alternatiftir. Benign meme lezyonu şeklinde patolojisi raporlanan lezyonların aynı işlem ile tanı ve tedavisi yapılmış olmaktadır.

Referanslar

1. Sie A, Bryan DC, Gaines V, et al. Multicenter evaluation of the Breast Lesion Excision System: a percutaneous, vacuum-assisted, intact specimen breast biopsy device. *Cancer* 2006; 107:945–949
2. Killebrew LK, Oneson RH. Comparison of the diagnostic accuracy of a vacuum-assisted percutaneous intact specimen sampling device to a vacuum-assisted core needle sampling device for breast biopsy: initial experience. *Breast J* 2006; 12:302–308
3. Zografos GC, Zagouri F, Sergentanis TN. Vacuum-assisted breast biopsy: an easy-to-learn procedure? (letter) *Am J Surg* 2008; 196:798

ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEDE KOLOREKTAL KANSERİ TARAMA PROGRAMI KAPSAMINDA YAPILAN GAITADA GİZLİ KAN TESTİ SONRASINDAKİ KOLONOSKOPİ SONUÇLARI

Önder ALTIN, Uzman Doktor

S.B.Ü. Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş

Epidemiyoloji ve İnsidans

Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon kolorektal kanser (KRK) tanısı konulurken, 500.000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir (Winaver ve Sherlock, 2007). En yüksek insidanslar Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'da iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya ve Afrika'da daha düşük oranda görülmektedir (Parkin, Pisani ve Ferlay, 1999). Bu coğrafi farklılık diyet, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığı bağlıdır (Ashktorab vd., 1985). Sporadik KRK'ler için yaş en büyük risk faktörüdür. 40 yaş altında KRK nadir görülürken, 40-50 yaştan sonra insidans artmaktadır. Vakaların %90'ına yakını 50 yaş üzerinde iken; 80 yaş üzerinde bu oran erkeklerde %10'a, bayanlarda %15'e kadar çıkmaktadır. KRK'in yaşam boyu görülme sıklığı %2,4-5 civarındadır (Edwards vd., 2010).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2012 verilerine göre, KRK erkeklerde 3 sırada yer alıp insidansı 24,7, kadınlarda ise 3. sırada olup insidansı 15,2'dir (Keskinlik vd., 2010). Kolon tümörleri yavaş progresyon gösterirler ve semptomatik olduklarında genellikle ileri evreye ulaşmış olurlar (Tözün- Gören, 2007; Dolar, 2005). KRK'lerin prognozu tanı anındaki evreyle yakından ilişkili olup, hastaların sadece %40'ı tanı anında erken evrede (lokalize hastalık evresi) yakalanmaktadır. Asemptomatik hastalarda kanser tanınabilmelidir, bunun için de toplumu bilgilendirmek ve tarama programları uygulamak gerekmektedir. Bu tarama yöntemleriyle prekanseröz lezyonu veya erken evre kanseri saptama olasılığı yüksektir. KRK için yapılan tarama yöntemleriyle mortalitenin azaldığı gözlemlenmiştir (Edwards- Ries, 2010; Tözün-Gören, 2007; Dolar, 2005)

Kolorektal Kanser Risk Faktörleri

Genetik faktörler ve çevresel etkenler KRK'in gelişmesini artırmaktadır (Chan ve Giovannucci, 2010). En yüksek risk genetik kaynaklı olsa da, KRK'lerin büyük çoğunluğunu ailesel kanserlerden çok sporadik vakalar oluşturmaktadır (Wei vd., 2004). Ailesel Adenomatöziz Koli(FAP) ve Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) ailesel kolon kanserleri arasında en sık görülenler olmasına rağmen bunlar

tüm KRK vakalarının %5'ten azını oluşturmaktadır (Burt,-DiSario ve Cannon-Albright, 1995). Kendisinde KRK veya adenomatöz polip öyküsü olanlarda, ileride KRK gelişme riski artmıştır. Aile öyküsü genetik sendromlar dışında da önemli bir risk faktörüdür. Bir tane birinci derece yakınında KRK öyküsü olanlarda genel popülasyona göre 1,7 kat artmış risk var iken, bu oran iki tane birinci derece yakınında öyküs bulunması durumunda veya tanı yaşının 55 yaşın altında olması durumunda dah da artmaktadır (Frucht, 2018). Ailede 1 cm'nin üzerinde adenom veya villöz/tübülovillöz adenom öyküsü olması durumunda , ailede KRK öyküsü varmış gibi risk artışı olur (Winawer vd., 1996). Ülseratif kolit ile KRK arasında sıkı bir ilişki vardır, ve bu ilişki hastalığın şiddeti ve süresi ile doğru orantılıdır. Pankolitite genel popülasyona göre 5-15 kat artmış risk vardır. 10-20 yıllık inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olanlarda KRK insidansı yıllık %0,5 civarındadır. Bundan sonraki yıllarda bu oran yaklaşık %1'dir (Brentnall vd., 1996).

KRK erken evrede tanı konulduğunda tedavi edilebilir bir hastalıktır, erken evrede tanı mortalite ve morbiditeyi azalttığı gibi tedavi maliyetlerini de azalmaktadır. KRK'leri erken evrede teşhis etmenin yolu ise asemptomatik dönemde tarama programları ile sağlanmaktadır. Tarama programları arasında gaitada gizli kan, sigmoidoskopi, kolonoskopi ve görüntüleme yöntemlerini kullanılmaktadır.

Tarama metodlarında gaitada gizli kan (GGK) yöntemi hem ucuz hem de uygulaması kolay olduğu için uygulanacak yöntemlerin başında gelmektedir. Ülkemiz koşulları göz önüne alındığında hedef kitlemiz, tüm erkek ve kadınlarda 50 yaşında başlayıp 70 yaşına kadar iki yılda bir uygulanması şeklindedir. Son iki testi negatif olan 70 yaş ve üzerindeki hastalarda tarama kesilmelidir.

Materyal ve Metod:

Hastanemizin kolorektal cerrahi polikliniğine ocak 2015 ile aralık 2017 arasında KRK tarama programı nedeniyle GGK testi pozitif olan hastaların verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak taranarak analiz edildi. Hastaların cinsiyet, kolonoskopik bulguları ile histopatolojik sonuçları değerlendirildi.

Sonuçlar:

Toplum sağlığı merkezlerinden GGK (+)'liği nedeniyle 536 hasta hastanemize genel cerrahi polikliniğine ileri tetkik ve tedavi amaçlı yönlendirilmiştir. 536 hastanın 348'i (%65) erkek hasta olup, 188'i (%35) bayan hasta idi. Hastaların tamamına gerekli barsak temizliği yapıldıktan sonra genel cerrahi endoskopi ünitesinde uygun sedasyon altında endoskopi tecrübesi olan genel cerrahi uzmanı tarafından kolonoskopi yapıldı. 100 (%19) hastanın kolonoskopik incelemesinde patolojik

incelemeyi gerektirecek bulgu saptanmıştır. 70 (%13) hastanın histopatolojik sonucu low grade displazili tubuler adenom, 6 (%1) hastanın high grade displazili tubuler adenom, 2 (%0,35) hastanın intramukozal adenokarsinom (Haggitt 2) ve 2 (%0,35) hastanın da sigmoid adenokarsinom ile uyumlu rapor edilmiştir. Diğer 20 hastanın histopatolojik sonuçları hiperemik mukoza fragmanları ile uyumlu idi (Tablo).

Tartışma

KRK en sık görülen kanserlerden biridir. Erken KRK'de sağkalım ileri kansere göre daha iyidir; ancak, Türkiye'de yapılan çalışmalarda KRK vakalarının büyük çoğunluğu ileri evrede tespit edilmektedir (Çakmur-Köksal, 2015; Özkan-Reis, 2012). KRK taraması ile vakalar daha erken bir aşamada tespit edilebilir, lokal girişimler gibi daha minimal invaziv prosedürlerle tedavi edilebilir, buna ilaveten adjuvan ve neoadjuvan tedavilere daha az ihtiyaç duyulabilir. Böylece hem sağlık harcamalarını hem de kansere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Yılda bir GGK testinin KRK bağlı ölümleri % 16 oranında azalttığı ve ömür boyu bir kez yapılan esnek sigmoidoskopinin ölümleri % 27 azalttığı gösterilmiştir (Hewitson -Watson, 2007; Bibbins-Siu, 2016) . Ülkeler, kanser insidansı, tarama yapmak için mevcut iş gücü ve ülke ekonomisinin durumu gibi faktörlere bağlı olarak farklı tarama stratejileri uygulayabilirler. TC Sağlık Bakanlığı tarafından KRK taraması için önerilen yaklaşım, her yıl GGK testi ve 50-70 yaş arası tüm hastalar ile 40 yaş ve üzeri KRK için yüksek riskli hastalara her 10 yılda kolonoskopi ile taranmasını şeklindedir (Keskinkılıç vd., 2010). KRK'in ortalama başlangıç yaşı 68 olup bu kanserlerin büyük çoğunluğu 50 yaş sonrasıdır (Howlader vd., 2014). Bu nedenden dolayı KRK taraması 50 yaştan sonra başlamaktadır. Tarama yöntemlerinin ileri yaşta morbidite ve mortaliteyi azaltmada sınırlı bir katkısı vardır. Tarama metodlarının ne zaman sonlandırılacağı ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur, bizim ülkemizde 70 yaş sonrası KRK tanaması sonlandırılırken , Amerika Birleşik Devletleri ve çoğu Avrupa ülkesinde 75 yaş sonrası tarama sonlandırılmaktadır (Keskinkılıç-Karaca, 2010; von Karsa-Segnan, 2012; Lin- Whitlock, 2016).

Güney Kore'de GGK pozitifliği nedeniyle kolonoskopi yapılan hastaların %1,2'sinde kanser tespit etmişlerdir (Navarro, Nicolas, Farrendez ve Lanas, 2016). Bizim çalışmamızda ise intramukozal adenokarsinom oranı %0,35 ve adenokarsinom oranı %0,35 idi. Bu düşük oranın sebebinin ülkemizde KRK taramasını daha az yapılması ve sonucunda da daha az kolonoskopi yapılmasından kaynaklanabilir. Kapsamlı bir KRK tarama programı şunları içermelidir; toplumda kaç hastaya ulaşılabildiği, kaç hastanın kolonoskopi değerlendirmesi için ileri

merkezlere yönlendirildiği ve bu kişilerde hangi oranda kanser tespit edildiğidir.

Özet:

Kolorektal kanser riskini %15-33 oranında azalttığı belirtilen tarama testinin hastanemizdeki üç yıllık izlemede GGK(+) olanların %19' unda patolojik bulgu saptanmıştır. Malignite ve prekansöröz olgu oranı ise % 15 olarak görülmüştür. Kolorektal kanser tarama yöntemleri ile kanser oluşmadan; polipleri, prekanseröz olguları ve erken evre kanserleri yakalamak mümkündür.

Kaynaklar:

Ashktorab, H., Nouraie, M., Hosseinkhah, F., Lee, E., Rotimi, C.ve Smoot, D. (1985). Dig Dis Sci, 54.

Bibbins-Domingo, K., Grossman, D. C., Curry, S. J., Davidson, K. W., Epling, J. W. Jr., García, F. A. R., ... Siu, A. L. (2016). Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 315:2564-2575.

Brentnall, T. A., Haggitt, R. C., Rabinovitch, P. S., Kimmey, M. B., Bronner, M. P., Levine, D. S.,... Rubin, C. E. (1996). Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 110(2): 331-8.

Burt, R. W., DiSario, J. A. ve Cannon-Albright, L. (1995). Genetics of colon cancer; impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med.* , 46:371-9.

Çakmur, H., Anuk, T., Önder, T., Güven, H. ve Köksal, N. (2015). Kuzey-Doğu Anadolu Bölgesinde Görülen Kolorektal Kanserlerin Özellikleri. *Turk J Colorectal Dis*, 25:21-27.

Chan, A. T. ve Giovannucci, E.L. (2010). Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 138 (6): 2029-2043

Dolar, E. (2005). Kolorektal Tümörler. *Nobel ve Güneş Yayınları*, 400-408.

Edwards, BK., Ward, E., Kohler, B. A., Ehemann, C., Zaubler, A. G., Anderson, ... Ries, L. A. (2010). *Cancer*, 116: 544.

Hewitson, P., Glasziou, P., Irwig, L., Towler, B. ve Watson, E. (2007). Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*, 24: CD001216

Howlader, N., Noone, A. M., Krapcho, M., Miller, D., Bishop, K., Kosary, C. L., ... Cronin, K. A. (1975-2014). SEER Cancer Statistics

Review, , National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014 Adresinden erişildi.

Kolorektal Kanser, http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/kolorektal_kanser_tarama_programi.pdf Adresinden erişildi.

Lin, J. S., Piper, M. A., Perdue, L. A., Rutter, C. M., Webber, E. M., O'Connor, E., ... Whitlock, E. P. (2016). Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 315:2576-2594.

Molecular genetics of colorectal cancer. www.uptodate.com. Adresinden erişildi.

Navarro, M., Nicolas, A., Ferrandez, A. ve Lanas, A. (2017). Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: *An update. World J Gastroenterol*, 23:3632-3642.

Özkan, Ö. F., Kaya, Ü., Güner, A., Cevizci, S., Özkul, F., Sezer, C. ve Reis, E. (2012). Bir eğitim ve araştırma hastanesinde kolorektal kanser hastalarının demografik dağılımı ve hastalık özellikleri. *Pam Tıp Derg*, 5:132-135.

Parkin, D. M., Pisani, P. ve Ferlay, J. (1999). *CA Cancer J Clin*, 49:33

Sağlık Bakanlığı, Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı, Türkiye 2010 Kanser İstatistikleri, www.kanser.gov.tr. Adresinden erişildi.

Tözün, N., Şimşek, H., Özkan, H. ve Gören, A. (2007). Kolorektal Poliler ve Polipozis Sendromları. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık*, 963-970.

von Karsa, L., Patnick, J. ve Segnan, N. (2012). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. *First Edition--Executive summary. Endoscopy*, 44 Suppl 3:SE1-8.

Wei, E. K., Giovannucci, E., Wu, K., Rosner, B., Fuchs, C. S., Willett, W. C. ve Colditz, G. A. (2004). Comprasion of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* , 108(3):433-42.

Winaver, S. J. ve Sherlock, P. (2007). Best practice and research clinical gastroenteroloji. *Colorectal cancer screening*; vol. 21, 6:1031.

Winaver, S. J., Zauber, A. G., Gerdes, H , O'Brien, M. J., Gottlieb, L. S., Sternberg, S. S., ... Panish, J. F. (1996). Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Engl J Med.* , 11;334(2):82-7.

Tablo: Kolonoskopi Bulguları

Kolonoskopi Bulgusu	Sayı	%
Normal bulgular	436	81.3
Hiperemik mukoza	20	4
Low grade displazili tubuler adenom	70	13
High grade displazili tubuler adenom	6	1
İntramukozal adenokarsinom	2	0.35
Sigmoid adenokarsinom	2	0.35

KOLOREKTAL KANSER VE ESER ELEMENT

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Betül Özgeriş¹ & Prof. Dr. Mevlüt Sait Keleş²

¹:Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü.

²:Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD

Kolorektal Kanser

Kanser, tüm dünyada önemi giderek artan bir sağlık sorunudur. (KILIÇKAP, AKSOY, & ÇELİK) Kanser, kontrolsüz hücre proliferasyonu ile karakterize bir hastalık olup, dünyada kardiyovasküler rahatsızlıklardan sonra ikinci sırada yer alan, son derece ölümcül bir hastalıktır.(Nikitovic, Kouvidi, Karamanos, & Tzanakakis, 2013; Tozkoparan & Aytaç, 2007)

2013 yılında yayınlanan Dünya Kanser Raporuna göre kolorektal kanserler (KRK) yılda bir milyon yeni vaka ile kanser olgularının %9,4'ünü oluşturmaktadır. KRK dünyanın en yaygın 3. tip kanser türüdür.(Akkad, Bochum, & Martens, 2015) Hem erkeklerde, hem de kadınlarda en sık görülen üçüncü kanserdir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır.(OKYAY, 2013) Ulusal Kanser Enstitüsünün (NCI) sürveyans sistemine göre, 2006-2010 yılları için KRK insidansı erkeklerde yüz binde 52,2, kadınlarda yüz binde 39,3 ve her iki cins genelinde yüz binde 45,0'dır(Siegel, Naishadham, & Jemal, 2012).Türkiye için Sağlık Bakanlığı KRK'nın insidansını yüz binde 17 olarak bildirmektedir. KRK insidansı yaşla beraber artmaktadır. Kırk yaşın altında nadirdir.(OKYAY, 2013)

KRK'nın %60'ı dünyanın gelişmiş bölgelerinde gözlemlenmektedir. Bölgeler arasındaki bu farklılıklar çeşitli nedenlere bağlıdır. Bu farklılıkların öncelikle çevresel faktörlere ve diyetle ilişkili olduğu düşünülmektedir. KRK'nın yüksek yağ ve düşük lif içeren diyetle beslenen toplumlarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir.(OKYAY, 2013)

KRK gelişimi için bilinen risk faktörleri; herediter faktör, yaş ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır.(Haggard & Boushey, 2009) KRK gelişiminde bireysel tıbbi öykü ve ailesel yatkınlıklar önemli rol oynar. Ayrıca ekzojen faktörler olarak da kırmızı etten zengin beslenme, alkol tüketimi, obezite ve sigara içimi sayılmaktadır.(Boyle & Langman, 2000) Genel anlamda epidemiyolojik, klinik ve patolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde bütün kolon kanserlerinin poliplerden geliştiği olduğu sonucuna varmak mümkündür.(Cappell, 2005) Kolon poliplerinin doğal seyrini ve kolon kanseri riskini histopatolojik bulguları belirler. Kolon poliplerinin en sık görülen iki histolojik tipi hiperplastik polip ve adenomatöz poliplerdir. Neredeyse tüm kolon kanserleri adenomatöz

poliplerden gelişirken, hiperplastik tip poliplerin kanser gelişimi için küçük de olsa bir risk oluşturabildiği düşünülmektedir.(Liljegren et al., 2003; Morimoto et al., 2002)

Eser Element

Yer kabuğunda bulunan 92 elementten 27 canlıların bileşeni olup, bunlardan yalnız 16 tanesi her çeşit organizmada bulunmaktadır. Canlıların yapısında en çok karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O) ve azot (N) elementleri bulunur. Bunların canlılarda fazla bulunmasının sebebi kovalent bağ yapabilen en hafif element olmalıdır (yöntem, 2018).

Eser elementler; insan ve hayvan dokularında kilogram başına miligram veya daha az miktarda bulunan, yaşam için esansiyel olan inorganik moleküllerdir. İnsanlar için gerekli olan eser element miktarı miligram düzeyindedir (Burtis, Ashwood, & Bruns, 2012)

Eser elementler, insan vücut kütlelerinin küçük bir kısmını oluştursa da, hayati öneme sahiptir. Çünkü birçok enzim dahil olmak üzere belirli proteinlerin fonksiyonu için gereklidir.

Eser elementler, vücutta çeşitli biyolojik olayların düzenlenmesinde büyüme, gelişme görevleri ile hayatın sürekliliği için gerekli olan ve biyolojik sistemlerde enzim bileşeni veya hücrelerin içerisinde gerçekleşen kimyasal olaylarda katalizör görevini üstlenirler. Bu sebeple eser elementlerin az veya çok alınmasının çeşitli kanserlerinde içerisinde bulunduğu birçok hastalığa sebep oldukları bilinmektedir. Bunun için her bir eser elementin alınması gereken bir miktarı vardır (LUTY-FRAÇKIEWICZ & health, 2005).

Kolorektal Kanser Etiyolojisinde Eser Elementler

Normal hücreler, hücresel metabolizma olayları sırasında oluşan yüksek konsantrasyondaki reaktif oksijen türlerinin toksik etkilerinden antioksidan enzimler tarafından korunur. Kanser hücreleri reaktif oksijen türleri oluştursa da, çoğu insan kanserinde antioksidan enzim seviyelerinin düşük olduğu biyokimyasal olarak kanıtlanmıştır. Reaktif oksijen metabolitleri kanserin başlatılmasında ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (Oberley, Oberley, & histopathology, 1997).

Reaktif oksijen türlerinin suya dönüşmesini katalize eden antioksidan enzimler arasında katalaz, manganez içeren süperoksit dismutaz ve bakır ve çinko süperoksit dismutaz bulunur. Oksidan temizleyicilerin kolorektal kanser tedavisi yanıtına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Izutani et al., 1998).

Günümüze kadar yapılan hem dokuda hem de serumda çeşitli elementlerin birçok kanser türüyle ilişkisi olduğu doğrulanmıştır. Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Cr, Mo, Sn, V, Si ve Ni elementlerinin en önemli görevi

enzimleri aktive eden kofaktör görevi görmeleridir (Salgueiro et al., 2000). Literatürdeki kolorektal kanserli doku ve serumlardaki eser elementler ve rolleri aşağıda belirtilmiştir.

Bakır

Bakır vücudumuzda okside (Cu^{+2}) ve redükte (Cu^{+1}) formda bulunmaktadır. Elektronik yapısından dolayı bakır, normal büyüme ve gelişme için olması gereken temel biyolojik fonksiyonları gerçekleştiren; sitokrom c oksidaz, lizil oksidaz ve süperoksit dismutaz gibi önemli enzimlerin redoks reaksiyonlarında yardımcı faktör olarak işlev görmektedir (Gupte & Mumper, 2009).

Bakır, proteinler ve enzimlerdeki varlığından dolayı uzun yıllardır önemli bir element olarak kabul edilmektedir. İnsan dokusundaki konsantrasyonu, tüm yaşam boyunca çoğunlukla sabit kalır. Artan bakır plazma seviyeleri birkaç fizyolojik ve patolojik durumda ve ayrıca bazı insan tümörlerinde bulunmuştur. Malign hastalıklarda artmış seviyeler protein taşıyan seruplazminin azalmış katabolizması ile açıklanmaktadır (Gupte & Mumper, 2009).

Literatürde kolorektal, mide, meme ve prekanseröz lezyonlarda artmış bakır düzeyinden bahsedilmektedir. Bakırın dolaşımından uzaklaştırılıp idrar ile atılımın sağlanması bazı çalışmalarda anlamlı olabileceği sonucuna varılmıştır (Fenton & Burke, 1985; Piccinini, Borella, Bargellini, Medici, & Zoboli, 1996). Magalova ve arkadaşları kolorektal kanserlerde bakır seviyesinde belirgin bir artış olduğunu gözlemlerken, meme kanserinde ise herhangi bir değişim olmadığı; Sharma K. Piccinini, L. Vaidya gibi araştırmacılar ise meme kanserinde bakır seviyesinde belirgin bir artış olduğunu saptamışlardır (Varela, Saez, & Senra, 1997). Bakırın tümöral doku anjiogenezisini etkileyerek, süperoksit dismutaz enzimi aracılığı ile tümör biyolojisinde rol alabileceği sanılmaktadır (Hoth & Petrucci, 1976).

Kolorektal kanserli hastaların; kanserli dokusundan yapılan başka bir çalışmada, kanser dokusunun lokalizasyonu ve evresi ile serum bakır, çinko ve seruloplazmin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Agroyannis et al., 1994; Songchitsomboon et al., 1999).

165 KRK'lı hasta ve 171 kontrol grubundan oluşturulmuş bir tez çalışmada, serum örneklerinden Cu, Zn ve Fe eser elementlerine bakılmış ve Cu, Zn ve Cu/Zn KRK'lı hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur (Ay, 2015).

Tanboğa ve ark. 2014 yılında Türkiye'de 35 KRK'lı hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada hasta grubunda bakır seviyesinde artış gözlemlenmiştir (Tanboğa, 2014).

Milde ve ark. 2001 yılında Çek Cumhuriyeti'nde yaptıkları çalışmada serumda Cu düzeylerine bakmışlar ve KRK'lı hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (Milde, Novák, Stuzka, Vyslouzil, & Machácek, 2001).

KRK'lı ve sağlıklı dokularda yapılan araştırmanın sonuçları, kolon ve rektumun kanserli dokularının, normal dokulara göre K, Cu, Rb'de önemli ölçüde daha yüksek bir konsantrasyon gösterdiğini göstermiştir (Gregoriadis, Apostolidis, Romanos, & Paradellis, 1983).

Yapılan bir çalışmada yüksek enerjili, yüksek bakır, demir ve E vitamini içeriği bulunan besinlerle beslenen bireylerde kolorektal kanser oluşum riskini arttırdığını saptamışlardır. Epidemiyolojik çalışmalarda, kolorektal kansere potansiyel olarak ilişkili bir faktör olarak bakırın az sayıda araştırması olmasına rağmen, literatürdeki yakın tarihli bir derleme, metal toksisitesi ve karsinogenisite ile ilgili olarak oksidatif hasarı ilgilendiren deneysel desteğin, hem demir hem de bakır için özellikle güçlü olduğunu belirtmiştir (Buzard, Kasprzak, Toxicology, & Cancer, 2000) (Senesse et al., 2004)

Çinko

Çinko; vücudumuzda Fe 'den sonra en fazla bulunan ve canlıların büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan esansiyel temel eser elementtir. Birçok enzim biyolojik olarak aktif hale geçebilmesi için Zn'ye ihtiyaç duymaktadır. Bu enzimler metaloenzimlerdir (Prasad, 1979).

Çinko, serbest radikal üretimini inhibe ettiği düşünülen metallotionin sentezi ile de ilgilidir. Ayrıca, çinko klorürün UVA1 radyasyonuna maruz bırakılan insan kutanöz fibroblastlarında DNA iplikçik kırılmalarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle Zn ve kanser riski arasında ters bir ilişki olabileceği düşünülebilir (Silvera & Rohan, 2007).

Tanboğa ve ark. Türkiye'de (2014) 35 KRK'lı hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada hasta grubunda çinko düzeyinde belirgin bir azalma olduğunu belirtmişler (Tanboğa, 2014).

30 KRK'lı ve 30 sağlıklı grup olmak üzere toplam 60 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada serum bakır düzeyleri KRK'lı bireylerde anlamlı olarak yüksek bulunurken, serum çinko düzeyleri kontrol grubuna göre sadece ileri kolorektal kanserli hastalarda düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada KRK'lı dokularda hem bakır hem de çinko sağlıklı dokulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda kolorektal kanserli hastalarda eser element düzeylerindeki değişikliklerden sorumlu olan kesin mekanizma büyük ölçüde belirsizdir ve daha fazla değerlendirme gerektirdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, serum bakır düzeyi ve Cu / Zn oranı, bu hastaların prognozunun belirlenmesinde olduğu kadar karsinomun derecesinin tahmin edilmesinde de değer

taşıyabileceği belirtilmiştir (Gupta, Shukla, Vaidya, Roy, & Gupta, 1993).

Demir

Demir, miyogloblin, hemoglobin doku demiri ve değişken demir havuzu gibi vücudun farklı bölgelerinde bulunan önemli bir eser elementtir. Fe'in en önemli görevleri; oksijeni taşıması ve depolaması, elektron taşıması, hücrelerin büyümesi ve çoğalmasında ayrıca esansiyel enzimatik reaksiyonların katalizinde kullanılmasıdır (Smith, 1989).

Serbest halde bulunan yani proteinlere bağlanmamış veya şelat oluşturmamış Fe serbest radikal reaksiyonlarını katalizlediği için tokik olarak kabul edilmektedir (Ataman, 2007)

Demirin (Fe) tümör hücrelerini besleyici olarak da kansere neden olabileceği, inflamasyonu başlatıp kanser büyümesinde miktarının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Artmış Fe depolanmasının muhtemelen oksidasyon riskini arttırarak kanser oluşum riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Chau et al., 1993; Geraki et al., 2002; Cunzhi et al., 2003; Kucharzewski et al., 2003).

İndirgeyici iyon olan demir reaktif oksijen radikallerinin oluşmasında görev almaktadır. Esansiyel bir element olan demirin nutrosyonel olarak eksikliği oksidatif DNA hasarı oluşmasına sebep olur. Artan vücut demir depolarının, muhtemelen oksidasyon reaksiyonlarını katalize ederek kolorektal kanser riskini artırabileceğini göstermektedir (Ames & Mutagenesis, 2001).

Milde ve arkadaşlarının Çek Cumhuriyeti'nde yaptıkları çalışmada KRK'lı hasta grubunda serumda Fe ve Mn düzeylerini yüksek bulmuşlardır (Milde et al., 2001). Seven ve ark. 23 meme kanserli hastayla yaptıkları bir çalışmada Fe düzeylerini malign meme kanserli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (Seven et al., 1998).

165 KRK'lı hasta ve 171 kontrol grubundan oluşturulmuş bir tez çalışmasında, serum örneklerinden Cu, Zn ve Fe eser elementlerine bakılmış ve serum Fe düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark gözlenememiştir. Fakat KRK'lılarda sağlıklı gruba göre yüksek olduğu bulunmuştur (Ay, 2015).

Demirin kanser yapma prosesi;ferrik iyonlar süperoksid ile indirgenir ve ferrik ürün, ferrik iyonları rejenere etmek ve hidroksil radikalleri elde etmek için peroksit tarafından yeniden oksitlenir. İkinci proses, kanser sürecinin başlamasına ek olarak, demir, konakçı savunmasını inhibe ederek kanser hücrelerin büyümesini teşvik edebilir. Demirin kanserojen olduğu üçüncü yol, sınırlanmamış tümör hücresi çoğalması için gerekli bir besin maddesi olarak hizmet etmesidir (Weinberg, 1994).

Selenyum (Se)

İnsanlar için esansiyel bir element olan Se, glutatyon peroksidaz ve iyodotronin deiyodinazın yapısında bulunmaktadır. Dokularda selenosistein ve selenometiyonin şeklinde bulunmaktadır ve selenometiyonin vücut tarafından sentezlenemez bu yüzden besinlerle alınması gerekir. Se vücuttaki depo şeklide selenometiyonindir ve besinlerle gelen Se kesintiye uğradığı zaman, organizmaya selenyum sağlar. Tietz

Selenyum oksidan strese karşı organizmanın savunmasına yardım eder (Weeks, Hanna, Cooperstein, & research, 2012)

Se ile kanser arasında bazı ilişkiler saptanmış ve yüksek dozda hematolojik tümörlerin tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda yüksek dozda, laboratuvar hayvanlarında siroz ve hepatoselüler tümörlere yol açtığı bildirilmiştir. Kanser ve Se arasında bir ilişki, Se'un makromolekülleri oksidasyon stresinden koruması ve glutatyonun bir bilşeni olmasıdır (LUTY-FRĄCKIEWICZ & health, 2005).

Selenyumun bazı parçalanma ürünleri, bağışıklık hücresi aktivitesini arttırarak ve tümörü besleyen kan damarlarının gelişimini bastırarak tümör büyümesini önlediğine inanılmaktadır (Lener et al., 2013).

501 kanser vakası ve 202 kontrol grubundan oluşturulmuş örneklemelerden ayak tırnaklarını toplanmış ve selenyum düzeylerine bakılmış. Kolorektal kanserli hastaların selenyum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Marcin R Lener ve arkadaşlarının 169 KRK'lı hasta ve 169 sağlıklı kontrol serumları arasında yaptıkları çalışmada düşük Se düzeyinin KRK riskini artırdığını bulmuşlardır (Lener et al., 2013). Milde ve arkadaşlarının Çek Cumhuriyeti'nde (2001) KRK'lı hasta grubunda Se düzeyi önemli derecede düşük bulmuşlardır (Milde et al., 2001). Yapılan bir tez çalışmasında serum Se düzeyleri için hasta ve kontrol grupları istatistiksel olarak incelendiğinde KRK'lı grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Ay, 2015).

Kolon ve rektum kanserli 18 hastadan alınan hem sağlıklı hem de kanserli dokularda Zn, Cu, K, Rb, Mn, Pb ve Ni eser elementlerine bakılmış ve K, Rb ve Cu kanserli dokularda anlamlı olarak yüksek bulunurken, Zn ve Mn dokular arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Gregoriadis et al., 1983).

Psathakis ve arkadaşları, selenyum seviyeleri <70 µg / L olan kolorektal kanser hastalarının, selenyum > 70 µg / L olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük ortalama sağkalım süresine ve daha düşük kümülatif kansere

bağlı sağkalım oranlarına sahip olduklarını göstermişlerdir. En düşük selenyum düzeyi, ilerlemiş tümör hastalığı olan ve preoperatif durumdaki hastalar için bulunmuştur (Psathakis et al., 1998).

Kaynaklar

- Agroyannis, B., Dalamangas, A., Dardouphas, K., Fortoynas, C., Saloum, G., Stringou, E., . . . Papadimitriou, J. J. A. r. (1994). Serum transferrin and ceruloplasmin in patients with cancer of the gastrointestinal and other systems. *14*(5B), 2201-2203.
- Akkad, J., Bochum, S., & Martens, U. M. (2015). Personalized treatment for colorectal cancer: novel developments and putative therapeutic strategies. *Langenbecks Archives of Surgery*, *400*(2), 129-143.
- Ames, B. N. J. M. R. F., & Mutagenesis, M. M. o. (2001). DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *475*(1-2), 7-20.
- Ataman, S. (2007). *Sigara kullanımının oksidatif stres ve serum mineral madde düzeylerine etkisi*. Adnan Menderes Üniversitesi,
- Ay, A. (2015). Genetik Cyp1A1, Gstm1 polimorfizmi ve serum eser elementleri ile kolorektal kanser riski ilişkisi.
- Boyle, P., & Langman, J. S. (2000). ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *Bmj*, *321*(7264), 805-808.
- Burtis, C. A., Ashwood, E. R., & Bruns, D. E. (2012). *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*: Elsevier Health Sciences.
- Buzard, G. S., Kasprzak, K. S. J. J. o. e. p., toxicology, Toxicology, o. o. o. o. t. I. S. f. E., & Cancer. (2000). Possible roles of nitric oxide and redox cell signaling in metal-induced toxicity and carcinogenesis: a review. *19*(3), 179-199.
- Cappell, M. S. (2005). The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Med Clin North Am*, *89*(1), 1-42, vii. doi:10.1016/j.mcna.2004.08.011
- Fenton, M. R., & Burke, J. P. J. N. R. (1985). Subcellular zinc distribution in livers and tumors of plasmacytoma-bearing mice. *5*(12), 1383-1391.
- Gregoriadis, G. C., Apostolidis, N. S., Romanos, A. N., & Paradellis, T. P. J. C. (1983). A comparative study of trace elements in normal and cancerous colorectal tissues. *52*(3), 508-519.
- Gupta, S. K., Shukla, V. K., Vaidya, M. P., Roy, S. K., & Gupta, S. J. J. o. s. o. (1993). Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. *52*(3), 172-175.
- Gupte, A., & Mumper, R. J. J. C. t. r. (2009). Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *35*(1), 32-46.

- Haggar, F. A., & Boushey, R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*, 22(4), 191-197. doi:10.1055/s-0029-1242458
- Hoth, D. F., & Petrucci, P. E. (1976). *Natural history and staging of colon cancer*. Paper presented at the Seminars in oncology.
- Izutani, R., Asano, S., Imano, M., Kuroda, D., Kato, M., & Ohyanagi, H. J. J. o. g. (1998). Expression of manganese superoxide dismutase in esophageal and gastric cancers. 33(6), 816-822.
- KILIÇKAP, U. D. S., AKSOY, U. D. S., & ÇELİK, İ. Kanserde Birincil Korunma.
- Lener, M. R., Gupta, S., Scott, R. J., Tootsi, M., Kulp, M., Tammesoo, M.-L., . . . Kładny, J. J. B. c. (2013). Can selenium levels act as a marker of colorectal cancer risk? , 13(1), 214.
- Liljegren, A., Lindblom, A., Rotstein, S., Nilsson, B., Rubio, C., & Jaramillo, E. (2003). Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. *Gut*, 52(8), 1140-1147.
- LUTY-FRĄCKIEWICZ, A. J. I. j. o. o. m., & health, e. (2005). The role of selenium in cancer and viral infection prevention. 18(4), 305-311.
- Milde, D., Novák, O., Stuzka, V., Vyslouzil, K., & Macháček, J. J. B. T. E. R. (2001). Serum levels of selenium, manganese, copper, and iron in colorectal cancer patients. 79(2), 107-114.
- Morimoto, L. M., Newcomb, P. A., Ulrich, C. M., Bostick, R. M., Lais, C. J., & Potter, J. D. (2002). Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11(10 Pt 1), 1012-1018.
- Nikitovic, D., Kouvidi, K., Karamanos, N. K., & Tzanakakis, G. N. (2013). The roles of hyaluronan/RHAMM/CD44 and their respective interactions along the insidious pathways of fibrosarcoma progression. *Biomedical Research International*, 2013, 929531. doi:10.1155/2013/929531
- Oberley, T., Oberley, L. J. H., & histopathology. (1997). Antioxidant enzyme levels in cancer. 12(2), 525-535.
- OKYAY, P. (2013). Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics*, 6(3), 1-5.
- Piccinini, L., Borella, P., Bargellini, A., Medici, C. I., & Zoboli, A. J. B. t. e. r. (1996). A case-control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. 51(1), 23-30.
- Prasad, A. S. J. A. j. o. h. (1979). Trace elements: biochemical and clinical effects of zinc and copper. 6(1), 77-87.
- Psathakis, D., Wedemeyer, N., Oevermann, E., Krug, F., Siegers, C.-P., & Bruch, H.-P. (1998). Blood selenium and glutathione peroxidase

- status in patients with colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 41(3), 328-335.
- Salgueiro, M. J., Zubillaga, M., Lysionek, A., Sarabia, M. I., Caro, R., De Paoli, T., . . . Boccio, J. J. N. R. (2000). Zinc as an essential micronutrient: a review. 20(5), 737-755.
- Senesse, P., Méance, S., Cottet, V., Faivre, J., Boutron-Ruault, M.-C. J. N., & cancer. (2004). High dietary iron and copper and risk of colorectal cancer: a case-control study in Burgundy, France. 49(1), 66-71.
- Seven, A., Erbil, Y., Seven, R., Inci, F., Gülyaşar, T., Barutcu, B., & Candan, G. J. C. b. b. (1998). Breast cancer and benign breast disease patients evaluated in relation to oxidative stress. 16(4), 333-345.
- Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 62(1), 10-29. doi:10.3322/caac.20138
- Silvera, S. A. N., & Rohan, T. E. (2007). Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes & Control*, 18(1), 7-27.
- Smith, J. J. C. b. o. d. a. (1989). Iron metabolism and its diseases.
- Songchitsomboon, S., Komindr, S., Komindr, A., Kulapongse, S., Puchaiwatananon, O., & Udomsubpayakul, U. J. J. o. t. M. A. o. T. C. t. (1999). Serum copper and zinc levels in Thai patients with various diseases. 82(7), 701-706.
- Tanboğa, B. J. K. T. D. (2014). Kolorektal Kanserlerde Serum Bakır, Çinko ve Seruloplazmin Oranlarının Prognostik Değerleri. 2014(1), 32-36.
- Tozkoparan, B., & Aytaç, S. P. (2007). Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon s-transferazlar. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 27, 139-164.
- Varela, A. S., Saez, J. B. L., & Senra, D. Q. J. C. l. (1997). Serum ceruloplasmin as a diagnostic marker of cancer. 121(2), 139-145.
- Weeks, B. S., Hanna, M. S., Cooperstein, D. J. M. s. m. i. m. j. o. e., & research, c. (2012). Dietary selenium and selenoprotein function. 18(8), RA127.
- Weinberg, E. (1994). Association of iron with colorectal cancer. *Biometals*, 7(3), 211-216.
- yöntem, m. (2018). *Biyokimya*. istanbul.

INVESTIGATION OF SET-UP ERRORS IN HEAD-NECK CANCERS

**Yonca YAHŞİ ÇELEN ^{1*}, Ayşe OKUMUŞ ², Tamer Oğuz GÜRSOY ³,
H.Orhan KIZILKAYA ⁴**

*¹Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Biophysics,
Health Physics Unit Afyonkarahisar-TURKEY,*

*²Yeni Yüzyıl University Gaziosmanpaşa Hospital, Department of
Radiation Oncology, Gaziosmanpaşa-İstanbul.*

³Turkey Institutes of Health Department, Kadıköy-İstanbul.

*⁴Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of
Radiation Oncology, Şişli-İstanbul.*

Introduction

With the discovery of X-rays, the aim of using radiation therapy is to preserve the tissues and critical organs as much as possible while providing the maximum dose to the tumor. With the rapid development of technology in recent years, new techniques have been implemented with radiotherapy devices with imaging equipment. In the light of these developments, conventional radiotherapy was replaced by Three Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT), Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) techniques.

In IMRT and VMAT therapies, the possibility of tumor control is increased by giving high doses to the target area, while the normal tissue is taken to receive low doses and the possibility of normal tissue complications is reduced. When applying complex treatment techniques such as IMRT and VMAT, it is necessary to ensure that the same conditions are applied during the treatment, taking into account organ movements and set-up errors at the treatment site. Otherwise, larger errors can occur with IMRT and VMAT techniques which are considered advantageous because of the application of high doses and sharp dose changes around critical organs (1, 2, 3).

Therefore, it is very important to use IGRT (Image Guidance Radiotherapy) technique in IMRT and VMAT techniques. IGRT is the process of evaluating the two or three dimensional anatomical images obtained during or after treatment with the imaging performed in the treatment room, and eliminating the set-up uncertainties that may occur during the treatment process.

The aim of this study was to evaluate the geometric uncertainties and magnitudes of head and neck radiotherapy according to different anatomic points and to determine the suitability of CTV-PTV margins (4).

Material Method

Ten patients with head and neck cancer were included in the study. Plans of errors Eclipse in the treatment planning system with 6MV photon energy IMRT and VMAT plans were made by taking daily kV and day overcurrent CBCT with online correction was treated with IGRT. Planning CT Shooting after the patient set-up was done according to the laser markers in the CT center, the planning CT was obtained by scanning the area to be scanned with 3 mm sections. The device has a desk that allows the use of radiotherapy apparatus. Because the table is made of carbon fiber, it appears as an air equivalent in CT sections. There are LNG, VRT and LAT line lasers suitable for radiotherapy devices. The images are transferred to DICOM online computers where the patient contour will be drawn and planned. The treatment plan is made by transferring critical organ doses and tumor target volume through the transferred images.

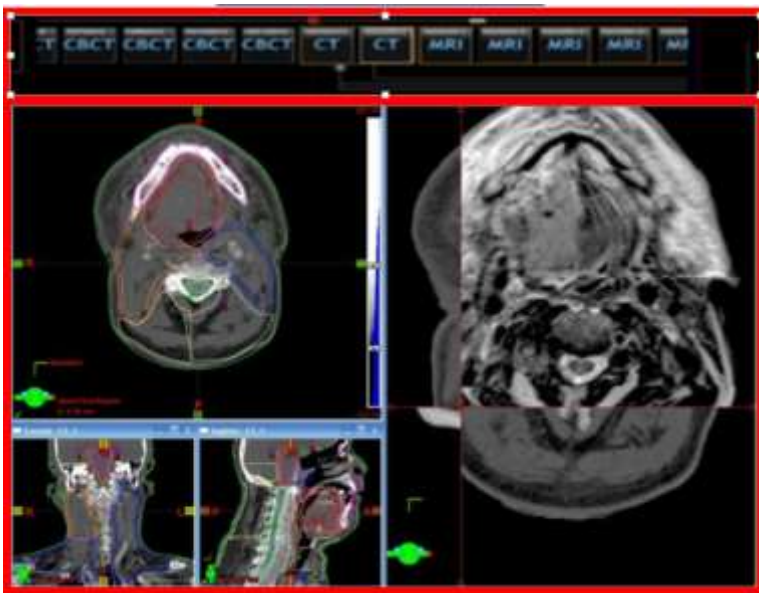


Figure 1. MRI CT fusion image.

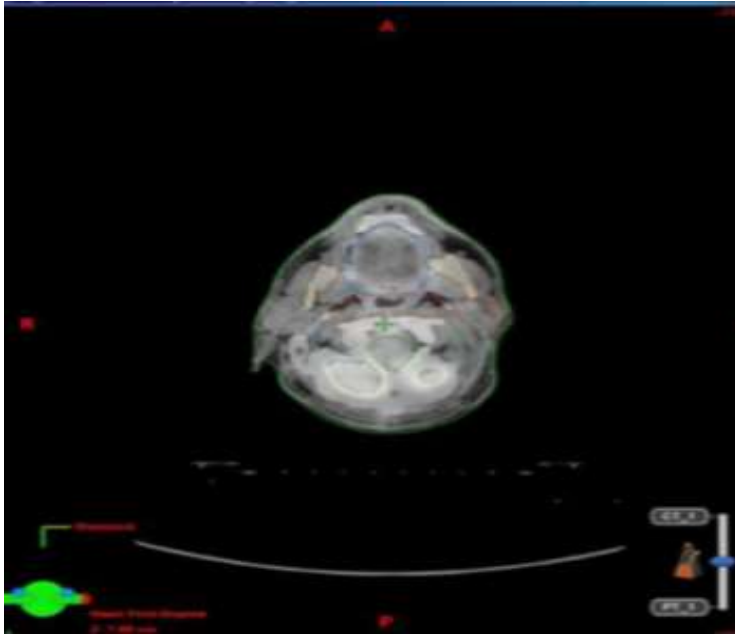


Figure 2. PET CT fusion image.

Thermoplastic Head-neck Mask

During the treatment of head and neck tumors, the patient's involuntary head movements cause significant errors due to the complex structure of the head anatomy. Personal thermoplastic face masks have been developed to prevent this.

Patient Immobilization

The patients were immobilized using thermoplastic head-shoulder mask, Type S fixing device, transparent head, tongue depressor, head-shoulder pressure, under knee and vacuum bed.



Figure 3. Immobilization tools for head and neck radiotherapy

The images obtained before treatment are compared with the planning images and the set-up accuracy is analyzed and the patient is treated with necessary corrections.

Analysis of images should be as short as possible. The reason for this is to reduce the variations that may occur with patient movement during the analysis.

Results

Set-up errors have two components: systematic and random. Random errors cause a heterogeneous dose distribution on CTV, Systematic errors cause displacement of the dose distribution on CTV.

Systematic errors are defined as similar size CT set-up errors, tumor identification errors, and organ movements. Systematic errors cause change in dose distribution by acting in the same direction across all the fractions of the patient.

Random errors are defined as similar sized set-up errors and organ movements from the media throughout the treatment. Random errors affect the heterogeneity of doses by acting in different directions in different fractions.

The planning CT was defined on the region: occipital bone, mandible, temporal bone, cervical vertebrae.

Set-up errors were calculated for each region. The biggest systematic errors were 0.36 cm and 0.28 cm in the LNG axis for the jawbone, respectively. The largest random errors were 0.26 cm and 0.21 cm in the LNG axis for the jaw bone, respectively. The largest CTV-PTV margins were 0.78 cm and 0.57 cm in the LNG axis for the jawbone, respectively



Figure 4. Varian kV-IGRT system.

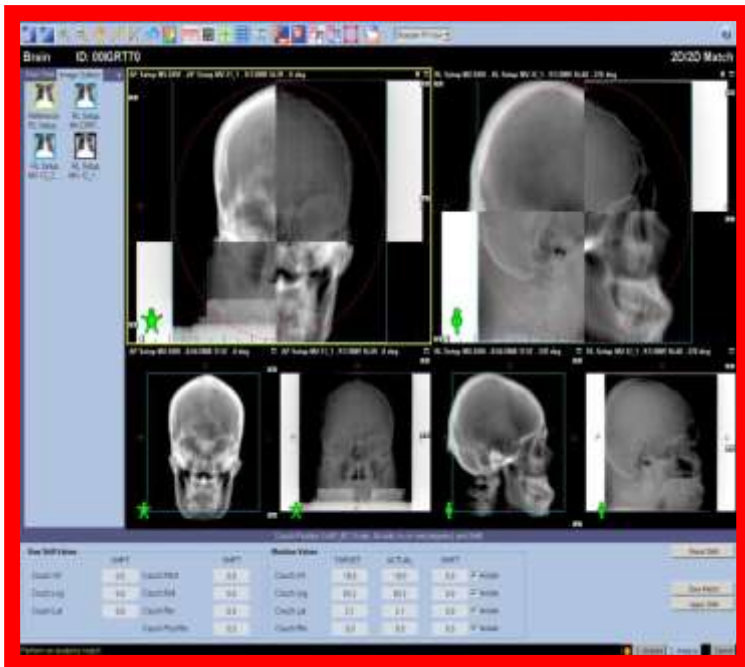


Figure 5. AP, LAT Image

kV-kV imaging is a linear accelerator-based imaging method and is performed using mobile robotic arms on the device.

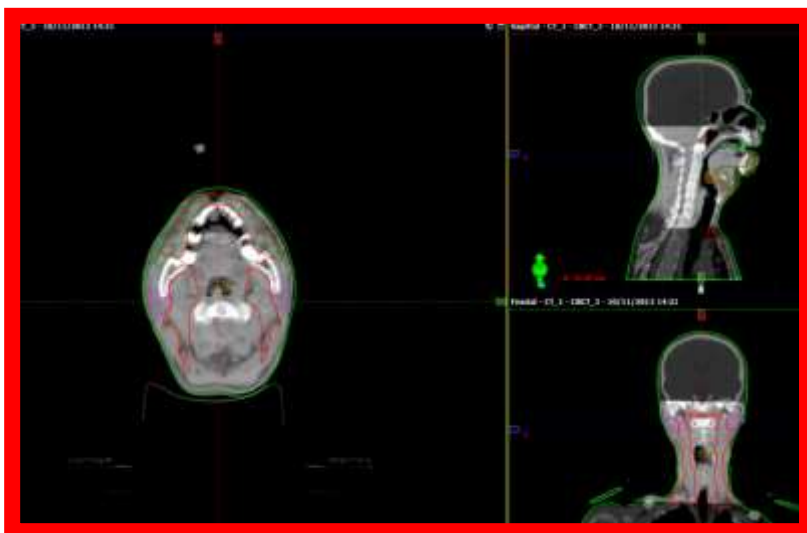


Figure 6. CBCT Image

Conclusions

It is the primary treatment technique with high dose gradient and conformal dose distribution provided by imrt plans for head and neck cancers where the tumor shape is close to the complex and critical organs. however, set-up errors, anatomy, and posture changes that occur throughout the treatment result in geometric uncertainties leading to significant dose distribution changes in imrt plans. hong et al. showed that cold spots could occur in the dose distribution due to daily set-up errors and that these cold spots could adversely affect tumor control. in this study by hong et al., it was shown that cold spots at 20% tumor volume caused a loss of 11% in the expected tumor control (5). 94 of siberes et al. in another study, it was shown that set-up defects in head and neck cancer patients treated with imrt caused a 3-5% change in dose distribution (6). Therefore, it is important for each clinic to determine its set-up errors and characteristics in terms of treatment quality. The findings obtained were consistent with other studies in the literature and the ctv-ptv margin applied in our clinic was adequate.references.

References

- (1) Chao KS, Perez CA, Brady LW. Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004.
- (2) Khan FM. The Physics of Radiation Therapy. 3rd Edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
- (3) Erişen Levent, Engin Kayıhan s. 33. Baş-Boyun Kanserleri. Nobel Tıp Kitapevleri, Bursa 2003.
- (4) Perez C. A., Brady L. W., (1992), "Principles and Practice of Radiation Oncology", Lippincott Company, 2, 595-606.
- (5) Hong TS, Tome WA, Chappell RJ. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 779-788. 103
- (6) Siebers JV, Keall PJ, Wu Q. Effect of patient setup errors on simultaneously integrated boost head and neck IMRT treatment plans. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 422-433.

THEMATIC / TEMATİK

DETERMINATION OF CRITICAL ORGAN DOSE FOR DIFFERENT AGE GROUPS IN WHOLE BODY COMPUTED TOMOGRAPHY: A MONTE CARLO STUDY

**Handan Tanyıldızı^{1,2} & Serkan Sugeçti² & Ahmet Murat Şenışık²
Merve Zıvalı² & Agit Ferhat Özel²**

¹*Istanbul University, Faculty of Science, Physics Department.*

²*Altınbas University, Vocational School of Health Services.*

handan.tanyildizi@altinbas.edu.tr

Introduction

Computed Tomography (CT) is one of the most widely used medical imaging techniques in clinics and is increasingly adopted because of the improvements in medical technology [1, 2–4]. The high number of and high contribution of CT scans to medical exposure raised concerns about the radiation protection in radiology community. The International Commission on Radiological Protection (ICRP) emphasized the importance of CT patient dose management in 2007 [3]. The principles of optimization and ‘as low as reasonably achievable’ (ALARA) have been major principles and have been adopted in the radiation protection of patients, the public, and radiological workers for decades [5–8].

Organ dose is the absorbed dose to a specific organ or a tissue in the body and is generally estimated as the ratio of the amount of ionizing radiation energy deposited in the organ, representing an estimate of the average damage to the organ per unit mass. Although organ dose cannot be directly measured on living tissues or organs, measurements in physical anthropomorphic phantoms are possible. A practical method of accurate organ dose estimation is to use Monte Carlo (MC) methods and anatomically realistic computational anthropomorphic phantoms to simulate the CT scans and to calculate the organ doses [9-14].

A few newly developed dose calculators utilize anatomically realistic phantoms and provide better patient-matching options for organ dose calculation. VirtualDose is an effective dose calculator that incorporates anatomically realistic phantoms for patients of various ages (including pediatric ages 0 through 15), gender, pregnancy stages, or body sizes [12].

The objective of this study is to calculate critical organ doses as bone marrow and thyroid after whole body tomography using Monte Carlo method.

Material and Methods

Organ doses for phantoms who undergone whole body CT scans were calculated with VirtualDose. VirtualDose uses cutting-edge advances on Monte Carlo simulation software to estimate doses for CT exposure and ICRP recommendations across multiple anatomically realistic patient phantoms for average adult patients, children at different ages (newborn, 1-, 5-, 10- and 15-year-old), pregnant female at three gestational stages (3-, 6- and 9-month), overweight and obese patients. Newborn, 1-, 5-, 10- and 15-year-old, adult and obese adult phantoms were used in this study.

The simulation was performed for different model CT devices including GE Discovery CT750 HD (tube voltage of 100 kVp, irradiation time of 100 mAs and CTDI of 5.31), Elscint CT Twin Helicat (tube voltage of 120 kVp, irradiation time of 100 mAs and CTDI of 5.26), Philips Brilliance 64 (tube voltage of 80 kVp, irradiation time of 100 mAs, CTDI of 1.82), Siemens Emotion 16 (tube voltage of 110 kVp, irradiation time of 100 mAs, CTDI of 7.73), Toshiba Aquilion 16 (tube voltage of 80 kVp, irradiation time of 100 mAs, CTDI of 4.35) and Picker PQ Series (tube voltage of 120 kVp, irradiation time of 100 mAs, CTDI of 9.50) in the VirtualDose. The organ doses were determined according to ICRP No. 103 publication [7] in the VirtualDose.

The program lists the simulation results from the library according to the selected parameters. In this respect, it does not require repeated measurements and is user friendly.

Results

For newborn, 1, 5, 10 and 15, adult and obese adult phantoms; Bone marrow doses obtained with GE Discovery CT750 HD model device were 11.80 ± 0.04 , 10.52 ± 0.06 , 9.90 ± 0.06 , 9.20 ± 0.06 , 7.06 ± 0.23 , 6.05 ± 0.07 and 4.06 ± 0.21 mGy, thyroid doses were 17.90 ± 0.11 , 14.94 ± 0.16 , 16.47 ± 0.10 , 14.35 ± 0.11 , 13.73 ± 1.32 , 16.42 ± 0.21 and 12.36 ± 0.04 mGy, respectively. Bone marrow doses obtained with Elscint CT Twin Helicat model device were 12.19 ± 0.04 , 11.00 ± 0.05 , 10.47 ± 0.04 , 9.81 ± 0.05 , 7.71 ± 0.24 , 6.06 ± 0.42 and 4.38 ± 0.19 mGy, thyroid doses were 17.55 ± 0.09 and 14.88 ± 0.13 , 16.24 ± 0.09 , 14.22 ± 0.08 , 13.66 ± 1.26 , 15.60 ± 0.23 and 12.30 ± 0.09 mGy. Bone marrow doses obtained with Philips Brilliance 64 device were 3.82 ± 0.01 , 3.33 ± 0.03 , 3.08 ± 0.02 , 2.83 ± 0.02 , 2.11 ± 0.08 , 1.97 ± 0.02 and 1.25 ± 0.08 mGy, thyroid doses were 6.15 ± 0.06 , 5.02 ± 0.07 , 5.66 ± 0.04 , 4.89 ± 0.04 , 4.67 ± 0.49 , 6.17 ± 0.08 and 4.38 ± 0.02 mGy. Bone marrow doses obtained with Siemens Emotion 16 model device were 17.12 ± 0.06 , 15.23 ± 0.08 , 14.98 ± 0.08 , 13.57 ± 0.08 , 10.48 ± 0.40 , 8.81 ± 0.10 and 5.91 ± 0.30 mGy, thyroid doses were 25.82 ± 0.13 , 21.66 ± 0.24 , 23.85 ± 0.15 , 20.81 ± 0.16 , 19.88 ± 1.95 , 23.90 ± 0.30 and 17.99 ± 0.04 mGy. Bone marrow doses obtained with Toshiba Aquilion 16 model device were

9.14±0.04, 7.96±0.06, 7.37±0.05, 6.76±0.05, 5.03±0.18, 4.69±0.04 and 2.97±0.18 mGy, thyroid doses were 14.70±0.13, 12.01±0.16, 13.53±0.10, 11.70±0.11, 11.15±1.16, 14.73±0.20 and 10.46±0.06 mGy. Bone marrow doses obtained with Picker PQ Series device were 21.97±0.06, 19.78±0.09, 19.67±0.08, 17.95±0.09, 14.22±0.51, 11.47±0.81 and 9.83±0.47 mGy, thyroid doses were 31.58±0.15, 26.85±0.25, 29.25±0.16, 25.57±0.18, 24.56±2.29, 28.99±0.48 and 28.31±0.11 mGy.

Conclusion

There was no significant sex-dependent difference between male and female doses in groups. As the CTDI value increased, the doses of radiation exposed increased. Since calculated critical organ doses are in mGy level, they are studied within safe limits in terms of radiation protection.

References

1. UNSCEAR. Sources And Effects Of Ionizing Radiation, UNSCEAR Publications. vol. I. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2008.
2. ICRP. Managing patient dose in computed tomography. ICRP Publication 87. Ann ICRP. 2000;30(4):1–86.
3. Valentin J, ICRP. Managing patient dose in multi-detector computed tomography(MDCT). ICRP Publication 102. Ann ICRP. 2007;37(1):1–79.
4. Dauer LT, Hricak H. Addressing the Challenge of Managing Radiation Use in Medical Imaging: Paradigm Shifts and Strategic Priorities. Oncology-Ny. 2014;28(3):243–+.
5. ICRP. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26. Annals ICRP. 1977;1(3):1–80.
6. ICRP. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann ICRP. 1991;21(1-3):1–201.
7. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann ICRP. 2007;37(2-4):1–332.
8. ICRP. Radiation Protection in Medicine. ICRP Publication 105. Ann ICRP. 2007;37(6):1–63.
9. Turner AC, Zhang D, Khatonabadi M, Zankl M, DeMarco JJ, Cagnon CH, Cody DD, Stevens DM, McCollough CH, McNitt-Gray MF. The feasibility of patient sizecorrected, scanner-independent organ dose estimates for abdominal CT exams. Med Phys. 2011;38(2):820–9.

10. Lee C, Kim KP, Long DJ, Bolch WE. Organ doses for reference pediatric and adolescent patients undergoing computed tomography estimated by Monte Carlo simulation. *Med Phys*. 2012;39(4):2129–46.
11. Tian X, Li X, Segars WP, Frush DP, Paulson EK, Samei E. Dose coefficients in pediatric and adult abdominopelvic CT based on 100 patient models. *Phys Med Biol*. 2013;58(24):8755–68.
12. Ding A, Gao Y, Liu H, Caracappa PF, Long DJ, Bolch WE, Liu B, Xu XG. VirtualDose: a software for reporting organ doses from CT for adult and pediatric patients. *Phys Med Biol*. 2015;60(14):5601–25.
13. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, Howe NL, Ronckers CM, Rajaraman P, Craft AW, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380(9840):499–505.
14. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, Greenlee RT, Weinmann S, Solberg LI, Feigelson HS, Roblin D, Flynn MJ, Vanneman N, et al. The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatr*. 2013;167(8):700–7.

YAŞLANMA KORKUSU

Öğretim Görevlisi Hatun ERKURAN

Gümüşhane Üniversitesi

Gelişim psikolojisi açısından yaşam; ardışık olarak ilerleyen ve taşıdığı özellikler itibarıyla farklı dönemler içeren bir gelişim sürecidir (Otrar, 2016: 528). Bu gelişim süreci içerisinde yaşam birbirinden farklı özelliklere sahip, belirli yaşlar arasında tanımlanan evrelere ayrılır. Bu evreler; çocukluk, ergenlik, genç yetişkinlik, orta yetişkinlik ve yaşlılık olarak adlandırılır.

Her ne kadar yaşamın evrelerini kesin olarak birbirinden ayırmak mümkün olmasa da orta yaş döneminden sonra gelen yaşlılık, yaşamın diğer dönemleri gibi doğal, evrensel bir gerçeklik ve insan yaşamının en hassas dönemi olarak değerlendirilmektedir. Yaşlanma, canlının olgunlaşmasını tamamladıktan sonra gittikçe yıpranması, yaşam fonksiyonlarının, üreme ile ilgili olanlar dahil, aksaması ve bozulması ve böylece o tür için beklenen ölüm süresinin sonuna doğru gelme süreci olarak tanımlanabilir (Yelboğa, 2017: 54).

Yaşlanma süreci doğumla birlikte başlar ve her çeşit organizma doğumundan ölümüne kadar çok sayıda değişikliğe uğrayarak yaşlanır. Yaşlanma sabit bir süreç değildir ve bireyler arasında farklılıklar gösterir. Bu sürecin son bölümü ise yaşlılık olarak isimlendirilmektedir. Yaşlılığın başlangıcı toplumdan topluma ve hatta aynı toplum içinde yıllar içinde, cinsiyet, eğitim düzeyi, ekonomik koşullar, fizyolojik ve psikolojik yaşa göre de kişisel farklılıklar gösterir (Aslan ve Hocaoglu, 2017: 53).

Yaşlanma genetik bir programla düzenlenen ve organizmayı çevresel faktörlerinde etkisiyle meydana gelen yapısal ve işlevsel değişimlerle ölüme getiren olaylar toplamıdır. Yaşlanma kronolojik (doğum tarihine göre), biyolojik (anatomik ve fizyolojik değişikliklerle), ekonomik, sosyal (yaşının hayattaki rolü), psikolojik yaşlanma alt tipleri olarak sınıflanabilir. Yaşlanma bilimi Gerontoloji olarak tanımlanırken, yaşlıların sağlık sorunlarının tanı ve tedavisi ile ilgilenen tıp dalı geriatridir (Cankurtaran, 2005).

Yaşlanma süreci birçok faktöre bağlı olarak, aşağıdaki başlıklar şeklinde tanımlanabilir:

- Kronolojik Yaşlanma:** Bireyin doğumundan itibaren geçen yaşını tanımlar. Takvim yaşı büyük olanlar, küçük olanlara göre daha yaşlı sayılırlar.

- Biyolojik Yaşlanma:** Zigotun oluşumuyla başlayıp yaşla birlikte bireyin geçirdiği fizyolojik, anatomik ve morfolojik değişimlerdir.

•Patolojik Yaşlanma: Normal biyolojik yaşlanma süreci ile etkileşen olaylara ve hastalıklara bağlı yaşlanmadır.

•Psikolojik Yaşlanma: Bireylerin yaşlılık döneminde geçirdikleri davranış, uyum ve mental fonksiyonlarındaki değişimleri kapsar.

•Sosyal Yaşlanma: Bireylerin, toplumun sosyal yapısı içindeki rollerinin, konumlarının ve sosyal ilişkilerinin yaşlanmasıyla birlikte değişmesiyle oluşur.

•Ekonomik Yaşlanma: Yaşlılık döneminde özellikle emekliliğin etkisiyle azalan gelir düzeyinin bireyin yaşam şeklinde ve koşullarında meydana getirdiği değişikliklerdir (Aslan ve Hocaoglu, 2017: 53).

Bilim ve teknolojiadaki gelişmeler sonucu yaşam koşullarının iyileşmesi ve sağlık hizmetlerinin etkinliği ve yaygınlığının artması, ortalama yaşam beklentisinin yükselmesine ve doğurganlığın azalmasına neden olmuştur. Bu durum bir yandan yaşam kalitesinin artmasına ve yaşam süresinin uzamasına yol açarken; bir yandan da yaşlı nüfus ve yaşlı nüfus sorunlarının artmasına yol açmıştır (Karadeniz ve Öztepe, 2013: 78).

Dünya Sağlık Örgütü 2002 yılında yaşlıları kronolojik olarak; 65-74 yaş arası genç yaşlılık, 75-84 yaş arası orta yaşlılık ve 85 yaş üzeri ileri yaşlılık (ihtiyarlık) olmak üzere üç gruba ayırmıştır (WHO, 2002, Ulusal Eylem Planı). Yaşlılığın başlangıcını nüfus bilimciler ve Birleşmiş Milletler 60 yaş, gelişmiş ülkelerin birçoğu özellikle sosyal güvenlik hizmetlerinde 65 yaş olarak kabul etmektedir. Ancak yaşam koşullarının iyileşmesi ile birlikte insanların yaşam süreleri de artmıştır.

Yaşlılığın başlangıcının 65 yaş olarak alınması keyfi bir kabuldür ve bu durum bireyin emekliye ayrılması ile bazı sosyal güvencelerden ve sağlık hizmetlerinden yararlanmaya başlama yaşının belirlenmesi gereğinden kaynaklanmıştır. İleri yaşlarda bireyin genel sağlığı, zihin kapasitesi, psikolojik ve fiziksel duyarlılığı, yaratıcılık fonksiyonları ve benzer işlevlerinde kayıplar söz konusu olmakla birlikte, bunların 65 yaşla birlikte birdenbire başlayıverdiği söylenemez. Bu nedenle gerontolojistler 65 yaş sınırını yaşlılığın başlangıcı olarak geçerli bir kavram saymama eğilimindedirler. Gerçekte bir bireyin kronolojik yaşı, onun yaşlı olup olmadığını belirlemede tek başına yeterli bir ölçüt olmaktan oldukça uzaktır. Özellikle 70-80 yaşlarında hala üretken olabilen ve toplumda etkinliğini koruyan bireylerin de var olduğu düşünülürse, yaşlanmayı kronolojik yaş ile açıklamak güçleşir. O nedenle yaşlılığı biyolojik olduğu kadar, psikolojik ve sosyal boyutları da olan bir kavram olarak görmek daha akla yatkın bir yaklaşımdır.

Yaşlanma, canlı-cansız bütün varlıkların kaderidir. Yaşlanan insanların saçları beyazlar, cildi kırışır ve beli bükülürken psikolojik yapısında da değişiklikler olur. Yaşlanmayla birlikte algılamada, yaratıcı yeteneklerde

bir azalma, dikkatsizlik, daha yavaş düşünme görülebilir. Öğrenme yeteneğindeki azalmaya, hareketlerindeki yavaşlama da eşlik edebilir. Buna karşın yaşam deneyimleri ile birey zenginleşmiş olduğundan iyi bir değerlendirme ve zengin konuşma dili ise kazancıdır. Ribot kanununa göre yaşlılarda daha önce edinilen bilgiler sağlam kalır ve yeni öğrenilen bilgiler çabuk unutulur. Zihinsel değişikliklere paralel olarak, kişilikte değişiklikler oluşabilir. Yeni durumlara uyum sağlayabilme, yeni düşünceleri kabul etmede güçlük yaşanabilir (Bölükbaş ve Aslan, 2003: 235-236).

Yaşlılığın nasıl ortaya çıktığı ve nasıl bir gelişim süreci geçirdiği konusunda çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bu görüşlerden ilki yaşlılığın insanda ortaya çıkmasını, beyin hacmindeki artış ile ilişkilendirmektedir. Yüzyıllar içerisinde beyin hacmindeki artış ile insan türleri çevresel ölüm tehditlerini azaltmayı başarmışlardır. Aynı zamanda daha etkin kullandıkları beyinleriyle besin kaynaklarını artırıp çeşitlendirmişler ve daha kolay ulaşmayı sağlamışlardır. Bunun sonucu olarak hayatta daha uzun kalmayı başarmışlar ve ‘yaşlılık’ yaşamın bir parçası haline gelmiştir.

İkinci görüş ise yaşlılığın ortaya çıkmasında biyolojik etkenlerden çok toplumsal değişimin daha etkin rol oynadığıdır. Bu görüş aile bireyleri arasındaki yardımlaşma ve ileriki yıllara aktarılan bilgi birikiminin önemini vurgulamaktadır. İnsan evriminin erken aşamalarında toplum içerisindeki bazı kadınlar kendi doğurganlıklarından vazgeçerek toplumun devamlılığının sağlanabilmesi için diğer doğum yapmış kadınların çocuklarına bakımı üstlenmişlerdir. Bunun neticesinde torunların daha iyi yetişmesi sağlanırken doğurganlık çağındaki kadınların daha fazla çocuk yapmasının önü açılmıştır. Bu yardımlaşma sayesinde toplumda aile içi ilişkiler gelişmeye başlamış, yaşlı bireylerin sayısı zaman içerisinde giderek artmıştır (Beğer ve Yavuzer, 2012: 1).

Korku Kavramı ve Yaşlanma Korkusu

Türk Dil Kurumu’na göre korku; Bir tehlike veya tehlike düşüncesi karşısında duyulan kaygı, üzüntü. Gerçek veya beklenen bir tehlike ile yoğun bir acı karşısında uyanan ve coşku, beniz sararması, ağız kuruması, kalp, solunum hızlanması vb. belirtileri olan veya daha karmaşık fizyolojik değişmelerle kendini gösteren duygu olarak tanımlanmaktadır (Türk Dil Kurumu (tdk.gov.tr)).

Yaşlılığın, gelecek yönelimli bir söylem içeren modernist kültürde hastalığı, güçsüzlüğü, ölümü anımsatması, ideal beden algısıyla bir çatışmayı içermesi ve yaşlıların çoğu kez ekonomik üretim alanının dışında kalması zaman içerisinde yaşlılığın inşasını, temsilini ve yaşlılığa yönelik algıları değiştirmiştir (Kılınç ve Uztuğ, 2016: 478).

Toplumsal boyutta, yaşlılığa bakış açımızı yaşlı insanlara karşı davranış ve tutumlarımız belirleyecektir. O halde yaşlılığa nasıl bakıyoruz? "Ununu elemiş, eleğini asmış", "yaşı 70 işi bitmiş", "kurt kocayınca köpeklerin maskarası olur", "ölünce yer beğensin, kalınca el beğensin", "elin ermez, gücün yetmez", "ele şenlik olursun", "kendini gezdiremezsin", "artık köşende oturma zamanı" gibi atasözlerimiz ve bakış açımız insanın yaşlandıktan sonra üretkenliğinin, yaratıcılığının, güçlerinin elinden alındığı ya da bırakması gerektiği ve yaşamının anlamı kalmadığını desteklemektedir (Öz, 2002: 24).

Tüm bu olumsuz tutumlar düşünüldüğünde yaşlanmanın kötü, mümkünse kaçınılması gereken, en azından olabildiği kadar yavaşlatılması gereken ve hastalıkla eşdeğer tutulan patolojik bir durum olarak algılanmaktadır (Özdemir ve Bilgili, 2014: 128) ve bireylerin yaşlanmaktan korkmasına sebep olmaktadır. Günümüzde anti-aging ürün kullanımında artma, yaşlanma etkilerini yok etmek için botoks uygulaması yaptırma ya da estetik cerrahi yöntemlerinde artış olması da bu korkunun var olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Yaşlanma Korkusuna Yönelik Yaklaşımlar

Yaşlanma korkusuna yönelik kuramsal yaklaşımlar sosyokültürel ve eleştirel yaklaşımlar olarak iki başlık altında değerlendirilmiştir.

Sosyokültürel yaklaşımlar; cinsiyet ve etnisite gibi yaş da sosyal kimliğimizin bir ögesidir. Sosyal kimliğimizin bu önemli ögesine yönelik korkuların ve olumsuz tepkilerin nedenleri ölüm korkusu, bedensel gücün azalması ve özgüven kaybı olarak değerlendirilmiştir. Ölüm korkusuna göre bir insan yaşlı birini gördüğünde kendi kaçınılmaz kaderini de görmektedir. Dolayısıyla yaşlılıktan korkmanın en önemli nedenlerinden biri yaşlılığın ölümü hatırlatmasıdır.

Eleştirel yaklaşımlar; eleştirel yaklaşıma göre yaşlılığı ve yaşlılığın getirdiği sorunları anlamak için cinsiyet, sosyal sınıf ve etnisite analizlerinin etkilerini ve sosyoekonomik eşitsizlikleri anlamak gerekmektedir. Cinsiyet temelli bir beden ve yaşlılık anlayışına göre bedenlerimiz hastalık ve sağlık için bir uzam olmaktan daha fazlasını ifade etmektedir.

Yaş ve yaşlanma kavramları kültürün içine işler dolayısıyla bedenlerimiz yerine kültür tarafından yaşlandırıldığımız öne sürülmektedir. Baskın kültür, yaşlanma hakkında erken yaşlardan itibaren kötü hissetmemiz ve bedenlerimizdeki yaşlanma belirtilerini çürüme ve düşüş işaretleri olarak kaygılı bir şekilde okumamız gerektiğini bize öğretmektedir (Kılınç ve Uztuğ, 2016: 479-483).

Geleneksel toplumlarda statü; yaş, cinsiyet ve soya göre belirlendiğinden yaşlılık statü belirleyicisi olabilmektedir. Özellikle

toprağa bağı üretim biçimlerinin egemen olduğı toplumlarda yaşlı bireyler avantajlı konumda bulunmaktadır. Yaşlı bireylerin bilgi ve deneyimlerinden faydalanılmakta, yaşlı bireyler karar alma sürecinde aktif rol almaktadırlar.

Türk kültüründe, yaşlıya saygı, yaşlının sözünü dinleme ve sahip çıkma geleneksel ve değişmez bir beklenti iken; yaşlının toplum içindeki statüsü ve saygınlığı günümüzde değişmektedir. Birçok insan, yaşlıları zayıf, hasta ve dünyada topluma çok az katkı yapan insanlar olarak algılamakta, sinema, televizyon, reklamlar ve diğeri medya kuruluşlarında da yaşlı insanların tanımı bu şekilde yapılmaktadır. Bu duruma, yaşlılık/ yaşlanma sürecinin kişiler tarafından yetersiz ve eksik algılanmasının katkıda bulunabileceğı ve yaşlının bilgi, deneyim, inanç ve motivasyonun da bu algılamaları etkileyebileceğı belirtilmektedir (Zehirlioğlu vd, 2015: 11). Toplumun sosyokültürel yapısı, tutum ve davranışlarındaki değişikliklerin yanında bireylerin ve toplumun yaşlılığı algılayışı, yaşlıya karşı tutumu, yaşlıya sunulan sağlık hizmetlerine de yansıtılmaktadır.

Popüler kültürün yaygınlaşması toplum kesimlerinin benlik algısını da etkilemiş, doğal süreçler problemlili bir algıya dönüşmüştür. Gençlik ve dinçlik hep övülürken, bazen açık, bazen de gizli olarak yaşlılık küçümsenmekte, en azından bu izlenim kuvvetle hissedilmektedir. Gençliğiyle ve dinçliğiyle övünenlerin daha ziyade yaşlılar olması da ayrıca garip bir durumdur. Sanayi devrimiyle birlikte yeniden tanımlanan toplumsal hayatta, gençlik olabildiğince yüceltilirken, yaşlılık itici ve sevimsi bir özellik kazanmıştır. Yaşlıların duygusal olarak toplumsal hayatın dışına itilmesi olarak görülebilecek bu süreç, aslında kutsal değerlerin, maddi karşılığı olmayan olguların hayatımızdaki değerinin azalmasıyla paraleldir. Buna niteliğın, ruhun, ebedi hayatın anlam kaybı da diyebiliriz (İnce, 2012: 749).

Bir yaş grubunun toplumsal statüsü genellikle toplumsal etkisine ya da üretimdeki işlevine bağıdır. Tarım toplumlarında yaşlıların saygın bir statüsü vardır; özellikle bilginin sözlü olarak aktarıldığı toplumlarda yaşam deneyimleri çok değerlidir. Bu toplumlardaki etkinliklerin kapsamı da yaşlıların üretken üyeler olarak kalmasını sağlar (Bölükbaş ve Aslan, 2003: 236).

Günümüzde yaşlılığa ilişkin yargılar giderek değişime uğramaktadır. Fiziksel sağlının korunması, gelecekte olası kayıplara hazır olma, baş etme becerilerini geliştirme, yeni roller edinebilme gibi yaşantılar, bireyin yaşam felsefesini dolayısıyla yaşlılığa bakış açısını belirler. Bu sayede, her birey yaşamını, dolayısıyla yaşlılığını da farklı yaşar (Öz, 2002: 20).

Sonuç olarak; çalışmalardan elde edilen bulgu ve bilgiler çerçevesinde bireyin yaşlılık olgusunu kabul etmesi, yaşlılık dönemi için hazırlık yapması ve nihayetinde aktif bir yaşlılık dönemi yaşaması bireyi

yaşlanmaya ilişkin olumsuz düşünceler karşısında güçlü kıldığı sonucuna ulaşmıştır.

Kaynaklar:

Aslan, M., Hocaoglu Ç. (2017). Yaşlanma ve yaşlanma dönemiyle ilişkili psikiyatrik sorunlar. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 7(1), 53-62.

Beğler, T. Yavuzer, H. (2012). Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. Klinik Gelişim, 25, 1-3.

Bölükbaş, N. Aslan, H. (2003). Huzur evinde kalan yaşlıların psikososyal yönlerinin incelenmesi. Düşünen Adam, 16(4), 235-239.

Cankurtaran, M. (2005). Yaşlılık, yaşlanma mekanizmaları, antiaging ve yaşam tarzı değişiklikleri. 28.09.2018 tarihinde <http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/7/7.15.pdf> adresinden alındı.

İnce, A. (2012). Modern dönemde yaşlanma ve din. The Journal of Academic Social Science Studies, 5 (8), 743-759.

Karadeniz, O. Öztepe, N.D. (2013). Türkiye’de yaşlı yoksulluğu. Çalışma ve Toplum, 3, 77-102.

Kılınç, Ö. Uztuğ, F. (2016). Televizyon dizilerinde yaşlılığın temsili. Sosyoloji Dergisi, 36 (2), 477-506.

Otrar M. (2016). Yaşlılık ve yaşlanmaya ilişkin tutum ölçeği: geçerlik ve güvenirlik çalışması. Sosyoloji Dergisi, 36(2), 527-550.

Öz, F. (2002). Yaşamın son evresi: yaşlılık psikososyal açıdan gözden geçirme. Kriz Dergisi, 10(2), 17-28

Özdemir, Ö., Bilgili, N. (2014). Sağlık hizmetlerinde yaşlı ayrımcılığı. Gülhane Tıp Dergisi, 56, 128-131.

09.10.2018 tarihinde http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TD K.GTS.5bcefb5f92bff2.44801788 adresinden alındı.

Yelboğa N. (2017). Yaşlılıkta ölüm anksiyetesi. Journal of Current Researches on Health Sector, 7(2), 53-68.

Zehirlioğlu, L., Yönt, G.H., Bayat, E., Günay, B. (2015). Hemşirelerin yaşlılara yönelik tutumları ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik E-Dergisi, 3(1), 10-18.

HEPATİT DELTA VİRÜSÜ (HDV): EPİDEMİYOLOJİK BİR BAKIŞ

Lec. MSc. PELİN ÖZMEN
Kapadokya Üniversitesi

Hepatit Delta Virüsü (HDV) ilk kez 1977'de İtalya'da Rizzetto ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Tek zincirli, sirküler RNA virüsü olup bilinen tüm memeli virüsleri içerisinde en küçük virüstür. HDV bir "satellit (uydu)" virüs olarak varlığını sürdürür. HDV, replikasyon bakımından defektif bir virüs olup kendi zarf proteinlerini oluşturamaz. Virüs partikülünün diseminasyonu için Hepatit B Virüsünün yüzey antijenine ihtiyaç duyar. Bu nedenle HDV enfeksiyonu yalnızca HBs Ag pozitif bireylerde görülür. Nükleokapsid, Hepatit Delta Antijeni (Delta-Ag) ve genomik RNA dan ibarettir. (Us & Ergünay, 2012)

Dünya çapında yaklaşık 400 milyon kronik HBV hastasının 15-20 milyonunun Kronik HDV 'li olduğu tahmin edilmektedir. HDV, dünyanın hemen her yerinde görülmektedir ancak prevalans, insidans ve klinik özellikler farklı coğrafyalarda değişkenlik göstermektedir. (Şahin, Gürocak, & Tunç, 2018)

HDV 'nin 8 adet genotipi bulunmaktadır. En yaygın görülen genotip, Genotip 1 olup diğer genotipler farklı coğrafik bölgelerde dağılım göstermektedir. Ülkemizde de yaygın olarak HDV genotip 1 görülür.

Virüsün Yapısı, Sınıflandırma, Genomik Özellikleri ve Replikasyonu

Hepatit Delta Virüsü, *Deltavirüs* cinsinin tek üyesi olup; 36-43 nm çapında bir RNA virüsüdür.

HDV genomu; sirküler yapıda tek zincirli, negatif polariteli ve yaklaşık olarak 1700 nükleotidden oluşan bir RNA (ssRNA)'dan ibarettir. Diğer satellit virüslerden farklı olarak replikasyon için HBV 'ye bağımlı değildir ve yardımcı HBV virüsü ile dizi homolojisi göstermez. HDV RNA yapısındaki spontan kırılma ve bağlanma bölgelerindeki benzerlik nedeniyle, subviral bitki patojenlerine benzetilmektedir. Diğer hayvan virüsleriyle ilişki göstermemesi nedeniyle HDV, Deltavirüs cinsinin tek üyesi olarak taksonomideki yerini almıştır. Virion labil yapıdadır. Deterjan, konsantre süktroz ve dondurma-çözme işlemleriyle tahrip olur.

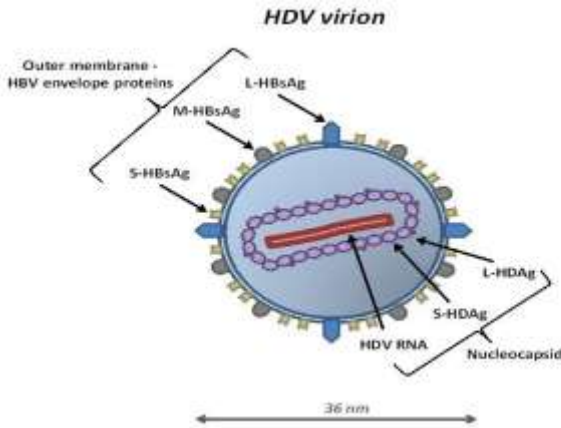
HDV nükleokapsiti, her iki delta antijeninden yaklaşık 70 molekülün

tek bir RNA molekülüne bağlandığı bir ribonükleoprotein (RNP) kompleksidir. Bu nükleokapsit yaklaşık 19 nm çapında olup özellikle HBsAg ve konak hücre lipidinden oluşan bir dış zarf ile çevrilidir. HBsAg'nin büyük, orta ve küçük (sırasıyla L, M, S) olmak üzere her üç

şekli de infeksiyöz HDV partikülünde bulunur. Virion matürasyonu için yeterli olan antijen, küçük HBsAg (S-HBsAg)'dir. Büyük HBsAg (L-HBsAg) ise HDV virionunun oluşumu için gereklidir. M-HBsAg'nin rolü tam olarak anlaşılamamış olup virion oluşumunda minör rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu proteinlerin HDV'deki göreceli oranı ise 1:5:95 (L: M: S) şeklindedir.

S-HDAg 155 (24 kDa), L-HDAg ise 214 (27 kDa) amino asit uzunluğundadır.

SHDAg, RNA replikasyonunu uyarır ve ribozim aktivitesini pozitif olarak düzenler. L-HDAg ise HDV RNA sentezini baskılar ve virion morfogenezi ve replikasyonun son aşamasında HBsAg ile etkileşim için gereklidir. HDV'nin bir diğer önemli özelliği de hem genomik hem de antigenomik HDV RNA'sının ribozim aktivitesine sahip olmasıdır. (Altunoğlu Çelik, Yasemin; Karataylı, Senem Ceren; Bozdayı, A. Mithat, 2011)



Şekil 1. HDV virionunda HBV zarf proteinleri ve delta antijeni (Reguljic & Sarjevic, 2015)

Replikasyon; sadece karaciğerde ve HBV olmadan gerçekleşir ancak viriyonun yayılımı için HBV'ye ihtiyaç duyar. HDV 'nin hepatositlere girişi ve hangi reseptörler aracılığıyla replikasyon sürecini başlattığı henüz tanımlanmamıştır. Kabul edilen görüş; HBsAg PreS1 aminoterminal bölgesi ile hepatosit yüzeyi etkileşimi sonucu olduğudur. HDV, negatif polariteli bir RNA virüsü olduğundan RNA polimeraz enzimi yoktur ve hücresel RNA polimeraz II enzimi ile replike olur. Hücreye girişin ardından zarfı soyulan nükleokapsid çekirdeğe taşınır. Konak hücre RNA polimeraz II'si genomdan RNA kopyası oluşturur. RNA polimeraz II, HDV RNA'yı bir kere kopyalamaya başladığında transkripsiyonel

aktivitesini durmadan sürdürür ve dairesel viral RNA kalıplarından multimerik lineer genom ve antijenom transkriptleri oluşur RNA dan RNA sentezi Deltavirüse özgüdür. Antigenomik RNA , çembersel genom ve viral mRNA'yı oluşturacak şekilde transkribe edilir.

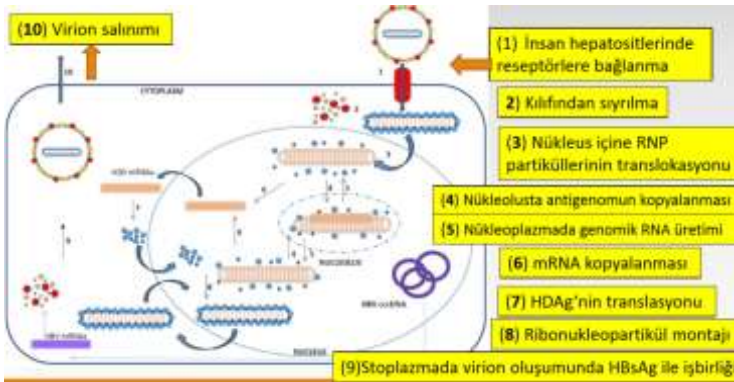
Antigenomik RNA oluşumunda, otokatalitik parçalanma olayında Genomik ve antigenomik RNA da bulunan 85 nükleotidlik bir kısmın sahip olduğu RİBOZİM aktivitesi rol alır.

Böylece enfekte hepatositlerde 3 farklı yapıda HDV genomu ortaya çıkar:

- 1.En yüksek miktarda bulunan genomik RNA
- 2.Daha az sayıda antigenomik RNA
- 3.Lineer polyadenlate antigenomik RNA: Bu RNA HDAg'nin okunmasını sağlayan mRNA 'dır.

mRNA sitoplazmaya geçer, endoplazmik retikulumda HDAg sentezi için kalıp görevi görür.

HDV replikasyon döngüsü sırasında: S-HDAg'yi kodlayan genomik RNA, L-HDAg' yi kodlayan genomik RNA, S-HDAg' yi kodlayan antigenomik RNA, L-HDAg' yi kodlayan antigenomik RNA olmak üzere farklı genomik uzunlukta RNA parçaları üretilir. Yeni sentezlenen HDAg'ler çekirdeğe döner. Çekirdekte S-HDAg genom replikasyonunu destekler. Her iki izoform da (hem S hem L-HDAg) yeni genomik RNAlarla birleşerek ribonükleoproteinleri (RNP) oluşturur. Oluşan RNP'ler sitoplazmaya geçer. L-HDAg ile ER'de HBV zarf proteinleri ile etkileşime girerek yeni virüs partikülleri oluşur. Yeni sentezlenen virionlar hücreden trans-Golgi ağı ile salınır ve yeni enfeksiyon döngüsünü başlatır.



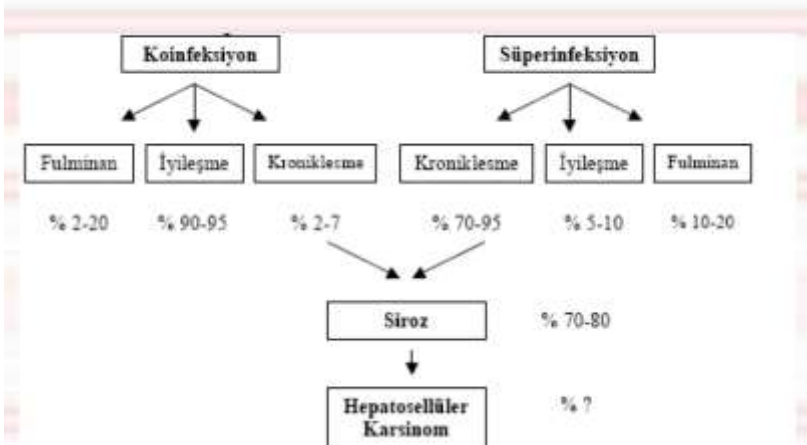
Şekil 2. HDV yaşam döngüsünde HBV
(Tülek, 2016)

Patogenezi:

HDV enfeksiyonuna bağlı hücresel hasar karaciğerde oluşur ve bu hasar hepatosit sitoplazmasında eozinofili ve piknotik çekirdekçik ile karakterizedir. Bu sitopatik etki enfekte hepatositlerde eksprese edilen S-HDAg tarafından oluşturulur. IFN-a sinyal yolunun inhibisyonu, spesifik T hücre aktivasyonu ve sitokin yanıtı virüse karşı oluşturulan immün savunma mekanizmalarıdır. Akut hepatitte karaciğer parankimi ve portal alanlarda başlıca lenfositler ve makrofajlar olmak üzere inflamatuvar hücreler hakimdir. Kronik hepatitteki histolojik değişiklikler inflamasyon ve hepatosellüler nekrozdan ibarettir ancak inflamasyon daha çok portal yerleşimlidir ve lenfositler, makrofajlar ve histiyositlerden oluşur. HDV enfeksiyonunun karaciğerdeki hasarı hepatitin minör formlarından başlayarak fulminant hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomaya kadar uzanan ciddi tablolarla karakterizedir.

Hücresel aracılı yanıtın fulminan hepatitte abartılı olmasının ağır hepatic nekroza yol açtığı bildirilmiştir. (Güner & Tabak, 2018)

Klinik: HDV enfeksiyonu, koenfeksiyon veya süperenfeksiyon tablosu ile ortaya çıkar. Koenfeksiyon; HBV ile HDV'nin eş zamanlı enfeksiyonu olup; kronikleşme oranı %5-10 arasında değişir. Koenfeksiyon sırasında; HDV, HBV' nin replikasyonunu baskılayarak HBsAg' nin negatifleşmesine yol açabilir. Böyle durumlarda tanı Anti HBc-IgM pozitifliği ile konmalıdır. Süperenfeksiyon ise; Kronik HBV enfeksiyonu olan hastada HDV enfeksiyonunun gelişmesidir. Ağır akut hepatit tablosu, yüksek oranda (%80) kronikleşme ve fulminan hepatit gelişimi görülebilir.



Şekil 3.HDV enfeksiyonunda gelişim

Laboratuvar Tanısı:

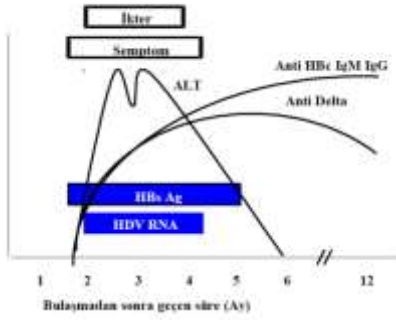
HDV enfeksiyonunun tanısında, prognozları farklı olduğundan koinfeksiyonla süperenfeksiyonun ayırt edilmesi önemlidir. Klinik özellikler birbirine yakın olduğu için bu iki enfeksiyon paterni, laboratuvar testleriyle birbirinden ayrılır. HDV enfeksiyonunun serolojik tanısında HBV göstergeleri belirleyicidir.

Tablo 1. HDV Enfeksiyonunda Serolojik Tanı

Klinik	HBs Ag	Anti-HBc IgM	HDVAg g	HDV RNA	Anti-HD IgM	Total HDV	anti- Yorum
Akut hepatit	+/-	+	-	-	-	-	Akut HBV
	+/-	+	+	+	+	+	Koinfeksiyon
	+	-	+	+	+	+	Süperenfeksiyon
Kronik hepatit	+	-	-	-	-	-	Kronik HBV
	+	-	+/-	+	+	+	Kronik HBV-HDV

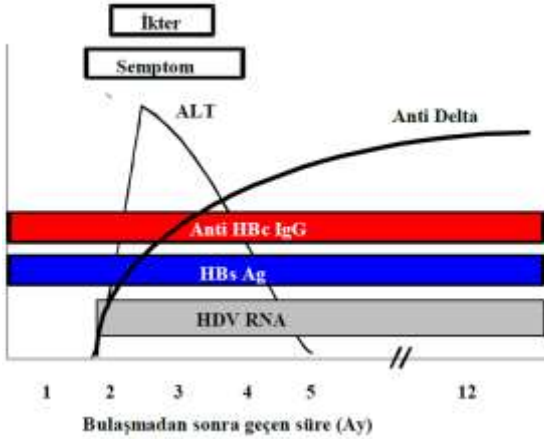
Delta koinfeksiyon tanısı anti HBc IgM pozitifliği ile birlikte anti-HDV pozitifliğinin olması ile konur. Koinfeksiyonda 2 ila 5 hafta ara ile bifazik ALT yükselmesi olabilir. İlk ALT yükselmesi HBV'ye ikincisi ise HDV ye immün yanıtın göstergesidir.

Semptomların başlangıcından sonraki 1-10 gün içerisinde serumda HDAg ve HDV RNA, 14-21 gün sonra da anti-HDV IgM saptanır. Anti-HDV IgM 2-4 hafta içinde kaybolur ve anti-HDV IgG antikorları ortaya çıkar. Anti-HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür. Standard testlerde anti-HDV IgG ve IgM antikorları ölçülmektedir. Bu dönem aynı zamanda anti-HBc IgM antikorlarının gösterildiği dönemdir. HBsAg ve HBV DNA pozitifliğinin de saptanması beklenmekle birlikte, hastaların çoğunda HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması nedeniyle belirlenemez ve anti-HBc IgM, HBV enfeksiyonunu gösteren tek gösterge olabilir. Karaciğer dokusunda immün peroksidaz boyamasıyla HDAg'nin gösterilmesi altın standarddır. (Ayaz, Yardımcı, & ark., Kronik Hepatit D Virusu Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu , 2013)



Şekil 4. HBV-HDV Koenfeksiyon serolojisi

Süperenfeksiyonda HDV Ag ve HDV RNA'sı serumda saptanabilir. Anti-HDV süperenfeksiyonda pozitifdir. Altta yatan kronik HBV enfeksiyonu söz konusu olduğundan ve HDV enfeksiyonunun dönemine bağlı olarak enzim yüksekliği görülebilir. (Değertekin & Mısıktık, 2007)



Şekil 5. HBV-HDV Süperenfeksiyon serolojisi

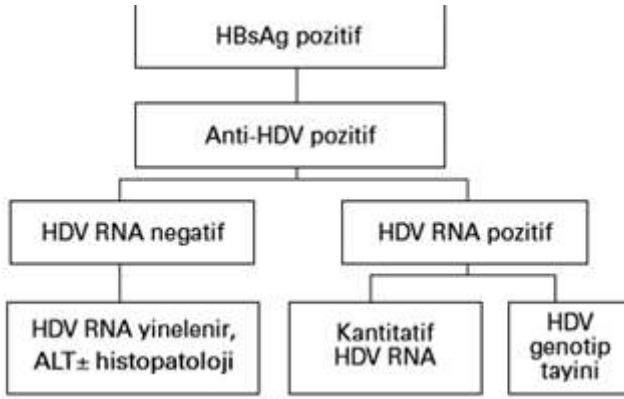
Kronik HDV enfeksiyonu , 6 aydan uzun süren HBsAg, anti HBcIgG, total antiHDV pozitifliği ve anti HBcIgM negatifliğine ilaveten HDV RNA pozitifliği ile açıklanabilir.

Kronik Delta enfeksiyonunda tipik olarak HDV virusu HBV virusunu baskılamaktadır.

Kanda HDV RNA yüksek titrede pozitif iken HBV DNA ya düşük titrede pozitif yada ölçülebilir seviyenin altındadır

Serolojik olarak da vakaların %80'inden fazlasında HBeAg negatif, anti HBe pozitifdir. HBeAg pozitif delta hepatitde HBV DNA daha yüksek titlerde saptanır.

Latent Delta enfeksiyonu ise, Kronik Hepatit Delta nedeniyle karaciğer transplantasyonu olanlarda yüksek düzeyde HBV replikasyonu ve karaciğer hasarı olmaksızın HDV reinfeksiyonunun geliştiği tablodur. Bu enfeksiyon, yüksek düzeyde bir HBV enfeksiyonu ortaya çıkmadıkça sessiz seyreder. Başlangıçta kullanılan testlerin düşük duyarlılığı nedeniyle saptanamayabilir. Düşük miktarda HBV replikasyonu ile HDV enfeksiyon göstergeleri mevcuttur.



Şekil 6. HDV tanı algoritması

Epidemiyoloji:

Kuluçka süresi; 24-51 gün arasında olup, enfekte kişinin 1 mL kanında 10^{10} - 10^{12} virion bulunur.

Hepatit Delta Virüs enfeksiyonunun bulaş yolları; perkütan maruziyet, horizontal yol, cinsel yol ve perinatal yollardır.

Perkütan bulaşmada; inokulasyon, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz üniteleri, ortak enjektör kullanımı, piercing, dövme, akupunktur gibi uygulamalar sorumlu tutulabilecek bulaş yollarıdır. Jilet, traş bıçağı gibi kişisel öz bakım malzemelerinin kanla kontaminasyonu sonucu ortak kullanım da perkütan bulaşmaya yol açar. Vücut sıvı ve salgılarıyla da virüsün bulaştığı gösterilmiştir.

HDV 'nin yayılımında cinsel yol önemli bir bulaş yoludur. Ancak HIV ve HBV'deki kadar bildirilmemiştir. Birden fazla heteroseksüel partner veya cinsel yolla bulaşan başka bir hastalığı olan bireylerde hastalığa yakalanma riski daha yüksektir.

Maternal ve neonatal bulaş riski düşük olarak seyretmektedir. Horizontal bulaş tipi ise, bulaş yolunun net tanımlanamadığı yol olarak bildirilmektedir. Özellikle düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda horizontal bulaşın HBV ve HDV enfeksiyonunun yayılımında önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. (Güner & Keske, Akut Viral Hepatitler, 2013)

HDV ile enfekte birey sayısının, HBV ile enfekte bireylerin yaklaşık %5'i kadar olduğu kabul edilmektedir.

Buna göre; dünyada 20 milyon kişinin Delta hepatit virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda yapılan etkili HBV aşılması ve kan yoluyla bulaşan hastalıklara karşı oluşmuş farkındalık düzeyinin artmasıyla HDV enfeksiyonu görülme oranında azalma kaydedilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılında viral hepatitler ile ilgili, 2016-2021 global sağlık sektörü stratejisi oluşturmuştur. Global sağlık sektörü stratejisi 2030'da viral hepatitlerin halk sağlığını tehdit eden bir risk olmaktan çıkarılmasını; yeni gelişecek enfeksiyonların %90 azalmasını, tedavi olabilecek hepatit hastalarının %80 azalmasını ve viral hepatite bağlı mortalite oranının da %65'e düşürülmesini öngörmektedir (Global Hepatitis Report, 2017)

Bulaş yollarının ortak olması ve defektif bir virüs olmasından dolayı, HDV enfeksiyonunun epidemiyolojisi HBV epidemiyolojisine benzemektedir ancak coğrafik ve sosyokültürel farklılıklar birtakım değişikliklere zemin hazırlar.

Toplumdaki HBV endemisine göre HDV enfeksiyonu 4 grupta toplanmıştır:

1- Çok düşük endemisite; HDV seroprevalansı asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 0-2 ve kronik HBV enfeksiyonu olanlarda % 10'un altında.

2- Düşük endemisite; HDV seroprevalansı asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 3-9 ve kronik hepatit B veya sirozlularda % 10-25.

3- Orta endemisite; HDV prevalansı asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 10-19 ve kronik HBV enfeksiyonlular da % 30-60.

4- Yüksek endemisite; HDV prevalansı asemptomatik HBV taşıyıcılarında % 20 ve kronik HBV enfeksiyonlular da % 60'ın üstünde.

Yüksek endemik bölgeler: İtalya'nın güneyi, Afrika'da Kenya ve Nijer, Güney Amerika'nın Amazon bölgesi, Kolombiya'nın San Marta bölgesi ve Doğu Avrupa'da Romanya olarak bildirilmiştir.

Nijerya, Somali, Kuzey Uganda, Burundi, Irak ve Türkiye orta endemiktir.

Duşuk endemisite gösteren bölgeler; Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Afrika ve Etiyopya olarak gösterilmiştir.

Hepatit Delta virüsünün 8 adet genotipi bulunmaktadır ve bu genotiplerin dağılımı dünyanın çeşitli bölgelerinde değişkenlik göstermektedir.

Amerika, Kanada, Avrupa ve Avrasya'da Genotip 1; Güney Amerika'da Genotip 3 yayginken, Pasifik Asya bölgesinde Genotip 2 ve 4, Afrika'da ise genotip 5,6,7,8 sıklıkla bildirilmiştir. Genotiplerin bu farklı dağılımı, dünya üzerine g  lerle dağılmış insanoğlunun HDV ile ilişkisini ve virüsün mutasyonunu açıklar.

Güney Amerika kıtasının güneyinde Uruguay, şili, Arjantin, Güney Brezilya ve kuzeyinde Peru, Kolombiya'nın Medellin bolgesi, Doğu Amazon ve Brezilya'nın Sao Paulo'sunda HDV sıklığı cok düşük olarak bildirilmiştir. (Karadağ & Yılmaz, 2014)

1980-1990 yılları arasında HDV enfeksiyonları dünya çapında endemikti ancak prevalansında büyük farklılıklar göze  arpılmaktaydı. Güney Amerika'nın düşük sosyoekonomik düzeyli bölgelerinde, Afrika ve Hindistan'da, kronik HBV'li  ocuk ve adölesanlarda sıklıkla HDV seropozitifliği saptanmaktaydı. Bu bireylerin birçoğunun yetişkinlik döneminde fulminan hepatit tablosu gelişmiş ve ölümlü sonuçlanmıştır.

Brezilya'nın kırsal bölgelerinde süregelen bağışıklama uygulamalarına rağmen, 2005-2006 yıllarında HBsAg taşıyıcıları üzerinde yapılan bir çalışmada anti Hepatit Delta prevalansı %41,9 olarak saptanmıştır. Son 20 yılda Rusya ve Moğolistan'da HBV'nin endemik olduğu bildirilen bölgelerinde ağır fulminan hepatit tabloları bildirilmiştir.

Akdeniz  lkelerinde -özellikle Güney İtalya ve Uzak Doğu  lkelerinin birkaçında, HDV 'nin yayılımı risk altındaki ortak damar içi ilaç kullanıcılarında epidemik bir enfeksiyon paterni olarak izlenirken, toplumun genelinde endemik bir etken olarak seyretmektedir. HDV enfeksiyonu, uyυřturucu bağımlılarındaki ortak kullanılan ekipmana bağlı bulaşlarda daha çok koenfeksiyon tablosuyla bildirilmiştir. (Rizzetto, 2015)

İtalya'da yapılan bir çalışmada HDV enfeksiyonu için en büyük risk intravenöz ilaç bağımlılığı olarak bildirilmiş yine aynı çalışmada Anti-HDV pozitif bireylerde aile içi geçişin 12.9 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. (Sagnelli, Stroffolini, Ascione, & al, 1992)

Kuzey Afrika'daki 312 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; 7 ülkede (Mısır, Tunus, Moritanya, Sudan, Libya ve Cezayir) HDV prevalansı, risk faktörleri ve genotipik dağılıma dair veriler elde edilmiştir. Buna göre; karaciğer hastaları, kan alıcıları, hemodiyaliz hastaları risk

grubunda yer almaktadır. Karaciğer hastalığı olanlar ve hemodiyaliz hastalarında HDV prevalansı % 19- 27,2 arasında değişmektedir. Bu ülkelerde seroprevalans oranları bölgesel farklılıklar göstermektedir. Yapılan tüm çalışmalarda yaş ve cinsiyetin prevalansı etkileyecek belirleyici bir faktör olmadığı gösterilmiştir. HDV ile enfekte birey sayısının sadece Mısır'da 4 milyon olduğu Kuzey Afrika'da, bu sayının kıtanın genelinde 11 milyona erişebileceği düşünülmektedir.

Kuzey Afrika'da en yüksek HDV seroprevalansı Mısır, Sudan, Moritanya iken bunu Tunus, Morocco, Libya ve Cezayir izlemektedir. Afrika'nın diğer coğrafik bölgelerinden (Sahra altı Afrika diye tabir edilen Angola, Kongo, Güney Afrika, Ekvator Ginesi, Etiyopya, Fildişi Sahili, Gabon ve Orta Afrika) benzer sonuçlar elde edilmiş olup, seroprevalansda bir heterojen yapı gözlenmiştir. Genotip dağılımında ise, özellikle Mısır ve Tunus'da yapılan çalışmalarda Genotip 1 'in en dominant tip olduğu ve %90 oranında görüldüğü saptanmıştır. Genotip 1, HDV genotipleri arasında en hızlı ve agresif virion formasyonu ve yayılımı gösteren genotip tipidir. Yapılan çalışmada Genotip 5, ikinci sırada en yaygın genotip olarak bildirilmiştir. (Daw, Daw, & Sifennas, 2018)

Avustralya' da genotip, filogeni ve epidemiyoloji araştırması olarak bildirilen bir çalışmada, göçün HDV'nin genotipik özellikleri ve dağılımında önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Araştırmada; hasta gruplarının yaş ortalamasının önceden edilmiş verilerle kıyaslandığında arttığı göze çarpmaktadır. Daha önceleri erkek cinsiyetin bir risk faktörü olarak kabul edildiği şimdilerde ise, cinsiyet faktörünün belirleyici olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca; damar içi ilaç kullanıcılarında da HDV seroprevalansında bir düşüş başlamıştır.

Avustralya'daki genotip dağılımı; % 80,5 ile Genotip 1 ve %16 oranında Genotip 5 şeklindedir ve bu sıralama Afrika kıtası verileriyle örtüşmektedir. Japonya ve Asya ülkelerinde daha sık saptanan Genotip 2, Avustralya'da yaşayan Vietnam kökenli bireylerde % 3,5 oranında saptanmıştır. Genotip 2 ve 5 daha çok Asya ve Afrika'dan, Avustralya'ya göç etmiş genç nüfusta görülmektedir. (Jackson, MacLachlan, Cowie, & al., 2018)

Türkiye'de Durum Nasıl?

Türkiye'de kronik karaciğer hastalıklarının en önemli sebebi, viral hepatitlerdir. Viral hepatitler arasında sıklık sıralamasında Hepatit B ve Hepatit C'yi, Hepatit D enfeksiyonları izlemektedir. HDV enfeksiyonları özellikle Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde sıklık göstermektedir. Ayrıca ülkemizde daha çok süperenfeksiyon tablosu hakimdir.

Tablo 2. Türkiye'de 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HDV vakalarının yaş gruplarına ve kesin vaka- ölüm sayılarına göre dağılımı (Kaynak: Sağlık Bakanlığı verileri, Nisan 2012)

YAŞ GRUPLARI AKUT HDV BİLDİRİMLERİ 2005-2009																	
	Hepatit D 2005		Hepatit D 2006		Hepatit D 2007		Hepatit D 2008		Hepatit D 2009		Hepatit D 2010		Hepatit D 2011				
	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM	K. VAKA	ÖLÜM			
	K E	K E	K E	K E	K E	K E	K E	K E	K E	K E	K E	K E	K E	K E			
0-11 ay	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-4 yaş	1	3	3	8	2	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
5-9 yaş	3	9	7	4	2	5	0	0	3	3	0	0	2	2	0	0	0
10-14 yaş	3	6	0	5	0	2	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0
15-19 yaş	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
20-29 yaş	2	2	0	0	3	2	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
30-44 yaş	3	2	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0
45-64 yaş	1	3	0	0	2	3	0	0	3	8	0	0	0	0	1	0	0
65+ yaş	0	2	0	0	2	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0
TOPLAM	12	29	10	15	12	16	0	0	10	19	0	0	2	3	0	0	0

2006'da yapılan, HDV ilişkili 2.182 akut viral hepatit, 6.613 inaktif HBsAg taşıyıcısı, 5.961 kronik B hepatiti, 1.264 karaciğer sirozu ve 748 Hepatosellüler Karsinoma'lı (HCC) hastaların retrospektif olarak incelendiği çalışmada anti HDV pozitifliği; akut HBV enfeksiyonunda %8.1, inaktif HBsAg taşıyıcılarında %4.9, kronik hepatit B enfeksiyonunda %20, sirozda %32,5 ve HCC'lı hastalarda %23 saptanmıştır. Kronik HBV'li hastalarda, Türkiye'nin batısındaki büyük şehirlerde HDV seropozitifliği %14-16 olarak ortalama değerin altında saptanmıştır. Özellikle sirozlu hastalarda HDV seropozitifliği açısından, Van (%30) ve Diyarbakır'da (%59,4) elde edilen veriler Türkiye ortalamasının oldukça üstünde bulunmuştur. Türkiye'nin birçok coğrafik bölgesinden alınan veriler doğrultusunda, kronik HBV li hastaların 1/5'i ve sirozlu hastaların 1/3'ü HDV enfeksiyonu geçirmektedir ve bu verilerin büyük bir kısmı da Doğu ve Güneydoğu illerine aittir. (Değertekin, Yalçın, & Yakut, The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute, 2006)

Ülkemizde 2009'da yapılan, 18 yaş üstü 5.460 kişinin tarandığı bir viral hepatit meta-analizinde; HBsAg pozitifliği olan hastaların %2,8'inde anti-HDV pozitifliği saptanmıştır (Değertekin, Yalçın, & Yakut, 2008)

Ağrı'da 2009-2012 yılları arasında yapılmış bir başka çalışmada kronik HBV tanısıyla takip edilen hastalarda HDAg ve Anti-HDV değerleri araştırılmış ve araştırmaya dahil edilen 787 hastanın %7,9'unda HDV lehine pozitiflik saptanmıştır. (Doğan, Güneş, Mete, & ark., 2013)

Tablo 3. Ülkemizde 2000 yılı öncesi anti-HDV pozitiflik oranları

Merkez	Yıl	Araştırmacı	Delta antikor pozitifliği	Toplam
Ankara	1991	Erbaş ve ark.	%31,5	191
Ankara	1992	Okçu ve ark.	%21,8	51
Ankara	1993	Özyılkan ve ar.	%28,4	123
İstanbul	1997	Ökten ve ark.	%4,5	526
Bursa	1997	Nak ve ark.	%3,5	579
Diyarbakır	1998	Değertekin ve ark.	20%	120
İzmir	1999	Ersöz ve ark.	%4,7	1551
Eskişehir	1999	Us ve ark.	%15,6	77

Tablo 4. Ülkemizde 2000 yılı sonrası Anti-HDV pozitiflik oranları

Merkez	Yıl	Araştırmacı	Delta antikor pozitifliği	Toplam
Ankara	2000	Görenek ve ark.	%8,6	89
İstanbul	2001	Tabak ve ark.	7%	423
İzmir	2001	Akarca ve ark.	%6,1	526
Elazığ	2001	Yalnız ve ark.	%16,5	209
İstanbul	2003	Ökten ve ark.	7%	423
Diyarbakır	2003	Yalçın ve ark.	%32,1	168

Türkiye'de geniş bir ölçekle yapılmış en önemli epidemiyolojik çalışmalardan biri Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından, bir diğeri de Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından yapılmıştır. TKAD bu çalışmasını 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirmiş olup, 23 ayrı bölgeden 5471 kişiyle, köy ve kent populasyonlarının viral hepatitler açısından değerlendirmesini yapmıştır. Bu çalışmada anti delta IgG pozitifliği %2,7 olarak saptanmıştır. Viral Hepatitle Savaşım derneği (VHSD) tarafından “Toplum Bilinçlendirme ve Hepatit Epidemiyolojisinde Değişimi Belirleme” faaliyetleri kapsamında yürütülen bir proje olan “Otobüs projesi” 2009-2011 yılları arasında yapılmış; çalışmada halkı bilinçlendirecek eğitimler, sunumlar gerçekleştirilmiştir. Bir otobüs; laboratuvar ekipmanlarıyla donatılarak tüm coğrafi bölgeleri gezmiş ve hem eğitim hem de sağlık hizmeti vererek yaklaşık 30.000 kişiye ulaşmıştır. Gönüllü kişilerden alınan kan örnekleri viral hepatitler bakımından öncelikle kaset testlerle değerlendirilmiş, pozitif çıkan sonuçlar ELISA ile kantitatif veri haline getirilmiştir. Yapılan tetkikler kapsamında, HBsAg pozitif çıkan kanlara ELISA ile Anti-HDV

bakılmıştır. HBsAg pozitifliği saptanan 1805 kişide ayrıca ELISA yöntemiyle anti delta IgG bakılmıştır ve toplam 43 kişide (%2,39) Anti-HDV pozitifliği saptanmıştır. Verilerin coğrafik bölgelere göre dağılımı Tablo 5.'de yer almaktadır. Bu veriler değerlendirildiğinde

pozitif vakaların en yoğun olduğu bölgeler Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgeleridir. Marmara bölgesinde ise, İstanbul'da pozitif çıkan olguların büyük çoğunluğu doğu ve güneydoğu illerinden göç eden bireylerdir. (Tosun, 2013)

Coğrafi bölgeler	POZİTİF
Akdeniz Bölgesi	6
İç Anadolu Bölgesi	3
Marmara Bölgesi (İstanbul)	7
Doğu Anadolu Bölgesi	18
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	9
Ege Bölgesi	0
Karadeniz Bölgesi	0
TOPLAM	43

Tablo 5. VHSD Otobüs çalışmasındaki pozitif olguların coğrafi bölgelere göre dağılımı

2013 yılında, HBsAg-pozitif 7366 hastanın tarandığı çok merkezli bir araştırmanın sonucuna göre, Türkiye genelinde HDV-pozitif hasta oranı %2.8'dir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise bu oran %4.5'tir. Bu araştırmanın sonuçları doğrultusunda ülkemizde beş yıldan uzun süreli inaktif HBV taşıyıcılığı, ailede en az bir HBsAg pozitifliği olması ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaşama, HDV açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir. (Ayaz, Tekin, & Yalçı, 2013)

İstatistiki veriler, 1995 öncesi verilerle kıyaslandığında, 1995 sonrası verilerde kronik hepatit B ve sirozlu olgularda delta hepatiti prevalansı, Orta ve Güneydoğu Anadolu'da sırasıyla %29'dan %12'ye, %38'den %27'ye, Batı ve Güneydoğu Anadolu'da %38'den %20'ye, %66'dan %46'ya gerilemiştir. Son yıllarda ülke genelinde delta hepatitinde azalma görülmekle birlikte Doğu ve Güney Doğu Anadolu'da hala önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır . (Türkiye'de Viral Hepatiti Önleme Programı, 2018-2023)

Her ne kadar son yıllarda HDV enfeksiyonlarının görülme sıklığında bir azalma izlense de, göçler, sosyo-kültürel etkileşimler bölgeden bölgeye enfeksiyon yayılımına yol açmaktadır. Bu nedenle ülkemizde HBsAg pozitif saptanan her hastada anti-delta bakılmalıdır. Daha önce Anti-Delta negatif olduğu bilinen HBsAg pozitif hastalarda akut alevlenme görüldüğünde Anti-Delta tekrar bakılmalıdır.

Hepatit Delta Virüsünden Korunma ve Tedavi

Hepatit B enfeksiyonundan korunmak adına yapılan her türlü önlem, aşılama, aseptik koşullarda yapılan girişimsel uygulamalar, halk sağlığı kurumlarının eğitici kampanyaları HBV ve dolayısıyla HDV enfeksiyonlarının azalmasına sebebiyet verecektir. Bu nedenle HBV li hastaların tedavi başarısı beraberinde delta enfeksiyonunun da tedavi başarısını getirecektir.

Hepatit Delta Virüsü için geliştirilmiş spesifik bir aşı bulunmamaktadır. Maruziyet sonrası uygulanabilecek herhangi bir pasif immunoprofilaksi yoktur. Akut Hepatit Delta tedavisinde; akut viral hepatitlerin tedavisinde geçerli olan destek tedavisi dışında ek olarak uygulanabilecek başka bir protokol bulunmamaktadır. Hastaya yatak istirahati, yeterli beslenme ve kronikleşme riskinden dolayı kortikosteroidlerden uzak durma gibi non spesifik tedavi ve izlem uygulanabilir. Fulminan hepatit gelişimi gösteren olgular için nakil kaçınılmazdır. Transplantasyon sonrası kanda anti Hbs titresi 100 IU/ml ve üstündeki seviyelerde tutulmalıdır.

Kronik Hepatit Delta enfeksiyonunda etkin tedavi interferon tedavisidir. Burdaki amaç HBV ve HDV klirensinin sağlanması olmalıdır. Tedavi esas olarak Hepatit B'nin Peg IFN tedavisinden farksızdır ve klasik olarak 1 yıl sürelidir. Serum HBV DNA düzeyi>2000 IU/ml olan hastalarda bu süre 2 yıla çıkarılabilir. (Güner & Tabak, Viral Hepatit 2018, 2018)

Prenilasyon inhibitörleri ve HBV giriş inhibitörleri gibi alternatif tedavi seçenekleri klinik çalışmalarla test edilmektedir.

KAYNAKÇA

(2018-2023). *Türkiye'de Viral Hepatiti Önleme Programı*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.

Altunoğlu Çelik, Yasemin; Karataylı, Senem Ceren; Bozdayı, A. Mithat. (2011). Hepatit Delta Virüs Virolojisi: Taksonomi, Sınıflandırma., *Güncel Gastroenteroloji*, 241-244.

Ayaz, C., Tekin, S. K., & Yalçı, A. (2013). Epidemiology and risk factors of hepatitis delta infection in Turkey. *Journal of Pure and Applied Microbiology* , 7(4), 2809-2813.

Ayaz, C., Yardımcı, C., & ark., v. (2013). *Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu* . Diyarbakır: KLİMUD.

Daw, M. A., Daw, A. M., & Sifennas, N. E. (2018). The Epidemiology of Hepatitis D Virus in North Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Scientific World Journal*, 1-11.

Değertekin, H., & Mıstık, R. (2007). *I. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu*. Antalya: Viral Hepatit Savaşım Derneği.

Değertekin, H., Yalçın, K., & Yakut, M. (2006). The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute. *Turk J Gastroenterol* , 17(1), 25-34.

Değertekin, H., Yalçın, K., & Yakut, M. (2008). Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int*, 28, 494-498.

Doğan, M., Güneş, H., Mete, R., & ark., v. (2013). Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda Anti-HDV ve HDAG prevalansı. *Dicle Med J*, 40(1), 50-53.

(2017). *Global Hepatitis Report*. World Health Organisation.

Güner, R., & Keske, Ş. (2013). Akut Viral Hepatitler. H. Kurt, S. Gündeş, & M. F. Geyik içinde, *Enfeksiyon Hastalıkları* (s. 323-330). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.

Güner, R., & Tabak, F. (2018). *Viral Hepatit 2018*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri.

Jackson, K., MacLachlan, J., Cowie, B., & al., e. (2018 , November). Epidemiology and phylogenetic analysis of hepatitis D virus infection in Australia. *Internal Medicine Journal*, 48(11), 1308-1317.

Karadağ, A., & Yılmaz, H. (2014). Defining the Delta Virus Positivity in Hepatitis B Virus Infections. *Viral Hepatitis Journal*, 20(2), 64-66.

Reguljic, H., & Sarjevic, S. (2015). Current Management and Novel Therapeutic Strategies. *Drug, Discovery and Development* (s. 184-198). içinde <http://www.intechopen.com/books/drug-discovery-and-development-from-molecules-to-medicine/current-management-and-novel-therapeutic-strategies-to-combat-chronic-delta-hepatitis> adresinden alınmıştır

Rizzetto, M. (2015). Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*, 1-9.

Sagnelli, E., Stroffolini, T., Ascione, A., & al, e. (1992). The epidemiology of hepatitis delta infection in İtaly. *Journal of Hepatology*, 15, 211-215.

Şahin, A., Gürocak, S., & Tunç, N. v. (2018). Anti-HDV seroprevalance among patients with previous HBV infection. *North Clin İstanb*, 5(2), 132-138.

Tosun, S. (2013). Hepatit Delta Virüs Enfeksiyonu Epidemiyolojisinde Değişim. *Viral Hepatit Dergisi*, 19(1), 1-7.

Tülek, N. (2016, Ocak 24). *Hepatit D; Viroloji,Epidemiyoloji,Patogenez*. Klimik: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2016/01/Hepatit-D-Viroloji-Epidemiyoloji-Patogenez-Necla-TÜLEK.pdf> adresinden alınmıştır

Us, D., & Ergünay, K. (2012). *Moleküler, Tanısal ve Klinik Viroloji*. Bilimsel Tıp Yayınevi.

KADINA YÖNELİK ŞİDDETTE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMIN ÖNEMİ

Funda Özpulat¹ & Duygu Öztaş²

1.Dr., Öğr. Üye., Selçuk Üniversitesi Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu, e-posta: funda_ozpulat@hotmail.com

2.Blm. Uzm., Arş. Gör., Ankara Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Ebelik Bölümü, e-posta: oztas@ankara.edu.tr

Giriş

Şiddet günümüzde gerek bireysel gerekse toplumsal boyutta sıkça karşılaşılan ve dünyanın hemen hemen tüm ülkelerinde görülen, bireylerin yaşamlarını derinden etkileyen bir olgudur (Ünal vd., 2011). Şiddet, şiddeti uygulayan ve şiddete maruz kalan/kalanlar olmak üzere iki farklı gücün dengesizliğinin olduğu durumlarda ortaya çıkmakta, güç açısından baskın olan taraf şiddeti uygulayan olmaktadır. WHO (2002) şiddeti “Fiziksel güç ya da kuvvetin, amaçlı bir şekilde kendine, başkasına, bir gruba ya da topluluğa karşı fiziksel zarara ya da fiziksel zararlar sonucunda ihtimalini arttırmasına, psikolojik zarara, ölüme, gelişim sorunlarına ya da yoksunluğa neden olacak şekilde tehdit edici biçimde ya da gerçekten kullanılmasıdır” şeklinde tanımlamaktadır. Şiddet kökeni çok geniş tabana yayılan, sosyal, ekonomik, örgütsel, sosyolojik, psikolojik ve kültürel etmenleri de içeren yapısal ve toplumsal bir sorundur (Aşkın, 2007).

Şiddet yeni toplumsal bir olgu değildir. Şiddetin kökeni insanlığın başladığı tarihten itibaren var olan bir sorundur. Tarihte önceleri su kaynağı edinme, barınma, yeme ihtiyacı gibi temel ihtiyaçların karşılanması amacı ile savaşların yapılması ile kendini gösteren şiddet; günümüzden 3000 yıl öncesine dayanan kanıtlar ile kadına yönelik şiddetin uygulandığına işaret edilmektedir. Örneğin yapılan bir araştırmaya göre arkeologlar, erkek mumyaların kemiklerinde %9-20 oranında kırığa rastlarken, kadın mumyalarda bu oranın %30-50 olduğunu tespit etmişlerdir (aktaran Dişsiz & Hotun, 2008). Geçmişten günümüze toplumda bir problem çözme aracı olarak kullanılan şiddet, evrensel bir özellik taşımakta sadece az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde değil aynı zamanda gelişmiş ülkelerde de kendini gösteren, gündelik yaşamın her alanında yer alan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (Bilican, 2011).

Şiddet çeşitli nedenlerle ortaya çıkmakta, şiddetin uygulanmasında ya da şiddete maruz kalınmasında bazı etmenler şiddetin belirleyicisi olmaktadır. Örneğin şiddet uygulanan ortamının varlığı şiddet uygulama ya da şiddeti kabullenme davranışlarının pekiştirilmesine neden olmakta,

şiddetin normalleştirilmesini sağlayabilmektedir. Bunun yanı sıra şiddet içeren çizgi filmler, diziler, eğlence, spor ve tartışma programları nedeni ile şiddet toplumun tüm kesimlerine yayılabilmektedir (Taşdemir, 2017). Ayrıca şiddet çeşitli nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Şiddetin nedenleri arasında toplumun şiddeti hoş görmesi, şiddetin kuşaklararası aktarımı, çocuğun sosyal öğrenme yoluyla ailedeki şiddet davranışını örnek alması, bireylerin stresörlerle baş etme, problem çözme becerisinin yetersiz olması, öfke ifadesinde şiddete alternatif geliştirememiş olması, hızlı kentleşme, parçalanmış aile, yoksulluk, işsizlik, kültürel değişimler, göçler, kadın ve erkeğin eğitim düzeylerinin düşük olması, çocuk sayısının fazlalığı sayılabilir (Can & Coşar, 2009). Tüm bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda şiddetin çok karmaşık ve çok yönlü bir yapıya sahip olan bir kavram olduğu söylenebilir.

Şiddet davranışının ortaya çıkışında rol oynayan etmenler ve şiddetin uygulanış şekli açısından farklı şiddet türleri bulunmaktadır. Bireysel şiddet ya da toplu/kitlel şiddet bu tür şiddetlere örnek verilebilir. Kitlel şiddetin nedenleri ve sonuçları bireysel şiddete göre farklılık göstermektedir. Örneğin kitlel şiddet, savaş, iç savaş ve benzeri nedenlerle bir gruba uygulanan şiddettir. Bireysel şiddet ise tek kişiye kadın, çocuk, yaşlı gibi bireylere uygulanan şiddettir. Diğer yandan bir başka kişinin bir başkasına şiddet uygulamaksızın birey sadece kendine yönelik olarak uyguladığı şiddette bulunmakta; kişi intihar ederek ya da kendine zarar vererek bu tür bir şiddet davranışları sergileyebilmektedir (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2017).

Şiddet olgusu ister gerçek ve ister potansiyel olsun, bireylerin yaşam kalitelerini büyük ölçüde zedeleyen, bireylere zarar veren, şiddetin yöneltildiği kişi ve kesime göre çeşitli olumsuz etkiler yaratan ve günümüzde hemen hemen her toplumda mücadele edilmeye çalışılan sosyal sorunların başında gelmektedir (Harcar vd., 2008). Günümüzde yoğunluk kazanan şiddet uygulamaları; ev içinde, okullarda, stadyumlarda, kitle iletişim araçlarında, iş yerlerinde, sokaklarda, kulüplerde vb. yerlerde gözlemlenmektedir. Bu nedenle, gündelik yaşamın bir parçası olarak şiddet, yaşamın sürdürüldüğü ya da insan etkileşiminin gerçekleştiği tüm alanlarda karşımıza çıkmaktadır (Kızmaz, 2006). İnsan doğasında doğuştan var olduğuna inanılan şiddet kurbanlarının genellikle kadınlar olduğu ise bilinen bir gerçektir (Aras, 2014). Kadınların toplumda ötekileştirilmesi ve kadınların erkeklere göre çeşitli hizmet ve desteklere ulaşmalarının sınırlı olması kadınların eşitsizliğe maruz kalmalarına neden olmaktadır (Harcar vd., 2008). Örneğin bazı bölgelerde kadınların erkeklere göre daha kötü beslenmesi, fiziksel şiddete ve cinsel tacize uğramaya daha yatkın olması ve sağlık durumlarının daha kötü olması çeşitli hizmetlere erişimlerinin sınırlı olması ya da ekonomik eşitsizliklere maruz kalmaları nedeni ile açıklanmaktadır. Kadınların erkeklere göre

daha eğitimsiz olmaları ve bunun sonucu olarak profesyonel ve teknik eğitimden de yoksun kalmaları, iş istihdamında cinsiyet ayrımcılığına maruziyet, ailedeki erkek bireylerin kadının yaşamı üzerinde söz sahibi olması, ve iş yerinde cinsel taciz vb. konuları da içeren pek çok neden ile kadınların yaşamları engellenmekte, kadınların bu yaşam koşullarında yaşamlarını sürdürmeleri beklenmektedir. Tüm bunlar, eşit olmayan sosyal ve politik koşulların kadına getirmiş olduğu insan hakları ihlalidir (Harcar vd., 2008).

Kadına Yönelik Şiddet

Birleşmiş Milletler Genel Kurulu'nun Kadına Yönelik Şiddetin Ortadan Kaldırılması Bildirgesi'nde kadına yönelik şiddet "ister kamusal isterse özel yaşamda meydana gelsin, kadınlara fiziksel, cinsel veya psikolojik zarar veya ıstırap veren veya verebilecek olan cinsiyete dayalı eylem, uygulama ya da bu tür eylemlerle tehdit etme, zorlama veya keyfi olarak özgürlükten yoksun bırakma" şeklinde tanımlanmaktadır (Birleşmiş Milletler, 1993). Adli tıp, psikiyatri, psikoloji, sosyoloji, antropoloji, hukuk ve eğitim gibi disiplinlerin ışığında ele alınması gereken ve multidisipliner bir konu olan kadına yönelik şiddet; kadına cinsiyetine dayalı olarak fiziksel ve psikolojik olarak tahribata neden olabilecek kasıtlı davranışlar olarak da tanımlanabilir (Tortamış, 2009). Kadına yönelik şiddet, cinsiyet ayrımcılığına dayalı bir insan hakları ihlalidir. Bu nedenle kadına yönelik şiddet, kadının yaşamını tehdit eden ve toplumsal hayata katılımına engel olan sağlık sorunu ve sosyal sorundur. Ulusal ve uluslararası düzeyde belirlenen politikalara ve uygulamalara rağmen dünyanın her yerinde ortaya çıkan kadına yönelik şiddet; çok yönlü, bütüncül, kapsayıcı plan ve politikalarla toplumsal düzeyde ortak ve kararlı bir mücadeleyi gerektiren bir sorundur (Salaçin Toprak & Demiroğlu 2009).

Kadına yönelik şiddetin ortaya çıkmasına etki eden etmenler arasında; genç yaşta olmak, genetik yatkınlık, şizofreni, paranoya gibi bazı akıl hastalıkları, yetişkinin çocuklukta istismara uğramış olması, kişilik bozukluğu gibi ruhsal bozukluklar, kültürel yapının kadına ve çocuğa yönelik şiddeti hoş görmesi ve desteklemesi, şiddete karşı duyarsız toplum yapısı, şiddetin bir yaşam biçimi olarak benimsenmesi, toplumda ataerkilliğin ön planda olması, ekonomik, eğitim, rol ve statü açısından kadın ve erkek arasındaki güç dengesizliği, sosyal destek yokluğu, göç, yoksulluk, medya, alkol ve diğer zararlı madde kullanımları, stres, saldırganlık, yanlış ilişkiler, zayıf aile fonksiyonu, aile içindeki bireysel huzursuzluklar gibi faktörler gelmektedir (Ceylan, 2013; Uysal vd., 2014; Krug, Dahlberg & Mercy, 2002).

Kadına yönelik şiddet eylemleri en sık aile içinde gerçekleşmektedir. Şiddet eylemini gerçekleştiren çoğu zaman kadına en yakın olan erkektir (Doğanavşargil & Vahip, 2007). Aile dışında kadının karşılaştığı şiddetten, toplum sorumlu tutulurken aile içerisinde uygulanan şiddet, ailenin özel bir

alan olduğu düşüncesiyle gizlenmektedir (Bilican, 2011). Şiddet genellikle fiziksel, cinsel, sözel, ekonomik ve duygusal (psikolojik) şiddet olmak üzere 5 grupta kategorize edilir (Akyüz vd., 2012). Buna göre, fiziksel şiddet, kaba kuvvetin korkutma, sindirme ve yaptırım aracı olarak kullanılması; cinsel şiddet, kadında cinselliğin bir tehdit, sindirme ve kontrol etme aracı olarak kullanılması; psikolojik veya sözel şiddet, kişilerin davranışları ve konuşmaları ile karşısındaki kişiyi korkutması, sindirmesi, cezalandırması ve kontrol etmesi; ekonomik şiddet ise, ekonomik kaynakların ve paranın kadın üzerinde bir yaptırım, tehdit ve kontrol aracı olarak kullanılması biçiminde gerçekleşebilmektedir (Güleç, Yetim & Şahin, 2012). Kadına yönelik şiddet meme kanseri, hipotiroidizm, hipertansiyon ve kolon kanseri gibi rutin olarak taramaları yapılan hastalıklar kadar hatta daha da sık saptanmakta, ancak tanıya gidilirken şiddetin tipik fiziksel belirtilerinin aranması nedeniyle olgular tam olarak yorumlanamamaktadır (Yıldız, 2011). Şiddetin görünür en belirgin sonucu yaralanmalar ve hatta ölüm olabilmektedir. Bunların yanı sıra mağdurlarda sigara dahil olmak üzere artan madde bağımlılığına yatkınlık, kötü sağlık algısı, günlük aktivitelerde yetersizlik, kronik pelvik ve/veya karın ağrıları, depresyon, anksiyete bozuklukları, panik bozukluklar, ilaç kullanımı (özellikle ağrı kesiciler, trankilizanlar, antidepresanlar, uyku hapları), baş ağrısı, gastrointestinal bozukluklar, intihar riskinde artış, erken yaş hamilelikler ve şiddete maruz kalmış hamilelerde düşük doğum ağırlıklı çocukların dünyaya gelmesi gibi sorunlar açığa çıkabilmektedir (Atay, 2018; Uysal vd., 2014; Kanbay vd., 2012). Toplumsal yaşamın her aşamasında rastlanan kadına yönelik şiddet olgusu; kadının maddi ve manevi bütünlüğüne ağır zarar vermesi nedeniyle ciddi bir sorun olmasının yanı sıra, kadının toplumsal yaşama aktif ve üretken katılımının önüne geçerek sosyal ve ekonomik kalkınma önünde bir engel oluşturmakta, kadın-erkek eşitsizliğinin devamına neden olmaktadır (T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, 2012). Kadınlar şiddetin sürekliliği karşısında şiddeti kabul etmiş, önlenebileceğine dair inancını yitirmiş olabilmekte ve şiddetle yaşamaya alışarak şiddet karşısında ses çıkarmaktan vazgeçerek çaresiz şekilde hayatını sürdürmeye devam edebilmektedir. Kendisi buna alıştığı gibi çevresinde şiddet gören kadınlara da şiddetin normal bir davranış olduğu konusunda yorumlar yapabilmekte ve kendi kız çocuklarını da bu şekilde yetiştirebilmektedir (Öztürk, Öztürk & Tapan, 2016).

Şiddete maruz kalan ya da risk altında bulunan kadınların bilinçlendirilmesi ve böyle bir durum ile karşılaştıklarında başvuracakları kurumlar olduğu yönünde farkındalık yaratılması büyük önem taşımaktadır. Bu kurumlar; il sosyal hizmet müdürlükleri, sağlık kuruluşları, polis merkezleri ve jandarma karakolları, cumhuriyet savcılığı, belediyelerin ve baroların kadın danışma merkezleri ve adli yardım

kurulları, kadın sivil toplum kuruluşları ve ALO 183 Aile, Kadın, Çocuk ve Özürlü Sosyal Hizmet danışma hattı şeklinde sıralanmaktadır. Öte yandan şiddete maruz kalan kadının 4320 Sayılı Ailenin Korunmasına Dair Kanun, Türk Ceza Kanununda Aile İçi Şiddet ve Medeni Kanun ve Aile İçi Şiddet konusundaki eksikliklerinin giderilerek, hakları konusunda bilgilendirilmesi de göz ardı edilmemelidir (T.C. Başbakanlık Kadının Genel Statüsü Genel Müdürlüğü, 2008). Kadınların devlet korumasına alınması, yalnız olmadıklarının hissettirilmesi, yaşayacakları ortam ve geçimlerini sağlayacakları imkânlar sunulması, sağlık kuruluşlarında muayene ve tedavi olmalarına ilişkin düzenlemelerin iyileştirilmesi, şiddet uygulayan kişilere verilen cezaların ağırlaştırılması da şiddet sorununa yönelik mücadelede yürütülecek faydalı diğer adımlar arasında yer almaktadır (Somunoğlu, 2014). Sağlık çalışanları, sivil toplum örgütleri, politik yasal düzenlemelerin dahil edildiği geniş kapsamlı programlı stratejilerin geliştirilmesi, eşitlikçi cinsiyet rollerinin kabulünde ve kadına şiddeti önlemede son derece önemlidir (Atay, 2018).

Dünyada ve Türkiye’de Kadına Yönelik Şiddet

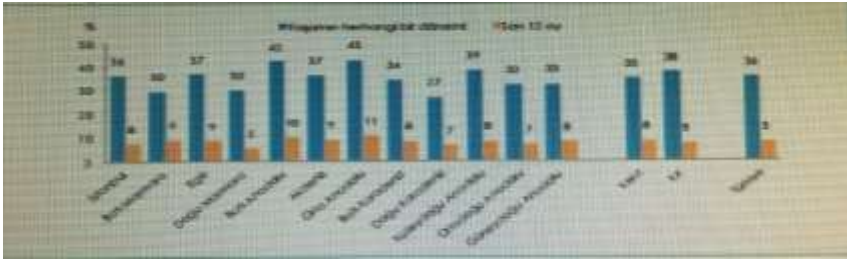
WHO tarafından yayınlanan küresel tahminler, dünya genelinde kadınların yaklaşık üçte birinin (%35) yaşamları boyunca fiziksel ve / veya cinsel partner şiddetine ya da partneri olmayan kişiler tarafından cinsel şiddete maruz kaldığını göstermektedir. Küresel olarak, kadın cinayetlerinin %38’i bir erkek partner tarafından işlenmektedir. Bir ilişkide olan kadınların neredeyse üçte biri (%30), partnerleri tarafından fiziksel ve / veya cinsel şiddet yaşamıştır. Yakın partnerden gelen şiddetin yaygınlık tahminleri, yüksek gelirli ülkelerde %23.2 ve WHO Batı Pasifik bölgesinde %24.6 iken, WHO Doğu Akdeniz bölgesinde %37 ve WHO Güneydoğu Asya bölgesinde %37.7’dir (WHO, 2018). WHO 2014 verilerinde tüm ölümlerin %2.5’unun şiddete bağlı meydana geldiği, dünya genelinde 15-44 yaş grubundaki bireylerdeki ölüm nedenleri arasında şiddetin dördüncü sırada yer aldığı belirtilmektedir (Butchart & Mikton, 2014). Avrupa Birliği üyesi 28 ülkede 2013 yılında “Violence against women: an EU-wide survey” adıyla gerçekleştirilen kadına yönelik şiddet araştırmasının sonuçları, Avrupa Birliğine üye ülkeler arasında eşleri ya da birlikte oldukları kişiler tarafından fiziksel veya cinsel şiddete maruz bırakıldıklarını belirten kadınların yüzdesinin 13 ile 32 arasında değiştiğini ve Avrupa Birliği ortalamasının yüzde 22 olduğunu göstermiştir. Avrupa Birliği üyesi ülkelerde yaşayan her 3 kadından biri ise, 15 yaşından sonra en az bir kez fiziksel veya cinsel şiddete maruz kalmıştır (European Union Agency for Fundamental Rights, 2014).

Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) 2016 verilerine göre Türkiye’de erkek nüfus 40 milyon 43 bin 650 kişi olurken, kadın nüfus 39 milyon 771 bin 221 kişi olmuştur. Diğer bir ifadeyle nüfusun %50.2’sini erkekler,

%49.8'ini ise kadınlar oluşturmaktadır. Türkiye'de 2015 yılında, 25 ve daha yukarı yaşta olan ve okuma yazma bilmeyen toplam nüfus oranı %5.4 iken bu oran erkeklerde %1.8, kadınlarda %9'dur. Hanehalkı işgücü araştırması sonuçlarına göre; 2015 yılında, Türkiye'de 15 ve daha yukarı yaştaki nüfus içerisinde istihdam oranı %46 olup, bu oran erkeklerde %65, kadınlarda ise %27.5 olmuştur (TÜİK, 2016). Aile yapısı araştırması, 2016 sonuçlarına göre; kadınların yemek pişirme, bulaşık yıkama, çamaşır yıkama, ev temizliği ve ütü yapmak gibi sürekliliği olan ev işlerini yaptığı, erkeklerin ise tamir, boya badana, fatura yatırma gibi başlangıcı ve sonu belli olup görünürlüğü fazla olan işleri yaptığı gözlenmiştir. Türkiye genelinde yemek yapma işini %91.2 oranında kadınlar yaparken, erkeklerin yemek yapma oranı %8.8 olmuştur. Evin boya badana işini %80.4 oranında erkekler yaparken, kadınlarda bu oran %19.6 bulunmuştur (TÜİK, 2016).

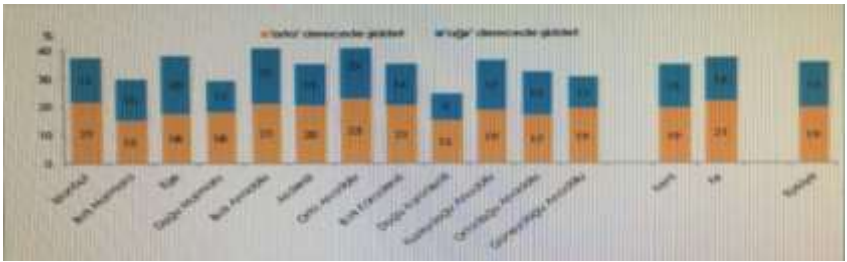
İnsan Hakları Derneği'nin (İHD) 2011 yılında yayınladığı kadına yönelik şiddet raporunda; 2005 ve 2011 yılları arasında toplam 4190 kadının, erkekler tarafından öldürüldüğü, cinayetlerin en çok 2009 yılında meydana geldiği, 2007 yılında 1011 ve 2009 yılında 1126 kadının öldürüldüğü belirtilmektedir (İHD, 2018).

Türkiye'de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması (2014) verilerine göre ülke genelinde fiziksel şiddete maruz kaldığını belirten evlenmiş kadınların oranı yüzde 36'dır. Başka bir ifadeyle, her 10 kadından yaklaşık 4'ü eşi veya birlikte olduğu erkeklerin fiziksel şiddetine maruz kalmıştır. Türkiye genelinde, son 12 ayda eşi veya birlikte olduğu erkeklerin fiziksel şiddetine maruz kalmış kadınların oranı yüzde 8'dir. Araştırma sonuçları, fiziksel şiddete ilişkin tahminlerin bölgeler arasında farklılaştığını ortaya koymaktadır. Orta Anadolu bölgesi hem yaşamın herhangi bir döneminde, hem de son 12 ayda maruz kalınan fiziksel şiddetin en fazla belirtildiği bölgedir (yüzde 43 ve yüzde 11). Yaşamın herhangi bir döneminde maruz kalınan fiziksel şiddetin en az dile getirildiği bölge Doğu Karadeniz, son 12 ayda en az belirtildiği bölge ise Doğu Marmara bölgesidir (yüzde 27 ve yüzde 5).



Şekil 1. Fiziksel şiddet yaygınlığı eşi veya birlikte olduğu erkeklerin fiziksel şiddetine maruz kalmış kadınların bölge ve yerleşim yerine göre yüzdesi, Türkiye 2014

Kadınların yüzde 19'u orta derecede fiziksel şiddete maruz kalırken, yüzde 16'sı diğer şiddet davranışlarını kapsayan ağır derecede şiddete maruz kaldıklarını belirtmişlerdir. Bölgesel farklılık ağır derecede şiddete daha belirgin olup, yüzde 9 ile 23 arasında değişmektedir. Ağır şiddet davranışlarına maruz kalma yaygınlığı en fazla Orta Anadolu ile Batı Anadolu bölgelerinde görülmektedir (sırasıyla yüzde 23 ve yüzde 21).



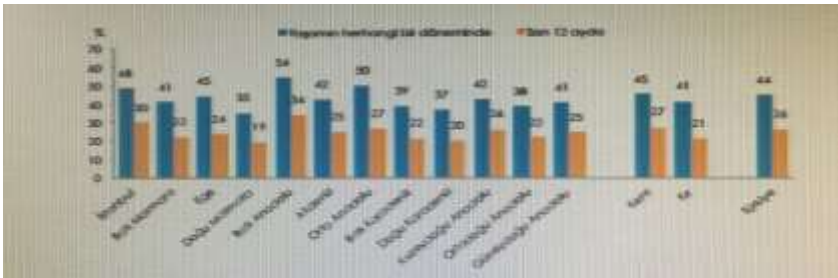
Şekil 2. Fiziksel şiddetin derecesi eş veya birlikte olduğu erkeklerin orta ve ağır derecede fiziksel şiddetine maruz kalmış kadınların bölge ve yerleşim yerine göre yüzdesi, Türkiye 2014

Türkiye genelinde evlenmiş kadınların yüzde 12'si yaşamın herhangi bir döneminde, yüzde 5'i ise son 12 ay içinde cinsel şiddete maruz kaldığını belirtmiştir. Cinsel şiddetin en fazla dile getirildiği bölge, her iki dönem için de Kuzeydoğu Anadolu bölgesidir (yüzde 16 ve yüzde 8). Orta Anadolu, Doğu Marmara, Batı Marmara ve Batı Karadeniz bölgelerinde son 12 ayda maruz kalınan cinsel şiddet yaygınlığı ülke ortalamasının altındadır. Cinsel şiddet içeren davranışlar arasında “kadının istemediği halde korktuğu için cinsel ilişkiye girmesi” en sık ifade edilen cinsel şiddet davranışdır (yaşamın herhangi bir döneminde yüzde 9 ve son 12 ayda yüzde 4).



Şekil 3. Cinsel şiddet yaygınlığı eşi veya birlikte olduğu erkeklerin cinsel şiddetine maruz kalmış kadınların bölge ve yerleşim yerine göre yüzdesi, Türkiye 2014

Kadına yönelik şiddet biçimleri arasında en yaygın olan duygusal şiddet/istismardır. Türkiye genelinde kadınların yaşamlarının herhangi bir döneminde maruz kaldıkları duygusal şiddet/ istismar yüzde 44, son 12 ayda ise yüzde 26’dır. Batı Anadolu ve Orta Anadolu bölgelerinde yaşayan kadınların yarısı yaşamlarının herhangi bir döneminde duygusal şiddet/istismara maruz kaldıklarını belirtmiştir. Son 12 ayda en fazla duygusal şiddete maruz kalan kadınlar ise yüzde 34 oranı ile Batı Anadolu bölgesinde yaşayanlardır.



Şekil 4. Duygusal şiddet/istismar yaygınlığı eşi veya birlikte olduğu erkeklerin duygusal şiddetine/istismarına maruz kalmış kadınların bölge ve yerleşim yerine göre yüzdesi, Türkiye 2014

Türkiye genelinde kadının çalışmasına engel olma ya da işten ayrılmasına neden olma, ev harcamaları için para vermeme ile kadının gelirini elinden alma davranışlarından en az birine yaşamın herhangi bir döneminde maruz kalan kadınların oranı yüzde 30, son 12 ayda maruz kalan kadınların oranı ise yüzde 15'tir. Çalışmaya engel olma ya da bir işten ayrılmaya neden olma kadınlara karşı ekonomik şiddet/istismar biçimleri arasında en fazla belirtilendir. Yaşamın herhangi bir döneminde kadınların dörtte biri, son 12 ayda ise kadınların onda biri bu istismara maruz kalmıştır. Kadınların yaşamlarının herhangi bir döneminde, ev ihtiyaçları için para verilmemesi kadınların yüzde 9'unun maruz kaldığı

bir davranıştır. Evlenmiş kadınların gelirinin elinden alınması ise yüzde 5 düzeyinde karşılaşılan şiddet/ istismar biçimidir ([Türkiye'de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması, 2014](#)).



Şekil 5. Çalışmaya engel olma/işten ayrılmaya neden olma yaygınlığı Eşi veya birlikte olduğu erkeklerin kadının çalışmasına engel olmasının veya işten ayrılmasına neden olmasının kadınların yerleşim yerine göre yüzdesi, Türkiye 2014

Türkiye’de Kadına Yönelik Şiddet İle İlgili Yapılan Araştırmalar

Kadına yönelik şiddetin önlenmesi ve kadın haklarının ihlalinin önlenmesi için en başta toplumların bu sorunun varlığını kabul etmesi ve onunla yüzleşmesi gerekmektedir (Öztürk, Öztürk & Tapan, 2016). Türkiye’de son yıllarda korkutucu düzeylere ulaşan kadına yönelik şiddet olayları ne yazık ki tutarlı bir artma eğilimi göstermektedir. Bugün kadın cinayetleri, fiziksel ve cinsel şiddet oldukça yaygınlaşmış, göç ve terör gibi etkenlerle kadına yönelik şiddet konusu çok daha karmaşıklaşmıştır. Bu dramatik artışa bağlı olarak, kadına yönelik şiddetle mücadele eden kurumlar ve sivil toplum örgütleri yasal düzenlemelerin yapılması ve uygulanması, yardım hatlarının kurulması, kadın sığınma evlerinin çoğaltılması gibi öncelikli konulara odaklanmak zorunda kalmaktadır. Ancak etkin ve kalıcı çözümler için bilimsel araştırmalara ve bu araştırmaları temel alan uzun vadeli ve akılcı devlet politikalarına da ihtiyaç vardır (Boyacıoğlu, 2016).

Türkiye’de kadına yönelik şiddet ile ilgili çalışmalara rastlanmasına karşın halen şiddetin sıklığını, nedenlerini, etkileyen faktörleri ve sonuçlarını ortaya koyabilecek bölgesel ve ulusal düzeyde yapılmış çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde ise, kadınların şiddeti kabullenme eğiliminde olabildikleri görülmektedir. Karataş ve arkadaşlarının (2006) çalışmasında kadınlara “koca karısını döver de sever de” sözü için ne düşünüyorsunuz diye sorulduğunda, kadınların %37.4’ünün bu ifadeye katıldığı, çok az bir kısmının da (%4.9) “dayak bana çok fazla zarar vermeyecekse ve eşim çok kızarsa olabilir” cevabı verdiği saptanmıştır. Kadınların %44.9’u şiddet gören kişinin yapması gereken en doğru davranışın hakkını aramak olduğunu (karşılıklı konuşarak, kanuni yollardan, şiddete şiddetle karşılık vererek), %31.7’si sessiz kalmak olduğunu, %23.4’ü ise karakola veya aile büyüklerine şikayet etmek olduğunu belirtmişlerdir. Naçar ve arkadaşlarının (2009)

çalışmasında kadınların, şiddeti haklı görme oranının %52.1 olduğu, kadınların %38.6'lık bölümünün şiddet görmeleri konusunda kendilerini suçladığı saptanmıştır. Düşük sosyoekonomik düzeydeki bölgede yaşayan kadınlar 2.1 kat, eğitim düzeyi sekiz yıl ve altında olanlar 2.8 kat daha fazla kadına yönelik şiddeti haklı görmektedir. Efe ve Ayaz'ın (2010) çalışmasında ise; kadınların %43.2'si eşe ihanet durumunda, %22.2'si eş sözü dinlenmediğinde, %1.6'sı yalan söylendiği durumlarda şiddeti haklı görmektedir. Dinç tarafından 251 kadınla yürütülen (2010) çalışmada, kadınların %75.7'sinin okula gitmedikleri saptanmıştır. Kadınların %38.6'sı kızların okula gitmeyeceğini düşünen babalarından dolayı okula gitmediklerini ifade etmiştir. Ankete katılan kadınların %31.9'u erkeklerin daha özgür yaşadıklarını düşündüklerinden erkek cinsiyette olmak istediğini belirtmiştir. Ataklı ve arkadaşlarının (2004) yaptığı bir araştırmada, kadının en önemli görevi konusundaki tutumlar incelendiğinde, deneklerin %76.6'sı ev işlerini yapmak olarak tanımlanmışlardır. Ökten (2006)'in yaptığı bir araştırmada, "Çocuğa bakmak ve yetiştirmek kadının en önemli görevi olduğunu" düşünen en çok kadınlar olduğu ve "erkeğin işi para kazanmak, kadının işi ise aileye bakmaktır" görüşünü saptamıştır. Bu araştırmada da "Sizce kadın eve kocasından önce mi gelmelidir?" sorusuna "Evet" diyen kadınların %92.2'si evde kadının sorumluluğunun erkeğe göre daha çok olduğunu, eğer önce gelmezse çocukları ile kocasını ihmal edeceğini düşündüklerini belirtmişlerdir. Vatandaş'ın 113 çift ile görüşerek yaptığı (2003) araştırma sonuçlarına göre bir erkeğin gerektiğinde karısını dövebileceğini belirtenlerin oranı %25.3 olarak bulunmuştur. "Eşinize fiziksel şiddet uyguluyor musunuz?" sorusuna erkek katılımcıların %25'inin farklı sıklıklara bile olsa eşlerine şiddet uyguladıkları tespit edilmiştir. Eşi tarafından şiddete maruz kalıp kalmadıkları sorulan kadınların %32.5'i ise değişik sıklıklarla şiddete maruz kaldıklarını belirtmişlerdir.



Kadına Yönelik Şiddette Multidisipliner Yaklaşım

Multidisipliner yaklaşım: ortak bir konuda, herkesin bir diğerinin ne yaptığı ile ilgilenmesine gerek kalmadan kendi işini yapması olarak tanımlanabilir (Petrie, 1976). Multidisipliner yaklaşımda birkaç disiplin bir arada çalışır. Farklı disiplinlerden gelen uzmanlar farklı yaklaşımlarla bağımsız çalışırlar. Paralel ya da sıralı olarak çalışabilirler. Her disiplinin

farklı bir hedefi vardır. Her uzman ayrı ama iç içe geçmiş rollere sahiptir ve herkes kendi disiplin alanından sorumludur (Choiet et al., 2006).

Kadına yönelik aile içi şiddetin önlenmesi açısından hukuk, polis, eğitim, sağlık, sosyal hizmet sağlayıcıları, politika ile ilgilenen toplum kuruluşları ve medya gibi birçok alanın uyum içinde çalışması gerekmektedir (İbiloğlu, 2012; Kandemirci & Kağnıcı, 2014). Kadına yönelik şiddetle mücadele konusunda hizmet veren diğer kamu kurumları içerisinde de çalışmalar yürüten birimler mevcuttur. Bunlar arasında; Adalet Bakanlığı Ceza İşleri Genel Müdürlüğü bünyesinde Mağdur Hakları Daire Başkanlığı bulunmaktadır. Aynı şekilde; Emniyet Genel Müdürlüğü Asayiş Dairesi Başkanlığı bünyesinde Aile İçi Şiddetle Mücadele Şube Müdürlüğü kurulmuştur. Jandarma Genel Komutanlığında ise Asayiş Daire Başkanlığı bünyesinde “Aile İçi Şiddetle Mücadele ve Çocuk Şube Müdürlüğü”, İl Jandarma Komutanlıkları Asayiş Şube Müdürlüğü bünyesinde ise “Çocuk ve Kadın Kısım Amirliği”, İlçe Jandarma/Jandarma Karakol Komutanlığı seviyesinde ikiz görevle “Çocuk ve Kadın Suçları İşlem Astsubayı” görevlendirilerek teşkilatlanma sağlanmıştır. ASPB ALO 183 Hattı, 155 Polis İmdat Hattı ve 156 Jandarma İmdat Telefonu kadına yönelik şiddetle mücadele kapsamında önemli yer tutan mekanizmalardır. Türkiye’de farklı disiplinler ve akademisyenlerin yer aldığı; toplumsal cinsiyet, kadının sosyal ve ekonomik statüsü, sağlık, eğitim, şiddet gibi konularda araştırmalar yapan 82 üniversitede Kadın Sorunları Araştırma ve Uygulama Merkezleri ya da Kadın Çalışmaları Anabilim Dalları bulunmaktadır. Bu yapılanmalar özellikle kadın erkek fırsat eşitliği bakış açısıyla insan kaynağı yetiştirme ve toplumun tüm kesimlerinde duyarlılık oluşturma ve farkındalık yaratma açısından önemli yapılardır (T.C Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, 2018).

Kadına uygulanan şiddeti engellemeye ya da azaltmaya yönelik yaklaşımda sağlık hizmetlerinin multidisipliner hizmet anlayışı ile verilmesi, sorunun tüm boyutlarıyla ve detaylı olarak ele alınmasını sağlayabilir. Doktor, hemşire, psikolog, sosyal çalışmacı, sosyolog, çocuk gelişimi ve eğitimcisi gibi sağlık profesyonellerinden oluşan multidisipliner bir ekip kadına yönelik şiddeti önlemeye ya da azaltmaya yönelik belirlenen hedeflerin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesinde oldukça etkili olabilir (T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, 2018; Özcan & Kırca, 2017).

Multidisipliner hizmet anlayışı içerisinde yer alan sağlık profesyonellerinin görev ve sorumluluklarını inceleyecek olursak:

Psikiyatrist:

Psikiyatri, toplumun ruh sağlığının korunması ve ruh hastalıklarının önlenmesi, ruhsal bozukluğu olanların tanısı, sağaltımı, rehabilitasyonu ve

ruh sađlđının geliştirilmesiyle ilgili hekimlik dalıdır. Psikiyatri hekimleri ise ruhsal rahatsızlıkların önlenmesi, tanınması, tedavi edilmesinde ve rehabilitasyonunda çalışan tıp fakóltesi mezunu psikiyatri uzmanlık eğitimini tamamlamış hekimdir. Psikiyatri hekimi, 6 yıllık tıp fakóltesinden mezun olmuş ve ondan sonra 4-5 yıl psikiyatri ihtisası yapmıştır. Çağdaş bilimsel ve etik ilkelerle uyumlu en iyi sağaltımı sunarak hastalara ve yakınlarına hizmet verirler. Bu hizmet verilirken gerektiğinde tıbbın öbür dallarında ya da psikiyatrinin yan dallarında uzmanlaşmış olan meslektaşlarına danışabilir ya da onlardan konsültasyon isteyebilir (Türkiye Psikiyatri Derneği, 2002; Türk Psikiyatri Derneği, 2018). Psikiyatrik hizmetin kaliteli olarak verilebilmesi için başvuru, değerlendirme, tedavi, diğer birimlere yönlendirme ve tedaviyi sonlandırma, izlem ve rehabilitasyon aşamaları tanımlanmıştır. Tıbbi süreçleri değerlendirerek psikiyatrik tablolara ilişkin ayırıcı tanı yapmak, tanı koymak, tedaviyi planlamak, ilaç ve diğer tedavi yöntemlerinin yanı sıra, uygun görölen psikoterapiyi uygulamak ve/veya yönlendirmek psikiyatri uzmanlarının sorumluluğu ve yetkisi içindedir (Türk Psikiyatri Derneği, 2018). Mesleğinin gereklerini gününün en üst bilgi ve beceri birikimine sahip olarak yerine getirmek psikiyatristin en önde gelen görevidir. Tüm diğer ödevler ancak bunun yerine getirilmesinden sonra gündeme gelir. Hastalarla olan ilişkisinde eğer psikiyatrist bu ideal durumu yakalamış ise ondan beklenen tedavi işlevini koşulların ve tedavi olanaklarının elverdiği ölçüde en iyi biçimde gerçekleştirmiş olur (Turkçapar & Göka, 2018).

Hemşire:

Hemşireler her ortamda bireyin, ailenin ve toplumun hemşirelik girişimleri ile karşılanabilecek sağlıkla ilgili ihtiyaçlarını belirler ve hemşirelik tanılama süreci kapsamında belirlenen ihtiyaçlar çerçevesinde hemşirelik bakımını kanıta dayalı olarak planlar, uygular, değerlendirir ve denetler. Verilen hemşirelik bakımının kalitesini ve sonuçlarını değerlendirir, hizmet sunumunda bu sonuçlardan yararlanarak gerekli iyileştirmeleri yapar ve sonuçları ilgili birime iletir. Tıbbî tanı ve tedavi planının uygulanmasında; hekim tarafından, acil durumlar dışında yazılı olarak verilen tedavileri uygular, hastada beklenmeyen veya ani gelişen durumlar ile acil uygulanması gereken tanı ve tedavi planlarında müdavi hekimin şifahi tıbbi istemini kabul eder. Bu süreçte hasta ve çalışan güvenliği açısından gerekli tedbirleri alır. Tıbbî tanı ve tedavi girişimlerinin hasta üzerindeki etkilerini izler, istenmeyen durumların oluşması halinde gerekli kayıtları tutarak hekime bildirir ve gerekli önlemleri alır. Sağlık hizmetlerinin verildiği tüm alanlarda etkin bir şekilde görev alır, oluşturulan sağlık politikalarının yürütülmesinde, mevzuat çerçevesinde karar mekanizmalarına katılır. Hizmet sunumunda, hizmetten faydalananların bireysel farklılıklarını kabul ederek, insan onurunu,

mahremiyetini ve kültürel değerlerini azami ölçüde göz önünde bulundurur (Resmî Gazete, 2010). Hemşireler şiddetin önlenmesinde ve gelecekteki yaralanmaların önüne geçilmesinde; şiddetin taramasını ve tanısını yaparak, kadınları eğiterek kadınların başvuracakları kaynakları öğretmek etkili olabilirler (Eryılmaz, 2001). Çalışma ortamlarında hastalarla kurdukları yakın ilişki ve çoğunluğu kadın olan bir meslek grubundan olmaları sebebiyle kadına yönelik aile içi şiddetin saptanması ve girişimi açısından kilit noktaadırlar. Hemşireler bakım verici rolleri sayesinde hastalarla kurdukları yakın ilişkiyi ve iletişim becerilerini kullanarak kadına yönelik aile içi şiddete maruz kalan kadınların sorunlarının çözümüne yönelik etkin bir hizmet sunabilirler (Yaman, 2012).

Sosyal Hizmet Uzmanı:

Sosyal işlevselliğin sağlanması, korunması, geliştirilmesi ve rehabilitasyonu amacıyla sosyal hizmet müdahalesini gerçekleştiren sağlık profesyonelleridir. Tıbbi sosyal hizmet müdahalesinin gerektirdiği sosyal inceleme raporu, süreç raporu, vaka değerlendirme ve sonlandırma raporlarını hazırlar gerektiğinde ilgili birim ve yetkililerle paylaşır (Resmî Gazete, 2014). Tıbbi sosyal hizmet uzmanları, medikal yaklaşımın yerine sosyal tedavi yaklaşımını benimsemekte ve sağlık uygulamalarında sorunların sosyal boyutları ile ilgilenmektedir. Şiddet olgusunun da sosyal boyutları göz önüne alındığında uzmanın müdahalesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Şiddeti deneyimleyen kadınların yaşadıkları travma sonrası strese dayalı davranışlar veya şiddetin bir nedeni olarak ekonomik sorunlar göz önüne alındığında psiko-sosyal desteğe duyulan ihtiyaç ortaya çıkmaktadır (Alsancak & Yerli, 2017). Kadın grubu ile çalışan sosyal hizmet uzmanlarının; vakalara (müracaatçılara) ulaşma, müracaatçı sistemi için arabuluculuk ve hak savunuculuğu yapma, kadın hakları ihlalleri ve kadına yönelik şiddet bireysel ya da toplumsal boyutları konusunda bilgi toplama, bunları değerlendirme, kadına yönelik şiddeti önleme, farkındalık yaratma ve müdahale için aksiyon alma, kadınların eğitimi, davranış değişikliği yaratma, danışmanlık verme, klinik ve destek hizmetleri sunma kapsamında etkin rol oynamaktadır. Kadına yönelik şiddetin önlenmesi ve özellikle müdahale sürecinde sosyal hizmet uzmanlarının görev yaptıkları sığınma evleri, hastaneler, çocuk yuvaları, mahkemeler, cezaevleri, aile danışma merkezleri, okullarda, güçlendirme odaklı bir yaklaşımla kadınları iyileştirme, eşitsizlikle mücadele etme ve kadınların şiddeti kabullenmelerini önlemeye yönelik çalışmaktadır (Lefke Avrupa Üniversitesi, 2018).

Sosyolog:

Sosyolog; toplumu, toplum ile bireyin karşılıklı ve karmaşık ilişkisini anlamaya çalışan kişidir. Üyeleri tarafından hâlihazırda anlaşıldığı varsayılan bir dünyayı yeniden anlamaya çalışır. Fakat sadece bir gözlemci

ya da öznel bakışına göre yorum yapan herhangi bir kişi değildir. Sosyolog, görünenin, aşikâr olanın altında yatan nedenleri bilimsel dayanaklarıyla araştıran kişidir. Sosyoloğun rolü, sosyal yaşama ilişkin gerçeklikleri, hiçbir olguyu mutlaklaştırmadan, bilimsel kuşkuculuk ve değerlendirme ölçütleri çerçevesinde ortaya koymaya çalışmaktır. Sosyologlar toplumsal yaşamdaki olay ve olguların neden, nasıl ve hangi koşullarda ortaya çıktığını açıklamaya çalışırlar. Sosyologların dayanağı olan teoriler, kavramsal örgüler olarak tasarlanmış, zihinsel kurgulardır. Sosyologlar, şiddetin kaynağı olarak çevre faktörlerini ve toplumsal yapıyı ileri sürerler (Aytaç vd., 2016-2).

Psikolog:

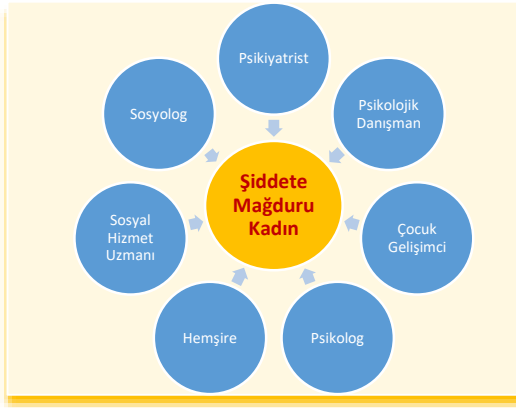
Uluslar arası Hastalık Sınıflandırma (ICD-10) listesinde F00 ile F99 kodları arasında yer alan hastalıklarla ilgili uzman tabibin teşhisine ve tedavi için yönlendirmesine bağlı olarak hastalara eğitim aldığı terapi ve psikolojik destek hizmetlerini veren sağlık profesyonelleridir (Resmî Gazete, 2014). Klinik ortamlarda psikiyatri hekimi ile birlikte ruhsal hastalıklara tanı koyulması ve tedavi hizmetleri sırasında tıbbi ekibin bir parçası olarak çalışırlar. Aynı şekilde koruyucu ruh sağlığı ve rehabilitasyon hizmetlerinde ruh sağlığı ekibi içerisinde yer alırlar (Türk Psikiyatri Derneği, 2018). Psikologlar faaliyet gösterdikleri kurumların gerekliliklerine bağlı olarak almış oldukları sertifika eğitimleri çerçevesinde; birey ve/veya yakınları ile görüşme ve gözlem yaparlar, kuruma uyumlarına yardımcı olurlar, eğitimini almış olduğu psikolojik girişimleri yürütürler, objektif ve tarama test uygulamalarını yürütürler ve rapor hazırlarlar, psikolojik destek, rehabilitasyon ve psiko-eğitim çalışmaları yürütürler, Koruyucu Ruh Sağlığı Hizmetlerine katkıda bulunurlar (Türk Psikologlar Derneği, 2011).

Psikolojik Danışman:

Eğitim fakültelerinin psikolojik danışmanlık ve rehberlik bölümlerinden mezun kişilerdir. Sağlık alanı dışında başta eğitim kurumlarında olmak üzere danışmanlık ve rehberlik verme görevlerini üstlenirler. Ayrıca ruhsal hastalığı olmayan kişilere yaşam sorunlarıyla daha iyi başa çıkmalarını sağlamaları için danışmanlık verirler. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında aile hekimi, psikiyatri birimlerinde psikiyatri hekimi denetiminde çalışırlar. Danışmanlık ve rehberlik dışında psikiyatrik hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde yer alamazlar. Danışmanlar bilimsel geçerliliği kabul edilmiş uluslararası tanınırlılığı olan standardize eğitim aldıklarını belgelendirdikleri takdirde ilgili alanda bazı terapi yaklaşımlarını psikiyatri hekimi sorumluluğunda uygulayabilirler (Türk Psikiyatri Derneği, 2018).

Çocuk Gelişimi ve Eğitimi Uzmanı:

Çocuk gelişimcilerin sağlık hizmetlerindeki rolü incelendiğinde, çocuğun doğumundan on sekiz yaşına kadar zihinsel, dil, motor, sosyal-duygusal gelişim alanlarında çocuğu gelişimsel açıdan değerlendirerek çocuk sağlığı izleminde rol aldığı ve destekleyici gelişimsel programlar ile çocuğa, aileye, profesyonellere ve topluma hizmet sunduğu dikkati çekmektedir. Bu bağlamda çocuk gelişimcilerin çocuk sağlık hizmetlerinde aktif bir rol üstlendiği görülmektedir. Çocuk gelişimciler ağırlıklı olarak Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu'na bağlı 2. ve 3. basamak hastaneler ile üniversite hastanelerinde çalışmalarını sürdürmektedir. Çocuk gelişimciler hastanelerin; gelişim değerlendirme üniteleri, poliklinikleri, yatan hasta bölümleri, oyun odaları ile hastane kreşlerinde görev yapmaktadır (Taştepe & Köksal, 2014). Ayrıca aile içi şiddetin belirlenmesinde ve 18 yaş altındaki çocukların gelişimsel durumunun tespit edilmesinde çocuk gelişimi ve eğitimi uzmanlarından destek alınmaktadır.



Şekil 6. Kadına Yönelik Şiddete Multidisipliner Yaklaşım

Şiddete maruz kalan kadınların en kolay ulaşabilecekleri kurumlar sağlık kurum ve kuruluşları, dertlerini en iyi anlatacakları kişiler sağlık çalışanlarıdır (International Council of Nurses, 2001). Şiddete maruz kalan kişi sağlık kuruluşuna başvurursa da bazen bu durum sağlık çalışanının gözünden kaçmaktadır. Bu çoğunlukla sağlık personelinin sorunu yadsımasından, gerekelendirmesinden, küçümsemesinden, özdeşleştirmesinden, akıl yürütme tutumlarından veya yeterli bilgi ve donanımına sahip olmamasından kaynaklanmaktadır (Eryılmaz, 2001). Sağlık personeli bu tür olumsuz davranışlar sergilerse mağdur için ikincil bir travma yaşayabilir (Aşırdizer, 2006:39). Sağlık personelinin yargılayıcı olmayan, rahatlatıcı bir yaklaşımının olması; özellikle de mağdurun kültürel arka planını

gözeterek yaklaşması, zaten derin yaralar taşıyan ve yardım arama davranışını en son alternatif olarak devreye sokan mağdurun yeniden yaralanmasını engelleyecektir (Kandemirci & Kağnıcı, 2014). Sağlık personelleri tarafından değerlendirilirken mağdur olan kadının yaşamakta olduğu adli süreçler nedeniyle içinde bulunduğu stres göz önüne alınmalı, olguya kendisini suçlu veya değersiz hissettirecek davranışlardan kaçınılmalıdır. Bu nedenle; özellikle cinsel istismar veya cinsel saldırı mağduru olan olguları değerlendiren sağlık personelleri daha özenli davranmalı, gerekirse bu alana yönelik özellikli bir eğitim sürecinden geçmelidir (Kılıççıoğlu, Buran & Sağlık, 2016). Şiddet mağduru kadınlarla çalışırken şu noktaların göz önünde bulundurulması önerilmektedir:

-Müdahale amaçları bir kadının gereksinimlerini ve özerklik haklarını gözetmelidir. Benimsenecek yaklaşımın; kadının kişisel güvenliğinin, güç, benlik saygısı, seçim ve kontrol algılarının arttırılması ve şiddet kaynaklı psikolojik travmanın azaltılması amaçlarını içermesi büyük önem taşımaktadır.

-Uzmanlar tedavi sürecine rehberlik edecek içeriksel çerçeveyi geliştirip kullanmalıdır. Şiddet kurbanlarının kullandıkları baş etme yöntemleri diğer stres durumlarında kullanılan yöntemlerle benzerlik gösterebilmektedir. Ancak aile içi şiddet diğer travma türlerinden bazı farklar göstermektedir. Birincisi, kurban büyük olasılıkla yakın zamanda şiddet yaşamış ya da yaşamaya devam etmektedir. Bu nedenle mağdurun güvenliğinin sağlanması en önemli öğedir. İkincisi, genellikle birçok şiddet olayının yaşandığı kronik bir durum söz konusudur. Travma sonrası stres bozukluğu ve intihar düşüncesi/girişimi riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer yandan, aile içinde uğranan şiddet bir yabancıнын şiddetinden farklıdır. Bu tür bir ilişki içinde evlilik bağı, çocuklar, maddi ortaklıklar gibi kadının bir anda bırakamayacağı unsurlar bulunmaktadır. Son olarak, sosyal değerlendirmeler ve özellikle mağduru suçlamaya işaret eden adil dünya inancı, kadının maruz kaldığı şiddet nedeniyle suçlu görülmesine, daha da ötesi kendini suçlu görmesine neden olabilmektedir.

-Müdahaleler bağlamsal özelliklere önem vermelidir. Kadının yaşadığı şiddeti değerlendirmesi ve verdiği tepkiler, sosyal destekleri ve baş etme yolları gibi durumsal değişkenler, müdahaleler planlanırken önemle üzerinde durulması gereken noktalardır. Hem şiddet gören kadının, hem içinde bulunduğu toplumun hem de sosyal destek sağladığı kişilerin ve hukuk, sağlık alanında yardım aldığı kişilerin aile içi şiddete ilişkin tutumları kadının istismara uğradığı ilişkiyi sürdürüp sürdürmeme kararını önemli ölçüde etkilemektedir.

-Etnik köken, cinsel yönelim çeşitliliği gibi öğeler şiddete maruz kalan kadınların daha büyük sorunlar yaşamasına neden olabilmektedir. İstismar birçok açıdan benzer olsa da, bu durumdaki kadınlara müdahalede

bulunacak uzmanların birçok açıdan farkındalık oluşturmuş olması gerekmektedir (örn. aile dinamikleri, kültürel cinsiyet rolleri, dil, homofobi vb.). Aynı zamanda uzmanların bu çeşitliliğe ilişkin kendi değerlerini ve bilgi eksikliğini açıkça inceleyebilme esnekliğine sahip olması beklenmektedir (Kandemirci & Kağnıcı, 2014).

Sonuç;

Kadına yönelik şiddet birçok farklı nedenle oluşabilen ve hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla karşılaşılabilen bir olgudur. Kadına yönelik şiddet, kadın bedeni üzerinde fiziksel, ruhsal ve sosyal birçok olumsuz etki yaratabilmektedir. Travmaların azaltılabılmesinde ve kadının ileriki yaşamını sağlıklı bir şekilde sürdürebilmesinde multidisipliner bir hizmet anlayışının benimsenmesi ve uygulanması önemlidir. Kadına uygulanan şiddeti engellemeye ya da azaltmaya yönelik yaklaşımda sağlık hizmetlerinin multidisipliner hizmet anlayışı ile verilmesi, sorunun tüm boyutlarıyla ve detaylı olarak ele alınmasını sağlayabilir. Doktor, hemşire, psikolog, sosyal çalışmacı, sosyolog, çocuk gelişimi ve eğitimcisi gibi sağlık profesyonellerinden oluşan multidisipliner bir ekip kadına yönelik şiddeti önlemeye ya da azaltmaya yönelik belirlenen hedeflerin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesinde oldukça etkili olabilir. Şiddet mağduru kadının doğru yönlendirilmesinde, sağlık hizmetlerinden etkin yararlanabilmesinde, yaşadığı travmayı en kısa sürede atlatıp yaşamına devam edebilmesinde sağlık personelinin yönlendirmelerinin, rol ve sorumluluklarını yerine getirmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Akyüz A, Yavan T, Şahiner G, Kılıç A. Domestic Violence and Woman's Reproductive Health: A Review of The Literature. *Aggression and Violent Behavior*, 2012; 17(6): 514–518.
2. Alsancak F, Yerli G. Acil Servise İntikal Eden Kadına Yönelik Şiddet Başvurularının Sosyal Hizmet Perspektifinden Değerlendirilmesi: Sivas Numune Hastanesi Örneği. *Social Sciences Studies Journal (SSSJournal)* 2017; 3(12): 2208-2224.
3. Aras G. Kadına Yönelik Şiddet ve Edebiyat: Thomas Hardy ve Tess Of D'urbervilles. *Uluslararası Hakemli Beşeri ve Akademik Bilimler Dergisi*, 2014; 3(7):108-118.
4. Aşıröz, M. (2006). Acil servislere başvuran çocuk ve kadın istismarı olgularına hekimlerin yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 2006; 2(50): 39.
5. Ataklı A, Yertutan C, Ekinci, S. Bir Grup Üniversite Öğrencisinin "Çağdaş Kadın" Üzerine Görüşleri. *T.C. Başbakanlık Aile Araştırma*

Kurumu Başkanlığı Eğitim Kültür ve Araştırma Dergisi, 2014; 2 (7): 43-55.

6. Atay İM. Kadına Yönelik Şiddet. Kuzugüdenlioğlu Ulusoy D, editör. Ruh Sağlığının Sosyal Boyutu. Türkiye Klinikleri, 2018: 59-65.

7. Aytaç S, Sert Eteman F, Çetin Aydın G, Reçber B, Sezen H.K. Kadına Yönelik Şiddetin Dünü, Bugünü, Yarını: Kestirim Tabanlı Bir Araştırma. Sosyoloji Konferansları, 2016, No: 54 ; 275-297.

8. Bilican Gökkaya. V. Kadına Yönelik Ekonomik Şiddet: Sivas İli (Cumhuriyet Üniversitesi) Örneği. ZfWT, 2011; 3(3):129-145

9. Birleşmiş Milletler (1993). Kadına yönelik şiddetin ortadan kaldırılması bildirgesi. http://www.un-documents.net/a4_8r104.htm. Erişim Tarihi: 12.11.2018.

10.Boyacıoğlu İ. Dünden Bugüne Türkiye’de Kadına Yönelik Şiddet ve Ulusal Kadın Çalışmaları: Psikolojik Araştırmalara Davet. Türk Psikoloji Yazıları, 2016; 19 (Special Issue): 126-145.

11.Butchart A, Mikton C. Global Status Report on Violence Prevention. Geneva, Switzerland: 2014.

12.Can Gürkan Ö, Coşar F. Ekonomik Şiddetin Kadın Yaşamındaki Etkileri. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 2009; 2(3): 124-129.

13.Ceylan E, (2013). Türk Hukuku’nda Aile İçi Şiddet ve Kadına Karşı Şiddetin Önlenmesiyle İlgili Yeni Düzenlemeler. Türkiye Borsalar Birliği Dergisi, 2013; 109: 13-54.

14.[Choi B.C](#), [Pak A.W](#). Multidisciplinarity, Interdisciplinarity and Transdisciplinarity in Health Research, Services, Education and policy: 1. Definitions, Objectives, Andevidenceof Effectiveness. Clininvestmed. 2006; 29(6): 351-364.

15.Dinç Kahraman S. Kadınların Toplumsal Cinsiyet Eşitsizliğine Yönelik Görüşlerinin Belirlenmesi. DEUHYO ED, 2010; 3 (1): 30-35.

16.Dişsiz M, Hotun Şahin M. Evrensel Bir Kadın Sağlığı Sorunu: Kadına Yönelik Şiddet. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi, 2008; 1(1): 50-58.

17.Doğanavşargıl Ö, Vahip I. Fiziksel Eş Şiddetini Belirlemede Klinik Görüşme Yöntemi. Klinik Psikiyatri 2007; 10: 125-136.

18.Efe Ş.Y, Ayaz S. Kadına Yönelik Şiddet ve Kadınların Aile İçi Şiddete Bakışı, Anadolu Psikiyatri Dergisi 2010; 11: 23- 29.

19.Eryılmaz G. Aile İçi Şiddet, Kadın Sağlığı ve Hemşirelik. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2001; 5: 19-24.

20.European Union Agency for Fundamental Rights. Violence Against Women: An EU-Wide Survey: Main Results. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2014.

21.Güleç Öyekçin D, Yetim D, Şahin EM. Kadına Yönelik Farklı Eş Şiddeti Tiplerini Etkileyen Psikososyal Faktörler. Türk Psikiyatri Derg, 2012; 23:75-81.

22.Harcar T, Çakır O, Surgevil O, Budak G. Kadına Yönelik Şiddet ve Türkiye’de Kadına Yönelik Şiddetin Durumu. Toplum ve Demokrasi, 2008; 2 (4): 51-70.

23.İbiloğlu, A.O. Aile İçi Şiddet. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 2012; 4(2): 204-222.

24.Kanbay Y, Işık E, Yavuzaslan M, Keleş S. Hemşirelik Öğrencilerinin Kadına Yönelik Aile İçi Şiddetle İlgili Görüş Ve Tutumlarının Belirlenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2012; 1(2): 107-119.

25. Kandemirci D, Kağnıcı D.Y. Kadına Yönelik Aile İçi Şiddetle Baş Etme: Çok Boyutlu Bir İnceleme. Türk Psikoloji Yazıları, 2014; 17 (33): 1-12.

26.Karataş B, Derebent E, Yüzer S, Yiğit R, Özcan A. Kırsal Kesim Kökenli Kadınların Aile İçi Şiddete İlişkin Görüşleri. Second International Conference On Women’s Studies Hosted By Eastern Mediterranean University Center For Women’s Studies, Famagusta, Turkish Republic Of Northern Cyprus, April 26-28, 2006.

27.Kılıççıoğlu D.B, Buran C.F, Sağlık Küçük Z. Acil Servise Başvuran Kadına Yönelik Şiddet Olgularına Adli Tıbbi Bakış: İzmir Örneği. Journal of Human Sciences, 2016; 13(3): 4764-4779.

28.[Lefke Avrupa Üniversitesi](http://www.eul.edu.tr/kadina-siddet-olaylarinda-sosyal-hizmet-uzmanlarinin-gorevi-buyuk/). “Kadına Şiddet” olaylarında sosyal hizmet uzmanlarının görevi büyük. <http://www.eul.edu.tr/kadina-siddet-olaylarinda-sosyal-hizmet-uzmanlarinin-gorevi-buyuk/>. Erişim Tarihi: 09.12.2018.

29.International Council of Nurses. Nurses, Always There For You: United Against Violence. International Nurses’ Day. Anti-Violence Tool Kit, 2001. Retrieved May 20, 2013, from <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd41/nurses.pdf>. Erişim Tarihi:06.11.2018.

30.İHD İstanbul Şubesi. Kadına yönelik şiddet raporu. İnternet erişimi: http://bianet.org/files/doc_files/000/000/320/original/kad%C4%B1n_cinayetleri_raporu_pdf.pdf. Erişim tarihi: 12.11. 2018.

31.Kızmaz Z. Şiddetin Sosyo - Kültürel Kaynakları Üzerine Sosyolojik Bir Yaklaşım. Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 2006; 16(2): 247-267.

32.Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA. Violence A Global Public Health Problem World Report on Violence and Health. World Health Organization. Geneva, 2002.

33.Naçar M, Baykan Z, Poyrazoğlu S, Çetinkaya F. Kayseri İlinde İki Sağlık Ocağı Bölgesi’nde Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet. TAF Prev Med Bull, 2009; 8(2):131-138.

34.Ökten, Ş. GAP Bölgesinin Sosyo-Kültürel ve Yapısal Özelliklerinin Aile Yapısına Etkileri. Aile ve Toplum. Eğitim- Kültür ve Araştırma Dergisi, 2006; 3 (9): 23-35.

- 35.Özcan Ş, Kırca N. Çözümeyen Sorun: Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet ve Hemşirenin Rolü. Balıkesir Sağlık Bil Derg, 2017; 6(2): 87-96.
- 36.Öztürk Ö, Öztürk Ö, Tapan B. Kadına Yönelik Şiddetin Kadın ve Toplum Sağlığı Üzerine Etkileri. Health Care Acad J, 2016; 3(4): 139-144.
- 37.Petrie H.G. Do You see what I See? The epistemology of Interdisciplinary inquiry. Educational Researcher, 1976; 9-15.
- 38.Resmi Gazete. Hemşirelik Yönetmeliği. <http://www.resmigazete.gov.tr/>. Resmi Gazete Tarihi: 08.03.2010. Resmi Gazete Sayısı: 27515. Erişim Tarihi: 09.11.2018.
- 39.Resmî Gazete. Sağlık Meslek Mensupları İle Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş Ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete Tarihi: 22.05.2014. Resmi Gazete Sayısı: 29007. <http://www.resmigazete.gov.tr/>. Erişim Taihi: 09.11.2018.
- 40.Salaçin S, Toprak Ergöner A, Demiroğlu Uyanıker Z. Kadına Yönelik Şiddet. Klinik Gelişim, 2009; 95-100
- 41.Somunoğlu İkinci. S. Toplumun Kanayan Yarası: Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Kavramı ve Yansımaları. Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2014; 13(2): 21-28.
- 42.Uysal C, Kır M.Z, Korkmaz M, Bozkurt İ, Sivri S, Bez Y. Bir Üniversite Hastanesinde Görevli Sağlık Çalışanlarının Aile İçi Şiddete Maruziyetleri. Adli Tıp Dergisi, 2014; /J For Med 2014; 28(3): 245-255.
- 43.Ünal S, Kırlangıç Şimşek B, Azcan İ, Özdemir A. Aile İçi Şiddet Mağdurlarının Polise Başvurularında Polise Uygun Davranış Modellerinin Kazandırılması. 7 - 8 Ekim 2011 Suç Önleme Sempozyumu, ss. 185-200
- 44.Taşdemir Avşar S. Şiddet Gören Kadınların Sığınma Evlerine Erişimini Engelleyen Etmenler. Fe Dergi, 2017; 9(1): 134-150.
- 45.Taştepe T, Köksal Akyol A. Hastanelerde Görev Yapan Çocuk Gelişimcilerin Çalışma Ortamları İle Mesleklerine İlişkin Görüşlerinin İncelenmesi. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi, 2014; 3 (1-2-3): 29-54.
- 46.T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü. Kadına Yönelik Şiddetle Mücadele Ulusal Eylem Planı 2012-2015. Ankara, 2012.
- 47.<http://kadininstatusu.aile.gov.tr/.../Kadına%20Yönelik%20Aile%20İçi%20Şiddet>. Erişim Tarihi: 10.08.2018.
- 48.T.C Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. Kadının Güçlenmesi Strateji Belgesi ve Eylem Planı (2018 - 2023). Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü. Ankara -2018
- 49.T.C. Başbakanlık Kadının Genel Statüsü Genel Müdürlüğü. Aile İçi Şiddetle Mücadele El Kitabı. Ankara, 2008.
- 50.T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. Aile İçi Şiddetle Mücadele Projesi Eğitimleri. <https://kadininstatusu.aile.gov.tr/>. Erişim Tarihi: 09.11.2018.
- 51.Tortamış, B. Sığınma Evinde Kalan Kadınlarda Şiddet Öyküsü Açısından Travma Sonrası Stres Bozukluğu, Benlik Saygısı ve Beden

Algısının Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2009.

52.Turkçapar M.H, Göka E. Psikiyatrinin İşlevi. Kriz Dergisi 3 (1-2) 179-181. <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/21/70/700.pdf>. Erişim Tarihi: 15.11.2018.

53.TÜİK. İstatistiklerle Kadın, 2016 Haber Bülteni. <http://tuik.gov.tr/>. Erişim Tarihi: 11.11.2018.

54.Türk Psikologlar Derneği. Türk Psikologlar Derneği Tanımlar Komisyonu Raporu. Sağlık Meslek Yasası – Psikolog - Klinik Psikolog Tanımı 19 Ocak 2011.

55.Türkiye Psikiyatri Derneği. Gündelik Yaşamdan Kliniğe Şiddet ve Psikiyatri. TPD Yayınları. 1. Baskı. 2017.

56.Türkiye Psikiyatri Derneği. Ruh Hekimliği (Psikiyatri) Meslek Etiği Kuralları. 22 Haziran 2002. <http://www.psikiyatri.org.tr/>. Erişim Tarihi: 9.12.2018.

57.Türk Psikiyatri Derneği. Ruh Sağlığı Çalışanları Görev Tanımlaması. Psikiyatri Hekimi. <http://www.psikiyatri.org.tr/>. Erişim Tarihi: 09.12.2018

58.T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü. Türkiye'de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması 2014. Elma Teknik Basım Matbaacılık. ISBN: 978-605-4628-75-9. Ankara, 2015

59.Vatandaş C. 2003 Aile ve Şiddet-Türkiye’de Eşler Arası Şiddet, Afyon Kocatepe Üniversitesi Yay. Afyon, 2003.

60.WHO, World Report On Violence And Health: In Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R (editors). Geneva: World Health Organization, 2002, ss. 3-22.

61.WHO. Violence against women. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/violence-against-women>. Erişim Tarihi: 13.11.2018.

62.Yaman Efe Ş. Acil Servis Hemşirelerinin Kadına Yönelik Aile İçi Şiddete İlişkin Rol ve Sorumlulukları. F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg, 2012; 26 (1): 49 -54.

63.Yıldız T. Kadına Yönelik Şiddet ve Şiddeti Tanılamada Acil Hemşiresinin Rolü. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2011; 14: (3): 59-66.

HELAL YAŞAM TIBBİ/ HALAL LIFE MEDICINE

Dr. Hayrullah Yazar

SAÜ Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Sakarya/Türkiye

Amacımız, ilk defa tarafımızdan tanımlanan ve patenti alınan (marka no: 2018 29191) “Halal Life Medicine (HLM)/Helal Yaşam Tıbbı (HYT)” hakkında bazı bilgileri literatüre kazandırmaktır. HLM, içerdiği yüksek amaçlar ve değerler gereği tüm insanlığa evrensel geçerliliği olan çözümler sunmaktadır. Elbette HLM’nin savunduğu bazı görüşler başka tanımlamalar ile benzerlikler gösterecektir. Ancak, mevcut hiçbir anlatım ve yaklaşım HLM ile bütünüyle örtüşmemektedir.

HLM’yi detaylandırmadan önce; HLM bakış açısına en yakın tanımlamalara bir göz atalım. Bunlardan ilki WHO (World Health Organisation/Dünya Sağlık Örgütü) nun sağlık hakkındaki görüşüdür. WHO anayasasına göre sağlık, “sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, bedence, ruha ve sosyal yönden tam iyilik halidir.”

Göz atacağımız diğer tanımlama ise, “The American College of Lifestyle Medicine/Yaşam Tarzı Tıbbı (ACLM)” dır. ACLM kısa adı olan bu kuruluş, 2004 yılında faaliyetlerine başlamıştır (1). ACLM’ye göre, ABD’de sağlık harcamalarının %80 den fazlası önlenabilir kronik hastalıklara gitmektedir. Kronik hastalıklardan kurtulmanın temelinde ise, yaşam tarzı değişikliği yatmaktadır. ACLM tarafından önerilen yaşam tarzında; beslenme, fiziksel aktivite, stres yönetimi, riskli madde kullanımından kaçınma (sigara, alkol), yeterli uyku ve diğer ilaç dışı yöntemler yer almaktadır (2).

WHO ve ACLM’nin tanımlamalarından sonra HLM’nin temel öğelerine değinelim. HLM üç temel yapı üzerine oturmaktadır. Beslenme ilk sırayı almakta olup, alt başlıklarında: a)helal gıdaları tercih etmek, b)Sünnete uygun beslenmek, c)gıda katkı maddelerini araştırmak-sakınmak, doğal ve temiz ürünleri tercih etmek. İkinci sırada, aktif yaşam ve düzenli fiziksel egzersiz yer almaktadır. İç Huzuru üçüncü sırada olup, alt başlıklarında: a)benliğimizin esaretinden kurtulmak, özgürleşmek, b)fitrata uygun sirkadiyen ritmi tercih etmek, c)güzel ahlaklı olmak yer almaktadır.

HLM’nin temel öğelerini ve alt başlıklarını kısaca belirttikten sonra diğer tanımlamalardan farklarına değinelim. En başta HLM’ye göre sağlık, WHO’dan daha yüksek değerler içermektedir. Şöyle ki; HLM sağlığı, “hem bu dünyada, hem de ahirette tam iyilik halinde olmak” şeklinde ifade etmektedir. Mesela HLM, iç huzuruna ulaşmak için insanın özgürleşmesini, yani benliği (nefs) ile mücadele etmesi gerektiğini savunmaktadır. Tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul edilen,

ama bir türlü önlenemeyen sigara ve alkol içiciliğine bu açıdan yaklaşmaktadır. Zira; sigara ve alkolün zararlarının bilinmesi tek başına yeterli olsa idi, sağlık çalışanlarının yarıya yakını günümüzde sigara içmezdi.

HLM'nin anlaşılmasına katkı sağlayacak örneklerimize, fitrata uygun sirkadiyen ritmi tercih etmek ile devam edelim. HLM'ye göre sirkadiyen ritmin "Fırtata uygun tercih edilmesi", ibadetlere olan olumlu yaklaşımı da beraberinde getirmektedir. HLM ibadetleri aynı zamanda birer ilaç olarak görmekte olup, her birisinin ayrı ayrı birçok hastalığa deva olduğunu kabul etmektedir. Bu bağlamda, oruç ve namaz ibadetlerine sağlık açısından bakmaya çalışalım. Oruç hakkında en son yapılan çalışma 2018 yılında yayınlandı (3). Cynthia M Kroeger ve arkadaşları ADF (Alternate-Day Fasting/Alternatif Gün Açlığı) tanımlayarak, 12 ay boyunca farklı günlerde hastalarını aç bıraktılar ve güzel bulgular elde ettiler. Sonuç cümleleri şu şekilde oldu; 'ADF ile klinik olarak önemli kilo kaybı elde eden bireyler, doymamışlık, artan protein alımı ve hızlı günlük kalori hedeflerine daha iyi bağlılık sergiler'. Oruçla ilgili oldukça ses getiren bir başka çalışma da, sahibine 2016 Nobel Tıp Ödülü kazandıran; açlık ve otofaji araştırması olmuştur. Yerli ve yabancı medyada oldukça geniş yer alan bu çalışmayı, Japon hücre biyoloğu Yoshinori Ohsumi yapmıştır. Namaz konusunda ise, son yapılan araştırmalardan bir tanesi "International Journal of Industrial and Systems Engineering" dergisinde yayınlanmıştır. Araştırmada, namaz kılarken tekrarlanan fiziksel hareketlerin düzenli olarak yapılması halinde, bel ağrısı ihtimalini azalttığı gösterilmiştir (4). Sağlıklı Hint, Asyalı ve Amerikalı kadın ve erkek modellerini kullanan araştırmacılar, çalışmada ellerin, dizlerin ve ayak uçlarının yere geldiği secde duruşunun, eklemlerdeki esnekliği artırdığını belirlemişlerdir. Çalışmayı yöneten ABD'nin Penn State Behrend Üniversitesinden Khasawneh M, "namaz kılmak, aynı zamanda fiziksel stres ve kaygıyı gideriyor." tespitinde bulunmuştur (4).

HLM'nin iç huzuru ana başlığında son olarak, güzel ahlak öğretisi yer almaktadır. Günümüzde tüm insanlığın yaşadığı stres ve kaygının temelinde, bireysel ve toplumsal psiko-sosyal davranış bozukluklarının yattığı bir gerçektir. HLM güzel ahlak öğretisi ile yaşadığı çevreye dost ve iç huzurunu yakalamış mutlu bireylerden oluşan toplumlar hedeflemektedir.

Sonuç olarak HLM; kaynağını Kuran-ı Kerim ve Hadisi Şeriflerden alan, 1400 yıllık bilgi birikimini modern bilimle harmanlayan ve tüm insanlığa, iki dünyada tam iyilik halinde olma reçeteleri sunan, yeni bir bilim dalıdır (5).

Kaynaklar

1. <https://www.lifestylemedicine.org>
2. <https://www.lifestylemedicine.org/What-is-Lifestyle-Medicine>
3. Eating behavior traits of successful weight losers during 12 months of alternate-day fasting: An exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Nutr Health*. 2018 Jan 1;26:0106017753487. doi:10.1177/0260106017753487. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29353535>
4. An ergonomic study of body motions during Muslim prayer using digital human modelling <https://doi.org/10.1504/IJISE.2017.081914>
5. <https://halallifemedicine.org/>

IS FACIAL WIDTH-TO-HEIGHT RATIO A SEXUAL DIMORPHIC TRAIT FOR HUMAN NEWBORNS?

Berna Ertuğrul* & Barış Özener**

1. Introduction

Homo sapiens exhibits sex-specific differences in craniofacial aspects, as in other primate species. In recent years, there have been studies which suggest that facial sexual dimorphisms may also be related to behavioral sexual dimorphisms (Carre and McCormick, 2008; Haselhuhn and Wong, 2011; Geniole et al., 2015; but see Kosinski 2017; Özener, 2012). The basis of such studies is based on studies conducted by Weston and her colleagues on a number of dry skulls. Weston, Friday, Johnstone, and Schrenk (2004) and Weston, Friday, and Lio (2007) represented the facial width-to-height ratio (WHR), a sexual dimorphism in the structure of the face that was independent of human body size, from a morphometric analysis of series of skulls. According to these studies, men have a relatively larger face, and this is true for human ancestors. (Weston et al., 2004). According to Weston et al. (2004, 2007), the effect of testosterone also causes males to have a higher facial WHR after adolescence. They argued that the sexually dimorphic facial width may reflect a sexual selection pressure that is independent of selection for body size. According to this claim, the testosterone hormone, which increases with puberty, increases the transverse development of the face, while ensuring that men are more competitive and aggressive (Lefevre et al., 2013). Therefore, face width is considered as a reliable indicator for aggression and dominant personality traits in males.

While many studies on upper facial WHR focus on the relevant theory, some of these studies suggest that facial WHR is not sexual dimorphic and is not associated with male aggression (see, Kramer et al, 2012; Lefevre et al., 2012; Özener, 2012; Hodges-Simeon et al., 2016). If facial WHR is associated with testosterone secreted during puberty, what should be the case of sexual dimorphism in terms of facial WHR in pre-pubertal periods? There are three testosterone waves in men in the ontogenetic process. The testosterone hormone, which peaks at 14-18 weeks of the prenatal period, increases to a high level in the second postnatal period at 2 months and then falls down until about 9 years of age.. At this age, the testosterone, which is rapidly increasing with the adolescent attack, reaches its highest level in 16-17 years of age. (Herbert, 2015). If the claim that face width is formed under the influence of testosterone in men is true, what is the effect

* Cumhuriyet University, Faculty of Literature Department of Anthropology.

** İstanbul University, Faculty of Literature Department of Anthropology.

of testosterone attacks before puberty on face width? Considering the effects of prenatal sex hormones on postnatal life (e.g., digit ratios), the purpose of this study is to test whether the facial WHR in human newborns is sexually dimorphic.

2. Materials and Methods

This study was conducted in the New Born Clinic of Cumhuriyet University Hospital. Mostly medium socio-economic families apply to this clinic, where five to six deliveries occur per day. The study group consisted of full-term newborns with gestational ages between 37 and 41 weeks (see for details, Özener and Graham, 2014). Upper facial height was the distance between the upper lip (prosthion) and the highest point of the eyelids (nasion). Face width was the maximum distance between the left and right facial boundary (bizygomatic width) (Fig. 1, also see Zhang et al., 2018). Facial measurements was taken by Vernier digital caliper with 0.1 mm sensitive. In order to calculate upper fWHR, facial width divided to facial height. One way analysis of covariance (ANCOVA) was used in order to determine the differences between sexes (Co-variable = weight).



Figure 1: Landmarks used for facial measurements. fWHR was calculated as width (zygion-zygion) divided by height (nasion-prosthion)

3. Results

According to the results of one-way analysis of co-variance (ANCOVA), there was a difference between sexes in terms of the facial width, facial height and also fWHR (Table 1). Female newborns have a wider face while the male newborns have a longer face. Opposite of the previous studies, females have higher fWHR mean than males ($P < 0.001$). Also full factorial ANOVA results demonstrated that fWHR was not affected from birth weight (Table 2).

Table 1. Comparison facial width-to-height ratio results in males and females.
ANCOVA model was used (Co-variable = weight)

	Male		Female		
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	F
Facial W.	79.57	3.32	82.14	2.83	34.77***
Facial H.	33.82	2.58	33.09	2.05	4.90*
fWHR	2.37	0.19	2.49	0.18	20.84***

Table 2. Full factorial ANOVA between-subjects effects [Dependent variable = fWHR,
Fix factors = sex * b.w. (birth weight)]

Source	Type III Sum of s.	df	Mean Square	F	P
Corrected Model	6.150	140	0.044	1.507	0.038
Intercept	927.128	1	927.128	31794.73	0.000
Sex	0.193	1	0.193	6.635	0.013
Birth weight	4.055	108	0.038	1.128	0.144
Sex * b.w.	1.241	31	0.040	1.373	0.146
Error	1.720	59	0.029		
Total	1187.45	200			
Corrected Total	7.871	199			

4. Discussion

In recent years, upper fWHR has been claimed as one such sexually selected signal in humans. Testosterone is also thought to increase the transverse development of the male face during adolescence when sex hormones are activated (Weston et al., 2004, 2007). If wider face is a sexually selected signal in humans, it should not be expected to be evident in this feature before sexual development in males. According to the findings obtained from this study, female newborns have a larger face than male newborns.

Pioneer study in a Turkish population (Özener, 2012), which conducted on 230 males and 240 females (mature) have demonstrated that, the facial WHR was not a sexually dimorphic characteristic for Turkish people, and it did not appear to be associated with self-reported trait aggression. In this study, mean fWHR was 1.89 ± 0.12 for males and 1.91 ± 0.11 for females. There were no differences in facial WHR between males and females. The findings of these two studies conducted on Turkish population reveal that both neonatal and adult females have wider face. It can be seen that the tendency of adult women to face broad faces in men dates back to the early years of birth. These two findings do not support the hypothesis that the transverse development of the face is associated with puberty testosterone

in men, but it also suggests that prenatal testosterone attacks are not effective on male face width.

On the other hand, the results of many studies do not support the claims that men are wider face in both adolescents and adults (Kramer et al., 2012; Kramer 2017; Özener, 2012). After this premise study (Özener, 2012), numerous studies have shown similar findings or lack of sexual dimorphism (Kramer et al., 2012; Kramer, 2017; Lefevre et al., 2012; Hodges-Simeon et al., 2017; Gómez-Valdés et al., 2013; Stirrat et al., 2012). In a meta-analytic study which conducted by Kramer (2017), studied skulls belonging to a large number of different ethnic populations. Kramer found that males did have larger fWHR than women, however this effect was small. On the other hand, facial sexual dimorphism may occur in soft tissue rather than skulls. In other words, Homo sapiens may have evolved a signaling system based upon facial soft tissue deposits (e.g. facial soft tissue asymmetry). However, in the pioneering study conducted on 230 males and 240 females (Özener, 2012), the measurements obtained from the frontal photographs revealed that the females were wider face than males. This result deny the claim that sex differences should be sought in soft tissue.

So far, there is no study conducted on the fWHR of newborns in the literature. According to the results of this study which is a first in this subject, it is revealed that Turkish girls are wider face not only during adolescence but also in the first months of life.

References

- Booth, A., Shelley, G., Mazur, A., Tharp, G. and Kittok, R. (1989). Testosterone, and winning and losing in human competition. *Hormones and Behavior*, 23, 556–571.
- Carre, J. M., McCormick, C. M. In your face: Facial metrics predict aggressive behaviour in the laboratory and in varsity and professional hockey players. *Proc Biol Sci.* 2008; 275(1651), 2651–2656.
- Geniole, S. N., Denson, T. F., Dixon, B. J., Carré, J. M. and McCormick, CM. (2015). Evidence from meta-analyses of the facial width-to-height ratio as an evolved cue of threat. *PLoS One*, 16 (7), e0132726.
- Gómez-Valdés, J., Hünemeier, T., Quinto-Sánchez, M., Paschetta, C., de Azevedo, S., González, M. F., ... González-José, R. (2013). Lack of support for the association between facial shape and aggression: A reappraisal based on a worldwide population genetics perspective. *PloS One*, 8(1), e52317.

- Haselhuhn, M.P., Wong, E.M. (2011). Bad to the bone: Facial structure predicts unethical behaviour. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 279(1728), 571–576.
- Herbert, J. (2015). *Testosterone: Sex, power and the will to win*. Oxford University Press.
- Hodges-Simeon, C. R., Hanson Sobraske, K. N., Samore, T., Gurven, M., Gaulin, S. J. C. (2016). Facial width-to-height ratio (fWHR) is not associated with adolescent testosterone levels. *PLoS ONE* 11(4), e0153083.
- Kosinski, M. (2017). Facial width-to-height ratio does not predict self-reported behavioral tendencies. *Psychological Science*, 28, 1675-1682.
- Kramer, R. S. S. (2017). Sexual dimorphism of facial width-to-height ratio in human skulls and faces: A meta-analytical approach. *Evolution and Human Behavior*, 38, 414–420.
- Kramer, R. S. S., Jones, A. L. and Ward, R. (2012). A lack of sexual dimorphism in width-to height ratio in White European faces using 2D photographs, 3D scans, and anthropometry. *PloS One*, 7(8), e42705.
- Lefevre, C. E., Lewis, G. J., Bates, T. C., Dzhelyova, M., Coetzee, V., Deary, I. J. and Perrett, D. I. (2012). No evidence for sexual dimorphism of facial width-to-height ratio in four large adult samples. *Evolution and Human Behavior*, 33, 623–627.
- Lefevre, C. E., Lewis, G. J., Perrett, D. I. and Penke, L. (2013). Telling facial metrics: facial width is associated with testosterone levels in men. *Evolution and Human Behavior*, 34, 273–279.
- Özener, B. (2012). Facial width-to-height ratio in a Turkish population is not sexually dimorphic and is unrelated to aggressive behavior. *Evolution and Human Behavior*, 3, 169–173.
- Özener, B., Graham J. H. (2014). Growth and fluctuating asymmetry of human newborns: Influence of inbreeding and parental education. *American Journal of Physical Anthropology*. 153, 45-51.
- Stirrat, M., Stulp, G., Pollet, T. V. (2012). Male facial width is associated with death by contact violence: Narrow-faced males are more likely to die from contact violence. *Evolution and Human Behavior*, 33, 551–556.
- Weston, E. M., Friday, A. E. and Lio, P. (2007). Biometric evidence that sexual selection has shaped the hominin face. *PLoS ONE*, 2, 1–8.
- Weston, E. M., Friday, A. E., Johnstone, R. A. and Schrenk, F. (2004). Wide faces or large canines? The attractive versus the aggressive

primate. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 271, 416–419.

Zhang, W., Hahn, A. C., Cai, Z., Lee, A. J., Holzleitner, I. J., DeBruine, L. M., et al. (2018). No evidence that facial width-to-height ratio (fWHR) is associated with women's sexual desire. *PLoS ONE* 13(7): e0200308.