uesas.multidisipliner.com

3. Uluslararası Ege Sağlık Alanları Sempozyumu

7-8 Mart 2023, Online

Bildiri Kitabı

Proceedings Book

ISBN: 978-605-72606-1-1

3rd Internatinal Aegean Health Areas Sempozyum
7-8 March 2023, Online

3. Uluslararası Ege Sağlık Alanları Sempozyumu 2023 (UESAS'23)

7-8 Mart, 2023 / Online

Bildiri Kitabı

uesas.multidisipliner.com

ISBN: 978-605-72606-1-1

Yayın Tarihi: 15 Mart 2023

3. Uluslararası Ege Sağlık Alanları Sempozyumu 2023 (UESAS'23)

7-8 Mart, 2023 / Online

Bildiri Kitabı

Editör:

Doç. Dr. Muhammet Kerim AYAR

3rd International Aegean Health Areas Symposium 2023 (IAHAS'23)

March 7-8, 2023/ Online

Proceedings Book

Editor:

Assoc. Prof. Dr. Muhammet Kerim AYAR

Bildirilerin her türlü sorumluluğu yazarlarına aittir.

uesas.multidisipliner.com

Languages

Turkish, English

SCIENTIFIC & REVIEW COMMITTEE

Muhammet Kerim AYAR, PhD (Uşak Üniversitesi, Türkiye)

Güzide Pelin SEZGİN, PhD (Biruni Üniversitesi, Türkiye)

Oya ŞEKER, PhD (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Türkiye)

Yavuz AYAR, PhD (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye)

Dilek ALTUN, PhD (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Türkiye)

Ayşe Feyda NURSAL, PhD (Hitit Üniversitesi, Türkiye)

Sevil ŞENKARDEŞ, PhD (Marmara Üniversitesi, Türkiye)

Tarık ŞENGÖZ, PhD (Pamukkale Üniversitesi, Türkiye)

Ahmet ÖZDEMİR, PhD (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye)

Ali ÇİFT, PhD (Adıyaman Üniversitesi, Türkiye)

Zeynep GÜNAY UÇMAK, PhD (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Türkiye)

Semin GEDİKLİ, PhD (Atatürk Üniversitesi, Türkiye)

Tatiana ERMOLOVA, PhD (North-Western State Medical University, Rusya Federasyonu)

Emin Ulaş ERDEM, PhD (Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Türkiye)

Vilda PURUTÇUOĞLU, PhD (Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Türkiye)

Ayşe GÜNEŞ BAYIR, DVM (Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi, Türkiye)

Yücel BAŞPINAR, PhD (Ege Üniversitesi, Türkiye)

Chan Chee MING, PhD (Universiti Tun Hussein Onn Malaysia, Malaysia)

Maryam ZAİNAL, Phd (Ahlia University, Bahrain)

Mannir SALISU, PhD (Universiti Sains Malaysia, Malaysia)

Sadi ELASAN, PhD (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye)

Laith Ahmed NAJAM, PhD (Mosul Üniversitesi, Irak)

Elif Pınar BAKIR, PhD (Dicle Üniversitesi, Türkiye)

Dimitrios NALMPANTIS, PhD (Thessaloniki Aristotle Üniversitesi, Yunanistan)

Ahmad Tijani ADEKILEKUN, PhD (Kampala Uluslararası Üniversitesi, Uganda)

Jonnalagadda Venkateswara RAO, PhD (United States International University, Kenya)

Muheez Alani DUROSINMI, PhD (Obafemi Awolowo University, Nijerya)

Tope Gafar ATERE, PhD (Osun State University, Nijerya)

Maryam ZAINAL, PhD (Bahreyn)

Raymond Sogna SUGLO, PhD (Botswana International University, Botswana)

Suresh Babu Naidu Krishna, PhD (Durban University of Technology, Güney Afrika)

Ayman Balla Mustafa, PhD (Misurata University, Libya)

Basma Ezzat Mustafa, PhD (International (Islamic University Malaysia, Malezya)

Roslina Bt. Othman, PhD (Islamic University Malaysia, Malezya)

ÖZET METİN BİLDİRİLER

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Obezite ve Yeme Farkındalığı

Obesity and Eating Awareness

Hazel ELAGÖZ*

ORCID: 0000-0001-7627-1139

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Türkiye

Beyza MENDEŞ

ORCID: 0000-0002-4182-1273

Ögr. Gör. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Türkiye

ÖZET

Son yıllarda giderek artan bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkan obezite, vücudun ihtiyacı olan enerjinin fazlasının alınması sonucu oluşmaktadır. Bunun sonucunda vücutta aşırı yağ birikiminden dolayı sağlığı olumsuz etkileyebilmektedir. Obezite çok faktörlü kompleks bir hastalık olup obezitenin meydana gelişinde en önemli etken kontrolsüzce ve aşırı beslenmedir. Obezite diyabet, hipertansiyon, karaciğer yağlanması, dislipidemi ve psikolojik bozukluklar gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Farkındalık, "şu andaki düşünce ve eylemlerin bilinçli bir şekilde farkında olma süreci" olarak tanımlanmaktadır. Yeme farkındalığı ise yeme eylemi süresince, düşünce ve eylemlerin bilinçli bir şekilde, yargılamadan farkına varılması olarak tanımlanmaktadır. Hücresel açlık, yeme eylemini beyne gelen sinyallere göre düzenleyen homeostatik bir süreçtir. Besinlerin verdiği hazza göre yemek duyusal açlığı meydana getirmektedir. Yeme farkındalığına yönelik müdahalelerde; yeme davranışının nasıl ve neden oluştuğunu, fiziksel açlık ve tokluk sinyallerini içselleştirip duygu ve düşüncelerin farkında olmayı, besin seçimlerini yargılamadan o anda tüketilecek besine odaklanarak yemeyi öğretme amaçlanmaktadır. Bu sayede yeme ile ilgili alışkanlık haline gelmiş davranışların kalıcı olarak değiştirilmesi sağlanmaktadır. Aynı zamanda yeme eyleminin stres, sıkıntı, depresyon gibi olumsuz duygulardan kaçışla olan ilgisini azaltarak, duyguların da kabullenilmesini sağlamaktadır. Yeme farkındalığı ile yeme hızının azaltılması, doygunluk sağlanınca yeme eyleminin sonlandırılması, porsiyon boyutlarının küçültülmesi, dikkat dağıtıcı etkenlerin azaltılması ve yemekten zevk alınmasının sağlanması beklenmektedir. Böylece yüksek kalorili yiyeceklerin daha az tüketilmesiyle sağlıklı kilo verme gerçekleşmektedir. Yeme farkındalığının öğretilmesinde bir standardizasyon sağlanması ve farkındalıklı yemenin kilo kaybı üzerindeki uzun vadeli etkisinin kesinliğinin değerlendirilmesi için gelecekte yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada yeme farkındalığı ve obezite arasındaki ilişki tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yeme farkındalığı, Obezite, Yeme bozukluğu

ABSTRACT

Obesity, which has become an increasing health problem in recent years, occurs as a result of taking the excess energy that the body needs. As a result, it can adversely affect health due to excessive fat accumulation in the body. Obesity is a complex multifactorial disease and the most important factor in the occurrence of obesity is uncontrolled and excessive nutrition. Obesity can lead to various complications such as diabetes, hypertension, fatty liver, dyslipidemia and psychological disorders. Mindfulness is defined as "the process of being consciously aware of current thoughts and actions". Eating awareness is defined as the conscious, non-judgmental awareness of thoughts and actions during the act of eating. Cellular hunger is a homeostatic process that regulates the act of eating according to signals to the brain. According to the pleasure of food, food creates sensory hunger. In interventions for eating awareness; It is aimed to teach how and why eating behavior occurs, to internalize physical hunger and satiety signals and to be aware of emotions and thoughts, to focus on the food to be consumed at that moment without judging food choices. In this way, it is ensured that the habits related to eating are changed permanently. At the same time, it reduces the relevance of the act of eating to escaping from negative emotions such as stress, distress, depression, and ensures the acceptance of emotions. With eating awareness, it is expected to reduce the speed of eating, to end the act of eating when satiation is achieved, to reduce portion sizes, to reduce distractions, and to enjoy eating. Thus, healthy weight loss is achieved by consuming less high-calorie foods. More future studies are needed to provide a standardization in teaching eating mindfulness and to evaluate the certainty of the long-term impact of mindful eating on weight loss. In this study, the relationship between eating awareness and obesity will be discussed.

Keywords: Eating awareness, Obesity, Eating disorder

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

İstanbul'da Satılan Dondurmaların Mikrobiyolojik Kalite ve Antibiyotik Dirençlerinin Belirlenmesi ve Halk Sağlığı Açısından Değerlendirilmesi

Determination of Microbiological Quality and Antibiotic Resistance of Ice Cream Sold in Istanbul and Their Evaluation in Terms of Public Health

Assoc. Prof. Ayşe GÜNEŞ-BAYIR*

ORCID: 0000-0002-9993-7850

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Türkiye.

Assist. Prof. Özcan ERDOĞAN

ORCID: 0000-0002-4387-6016

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Istanbul, Türkiye.

Res. Assist. Duygu GÜÇLÜ

ORCID: 0000-0003-2218-4261

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Türkiye

Bilge ÖZKAN

ORCID: 0000-0001-6075-6705

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Dondurma, çeşitli lezzetleri ile tüketilen bir tatlı türüdür. Ancak dondurmaların besin değerleri göz önüne alındığında mikroorganizmaların çoğalması için iyi bir ortam olduğu görülmektedir. Bu nedenle, Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği'ne göre açıkta satılan dondurmaların mikrobiyolojik kalitelerinin belirlenmesi bu çalışmada amaçlanmıştır. Dondurma örneklerinin mikrobiyolojik kalitesi, dondurmaların üretimi, depolanması ve satışı sırasında oluşabilecek halk sağlığı riskleri açısından değerlendirilmiştir. İstanbul ilindeki 25 işletmeden sade, meyve ve kuruyemiş lezzetli 75 dondurma örneği aseptik olarak toplandı. Total Mesophilic Aerobic (TMA) bakterileri, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Salmonella spp.*'nin varlığı veya yokluğu ve sayımı ile ilgili medyumlar kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Yönetmeliği'ne göre değerlendirildi. Bazı dondurma örneklerinde bulunan *S. aureus*, 7 farklı antibiyotiğe karşı antibiyotik direnci açısından araştırıldı. 25 işletmeden alınan tüm dondurma örneklerinin yaklaşık üçte biri (%32; n=8) halk sağlığı açısından Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik

Kriterler Yönetmeliği'ne göre 'güvenli' bulundu. TMA bakterisi sade dondurmalarda %88 (n=22), meyveli dondurmalarda %64 (n=16) ve fındıklı dondurmalarda %92 (n=23) olarak belirlendi. Sade dondurmaların %40'ında (n=10), meyvelerin %12'sinde (n=3) ve kuruyemişlerin %40'ında (n=10) *Enterobacteriaceae* saptanmıştır. Sadece bir işletmenin kuruyemişli dondurmasında *S. aureus* için çoklu antibiyotik direnci saptanmıştır. *Salmonella spp.* toplanan dondurma örneklerinin hiçbirinde bulunmadı. Açıkta satılan dondurmaların işletmelerin yarısından azında mikrobiyolojik kalitenin istenilen düzeyde olmadığı görüldü. Muhtemelen üretim, nakliye ve satış koşullarının hijyenik olmaması bu lezzetli tatlının gıda güvenliğini sarsmaktadır. Çalışmamızın bulgularına göre, açıkta satılan dondurmalarda mikrobiyal kontaminasyon prevalansının yüksek olması halk sağlığı açısından risk oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Dondurma, mikrobiyolojik kalite, halk sağlığı, gıda güvenliği.

Abstract

Ice cream is a kind of dessert consumed with various flavors. However, considering the nutrients of ice creams, it seems to be a good environment for the propagation of microorganisms. Therefore, it was aimed to determinate the microbiological quality of ice creams sold in the open according to Turkish Food Codex on Microbiological Criteria Regulation in this study. Microbiological quality of ice cream samples was evaluated in terms of public health risks and food unsafety which may occur during the production, storage and sales of ice creams. Seventy-five ice cream samples flavored with plain, fruit, and nuts were collected aseptically from 25 enterprises in Istanbul, Türkiye. The presence or absence and enumeration of Total Mesophilic Aerobic (TMA) bacteria, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* and *Salmonella spp*. were investigated using related media. The results were evaluated according to the Turkish Food Codex on Microbiological Criteria Regulation. *S. aureus* found in some ice cream samples was examined for antibiotic resistance against 7 different antibiotics. About a third of all ice cream samples (32%; n=8) from 25 enterprises were found as 'safe' in accordance with the Turkish Food Codex on Microbiological Criteria Regulation in terms of public health. The TMA bacteria was determined %88 (n=22) in plain ice creams, %64 (n=16) in fruit ice creams and %92 (n=23) in nuts ice creams. *Enterobacteriaceae* were found 40% (n=10) of plain ice creams, 12% (n=3) of fruits and 40% (n=10) of nuts. Multiple antibiotic resistance was determined for *S. aureus* in only one enterprises's nuts flavored ice cream. *Salmonella spp.* was not found in any of collected ice cream samples. Ice creams sold in the open was seen that the microbiological quality of less than half of the enterprises was not at the desired level. Possibly, the unhygienic conditions of production, transportation and sale are eroding the food safety of this delicious dessert. According to the findings of our study, the high prevalence of microbial contamination in ice cream sold in the open may poses a risk to public health.

Key Words: Ice cream, microbiological quality, public health, food safety.

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Sezgisel Yeme

Intuitive Eating

Merve ÇELİK

ORCID: 0000-0001-7966-9310

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Türkiye.

Assoc. Prof. Ayşe GÜNEŞ-BAYIR*

ORCID: 0000-0002-9993-7850

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Istanbul, Türkiye.

* Sorumlu yazar

ÖZET

Yeme davranışı fizyolojik, psikolojik ve sosyal ipuçlarına karşılık yapılan bir eylemdir. Bireyin fiziksel açlık durumu, içinde bulunduğu ruh hali ve yaşadığı sosyal ortam yeme tutum ve davranışlarını etkilemektedir. Bireylerin neyi, ne zaman ve ne kadar yemeleri gerektiğini söyleyen diyet programlarına alternatif olarak sezgisel yeme, yeni bir beslenme anlayışıdır. Bu beslenme anlayışında bireye rehber olacak yalnızca bedenidir. Bedenin oluşturduğu açlık ve tokluk sinyalleri, onu en uygun yiyeceğe en uygun zamanda yönlendirmektedir. Kilo vermek için yıllardır uygulanan diyet programları kısa vadede etkinlik göstersede uzun vadede yeniden kilo kazanımı ile sonuçlanmıştır. Geleneksel kilo kaybı yöntemlerine karşılık, sezgisel yemenin obezitenin önlem ve tedavisinde yeni bir müdehale olabileceği düşünülmektedir. Sezgisel yemenin insan sağlığı üzerine hem fizyolojik hem psikolojik etkileri bulunmaktadır. Fizyolojik sağlık açısından sezgisel yeme daha düşük vücut kütle indeksi, kan basıncı ve kolesterol seviyeleri ile ilişkiliyken henüz yeterli çalışma olmamakla birlikte daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri ile de ilişkili bulunmuştur. Psikolojik sağlık açısından çok sayıda yeme patolojisi indeksi, beden imajı bozuklukları ve psikolojik sıkıntı ile negatif, iyileşmiş psikolojik sağlık ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Diyet mantığı içermeyen sezgisel yemenin sağlık üzerine olumlu etkilerini içeren çalışmalar mevcuttur. İleri ki çalışmaların sezgisel yemenin etkilerinin henüz aydınlatılmamış yönlerine ışık tutması beklenmektedir. Bu derlemede, sezgisel yemenin fizyolojik ve psikolojik etkileri hakkında literatür bilgisi özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Sezgisel yeme, Fizyolojik sağlık, Psikolojik sağlık

Abstract

Eating behavior is an action in response to physiological, psychological and social cues. The physical hunger state of the individual, the mood she is in and the social environment she lives in affect her eating attitudes and behaviors. Intuitive eating is a new understanding of nutrition as an alternative to diet programs that tell individuals what, when and how much they should eat. In this understanding of nutrition, only the body will guide the individual. The hunger and satiety signals created by the body direct it to the most appropriate food at the most appropriate

time. Although diet programs that have been applied for years to lose weight show effectiveness in the short term, they have resulted in weight gain in the long term. In contrast to traditional weight loss methods, intuitive eating is thought to be a new intervention in the prevention and treatment of obesity. Intuitive eating has both physiological and psychological effects on human health. In terms of physiological health, intuitive eating has been associated with lower body mass index, blood pressure, and cholesterol levels, while insufficient studies have yet found it to be associated with higher levels of physical activity. In terms of psychological health, many eating pathology indices were found to be negatively associated with body image disorders and psychological distress, and positively with improved psychological health. There are studies that include the positive effects of intuitive eating without diet logic on health. Future studies are expected to shed light on the unexplored aspects of the effects of intuitive eating. In this review, literature information about the physiological and psychological effects of intuitive eating will be summarized.

Key Words: Intiutive Eating, Physiological Health, Psychological Health

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonuna Bağlı Hastalıklar ve Vagus Sinir Stimülasyonu

Diseases Related to Autonomic Nervous System Dysfunction and Vagus Nerve Stimulation

Öğr. Gör. Alper PERÇİN*

ORCID: 0000-0001-7974-6945

Iğdır Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Iğdır, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Ali Veysel ÖZDEN

ORCID: 0000-0003-2349-996X

Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Otonom sinir sistemi (OSS), yapısal olarak sempatik sinir sistemi (SSS) ve parasempatik sinir sistemi (PSS) yoluyla innerve ettiği organlara, vücut içi veya dışından gelen uyaranlara karşı refleks yanıtlar vererek vücut homoeostazını sağlar. Aktivite halindeyken veya vücutta tehdit unsuru olarak görülen durumlara karşı sempatik aktivite artışı, istirahat halinde ise parasempatik aktivite artışı görülür. Bu dengenin sempatik dominans lehine bozulması kronik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur. Kronik hastalıklara sahip ve sağlıklı bireylerde sempatik ve parasempatik sistemin değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerden birisi Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) ölçümü yöntemidir. KHD, iki atım arasındaki sürenin değişkenliğinin ölçülmesidir ve OSS hakkında bilgi verir. KHD ölçümü sonrası analiz yapıldığında, zamana bağlı (SDNN, RMSSD) ve frekansa bağlı alt parametreler (LF, HF, LF/HF) değerlendirilir. Zamana bağlı parametrelere bakıldığında RMSSD (Normal kalp atışları arasındaki ardışık farkların kök ortalama karesi) parasempatik aktiviteyi, SDNN (atım-atım aralıklarının standart sapması) sempatik aktivenin dominansını ifade eder. Frekansa bağlı parametrelere bakıldığında ise LF (Düşük Frekans) SSS aktivitesini, HF (Yüksek Frekans) PSS aktivitesini, LF/HF bu iki parametrenin birbirine oranını gösterirken düşmesi parasempatik dominansı, yükselmesi ise sempatik dominansı gösterir. Hastalıkların otonomik disfonksiyonla ilişkisi araştırıldığında kas iskelet sisteminde ağrı ve disfonksiyonla ilişkili hastalıklar (Fibromiyalji, Miyofasiyal Ağrı Sendromu, Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu), nörolojik hastalıklar (Parkinson, Epilepsi), metabolik hastalıklar (Diyabet), Covid-19 enfeksiyonu sonrası görülen Uzamış Covid Sendromu gibi geniş bir yelpazede hastalıklara karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklarda yapılan KHD ölçümlerinde sempatik dominans artışı göze çarpmaktadır. Bu durumda parasempatik aktivite artışını sağlamak ve otonomik modülasyonu sağlamak için ciddi yan etkileri olmayan fizyoterapi yaklaşımları ön plana çıkmaktadır. Elektriksel stimülasyon yöntemleri incelendiğinde Transkutanöz Auriküler Vagus Sinir Stimülasyonu (TaVSS) ile

kulağın simba konka ve tragus bölgesinden uyarım ile parasempatik aktivite artışı sağlanabilmektedir. Elektriksel akım stimülatörler içerisinde genellikle TENS olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda KHD alt parametrelerinde de TaVSS yöntemi ile parasempatik aktivite artışında önemli mesafe kat edilmektedir. TaVSS kullanımındaki birincil amaç sempatik aktivite artışı kaynaklı semptomların şiddetinin azaltılması ve rehabilitasyon programına eklenecek egzersiz yöntemleri ile birleştirildiğinde (Yoga, tai-chi, qi-gong) hastaların günlük yaşam aktivitelerine daha aktif katılabilmesini sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: OSS Hastalıkları, Parasempatik Sinir Sistemi, Vagus Sinir Stimülasyonu.

Abstract

Autonomic nervous system (ANS), structurally sympathetic nervous system (SNS) and parasympathetic nervous system (PNS) to the organs it innervates and provides body homoeostasis by giving reflex responses to stimuli coming from inside or outside the body. An increase in sympathetic activity is observed during activity or against situations that are seen as a threat in the body, and an increase in parasympathetic activity is observed at rest. Disruption of this balance in favor of sympathetic dominance leads to the emergence of chronic diseases. One of the methods used in the evaluation of the sympathetic and parasympathetic systems in healthy individuals with chronic diseases is the Heart Rate Variability (HRV) measurement method. HRV is the measurement of the variability of the time between two beats and gives information about the ANS. When analysis is made after HRV measurement, time-dependent (SDNN, RMSSD) and frequency-dependent sub-parameters (LF, HF, LF/HF) are evaluated. Considering the time-dependent parameters, RMSSD (root mean square of consecutive differences between normal heartbeats) refers to parasympathetic activity, SDNN (standard deviation of beat-beat intervals) refers to the dominance of sympathetic activity. When looking at the frequency-dependent parameters, LF (Low Frequency) indicates SNS activity, HF (High Frequency) indicates PSS activity, LF/HF indicates the ratio of these two parameters to each other, while a decrease indicates parasympathetic dominance and an increase indicates sympathetic dominance. When the relationship of diseases with autonomic dysfunction is investigated, diseases related to pain and dysfunction in the musculoskeletal system (Fibromyalgia, Myofascial Pain Syndrome, Temporomandibular Joint Dysfunction), neurological diseases (Parkinson, Epilepsy), metabolic diseases (Diabetes), and Prolonged Covid Syndrome after Covid-19 infection are presented in a wide range of diseases. An increase in sympathetic dominance is observed in HRV measurements performed in these diseases. In this case, physiotherapy approaches without serious side effects come to the fore in order to increase parasympathetic activity and provide autonomic modulation. When electrical stimulation methods are examined, an increase in parasympathetic activity can be achieved by stimulation from the simba concha and tragus region of the ear with Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (ta-VNS). Electrical current is generally used as TENS in stimulators. In studies conducted, significant progress has been made in increasing parasympathetic activity with the ta-VNS method in HRV sub-parameters. The primary purpose of the use of ta-VNS is to reduce the severity of symptoms caused by increased sympathetic activity and to enable patients to participate more actively in daily life activities when combined with exercise methods to be added to the rehabilitation program (Yoga, tai-chi, qi-gong).

Key Words: ANS Diseases, Parasympathetic Nervous Systems, Vagus Nerve Stimulations.

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

İmplant Destekli Protezlerin En Çok Kullanılan Tutuculuk Türleri

The Most Commonly Used Retention Types of Implant-Supported Prostheses

Dr. Öğr. Üyesi Rafat SASANY

0000-0001-9321-1031

Biruni Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi, Istanbul/Türkiye

ÖZET

İmplant destekli protezlerin en çok kullanılan tutuculuk türleri vida tutuculu veya çimento tutuculu restorasyonlardır. Her ikisinin de avantajları ve dezavantajları yıllar boyunca çeşitli yazarlar tarafından tanımlanmıştır. Ancak çimento tutuculu implant kronlar ve sabit bölümlü protezler, estetik ve klinik avantajları nedeniyle implant protezlerde en çok kullanılan restorasyon türleri arasındadır. İmplant üzerine simante protez yapıldığında siman kalıntıları sorunu önemlidir ve sıklıkla biyolojik implant patolojileri ile ilişkilendirilir. Bu araştırmanın amacı, fazla çimentoyu azaltma tekniklerinin çimento kalıntılarının hacmini gerçekten ne ölçüde etkilediğini belirlemekti. Bu derleme, PRISMA bildirisine göre yazılmıştır; üç farklı elektronik veritabanında (PubMed, Scopus ve Cochrane Library) ayrıntılı bir arama gerçekleştirildi. Dahil etme kriterleri, grup başına en az 10 katılımcı ve en az 6 aylık takip süresi olan prospektif klinik çalışmalardı. Sonuçlar: Peri-implant sulkusta ve prostetik bileşenlerde fazla siman miktarını azaltması beklenen teknikler için birçok teklif vardır, ancak bunların in vitro yeteneklerinde olağanüstü olan çok azı klinik olarak doğrulanmıştır ve bu, gerçek sınırlamayı ve bu konuyla ilgili büyük bir bilgi eksikliğini temsil eder. Sistematik derlemenin amaçları için gerekli bilgileri elde etmek için analiz edilen ve karşılaştırılan üç makale dahil edilme kriterlerini karşıladı. Ekstraoral simantasyon, normal bir fazlalık çıkarma prosedüründen sonra, yine de peri-implant patolojilerin gelişme olasılığını etkilemeyecek kadar büyük olan fazla simanı azaltabilir. Tüm bu çalışmalar, dişeti sulkusunda az miktarda siman kalıntısı bulunduğu ve öjenol içermeyen oksit simanların kullanılmasıyla kalıntıların sadece metal yüzeylerde biriktiği ve daha iyi peri-implant doku sağlığı olduğu sonucuna varmıştır. Bu çalışmanın sınırlamalarına rağmen, bu özellikleri dikkatli bir şekilde analiz etmek ve günlük klinik uygulama için değerli öneriler elde etmek mümkün olmuştur. İçlerinde bulunan serbest monomerler nedeniyle reçineli simanlar yumuşak dokular için toksik olarak kabul edilir. Yine öjenol içermeyen geçici çinko oksit simanları ideal seçimi temsil eder. Bu simanların sağladığı farklı derecelerdeki tutucu kuvvetlerin, restorasyonların yavaşlaması üzerinde klinik etkileri yok gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimelar: İmplant, protez,, vidali restorasiyonlar, siman yapistirici.

ABSTRACT

The most commonly used retention types of implant-supported prostheses are screw-retained or cement-retained restorations. The advantages and disadvantages of both have been described by various authors over the years. However, cement-retained implant crowns and fixed partial dentures are among the most used restoration types in implant prostheses due to their aesthetic and clinical advantages. The problem of cement residues is important when a cemented prosthesis is made on the implant and is often associated with biological implant pathologies. The purpose of this research was to determine to what extent techniques for reducing excess cement actually affect the volume of cement residues. This review was written according to the PRISMA statement; A detailed search was carried out in three different electronic databases (PubMed, Scopus and Cochrane Library). Inclusion criteria were prospective clinical studies with a minimum of 10 participants per group and a minimum follow-up of 6 months. There are many proposals for techniques that are expected to reduce the amount of excess cement in the peri-implant sulcus and prosthetic components, but few of them that are outstanding in their in vitro capabilities have been clinically validated and this represents a real limitation and a major lack of knowledge on this topic. Three articles that were analyzed and compared to obtain the necessary information for the purposes of the systematic review met the inclusion criteria. Extraoral cementation can reduce excess cement after a normal excess removal procedure, which is still too large to affect the likelihood of developing peri-implant pathologies. All these studies concluded that there were few cement residues in the gingival sulcus and that with the use of eugenol-free oxide cements, the residues only accumulated on metal surfaces, resulting in better peri-implant tissue health. Despite the limitations of this study, it was possible to analyze these features carefully and obtain valuable recommendations for daily clinical practice. Resin cements are considered toxic to soft tissues due to the free monomers present in them. Again, temporary zinc oxide cements without eugenol represent the ideal choice

Keywords: Implant suported prosthesis, cement retained, Screw retained

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Santral Nörositoma: Baş Ağrısında Nadir Sebep, 2 Vaka Nedeniyle

Central Neurocytoma: Rare Cause of Headache, Due to 2 Cases

Dr. Öğr. Üyesi Yavuz YÜCEL

ORCID: 0000-0003-4205-3138

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET

Baş ağrısı, toplumda en yaygın şikayetlerdendir. Tanı için, iyi bir anamnez, nörolojik muayene ve gerekirse görüntüleme yöntemleri kullanmak gereklidir. Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun sınıflamasına göre, baş ağrıları başlıca primer (migren, gerilim tipi, küme, trigeminal otonomik) ve sekonder (baş ve boyun yapılarını etkileyen sebeplerden kaynaklanan) olarak değerlendirilir. Santral nörositomalar nadir görülen nöroepitelyal intraventriküler primer beyin tümörüdür. Hastaların %70'i 20-40 yaş arası gençlerdir. Kliniği sinsi seyirlidir ve obstrüktif hidrosefaliye neden olarak kafa içi basıncı arttırır. Buna bağlı olarak da baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, güçsüzlük, görme ve hafıza kayıplarına sebep olabilir. Tedavi cerrahidir. MRG görünümü karakteristik olup kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. Departman sorumlusu olarak görev yaptığım Somali görevlendirmesinde sekiz aylık süre zarfında, farklı zamanlarda poliklinikte görüp tanı koyduğumuz iki hastayı burada sunacağım. İlk hastamız 32 yaşında erkek, bilinen kronik bir hastalığı olmayıp iki aydır geçmeyen baş ağrısı ile polikliniğimize gelmişti. Nörolojik muayenede sadece papil ödem mevcuttu. İkinci hastamız ise 53 yaşında kadın, DM tip2 tanısı vardı. Hastanın sekiz aydır giderek artan, geçmeyen baş ağrısı, bulantı, kusma şikayetleri vardı. Nörolojik muayenesi doğal idi. Bu vakalardan öğrendiğimiz, nörolojik muayene bulgusu normal olsa bile, tedaviye dirençli, geçmeyen baş ağrılarında görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Baş ağrısı, Nörositoma, Nöroloji

Abstract

Headache is one of the most common complaints in society. For diagnosis, a good anamnesis, neurological examination and, if necessary, imaging methods are required. According to the classification of the International Headache Society, headaches are primarily classified as primary (migraine, tension type, cluster, trigeminal autonomic) and secondary (caused by causes affecting the head and neck structures). Central neurocytomas are rare neuroepithelial intraventricular primary brain tumors. 70% of the patients are young people between the ages of 20-40. Its clinical course is insidious and it increases intracranial pressure by causing obstructive hydrocephalus. As a result, it can cause headache, nausea, vomiting, confusion, weakness, loss of vision and memory. Treatment is surgery. The MRI appearance is characteristic and the definitive diagnosis is made by histopathological examination. Here, I

will present two patients whom we saw and diagnosed in the outpatient clinic at different times during my eight-month assignment in Somalia, where I served as the department head. Our first patient, a 32-year-old male, had no known chronic disease and came to our outpatient clinic with a headache that did not go away for two months. Neurological examination revealed only papilledema. Our second patient was a 53-year-old female with a diagnosis of DM type 2. The patient had complaints of progressive and persistent headache, nausea and vomiting for eight months. Neurological examination was normal. What we learned from these cases is that even if the neurological examination finding is normal, imaging studies should be performed in headaches that are resistant to treatment and do not go away.
.

Key Words: Headache, Neurocytoma, Neurology

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Gummy smile tedavisinde dudak repozisyonu prosedürü: İki olgu sunumu

Lip repositioning procedure for the treatment of gummy smile: Two case reports

Dr. Öğr. Üyesi Raif ALAN

ORCID: 0000-0003-2602-3481

Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Çanakkale, TÜRKİYE

ÖZET

Gummy smile (GS) patolojik olmayan bir durum olmasının yanı sıra gülüş esnasında dişetinin fazla görünmesi nedeniyle estetik olmayan bir algıya neden olur. Dahası, bireylerin özgüvenini azaltabilir ve sosyal hayatı olumsuz etkileyebilir. Dudak repozisyonu (DR), GS için tedavi seçenekleri arasında bulunan cerrahi bir tekniktir. Bu vaka raporunda, gülüş esnasında maksiller dişetinin aşırı görünmesi nedeniyle estetik kaygıları olan iki kadın hastanın DR tekniği (frenektomi uygulanarak ve uygulanmadan) ile tedavileri sunuldu. Ayrıca hastalardan birine kron boyu uzatma işlemi uygulanması kararlaştırıldı. Yapılan detaylı muayene sonucunda hastalara tedavi seçenekleri hakkında detaylı bilgi verildi ve yapılacak cerrahi işlemler için onamları alındı. Uygun ağız hijyeni sağlandıktan sonra lokal anestezi altında maksiller vestibül bölgeye DR prosedürü uygulandı. Bir hastada diğerinden farklı olarak önce ek olarak kron boyu uzatma operasyonu uygulandı. Her iki hasta da post-operatif bakım hakkında bilgilendirildi. Cerrahi işlemden 10 gün sonra her iki hastada da iyileşme sorunsuzdu ve yaklaşık bir ay sonra her iki hastada da arzu edilen estetik sonuca ulaşıldı ve hastalar sonuçtan son derece memnun olduklarını belirttiler. Mevcut vaka raporundan elde edilen sonuçlar doğrultusunda DR, GS tedavisinde başarılı ve tatmin edici estetik sonuçlar sağlamasının yanı sıra uygulanması kolay ve hasta tarafından kabul edilebilir bir tekniktir. Ayrıca DR diğer tekniklerle de başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dudak repozisyonu, Estetik, Gummy smile

Abstract

Gummy smile (GS) is a non-pathological case as well as causing a non-aesthetic perception due to the excessive appearance of the gingiva during smiling. Moreover, it can reduce the self-confidence of individuals and negatively affect social life. Lip repositioning (LR) is a surgical technique among the GS treatment options. In this case report, the treatments of two female patients with aesthetic concerns due to excessive appearance of the maxillary gingiva during smiling were presented with the LR technique (with and without frenectomy). In addition, it was decided to apply the crown lengthening procedure to one of the patients. As a result of the

detailed examination, detailed information about the treatment options was given to the patients and their consent was obtained for the surgical procedures to be performed. After providing proper oral hygiene, LR procedure was performed in the maxillary vestibule region under local anesthesia. In one patient, unlike the other, an additional crown lengthening operation was performed first. Both patients were informed about post-operative care. Healing was uneventful in both patients 10 days after the surgical procedure and after about a month, the desired aesthetic result was achieved for both patients and the patients stated that they were extremely satisfied with the result. In line with the results obtained from the present case report, LR is a simple technique to perform and acceptable by the patient, as well as providing successful and satisfactory aesthetic results in the treatment of GS. In addition, LR can be successfully applied with other techniques.

Key Words: Esthetics, Gummy smile, Lip repositioning

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Üniversite Öğrencilerinin Beslenme Alışkanlıklarının Ve Beslenme Haberlerini Takip Etme Durumlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of University Students' Nutrition Habits and Following the Nutritional News

Dr. Öğr. Üyesi Gülin ÖZTÜRK ÖZKAN*

ORCID: 0000-0002-9556-1067

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Diyetetik Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Kübra BBARÇIN GÜZELDERE

ORCID: 0000-0003-0217-0938

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Berna DİNCER

ORCID: 0000-0001-7284-7495

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

* *Sorumlu yazar*

ÖZET

Üniversite öğrencileri sağlıksız beslenme riski taşıyan bir grup olarak göze çarpmaktadır. Bu dönemde edinilen sağlıksız beslenme alışkanlıkları, ilerleyen yaşlarda bazı kronik hastalıkların gelişme riskinin artmasına neden olabilmektedir. Bu çalışmada üniversite öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları ve beslenme ile ilgili haberleri takip etme durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi'nde öğrenim gören 912 öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Öğrencilere 29 sorudan oluşan bir anket uygulanmıştır. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir. Üniversite öğrencileri arasında öğün atlama oranı % 20.0'ın üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Öğrencilerin % 85.0'inden fazlasının günde 5 porsiyon sebze ve meyve ve haftada en az iki kez balık tüketmediği belirlenmiştir Sağlık bilimleri ve tıp fakültesi öğrencilerinin % 45.9'unun kahvaltı, % 46.5'inin öğle yemeğini tüketmediği; sosyal ve fen bilimleri fakültelerinde öğrenim gören öğrencilerin % 44.0'ının kahvaltıyı, % 52.2'sinin öğle yemeğini atladığı görülmüştür. Sağlık bilimleri ve tıp fakültesi öğrencilerinin % 92,8'inin, sosyal ve fen fakültesi öğrencilerinin % 88,5'inin kafeinli içecek tükettiği saptanmıştır. Sağlık bilimleri ve tıp fakültesi öğrencilerinin % 78,5'inin, sosyal ve fen fakültesi öğrencilerinin % 68,6'sının sıvı yağ ve zeytinyağı tükettiği görülmüştür. Sağlık fakültesi öğrencilerinin % 46,0'ının, sosyal ve fen fakültesi öğrencilerinin ise % 35,9'unun beslenme ve kalp sağlığı ile ilgili haberleri takip ettiği belirlenmiştir. Beslenme ve kalp sağlığı ile ilgili haberleri takip eden öğrencilerin sağlıklı beslenme kurallarına daha

uygun beslendikleri ve sağlıklı beslenme ile ilgili haberlerin üniversite öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları üzerinde olumlu etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Üniversite öğrencilerine sağlıklı beslenme ile ilgili haberlerin yazılı, görsel ve sosyal medyada yaygınlaştırılmasına yönelik politikalar geliştirilmesi gelecekte ortaya çıkabilecek birçok hastalık riskinin azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ünivetsite öğrencileri, beslenme alışkanlıkları, beslenme haberleri

Abstract

University students are a group at risk of unhealthy nutrition. Unhealthy eating habits acquired during this period may lead to an increase in the risk of developing some chronic diseases in later ages. In this study, it was aimed to evaluate the eating habits of university students and their status of following the news about nutrition. This study was conducted with the participation of 912 students studying at an university. A questionnaire containing 29 questions was applied to the students. The obtained data were evaluated with appropriate statistical methods. The rate of skipping meals among university students is over 20.0 %. It was determined that 45.9 % of the health sciences and medical faculties students did not consume breakfast and 46.5 % did not consume lunch. It was determined that 44.0 % of the students studying in social and science faculties skipped breakfast and 52.2% of them had lunch. It was determined that more than 85.0 % of the students did not consume 5 portions of vegetables and fruits per day and fish at least twice a week. It was determined that 92.8% of the students of health sciences and medical faculties and 88.5 % of students of social and science faculties consumed caffeinated beverages. It was determined that 78.5% of the students of health sciences and medical faculties and 68.6 % of students of social and science faculties consumed oil and olive oil. It was determined that 46.0 % of the students of health faculties and 35.9% of the students of social and science faculties follow the news about nutrition and heart health. It has been observed that students who follow the news about nutrition and heart health eat more in accordance with healthy eating rules. It has also been determined that the news about healthy nutrition has positive effects on the nutritional habits of university students. Developing policies for university students to spread the news about healthy nutrition in the print, visual media and social media will contribute to the reduction of the risk of many diseases that may arise in the future.

Key Words: University students, eating habits, nutritional news

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Sağlık Alanında Kullanılan Çok Aşamalı Örnekleme Yöntemlerinin İncelenmesi

Investigation of Multi-Stage Sampling Methods Used in Health

Doç. Dr. Sadi ELASAN

ORCID: 0000-0002-3149-6462

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD, Van, Türkiye

ÖZET

Çalışmada, sağlık alanında sıkça kullanılan; "iki aşamalı örnekleme, iki aşamalı küme örnekleme ve üç aşamalı örnekleme" yöntemlerinin teorik yapılarının incelenmesi amaçlanmıştır. Çok aşamalı örnekleme yöntemlerinde, gözlemlerin örnekleme dahil edilmesi birden fazla süreçte gerçekleşmekte ve bu yöntem kullanıldığında daha az örneklem ile çalışılması mümkün olmaktadır. Çok aşamalı örnekleme yöntemi, gözlem kümlerinin belli olması durumunda sıkça kullanılabilmektedir. Çok aşamalı örnekleme, homojenliği sağlayan kümelerin, doğal olarak kategorize edilebilmesi sebebiyle, büyük ölçekli araştırmalar için avantajlı ve uygundur. Çok aşamalı örnekleme yönteminin; kitle ortalaması tahmini ve varyans değişimlerinden kolayca etkilenebilmesi nedeniyle, tek aşamalı örnekleme yöntemlerine göre daha avantajlı bir yöntemdir. Tek aşamalı basit rasgele örnekleme yöntemlerinde, ana kitledeki tüm gözlemlere ait bir sınırlılığın olmasına karşın, iki aşamalı örnekleme yönteminde ise örnekleme dahil edilen ana kümeler için bir sınırlama gereklidir. Dolayısıyla, bu durum örneklemenin uygulanabilmesinde ihtiyaç duyulan çaba ve maliyeti düşürür. İki aşamalı örneklemenin tek aşamalı yöntemlere kıyasla daha az duyarlılıkla tahminleme yaptığında bile daha avantajlı olmaktadır. Bu kapsamda, iki aşamalı örnekleme yöntemi; tek aşamalı basit rasgele ve tabakalı örnekleme metotlarına oranla daha ekonomik bir yöntem olmaktadır. İki aşamalı örneklemenin sonraki aşamasında, örnekleme dahil edilen gözlemler ikinci defa alt birimlere/kümelere ayrılarak örneklemin belirlenmesiyle, "üç aşamalı örnekleme" yöntemini oluşturmaktadır. Dolayısıyla popülasyonun ve araştırma hipotezlerinin yapısına göre bu aşama sayıları da artabilmektedir. Buna karşın, aşama sayısı artarken, kitle ortalamalarının ve varyanslarının tahminlerinin hesaplanması bir miktar zorlaşabilmektedir. Yine, üç aşamalı örneklemede kullanılan eşitlikler, iki aşamalı örneklemede kullanılan notasyonlardan geliştirilmiştir. Üç aşamalı örneklemenin avantajları da iki aşamalı örneklemeyle benzerlik gösterir. Basit rasgele örnekleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında, üç aşamalı örnekleme yöntemi, zaman ve ulaşım maliyetlerini azaltmaktadır. Örneklemenin amacı, çok sayıda gözlemden oluşan popülasyon hakkındaki tahminlerin zamanında ve az maliyet ile yapılabilmesi mümkün olmaktadır. Sağlık alanında, örneklem sınırının, kitledeki bütün gözlemlere ulaşılamadığında ve bunun yüksek işlem ve kaynak gerektirdiğinde çok aşamalı örnekleme yöntemleri kolaylıkla ve yaygın şekilde kullanılabilmektedir. Söz konusu çok aşamalı örnekleme yöntemlerine ait tahmin eşitlikleri kısaca aşağıdaki gibidir. İki aşamalı örneklemede kitlenin ortalaması ($\bar{\bar{y}}$): $\bar{\bar{y}} = \frac{1}{n}\sum \bar{y}_i = \frac{\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} y_{ij}}{nm}$ ve varyansı $V(\bar{\bar{y}}) = \frac{1-f_1}{n} S_1^2 +$

$\frac{1-f_2}{mn}S_2^2$ 'dir. İki aşamalı küme örneklemesinde kitle ortalaması tahmini; $\bar{\bar{y}} = \frac{N}{Kn}\sum_{j=1}^{n}\frac{M_i}{m_i}\sum_{j=1}^{m_i}\sum_{u=1}^{K_{ij}} y_{iju}$ ve varyansının tahmini $V(\bar{\bar{y}}) = \frac{S_1^2}{n}\left(1-\frac{n}{N}\right)+\frac{S_2^2}{n\bar{m}}\left(1-\frac{\bar{m}}{\bar{M}}\right) = \frac{1}{n}\left(S_1^2 - \frac{S_2^2}{\bar{M}}\right)+\frac{S_2^2}{n\bar{m}}-\frac{S_1^2}{N}$ 'dir. Üç aşamalı örnekleme yönteminde kitle ortalaması tahmini; $\bar{\bar{\bar{y}}} = \frac{N}{Kn}\frac{N}{Kn}\sum_{i=1}^{n}\frac{M_i}{m_i}\sum_{j=1}^{m_i}\frac{K_{ij}}{k_i}\sum_{u=1}^{K_{ij}} y_{iju}$ ve varyansı; $V(\bar{\bar{\bar{y}}}) = \frac{S_1^2}{n}\left(1-\frac{n}{N}\right)+\frac{S_2^2}{n\bar{m}}\left(1-\frac{\bar{m}}{\bar{M}}\right)+\frac{S_3^2}{n\bar{m}\bar{k}}\left(1-\frac{\bar{k}}{\bar{K}}\right)$ olarak tanımlanır.

Anahtar Kelimeler: Çok aşamalı örnekleme, iki aşamalı örnekleme, üç aşamalı örnekleme

Abstract

The study is frequently used in the field of health; It is aimed to examine the theoretical structures of "two-stage sampling, two-stage cluster sampling and three-stage sampling" methods. In multi-stage sampling methods, the inclusion of observations in the sampling takes place in more than one process and it is possible to work with fewer samples when this method is used. The multi-stage sampling method can be used frequently when the observation sets are certain. Multistage sampling is advantageous and suitable for large-scale research, as clusters that ensure homogeneity can be naturally categorized. Multi-stage sampling method; It is a more advantageous method than single-stage sampling methods since it is easily affected by the population mean estimation and variance changes. In single-stage simple random sampling methods, there is a limitation for all observations in the main population, whereas, in two-stage sampling method, a limitation is required for the main clusters included in the sample. Therefore, this reduces the effort and cost required to implement the sampling. Two-stage sampling is more advantageous even when it makes estimations with less precision than single-stage methods. In this context, the two-stage sampling method; is a more economical method compared to simple one-stage random and stratified sampling methods. In the next stage of the two-stage sampling, the observations included in the sampling are divided into sub-units/clusters for the second time and the sample is determined, forming the "three-stage sampling" method. Therefore, the number of these stages may increase according to the structure of the population and research hypotheses. On the other hand, as the number of stages increases, estimation of population means and variances may become somewhat difficult. Again, the equations used in the three-stage sampling were developed from the notations used in the two-stage sampling. The advantages of three-stage sampling are also similar to two-stage sampling. Compared with simple random sampling methods, the three-stage sampling method reduces time and transportation costs. The purpose of sampling is to make predictions about the population consisting of a large number of observations promptly and at a low cost. In the field of health, multistage sampling methods can be used easily and widely when the sample limit cannot be reached for all observations in the population and this requires high processing and resources. The estimation equations of the multi-stage sampling methods in question are brief as follows. The mean of the population in two-stage sampling ($\bar{\bar{y}}$); $\bar{\bar{y}} = \frac{1}{n}\sum \bar{y}_i = \frac{\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} y_{ij}}{nm}$ and its variance; $V(\bar{\bar{y}}) = \frac{1-f_1}{n}S_1^2 + \frac{1-f_2}{mn}S_2^2$. Estimation of population mean in two-stage cluster

sampling; $\bar{\bar{y}} = \frac{N}{Kn}\sum_{j=1}^{n}\frac{M_i}{m_i}\sum_{j=1}^{m_i}\sum_{u=1}^{K_{ij}} y_{iju}$ and its variance; $V(\bar{\bar{y}}) = \frac{S_1^2}{n}\left(1-\frac{n}{N}\right)+\frac{S_2^2}{n\bar{m}}\left(1-\frac{\bar{m}}{\bar{M}}\right) = \frac{1}{n}\left(S_1^2-\frac{S_2^2}{\bar{M}}\right)+\frac{S_2^2}{n\bar{m}}-\frac{S_1^2}{N}$. Estimation of population mean in three-stage sampling method; $\bar{\bar{\bar{y}}} = \frac{N}{Kn}\frac{N}{Kn}\sum_{i=1}^{n}\frac{M_i}{m_i}\sum_{j=1}^{m_i}\frac{K_{ij}}{k_i}\sum_{u=1}^{K_{ij}} y_{iju}$ and its variance is defined as; $V(\bar{\bar{\bar{y}}}) = \frac{S_1^2}{n}\left(1-\frac{n}{N}\right)+\frac{S_2^2}{n\bar{m}}\left(1-\frac{\bar{m}}{\bar{M}}\right)+\frac{S_3^2}{n\bar{m}\bar{k}}\left(1-\frac{\bar{k}}{\bar{K}}\right)$.

Key Words: Multistage sampling, two-stage sampling, three-stage sampling

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Dışkıda *Helicobacter pylori* Antijen Pozitifliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of *Helicobacter pylori* antigen positivity in faeces

Dr. Öğr. Üyesi Melahat GÜRBÜZ

ORCID: 0000-0001-6290-1216

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZET

Helicobacter pylori, spiral şeklinde, Gram negatif, mikroaerofil bir bakteridir. Kalın müsin tabakası ve asit ortama rağmen midede asemptomatik kolonizasyondan akut-kronik gastrit, ülser, gastrik kanser ve mukoza ilişkili lenfoid doku lenfomasına (MALT) kadar pek çok gastroduodenal patoloji ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar *H. pylori*'nin görülme sıklığının özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda olmakla birlikte tüm dünyada yaygın olduğunu göstermektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısını enfekte ettiği kabul edilen etkenin bulaşı oral-oral ve fekal-oral yolla olmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında altın standart invaziv bir yöntem olan endoskopik biyopsiyle alınan örnekte kültür, polimeraz zincir reaksiyonu veya histopatolojik yöntemlerle etkenin gösterilmesidir. Non-invaziv yöntemler olarak da seroloji, üre nefes testi, dışkıda antijen tespiti kullanılmaktadır. Günümüzde *H. pylori* tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllükte, daha ucuz, kullanımı kolay ve hızlı sonuç veren, monoklonal antikorları kullanan immunokromotografik temelli dışkıda antijen tespit eden kitler yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda Ocak 2020-Aralık 2022 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Araştırma Uygulama Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen dışkıda *H. pylori* antijen testi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarına katkı sağlanması hedeflenmiştir. Çalışma döneminde duyarlılığı %99.9, özgüllüğü %98.4 olan *H. pylori* dışkı antijen testi (Acro Biotech, USA) kullanılarak çalışılmıştır. Aynı hastanın tekrarlayan örneklerinde değişiklik olamaması durumunda sadece ilk test çalışmaya dahil edilmiş ve toplamda 3528 test sonucu değerlendirilmiştir. Örneklerin %71.5'i kadın (n=2521), %28.5'i erkek (n=1007) hastalara aitti, yaş gruplarına ayrıldığında %2.2'si (n=76) <18 yaş, %36.6'sı (n=1293) 18-40 yaş, %50.9'u (n=1796) 40-65 yaş ve %10.3'ü (n=363) >65 yaş idi. Pozitiflik oranı toplamda %6.9 (n=245) olarak saptanmıştır. Yaş gruplarına göre pozitiflik oranları sırasıyla %0, %5.5, %8.5 ve %5.2'dir. Hastaların cinsiyet ve test istem tarihlerine göre test sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 1 de verilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler incelendiğinde 352 hastadan tekrar örnek gönderildiği ve bunlardan 55'inde ilk test pozitif ikinci test negatif, 11'inde ise ilk test negatif ikincisi pozitif olarak saptanmıştır. Dünya genelinde bakıldığında global bir enfeksiyon etkeni olan *H. pylori* için yapılan çalışmalar çok geniş aralıklarda prevelans sonuçları vermektedir. Çalışmamızda son yıllarda yapılan prevelans çalışmalarına kıyasla çok düşük pozitiflik saptanması sevindirici olsa da bunu sosyoekonomik ve sosyokültürel gelişmişlik ile açıklamadan önce doğru hedef kitleden bilinçli test istemini de

sorgulamak gerektiğini düşünüyoruz. 2020 yılında pandemi nedeniyle test kısıtlaması yapıldığı dönemde az sayıda test istenmiş olmasına rağmen test sonuçlarının pozitif çıkma oranı diğer yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bölgemizde *H. pylori* antijen sıklığı ülke ortalamasının çok altında olsa da gastroduodenal şikayetleri olan tüm hasta gruplarında taranması gerekmektedir.

Tablo 1. Hastaların cinsiyetlerine ve test istem tarihlerine göre test sonuçlarının karşılaştırılması (n=3528)

	Negatif		**Pozitif**		
	n	%	n	%	p
Cinsiyet					
Kadın	1208	47.9	1313	52.1	0.590
Erkek	969	96.2	38	3.8	
Yıl					
2020	462	89	57	11	0.012*
2021	1204	95	63	5	
2022	1617	92.8	125	7.2	
Toplam	3283	93.1	245	6.9	

*p<0.05

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, Dışkıda antijen testi, Prevelans

Abstract

Helicobacter pylori is a spiral-shaped, Gram negative, microaerophilic bacterium. It has been associated with many gastoduodenal pathologies ranging from asymptomatic colonization in the stomach despite the thick mucin layer and acid environment to acute-chronic gastritis, ulcers, gastric cancer and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT). Epidemiological studies show that the incidence of *H. pylori* is widespread all over the world, especially in societies with low socio-economic status. The transmission of the agent, which is accepted to infect approximately half of the world population, occurs by oral-oral and faecal-oral routes. The gold standard in the diagnosis of *H. pylori* infection is the demonstration of the causative agent by culture, polymerase chain reaction or histopathological methods in the sample obtained by endoscopic biopsy, which is an invasive method. Serological tests, urea breath test and stool antigen detection kits using monoclonal antibodies with high sensitivity and specificity, cheaper, easy to use and fast in results are widely used in the diagnosis of *H. pylori*. In our study it was aimed to evaluate retrospectively the results of *H. pylori* antigen test in stool samples sent to Afyonkarahisar Health Sciences University Research and Practice Center, Medical Microbiology laboratory between January 2020 and December 2022 and to contribute to the prevelance studies conducted in our country. During the study period, *H. pylori* stool antigen test (Acro Biotech, USA) with a sensitivity of 99.9% and specificity of 98.4% was used. If there was no change in the repeated samples of the same patient, only the first test result

was included in the study and a total of 3528 test results were evaluated. 71.5% (n=2521) and 28.5% (n=1007) of the samples belonged to female and male patients, respectively. 2.2% (n=76) were <18 years, 36.6% (n=1293) were 18-40 years, 50.9% (n=1796) were 40-65 years and 10.3% (n=363) were >65 years. The positivity rate was 6.9% (n=245) in total. The positivity rates according to age groups were 0%, 5.5%, 8.5% and 5.2%, respectively. The comparison of the test results according to gender and test order time of the patients is given in Table 1. When repeated samples of the same patients were analysed, it was found that repeated samples were sent from 352 patients and 55 of them had a positive first test followed by a negative one, and 11 had a negative first test and a positive second test. Studies conducted for *H. pylori*, which is a global infection agent, give prevalence results in very wide ranges. Although it is pleasing to find a very low positivity in our study compared to the prevalence studies conducted in recent years, we think that before explaining this with socioeconomic and sociocultural development, we should also question the conscious test request from the right target group. In 2020, although few tests were requested during the test restriction period due to the pandemic, the rate of positivity was found to be statistically significantly higher than in other years. Although the frequency of *H. pylori* antigen in our region is much lower than the national average, it should be screened in all patient groups with gastroduodenal complaints.

Table1. Comparison of test results according to gender and test order dates (n=3528)

	Negative		**Pozitive**		
	n	%	n	%	p
Gender					
Female	1208	47.9	1313	52.1	0.590
Male	969	96.2	38	3.8	
Year					
2020	462	89	57	11	0.012*
2021	1204	95	63	5	
2022	1617	92.8	125	7.2	
Total	3283	93.1	245	6.9	

*p<0.05

Key Words: *Helicobacter pylori*, Faecal antigen test, Prevalence

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Oroantral Fistül Tedavi Yaklaşımları: Deneyimler, Yeni Tedavi Yöntemleri ve Literatürün Taranması

Evaluation of Different Treatments for Oroantral Fistula: Experiences, New Management Methods, and Comparison of the Literature

Asst. Prof. Dr. Hacer EBERLİKÖSE*

ORCID: 0000-0003-1450-1968

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Ankara Medipol University, Ankara, Turkey

Asst. Prof. Dr. Kübra ÖZTÜRK

ORCID: 0000-0003-1450-1968

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Nuh Naci Yazgan University, Kayseri, Turkey

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Oroantral fistüller, ağız boşluğu ile maksiller sinüs arasındaki patolojik bir yol olarak tanımlanabilir ve hem yumuşak hem de sert dokuyu içeren kompleks defektlerdir. Oroantral fistül (OAF)kapatma için literatürde 50 yılı aşkın bir süredir bir çok teknik bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı oroantral fistül tedavisi için farklı teknikleri tanımlamak ve dezavantajlarını, avantajlarını ve zorluklarını belirtmektir. PubMed ve Google Akademik veritabanlarında 1997 yılından Ekim 2017 tarihine kadar İngilizce veya Almanca yayınlanan makalelere odaklanılarak araştırma yapılmıştır. Oroantral, orosinusal, oro-sinusal, iletişim, fistül, perforasyon, Mundkieferhöhle, Mund-Antrum ile ilgili makaleler ve bu terimlerin kombinasyonları taranmıştır. Bu inceleme ile ilgili olarak, literatürde önerilen çok çeşitli alternatifler olduğu, ancak neredeyse sadece yumuşak doku tekniklerinin yaygın olarak kabul edildiği sonucuna varılabilir. Günümüzde yetersiz flep perfürsyonu ve kemik rejenerasyonu olduğu için flep temelli tekniklerle fistülün kapatılması yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle özellikle OAF'lerin kemik doku ile rejenerasyonuna ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Bunun muhtemel sebebi ise implant rehabilitasyonuna olan ilginin bir sonucudur.

Anahtar Kelimeler: Oroantral Fistula, Rehabilitasyon, Maksiller Sinüs

ABSTRACT

Oroantral fistulae can be defined as a pathologic pathway between the oral cavity and maxillary sinus and are complex defects which involve both soft and hard tissue. For Oroantral fistulae closure variegated techniques have been reported in the literature over 50 years and these multiple techniques point to the lack of consensus for a uniform successful management. The aim of the review was to describe the different and techniques for the treatment of oroantral

communications and to point out its disadvantages, advantages, and difficulties. A Research was made on the databases PubMed and Google Academic, focusing on articles published in English or German, from 1997 until October 2017. Articles were searched for *oroantral*, *orosinusal*, *oro-sinusal*, *communication*, *fistula*, *perforation*, *Mundkieferhöhle*, *Mund-Antrum-Verbindung*, and combinations of these terms. Regarding to this review it can be concluded that there is a wide range of alternatives, which are proposed in the literature, but nearly only the soft tissue techniques are widely accept. Nowadays, closure of the communications with flap based techniques are insuffiecent, because of there poor flap perfursion and bone regeneration. So especially alternative bone closure techniques of OACs seems to gain interest. This is probably a result of the interest for implant rehabilitation.

Keyword: Oroantral Fistula, Rehabilitation, Maxillary Sinus

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Covid-19 Geçiren Bireylerde Denge ve Fonksiyonel Kapasite ve Yorgunluk Şiddetinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Balance, Functional Capacity, and Fatigue Severity in Individuals with Covid-19

Fzt. Esra Nur ARSLAN*

ORCID: 0000-0002-7097-7912

İstanbul Atlas Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Meltem KAYA

ORCID: 0000-0002-9743-3341

İstanbul Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Koronavirüs hastalığı (Covid-19) hem hayvanları hem de insanları etkileyen, semptomların hafif düzeyden şiddetliye kadar geniş bir aralıkta yaşandığı farklı klinik tablolara neden olmaktadır. Post-Covid 19 veya Uzamış Covid-19; Covid-19 tanısı konulduktan sonra, hastalığın akut fazı sona ermesine rağmen semptomların 12 haftadan daha uzun sürdüğünü belirtir. Post-Covid 19 sendromunda nefes darlığı, yorgunluk, kalıcı koku ve tat kaybı, nöropsikolojik semptomlar (baş ağrısı, anksiyete, depresyon, hafıza kaybı, düşünmede yavaşlama ve uyku bozuklukları) sıklıkla semptomları görülmektedir. Kas-iskelet sistemi semptomlarının da (ağrı, kas zayıflığı, yorgunluk) eşlik ettiği bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı, son 1 yıl içinde Covid-19 geçiren ve geçirmeyen bireyleri denge, fonksiyonel kapasite ve yorgunluk şiddeti açısından karşılaştırmaktır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 50 yaş üzeri olan 45 birey son 12 ay içinde Covid-19 geçiren pozitif tanısı almış ve hiç Covid-19 pozitif tanısı almamış veya 1 yıldan daha önce almış olma durumlarına göre iki gruba ayrıldı. Bireylerin sosyodemografik özellikleri kaydedildikten sonra denge değerlendirmesi için Tek Ayak Üzerinde Durma Testi, fonksiyonel kapasite değerlendirmesi için 30 sn Otur-Kalk Testi ve yorgunluk durumlarını belirlemek için Yorgunluk Şiddet Ölçeği kullanıldı. Veri analizi için SPSS v.26 (SPSS Inc., ABD) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım özellikleri incelendikten sonra normal dağılım göstermeyen gruplar arası veriler Mann Whitney U testi karşılaştırıldı. $\chi 2$-testi ile niteliksel değişkenlerin analizi yorumlandı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Grupların sosyodemografik verileri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Fonksiyonel kapasite ve denge ile ilişkili testlerde gruplar arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), yorgunluk şiddeti açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Sonuç olarak Covid-19 geçiren bireylerin denge ve fonksiyonel kapasite gibi fiziksel fonksiyonlarının değerlendirilip kişiye özel olarak erken dönemden itibaren rehabilitasyon programlarının planlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Post-Covid 19, Yorgunluk Şiddeti, Denge, Fonksiyonel Kapasite

Abstract

The coronavirus disease (Covid-19) causes different clinical pictures that affect both animals and humans, with symptoms ranging from mild to severe. Post-Covid 19 or Prolonged Covid-19; It states that after the diagnosis of Covid-19, symptoms persist for more than 12 weeks, although the acute phase of the disease has ended. Shortness of breath, fatigue, permanent loss of smell and taste, neuropsychological symptoms (headache, anxiety, depression, memory loss, slowing of thinking and sleep disorders) are frequently seen in post-Covid 19 syndrome. It has been reported that musculoskeletal symptoms (pain, muscle weakness, fatigue) are also accompanied. The aim of this study is to compare individuals with and without Covid-19 in the last 1 year in terms of balance, functional capacity and fatigue severity. Forty-five individuals over the age of 50 who agreed to participate in the study were divided into two groups according to whether they had been diagnosed with Covid-19 positive in the last 12 months, and had never been diagnosed with Covid-19 positive or had received it more than 1 year ago. After recording the sociodemographic characteristics of the individuals, the One-Legged Standing Test was used to assess balance, the 30-second Sit-Up Test was used to assess functional capacity, and the Fatigue Severity Scale was used to determine their fatigue status. SPSS v.26 (SPSS Inc., USA) program was used for data analysis. After examining the normal distribution characteristics of the data, the data between groups that did not show normal distribution were compared with the Mann Whitney U test. Analysis of qualitative variables was interpreted with the $\chi 2$-test. The level of significance was accepted as $p<0.05$ for all statistical analyses. There was no significant difference between the sociodemographic data of the groups ($p>0.05$). While there was a significant difference between the groups in tests related to functional capacity and balance ($p<0.05$), no significant difference was found in terms of fatigue severity ($p>0.05$). As a result, we think that physical functions such as balance and functional capacity of individuals with Covid-19 should be evaluated and rehabilitation programs should be planned from the early period.

Keywords: Covid-19, Post-Covid 19, Fatigue Severity, Balance, Functional Capacity

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Üçüncü Basamak Bir Sağlık Kuruluşunda Endokrinoloji Kliniğine Başvuran Hastalarda Bitkisel Ürün/Takviye Edici Gıda Kullanımının Değerlendirilmesi: Tanımlayıcı Bir Anket

Evaluation of Herbal Product/Dietary Supplement Use in Patients Applying to the Endocrinology Clinic in a Tertiary Health Institution: A Descriptive Survey

Arş. Gör. İçim GÖKKAYA*

ORCID: 0000-0003-0803-2886

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi, Trabzon, Türkiye

Doç. Dr. Gülin RENDA

ORCID: 0000-0001-6323-0338

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi, Trabzon, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Hülya COŞKUN

ORCID: 0000-0002-7837-4251

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Trabzon, Türkiye

Doç. Dr. Mustafa KOÇAK

ORCID: 0000-0002-8269-2869

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Trabzon, Türkiye

Prof. Dr. Ufuk ÖZGEN

ORCID: 0000-0001-9839-6717

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi, Trabzon, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Diyabetes mellitus, tiroid kanseri, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi endokrin hastalıkları da içeren kronik hastalıklarda bitkisel ürün/takviye edici gıda kullanımı gün geçtikçe artmaktadır.[1-5] Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kliniğine başvuran hastalarda bitkisel ürün/takviye edici gıda kullanımını bütüncül olarak değerlendiren bir araştırmaya literatürde rastlanmamıştır. Tanımlayıcı nitelikteki bu çalışma, 01.11.2021-01.05.2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Farabi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvuran hastalarda bitkisel ürün/takviye edici gıda kullanım oranını ve kullanımı etkileyen faktörleri araştırmayı amaçlanmaktadır. Çalışma sonucunda veri kalitesine uygun 506 anket çalışmaya dahil edilmiştir. Verilerin analizinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences Version) 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sayısal

değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında ki-kare ailesi testleri ($\chi 2$ testi, Fisher's Exact, Yates testi) kullanılmıştır. Bitkisel ürün/takviye edici gıda kullanımını etkileyen en etkili faktörü belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Katılımcıların %49.4'ünün bitkisel ürün/takviye edici gıda kullandığı belirlenmiştir. Bitkisel ürün kullanımını etkileyen temel faktörlerin yaş, hastalık tanısı ve tedavi uyunç problemi olduğu bulunmuştur. Buna göre 50 yaş ve üstü bireylerle karşılaştırıldığında 50 yaş altı bireylerde bitkisel ürün/takviye edici gıda kullanma eğilimi 1.5 (OR=1.523; %95 GA: 1.002-2.312, p=0.049) kat artmıştır. Tiroid fonksiyon bozuklukları ile takip edilen hastalar referans alındığında, bitkisel ürün/takviye edici gıda kullanma eğiliminin diyabet ve izole hipertansiyon hastalarında sırasıyla 1.8 (OR=1.814; %95 GA: 1.179-2.791, p=0.007) ve 9.4 (OR=9.366; %95 GA: 3.060-28.666, p=0.000) kat arttığı ortaya konulmuştur. Tedaviye uyunç problemi yaşıyor olmak, bitkisel ürün/takviye edici gıda kullanma eğilimini 1.7 kat (OR=1.660; %95 GA: 1.074-2.568, p=0.023) artırmıştır. En fazla kullanılan ürünlerin sırasıyla limon, tarçın, çörek otu, zencefil, zerdeçal ve dereotu olduğu gösterilmiştir. Katılımcıların bitkisel ürün/takviye edici gıdalarla ilgili en fazla bilgi aldıkları kaynakların sırasıyla arkadaş/akraba, internet/sosyal medya ve televizyon olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların bitkisel ürün/takviye edici gıdaları en sık temin ettikleri yerler sırasıyla aktar, market ve doğadan doğrudan toplamadır. Bitkisel ürün kullanan katılımcıların %74.8'i bu ürünleri kullandığına dair doktor/eczacısına bilgi vermemektedir. Bitkisel ürün/takviye edici gıda kullandığına dair doktoruna/eczacısına bilgi vermeyen katılımcıların %81.8'i ise ürünlerle ilgili bu meslek gruplarından bilgi talep etmektedir. Sonuç olarak, halk sağlığını korumak ve geliştirmek için hastalarda bitkisel ürün izlemi eczacılarla iş birliği içinde yapılmalı, bitkisel ürün kullanımı sorgulanmalı ve danışmanlık hizmetleri sunulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tıbbi bitki, takviye edici gıda, endokrin hastalıklar

Abstract

The use of herbal products/dietary supplements is increasing day by day in chronic diseases including endocrine diseases such as diabetes mellitus, thyroid cancer, hypertension, and hyperlipidemia.[1-5] A study evaluating the use of herbal products/dietary supplements integratively in patients applying to the endocrinology and metabolic diseases clinic has not been found in the literature. This descriptive study aims to investigate the rate of herbal product/dietary supplement use and the factors affecting the use in patients who applied to Karadeniz Technical University (KTU) Farabi Hospital Endocrinology and Metabolism Diseases clinic between 01.11.2021 and 01.05.2022. As a result of the study, 506 questionnaires suitable for data quality were included in the study. IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences Version) 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical package program was used for data analysis. Descriptive statistics were given as numbers and percentages for categorical variables and mean, standard deviation, minimum, and maximum for numerical variables. Family of Chi-square tests ($\chi 2$ test, Fisher's exact, Yates test) were used for the comparison of categorical variables in independent groups. Binary logistic regression analysis was applied to determine the most effective factor affecting the use of herbal products/dietary supplements. The statistical significance level was accepted as $p<0.05$. It was determined that 49.4% of the participants used herbal products/dietary supplements. It was found that the main factors

affecting the use of herbal products are age, diagnosis of the disease, and treatment compliance problem. Accordingly, when compared to individuals aged 50 years and over, the tendency to use herbal products/dietary supplements in individuals under 50 years of age increased 1.5 times (OR=1.523; 95% CI: 1.002-2.312, *p*=0.049). When the patients followed up with thyroid dysfunctions were taken as reference, it was revealed that the tendency to use herbal products/dietary supplements increased by 1.8 (OR=1.814; 95% CI: 1.179-2.791, *p*=0.007) and 9.4 (OR=9.366; 95% CI: 3.060-28.666, *p*=0.000) times in diabetes and isolated hypertension patients, respectively. Experiencing treatment compliance problems raised the tendency to use herbal products/dietary supplements times 1.7 (OR=1.660; 95% CI: 1.074-2.568, *p*=0.023). It was shown that the most used products were lemon, cinnamon, black cumin, ginger, turmeric, and dill, respectively. The sources from which the participants get the most information about herbal products/dietary supplements are friends/relatives, the internet/social media, and television, respectively. The places where herbal products/dietary supplements are most frequently obtained are herbalists, markets, and direct collection from nature, respectively. 74.8% of the participants who use herbal products do not inform their doctor/pharmacist that they use these products. 81.8% of the participants, who did not inform their doctor/pharmacist about using herbal products/dietary supplements, request information from these occupational groups about the products. As a result, to preserve and promote public health, herbal product monitoring in patients should be performed in collaboration with pharmacists, herbal product usage should be questioned, and counseling services should be offered.

Key Words: Medicinal plant, dietary supplement, endocrine diseases

References

1. Rosen JE, Gardiner P, Saper RB, Filippelli AC, White LF, Pearce EN, et al (2013). Complementary and alternative medicine use among patients with thyroid cancer. Thyroid 23(10): 1238-46.
2. Yıldırım Dİ, Marakoğlu K (2018). Complementary and alternative medicine use amongst Turkish type 2 diabetic patients: a cross-sectional study. Complement Ther Med 41: 41-6.
3. Radwan H, Hasan H, Hamadeh R, Hashim M, AbdulWahid Z, Gerashi MH, et al (2020). Complementary and alternative medicine use among patients with type 2 diabetes living in the United Arab Emirates. BMC Complement Med Ther 20: 216.
4. Rafi MA, Azad DT, Bhattacharjee M, Rahman N, Mubin KA, Rahman MA, et al (2020). A hospital-based study on complementary and alternative medicine use among diabetes patients in Rajshahi, Bangladesh. BMC Complement Med Ther 20(1):219
5. Joachimdass RJ, Subramaniam K, Sit NW, Lim YM, Teo CH, Ng CJ, et al (2021). Self-management using crude herbs and the health-related quality of life among adult patients with hypertension living in a suburban setting of Malaysia. PLoS One 16(9): e0257336.

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Grin Genleri İlişkili Nörogelişimsel Hastalıklar

Grin Genes-Related Neurodevelopmental Disorders

Doç. Dr. Ayberk TÜRKYILMAZ*

ORCID: 0000-0001-9647-8970

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Uzm. Dr. Safiye Güneş SAĞER

ORCID: 0000-0002-9876-2454

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

GRIN genleri ilişkili nörogelişimsel hastalıklar prevalansı 5000 canlı doğumda bir olan, otozomal dominant (OD) ve resesif (OR) kalıtılan nadir bir grup pediatrik ensefalopatidir. *GRIN* genleri N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör alt ünitelerini kodlayan ve biraraya gelerek iyonotropik glutamat reseptörlerini oluşturan *GRIN1, GRIN2A, GRIN2B* ve *GRIN2D* genlerinden oluşmaktadır. NMDA reseptörleri santral sinir sisteminde uyarıcı sinaptik iletimden sorumludur. Online Mendelian Inheritance In Man (OMIM) veri tabanında *GRIN1* geni ilişkili üç fenotip (Gelişimsel ve epileptik ensofalopati OD, Hiperkinetik hareketler ve nöbetlerle birlikte seyreden nörogelişimsel hastalık OD ve OR), *GRIN2A* geni ilişkili bir fenotip (Fokal epilepsi ve konuşma bozukluğuna eşilk eden ve etmeyen entelektüel gerilik, OD), *GRIN2B* geni ilişkili iki fenotiple (gelişimsel ve epileptik ensefalopati OD, Entelektüel gelişimsel bozukluğa eşlik eden ve etmeyen nöbetler, OD) ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada *GRIN1*, *GRIN2A* ve *GRIN2B* genlerinde patojenik varyasyon saptanan 4 farklı aileden 4 olgunun klinik ve genetik bulgularının tartışılması amaçlanmıştır. Nörogelişimsel gerilik ve/veya epilepsi tanıları ile Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Pediatrik Nöroloji kliniğinde en az üç yıldır takip edilen 4 indeks olgu klinik bulguları, fizik muayene bulguları ve genetik analiz sonuçları ile değerlendirilmiştir. Genetik çalışmada tüm olgular sırasıyla karyotip, single-nükleotit polimorfizm array (SNP-array) ve whole exome sequencing (WES) yöntemleri ile analiz edilmiştir. İndeks olgularda kliniği açıkladığı düşünülen varyasyonlar aile bireylerinde Sanger dizi analizi yöntemi segregasyon analizine alınmıştır. Saptanan varyasyonların patojenitesi American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 4 olgunun 3'ü erkek biri kızdı. Hastaların yaş ortalaması 11,44 yaştı. Olguların tümünde gelişim geriliği mevcut olup biri hariç tümünde epilepsi eşlik etmekteydi. *GRIN1* geninde mutasyon saptanan 11 yaş kız olgu gelişim geriliği, distonik hareket bozukluğu, otistik bulgular, entelektüel gerilik ve epileptik ensefalopati kliniği ile izlenmekteydi. Takiplerinde yürüme ve konuşma becerisini kazanamadı, tekli antiepileptik ile nöbetleri kontrol altında olup elektroensefalogram (EEG) anomalisi devam etmekteydi. *GRIN2A* geninde mutasyon saptanan 11 yaş 11 aylık erkek olgunun ilk beş aylıkken tonik klonik nöbetleri olmuş ve gelişim geriliği sebebiyle takibe alınmıştı. Sonrasında nöbetleri olmayan olgunun EEG'sinde Electrical Status Epilepticus During Slow-wave Sleep

(ESES) bulgusu vardı. *GRIN2B* geninde mutasyon saptanan iki olgumuz vardı. 11 yaş 5 aylık erkek olguda göz kapağı myoklonisi ve absans nöbetler iki yaşında başlamıştı. Takiplerinde 9 yaşında nöbetleri biten ve tekli antiepileptik tedavi alan olgunun otstik bulguları ve entelektüel geriliği mevcuttu. *GRIN2B* geninde mutasyon saptanan diğer olgu 12 yaş 5 aylık olup ağır entelektüel gerilik, otistik bulgular sebebiyle takipliydi. Olgunun hiç nöbeti olmamıştı ve EEG'si normaldi. Tüm indeks olguların karyotip ve SNP-array analizleri normaldi. WES analizinde indeks olgularda saptanan varyasyonların tümünün ebeveyn çalışmaları ile *de novo* olduğu gösterildi. İlk olguda *GRIN1* geninde *de novo* novel heterozigot (NM_021569.4) c.1966G>A p.V656M varyasyonu, ikinci olguda *GRIN2A* geninde *de novo* heterozigot (NM_000833.5) c.1007+1G>A varyasyonu, üçüncü olguda *GRIN2B* geninde *de novo* novel heterozigot (NM_000834.5) c.2496C>A p.S832R varyasyonu ve dördüncü olguda *GRIN2B* geninde *de novo* novel heterozigot (NM_000834.5) c.1645G>A p.A549T varyasyonu saptanmıştır. Tüm varyasyonlar ACMG kriterlerine göre patojenik olarak kabul edilmektedir. *GRIN1* ve *GRIN2B* genleri embriyonik süreçte eksprese olan, nöronal farklılaşma, akson ve dendrit morfogenezi, sinaptogenezde görevli genlerdir. *GRIN2A* ise postnatal dönemde olgunlaşmış nöronlarda eksprese edilmektedir. Bu bağlamada incelendiğinde *GRIN1* ve *GRIN2B* mutasyonlu olguların infantil ve erken çocukluk döneminde klinik bulgu verirken, *GRIN2A* mutasyonlu olguların geç dönemde ve daha hafif klinik bulgularla seyretmesi beklenmektedir. Bizim olgularımız da bu bilgiyle uyumlu klinik seyir göstermiştir. *GRIN2A* geni özel bir epilepsi alt tipi olan ESES kliniği ile sıklıkla ilişkilendirilmiş olup bizim olgumuzda da ESES bulgusu mevcuttu. *GRIN2B* geninde mutasyon saptanan olguların birinde nöbet eşlik ederken diğerinde nöbet yoktu ancak ağır entelektüel yetersizlik mevcuttu. *GRIN1* geninde mutasyon saptanan olgu epileptik ensefalopati ile izlemdeydi ve regresyon göstermesi ile en ağır kliniğe sahipti. Hastaların fenotipik bulgularının şiddeti mutasyonun proteinin hangi domaininde bulunduğu ve fonksiyonel etkisi (fonksiyon kazandıran ya da fonksiyon kaybettiren mutasyon) ile ilişkisi olabilir. Çalışmamızda saptanan novel varyasyonların bu bağlamda ele alınması genotip-fenotip korelasyonunun yorumlanmasına katkı sağlayacaktır. İndeks olgulara tanı koyulması vakaların sendromik açıdan multidisipliner takibi ve ailenin genetik danışmanlığı açısından hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: *GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2B*, epilepsi, ekzom sekanslama

Abstract

Neurodevelopmental disorders associated with *GRIN* genes are a rare group of pediatric encephalopathy with a prevalence of 1 in 5000 live births, with autosomal dominant (OD) and recessive (OR) inheritance. *GRIN* genes consist of *GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2B* and *GRIN2D* genes that encode N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunits and come together to form ionotropic glutamate receptors. In the online Mendelian Inheritance In Man (OMIM) database, three *GRIN1* gene-related phenotypes (Neurodevelopmental disease with hyperkinetic movements and seizures, OD and OR), *GRIN2A* gene is a phenotype (Intellectual and non-focal epilepsy associated with speech disorder and not. retardation, OD), the *GRIN2B* gene has been associated with two phenotypes (developmental and epileptic encephalopathy). In this study, it is aimed to discuss the clinical and genetic findings of 4 cases from 4 different families with pathogenic variation in *GRIN1, GRIN2A and GRIN2B* genes. Four index cases with neurodevelopmental retardation and/or epilepsy who were followed up in "Kartal Dr. Lütfi

Kırdar City Hospital Pediatric Neurology Clinic" were evaluated with clinical findings and genetic analysis results. In the genetic study, all cases were analyzed by karyotype, single-nucleotide polymorphism array (SNP-array) and whole exome sequencing (WES) methods, respectively. Of the 4 cases included in the study, 3 were male and one was female. The mean age of the patients was 11.44 years. All of the cases had developmental delay and epilepsy was present in all but one. An 11-year-old girl with a mutation in the *GRIN1* gene was being followed up with developmental delay, dystonic movement disorder, autistic findings, intellectual retardation and epileptic encephalopathy. During her follow-ups, she could not gain walking and speaking skills, her seizures were under control with a single antiepileptic, and her electroencephalogram (EEG) anomaly continued. An 11-year-old 11-month-old male patient with a mutation in the *GRIN2A* gene had tonic-clonic seizures in the first five months and was followed up due to developmental delay. There was a sign of Electrical Status Epilepticus During Slow-wave Sleep (ESES) in the EEG of the case who did not have seizures afterwards. We had two cases with mutations in the *GRIN2B* gene. In an 11-year-old 5-month-old male patient, eyelid myoclonia and absence seizures started at the age of two. During the follow-up, the 9-year-old had no seizures and received a single antiepileptic treatment. He had autistic findings and intellectual disability. The other case with a mutation in the *GRIN2B* gene was 12 years and 5 months old, and was followed up due to severe intellectual disability and autistic findings. The patient had no seizures and his EEG was normal. Karyotype and SNP-array analyzes of all index cases were normal. All of the variations detected in the index cases in the WES analysis were shown to be *de novo* with parental studies. *De novo* novel heterozygous (NM_021569.4) c.1966G>A p.V656M variation in *GRIN1* gene in the first case, *de novo* heterozygous (NM_000833.5) c.1007+1G>A variation in *GRIN2A* gene in the second case, *de novo* novel heterozygous (NM_000834.5) c.2496C>A p.S832R variation in *GRIN2B* gene in the third case and *de novo* novel heterozygous (NM_000834.5) c.1645G>A p.A549T variation in *GRIN2B* gene in the fourth case were detected. All variations are considered pathogenic according to ACMG criteria. *GRIN1* and *GRIN2B* genes are genes that are expressed in the embryonic process and are involved in neuronal differentiation, axon and dendrite morphogenesis, and synaptogenesis. *GRIN2A* is expressed in mature neurons in the postnatal period. When examined in this context, it is expected that cases with *GRIN1* and *GRIN2B* mutations present clinical findings in infancy and early childhood, while cases with *GRIN2A* mutations are expected to progress with milder clinical findings in the late period. Our cases also showed a clinical course consistent with this information. The *GRIN2A* gene is frequently associated with a special epilepsy subtype, ESES, and our case also had ESES findings. One of the cases with a mutation in the *GRIN2B* gene was accompanied by a seizure, while the other did not have a seizure, but had severe intellectual disability. The case with a mutation in the *GRIN1* gene was in follow-up with epileptic encephalopathy and had the most severe clinical regression. The severity of the phenotypic findings of the patients may be related to which domain of the protein is affected and its functional effect (loss-of-function or gain-of-function). Considering the novel variations detected in our study in this context will contribute to the interpretation of the genotype-phenotype correlation. Diagnosis of index cases is of vital importance in terms of syndromic multidisciplinary follow-up and genetic counseling of the family.

Key Words: *GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2B*, epilepsy, exome sequencing

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Çenelerin İlaca Bağlı Osteonekrozunda Protetik Tedavi Planı: Vaka Raporu

The Prosthodontic Treatment Plan in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case Report

Öğr. Gör. Seda Üstün ALADAĞ

ORCID: 0000-0002-6990-4660

Bursa Uludağ Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Bu vaka raporunda ilaca bağlı çene osteonekrozu gelişen hastanın protetik rehabilitasyonu amaçlandı. 73 yaşındaki erkek hasta kliniğimize sağ maksilla bölgesindeki diş eksikliği ve mevcut sabit protezlerinin estetik beklentisini karşılamaması şikayetleriyle başvurdu. Hastadan alınan anamnezde, 2020 yılında kendisine prostat kanseri teşhisi koyulduğu, tedavi sürecinde 12 seans radyoterapi ve 6 seans kemoterapi aldığı, bifosfonat türevi bir ilaç olan Zoledronat (Zometa) kullandığı öğrenildi. Hasta bu süreçte sağ maksilla bölgesinde bulunan implantlarının kendiliğinden düştüğünü, bunun üzerine ilaç kullanımının durdurulduğunu ve sağ maksilla bölgesinde meydana gelen osteonekroz sebebiyle bölgedeki kemiğin cerrahi olarak çıkarıldığını bildirdi. Ameliyatın ardından 6 ay boyunca antibiyotik tedavisi gören hastanın tekrar bifosfonat kullanmaya başlayacağı öğrenildi. Yapılan radyografik ve klinik muayenede sağ maksilla bölgesinde derin kemik defekti, 21 nolu dişte çürük, implant üstü protezlerde mobilite ve implantlar etrafında radyografik olarak izlenebilen belirgin kemik kayıpları tespit edildi. Hastanın tekrar bifosfonat tedavisine başlayacak olması, anamnezi, klinik ve radyografik muayenesi değerlendirildi. Mevcut protezleri ve kemik defekti bulunan implantları çıkararak kemik ve yumuşak dokuda travma yaratmamak, inflamasyon veya enfeksiyona sebebiyet vermemek için iyileşme sürecinde estetik ve fonksiyonel olarak görev görecek metal iskeletli hareketli bölümlü protez planlandı. Öncelikle hidrokolloid ölçü materyali aljinat (Kromopan, Lascod, İtalya) ile anatomik ölçü alındı. Çalışma modeli üzerinde soğuk akrilik rezinden (SC soğuk akrilik rezin, Imicryl, Türkiye) kişisel ölçü kaşığı hazırlandı. Termoplastik ölçü materyali (Impression compound yeşil çubuk, Kerr, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak kenar şekillendirilmesi yapıldı ve hidrokolloid ölçü materyali ile ikinci ölçü alındı. Ana model üzerinde 21,25 ve 26 nolu dişler üzerine direkt tutucular yerleştirildi. Metal iskelet mümkün olan en geniş doku örtümü sağlayacak şekilde planlandı. Mum duvar aracılığıyla çeneler arası ilişki kaydedildi. Diş dizimi tamamlandı ve protez muflaya alınarak sıcak akrilik rezin (Meliodent, Kulzer, Almanya) ile bitirildi. Gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra protez hastaya teslim edildi. Kullanım sırasında dikkat edilmesi gerekenler anlatıldı ve hasta düzenli periyotlarla kontrole çağrıldı. Bifosfonat tedavisi gören hastalarda, tedavi süresi boyunca kemiği ve yumuşak dokuyu travmatize edecek her türlü girişimsel işlemin osteonekroza yol açabilecek bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır. Enfeksiyon ve inflamasyon riskine karşı hasta bilgilendirilmeli ve ağız hijyeninin önemi vurgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: osteonekroz, bifosfonatlar, protetik tedavi

Abstract

In this case report, prosthetic rehabilitation of a patient with medication-related osteonecrosis of the jaw was aimed. A 73-year-old male patient admitted to our clinic with the complaints of missing teeth in the right maxilla area and that his current fixed prosthesis did not meet the aesthetic expectations. In the anamnesis taken from the patient, it was learned that he was diagnosed with prostate cancer in 2020, received 12 sessions of radiotherapy and 6 sessions of chemotherapy during the treatment process, and used Zoledronate (Zometa), a bisphosphonate derivative drug. The patient reported that he lost his implants in the right maxilla during this process, that the drug use was stopped, and the bone in the area was surgically removed due to osteonecrosis in the right maxillary region. It was learned that the patient, who had been treated with antibiotics for 6 months after the operation, would start using bisphosphonates again. In the radiographic and clinical examination, deep bone defect in the right maxilla region, caries in tooth 21, mobility in prostheses on implants, and significant bone losses that can be observed radiographically around the implants were detected. The patient's re-starting bisphosphonate treatment, anamnesis, clinical and radiographic examination were evaluated. In order not to cause trauma to the bone and soft tissue by removing the existing prostheses and implants with bone defects, and not to cause inflammation or infection, a metal-framed removable partial prosthesis was planned to serve aesthetically and functionally during the healing process. First, anatomical impressions were taken with the hydrocolloid impression material alginate (Kromopan, Lascod, Italy). A personal impression tray was prepared from cold acrylic resin (SC cold acrylic resin, Imicryl, Turkey) on the working model. Border molding was done using thermoplastic impression material (Impression compound green stick, Kerr, USA) and a second impression was taken with hydrocolloid impression material. Direct retainers were placed on teeth 21, 25 and 26 on the main model. The metal skeleton was planned to provide the widest possible tissue coverage. The relationship between the jaws was recorded by the wax wall. The teeth alignment was completed and the prosthesis was muffled and finished with hot acrylic resin (Meliodent, Kulzer, Germany). After the necessary adjustments were made, the prosthesis was delivered to the patient. The precautions to be taken during use were explained and the patient was called for control at regular intervals. It should not be forgotten that any interventional procedure that may traumatize the bone and soft tissue during the treatment period is a risk factor for osteonecrosis in patients receiving bisphosphonate therapy. The patient should be informed about the risk of infection and inflammation and the importance of oral hygiene should be emphasized.

Key Words: osteonecrosis, bisphosphonates, prosthodontic treatment

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Belumosudilin ROCK2 İçerisindeki Bağlanma Modunun Moleküler Kenetlenme Çalışması ve Moleküler Dinamik Simülasyon Uygulamaları ile Tayini

Detecting Binding Mode of Belumosudil Inside ROCK2 by Molecular Docking Study and Molecular Dynamics Simulations

Dr. Öğr. Üyesi Güneş ÇOBAN

ORCID: 0000-0003-4512-4392

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Rho-ilişkili protein kinazlar (ROCK), aktin organizasyonu, hücre adezyonu, hücre göçü ve sitokinez gibi birçok hücresel olayla ilişkili sinyal yollarının önemli bir parçası olan serin-treonin protein kinaz ailesinin üyeleridir (1). Kardiyovasküler hastalığın patogenezinde yer alan bazı vazoaktif faktörler, ROCK yolunu içeren sinyal iletimini başlatır. ROCK, Rho GTPazlar için anlık bir aşağı akış efektörüdür ve hücre iskeleti dinamiklerinin düzenlenmesine katkıda bulunur (2). ROCK aktivitesi damarlarda düz kas kasılmasına yol açar, bu nedenle kan basıncı yükselir. ROCK aktivitesinin inhibisyonu, kardiyovasküler hastalıkları olumlu yönde etkileyebilir (3). ROCK'un ROCK1 ve ROCK2 olarak adlandırılan iki izoformu vardır ve bu izoformlar çeşitli doku ve hücre tiplerinde farklı paternlerle eksprese edilir. ROCK2, nöronlarda ve damar sisteminde eksprese edilen baskın izoformdur. ROCK2, nörovasküler hastalıkların tedavisi için önemli bir hedeftir. ROCK1 ve ROCK2, genel olarak %92 sekans özdeşliği ve ATP bağlama cebi içinde %100 özdeşliğiyle oldukça benzer kinaz alanlarına sahiptir (4). Belumosudil, Kadmon Pharmaceuticals tarafından kronik graft-versus-host hastalığı (cGVHD) ve sistemik skleroz tedavisi için geliştirilmiş bir ROCK inhibitörüdür (5). ABD Gıda ve İlaç İdaresi, 2021'de cGVHD'li ≥12 yaşındaki yetişkin ve pediatrik hastaların tedavisi için belumosudil'i onaylamıştır. Ayrıca bileşik cGVHD için birçok ülkede düzenleme ve geliştirme aşamasındadır ve sistemik skleroz tedavisi için ABD'de geliştirilmektedir (5). Yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları, ligand-reseptör etkileşimlerini belirlemek için öne çıkan araçlardır. X-ışını kristalografisi, yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarını desteklemeye önemli ölçüde katkıda bulunur. İlişkili proteinler içindeki ligandların X-ışını kristal yapıları, ligand ve hedefleri arasındaki etkileşimleri tespit etmek için önemli bilgiler verir (6). Öte yandan, belumosudil-ROCK2 kompleksine ait X-ışını kristal yapıları günümüze kadar rapor edilmemiştir. Bu durum, ROCK2 içinde belumosudilin belirlenmiş bağlanma modunun olmaması nedeniyle yapı-aktivite ilişkilerinin anlaşılmasını zorlaştırır. Benzer durumlarda, ilgili hedefler içindeki ligandların tahmini bağlanma modunu araştırmak için moleküler modelleme teknikleri kullanılır (7). Bu çalışmada, moleküler kenetlenme çalışmaları, moleküler dinamik simülasyonlar ve MM-GBSA bağlanma serbest enerji hesaplamaları (8, 9, 10) yardımıyla, ROCK2 içindeki belumosudil için tahmini bir bağlanma modu önerilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, belumosudil, ROCK2'nin ATP bağlama bölgesini işgal etmiştir. Bölge aminoasitleri ile oluşturduğu hidrojen bağları,

katyon-□ ve polar olmayan etkileşimler, belumosudil'in ROCK2'nin ATP bağlama bölgesi içinde bağlanmasında önemli rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bağlanma modu, molecular dinamik simulasyonlar, MM-GBSA bağlanma serbest enerjisi

Abstract

Rho-associated protein kinases (ROCK) are members of the serine-threonine protein kinase family, which are an essential part of signaling pathways associated with many cellular events, such as actin organization, cell adhesion, cell migration, and cytokinesis (1). Some vasoactive factors, which are implicated in the pathogenesis of cardiovascular disease, start the signal transduction containing the ROCK pathway. ROCK is an instantaneous downstream effector for Rho GTPases and contributes to the regulation of cytoskeletal dynamics (2). ROCK activity leads to smooth muscle contraction in the vasculature, so blood pressure increases. The inhibition of ROCK activity could influence cardiovascular diseases positively (3). ROCK has two isoforms, which are named ROCK1 and ROCK2, and these isoforms express in various tissues and cell types by different patterns. ROCK2 is the predominant isoform expressed in neurons and vasculature. ROCK2 is a significant target for the treatment of neurovascular diseases. ROCK1 and ROCK2 have highly similar kinase domains of 92% sequence identity overall and 100% identity within the ATP binding pocket (4). Belumosudil is a ROCK inhibitor that has been progressed by Kadmon Pharmaceuticals for treating chronic graft-versus-host disease (cGVHD) and systemic sclerosis (5). The U.S. Food and Drug Administration has approved belumosudil for treating adult and pediatric patients aged ≥12 years with cGVHD in 2021. Besides this is in the regulatory and development phase for cGVHD in several countries and is being developed in the USA for the treatment of systemic sclerosis (5). Structure-activity relationship (SAR) studies are the prominent tools for identifying ligand-receptor interactions. X-ray crystallography significantly contributes to supporting SAR studies. X-ray crystal structures of ligands inside related proteins give remarkable information for detecting the interactions between the ligand and their targets (6). On the other hand, X-ray crystal structures of the belumosudil-ROCK2 complex have not been reported until nowadays. This makes it harder to understand SAR interactions due to the lack of the determined binding mode of belumosudil inside ROCK2. In similar cases, molecular modeling techniques are used to investigate the estimated binding mode of ligands inside the related targets (7). In this study, an estimated binding mode for belumosudil inside ROCK2 is proposed with the help of molecular docking studies, molecular dynamics simulations, and MM-GBSA binding free energy calculations (8, 9, 10). According to the study results, belumosudil has occupied the ATP binding site of ROCK2. Hydrogen bonding, cation-□, and non-polar interactions play important role binding of belumosudil inside the ATP binding site of ROCK2.

Key Words: Binding mode, molecular dynamics simulations, MM-GBSA binding free energy

References

1. Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. Nat Rev Mol Cell Biol 2003; 4(6):446–56. https://doi.org/10.1038/nrm1128

2. Shimokawa H, Morishige K, Miyata K, Kandabashi T, Eto Y, Ikegaki I, Asano T, Kaibuchi K, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase induces a regression of arteriosclerotic coronary lesions in a porcine model in vivo. Cardiovasc Res 2001; 51:169–177. https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00291-7

3. Feng Y, LoGrasso PV, Defert O, Li R. Rho Kinase (ROCK) inhibitors and their therapeutic potential. J Med Chem 2016; 59(6): 2269–2300. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00683

4. Hu Z, Wang C, Glunz PW, Li J, Cheadle NL, Chen AY, Chen XQ, Myers JE, Guarino VR, Rose A, Sack JS, Sitkoff D, Taylor DS, Xu S, Yan C, Zhang H, Zhang L, Hennan J, Adam LP, Wexler RR, Quan ML. Discovery of a phenylpyrazole amide ROCK inhibitor as a tool molecule for in vivo studies. Bioorg Med Chem Lett. 2020;30(21):127495. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127495

5. Blair HA. Belumosudil: first approval. Drugs. 2021; 81:1677–1682. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01593-z

6. Coumar MS, Tsai MT, Chu CY, Uang BJ, Lin WH, Chang CY, Chang TY, Leou JS, Teng CH, Wu JS, Fang MY, Chen CH, Hsu JT, Wu SY, Chao YS, Hsieh HP. Identification, SAR studies, and X-ray co-crystallographic analysis of a novel furanopyrimidine aurora kinase A inhibitor. Chem Med Chem. 2010;5(2):255-67. https://doi.org/10.1002/cmdc.200900339

7. Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. Curr Comput Aided Drug Des. 2011; 7(2); 146-157. https://dx.doi.org/10.2174/157340911795677602

8. G. Jones, P. Willett and R. C. Glen, Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation. J Mol Biol. 1995; 245: 43-53. https://dx.doi.org/10.1016/S0022-2836(95)80037-9

9. Xu D. Autodock2MMGBSA, A multi-level virtual screening rescoring and refinement scheme that combines consensus scoring, simulated annealing and MM-GBSA binding free energy methods. In American Chemical Society: Washington, DC, 2012; p NORM-153.

10. Lyne PD, Lamb ML, Saeh JC. Accurate prediction of the relative potencies of members of a series of kinase inhibitors using molecular docking and MM-GBSA scoring. J Med Chem 2006; 49: 4805–4808. https://dx.doi.org/10.1021/jm060522a

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

İmmatür Daimi Dişlerin Trombositten Zengin Fibrin İle Rejeneratif Endodontik Tedavisi: Bir yıllık takip

Regenerative Endodontic Treatment of Immature Permanent Teeth with Platelet-Rich Fibrin: One-year follow-up

Dt. Hilal ÇUHADAR*

ORCID: 0000-0002-9010-6321

İstanbul Aydın Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Işıl Kaya BÜYÜKBAYRAM

ORCID: 0000-0002-3118-9665

İstanbul Aydın Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Gizem ÇOLAKOĞLU

ORCID: 0000-0002-9471-9993

İstanbul Aydın Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Travmatik diş yaralanmalarının büyük bir çoğunluğu çocuklarda görülmektedir ve bu yaş gruplarında travma görmüş dişlerin hem endodontik hem de restoratif tedavileri, pubertal büyümenin devam ediyor olması ve dişlerin henüz olgunlaşmamış olması nedeniyle, erişkin bireylerin tedavilerinden farklılık göstermektedir. Bu vaka raporunda beş yıl önce geçirdiği dental travma sonrası gelişen fistül şikayeti ile fakültemize başvuran 14 yaşındaki erkek çocuk hastanın apeksleri açık, periapikal patolojili üst santral dişlerine trombositten zengin fibrin (TZF) uygulaması ile gerçekleştirilen rejeneratif endodontik tedavinin bir yıllık takibinin sonuçları sunulmaktadır. Hastanın alınan sistemik anamnezinde hiçbir hastalığının olmadığı öğrenilmiştir. İntraoral muayenesi sonucunda sağ üst keser dişlerinin apekslerine yakın bölgede fistül ve sağ üst santral dişin kuronunun büyük bir kısmının kırık ve pulpa odasının açık; sol üst santral dişin de mezio-insizalinde küçük bir kuron kırığı olduğu görülmüştür. Panoramik radyografide ise sağ üst keser ve sol üst santral dişlerde apikal periodontitis (AP) tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular sonucunda sağ üst lateral dişe endodontik tedavi, üst santral dişlere ise TZF uygulaması ile rejeneratif endodontik tedavi yapılması planlanmıştır. Ara seanslar sırasında sağ üst santral dişte üç adet kırık kalem ucu tespit edilmiş ve kök kanalından uzaklaştırılmıştır. Fistül yolunun kapanmasının ardından sağ üst lateral dişin endodontik tedavisi tamamlanmıştır. Bundan üç hafta sonra da santral dişlerin rejeneratif endodontik tedavi prosedürleri takip edilerek bu dişlerin kanallarına TZFF uygulamıştır ve kanallar önce mineral trioksit agregat ve sonrasında geleneksel cam iyonomer siman ile kapatılarak tüm dişler kompozit dolgu ile restore edilmiştir. İlk altı aylık takip sonucu alınan bölgesel konik ışınlı bilgisayarlı tomografide (KIBT), dişlerdeki AP'de iyileşme belirtilerinin olduğu gözlenmiştir.

Ayrıca santral dişlerde elektrikli pulpa testine pozitif cevap alınmıştır. Birinci yılın sonunda tekrar alınan bölgesel KIBT görüntüsünde ise tüm AP'lerin iyileştiği, santral dişlerin apekslerinin kapanmak üzere olduğu ve kök boylarının da uzadığı tespit edilmiştir. Elektrikli pulpa testine pozitif cevabın da devam ettiği görülmüştür.

Kısa dönem takip sonucu travma görmüş apeksi açık, AP'li genç daimi dişlerde TZF kullanılarak yapılan rejeneratif endodontik tedavinin, kök boyunun uzayarak kök ucunun kapanmasına ve kök kanal duvarlarının kalınlaşmasına olumlu yönde etki sağladığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Rejeneratif endodontik tedavi, trombositten zengin fibrin, genç daimi diş

Abstract

The majority of traumatic dental injuries occur in children and both endodontic and restorative treatments for these younger age groups may be different than in adults due to pubertal growth and immature teeth. This case report presents one-year follow-up of a regenerative endodontic treatment with platelet-rich fibrin (PRF) of immature maxillary centrals having periapical pathology of a 14-year-old boy who was referred to our faculty with a chief complaint of fistula, which occured due to dental trauma five years ago. His medical history was unremarkable. Intraoral examination showed a fistula on the apical side of right maxillary incisors, a large crown fracture with pulp exposure on the right central and a small crown fracture on the mesio-insical edge of the left central. Apical periodontits (AP) was detected in the right maxillary incisors and left maxillary central on panoramic radiography. On the basis of these findings, endodontic treatment for the right maxillary lateral and regenerative endodontic treatment with PRF for the maxillary centrals were planned. During the recall sessions, three broken pencil tips were detected in the right maxillary central and they were removed from the root canal. The endodontic treatment of right maxillary lateral was completed just after the healing of fistula. Three weeks later, PRF was placed inside the root canal of maxillary centrals following the regenerative endodontic treatment procedures and then, mineral trioxide aggregate was placed directly over the PRF membrane and the access cavity was sealed with glass ionomer cement. Afterwards, all treated teeth were restored with composite restorations. At the 6-month recall, regional cone-beam comuted tomography (CBCT) showed signs of healing of AP in the right maxillary incisors and left maxillary central. Additionally, maxillary centrals were viable on electric pulp test. At 1-year follow-up, regional CBCT was confirmed the complete healing of AP and the increase in root lengths with almost closure of apices of maxillary centrals. Teeth had been still viable on electric pulp test. Short-term results demonstrated that regenerative endodontic treatment using PRF may provide favourable treatment outcomes by increasing the root lenght, thickening of root canal walls and closure of apex for necrotic immature teeth with AP.

Key Words: Regenerative endodontic treatment, platelet rich fibrin, immature permanent tooth

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Endokron Restorasyonlar

Endocrown Restoratıons

Dr. Öğr. Üyesi Celalettin TOPBAŞ*

ORCID: 0000-0003-2406-1070

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Bölümü, İstanbul, Türkiye

Hülya Nur NALBANT

ORCID: 0000-0002-2660-8618

Doktora Öğrencisi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Bölümü, İstanbul, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Endodonti, diş hekimliği alanında en yaygın tedavilerden biridir. Endodontik tedavi görmüş dişlerin endodontik tedavi edilmemiş dişlerden farklı özelliklere sahip olduğu, diş yapısının dayanıklılığı veya kırılganlığının değiştiği bilinmektedir. Bu nedenle endodontik tedavili dişlerin restorasyonu klinisyenler için önem arz etmektedir. Bu dişlerin tedavisi çoğunlukla kanal içi post kor üzerine uygulanan kron restorasyonlar ile yapılmaktadır. Ancak bu tedavi sırasında geriye kalan sağlam diş doku kaybı da artmakta ve diş dokusunun biyomekanik özellikleri olumsuz yönde değişmektedir. Post tedavisi esnasında diş kökünde kırıklar ya da perforasyonlar oluşabilmektedir. Bu sebeple son yıllarda endokron restorasyonlar geleneksel yöntemlere alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Bir endokron, ankrajı pulpa odasında meydana gelen monolitik bir restorasyondan oluşmaktadır. Postlardan farklı olarak pulpa odası ve kavite duvarlarından destek almaktadır ve adeziv simanlar ile simante edilmektedir. Ana avantajı, tutucunun yerleştirilmesi için kök dentini çıkarılmasını gerektirmemesinin yanı sıra, disobturasyon sırasında yeniden kontaminasyon riskini önlemesidir. Konvansiyonel total kron preparasyonları, endokron restorasyonları uygulanan dental preperasyonlara kıyasla daha fazla diş aşınmasına, daha uzun klinik süreye ve laboratuvar maliyetlerine yol açar. Endokron restorasyonları, klinik ayarlama prosedürlerini ve hazırlık sırasında kusurların dahil edilmesini en aza indiren ve tedavinin tek bir seansta yapılmasına izin veren CAD/CAM teknolojisi (Bilgisayar destekli Tasarım/Bilgisayar destekli Üretim) ile sağlanabilir. Bu restorasyonlar adeziv simanlar kullanılması ile mikromekanik, kavite duvarlarından destek alması sebebiyle de makromekanik tutuculuk sağlamaktadır. Yoğun olarak molar dişlere uygulanmasının yanı sıra ark üzerindeki tüm dişlere uygulanabilmektedir. Endokron, artık endodontik tedavi görmüş dişlerin restorasyonu için şiddetle tavsiye edilen bir restoratif seçenek olarak kabul edilmektedir. Diş yapısını korur ve çeşitli mekanik avantajlara sahiptir. Azı dişlerinde küçük azı dişlerinden daha iyi performans gösterdiği araştırmalarla savunulmuştur. Post-kor ve kron ile karşılaştırıldığında minimal invazivdir ve restorasyon için yeterli retansiyon, stabilite ve yapısal dayanıklılık sağlamaktadır. Küçük azı dişlerinde ve ön dişlerde restorasyonun

tutuculuğunu ve dayanıklılığını daha da geliştirmek için endokron diş preperasyonundaki alternatif ve yenilikçi özellikleri test eden daha fazla in vitro çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endokron, Kanal tedavisi, Restorasyon

Abstract

Endodontics is one of the most common treatments in dentistry. It is not known that endodontically treated teeth have different than teeth without endodontic treatment, and the fragility or strength of the tooth structure has negatively changed. Therefore, restoration of endodontically treated teeth is important for clinicians. The treatment of these teeth is done with crown restorations applied on the inner canal post core. However, during this treatment, the remaining healthy tooth tissue loss also increases, and the biomechanical properties of dental health will be adversely affected. During the post-core treatment, fractures or perforations may occur in the teeth. For this reason, endocrown restorations have emerged as an alternative to traditional methods in recent years. An endocrown consists of a monolithic restoration anchored in the pulp chamber. Unlike posts, they are supported by the pulp chamber and cavity walls and are cemented with adhesive cements. Its main advantage is that it does not require removal of root dentin for insertion of the retainer, while avoiding the risk of recontamination during disobturation. Conventional crown preparations result in greater tooth wear, longer clinical time and laboratory costs compared to dental preparations with endocrown restorations. Endocrown restorations can be achieved with CAD/CAM technology (Computer-aided Design/Computer-aided Manufacturing), which minimizes clinical adjustment procedures and the inclusion of defects during preparation and allows treatment to be performed in a single session. These restorations provide micromechanical retention with the use of adhesive cements, and macromechanical retention due to the support from the cavity walls. It can be applied to all teeth on the arch, as well as intensely applied to molar teeth. Endocrown is now recognized as a highly recommended restorative option for the restoration of endodontically treated teeth. It protects the tooth structure and has several mechanical advantages. It has been argued by research that it performs better in molars than premolars. Compared to the post-core and crown, it is minimally invasive and provides adequate retention, stability and structural strength for restoration. Further in vitro studies are needed to further improve the retention and durability of the restoration in premolars and anterior teeth.

Key Words: Endocrown, Restoration, Root Canal Treatment

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Düşen ve Düşmeyen Multipl Skleroz Hastalarında Gövde Kontrolünün Karşılaştırılması

Comparison of Trunk Control in Fallers and Non-fallers with Multiple Sclerosis

Dr. Öğr. Üyesi Fatih SÖKE *

ORCID: 0000-0002-8457-1198

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Nörolojik Fizyoterapi-Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Canan YÜCESAN

ORCID: 0000-0001-8999-5355

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Falls, which are commonly seen in patients with multiple sclerosis, result in fracture, head trauma, hospitalization, loss in activities of daily living, decrease in quality of life, and death. Falls occur as a result of loss of balance. The trunk is the most central part of our body and plays a key role in maintaining balance. Therefore, adequate balance control is important for the prevention of falls in patients with multiple sclerosis. Multiple sclerosis negatively affects trunk control. However, trunk control has not compared between fallers and non-fallers with multiple sclerosis. Therefore, the aim of the study is to compare trunk control in fallers and non-fallers with multiple sclerosis. This cross-sectional study was performed between January and February 2023 at Ankara University, Department of Neurology. Fourteen non-fallers and 12 fallers with multiple sclerosis participated in the study. Trunk impairment scale was used to assess trunk control. For between group comparisons the Mann-Whitney U test was used. Compared with non-fallers with multiple sclerosis, fallers with multiple sclerosis had lower points on the trunk impairment scale ($p<0.001$). In addition, the subtests of trunk impairment scale indicated that static sitting balance, dynamic sitting balance and coordination of fallers with multiple sclerosis were lower according to non-fallers with multiple sclerosis ($p<0.001$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). The results of this study demonstrate that trunk control reduces in fallers with multiple sclerosis compared to non-fallers with multiple sclerosis. Therefore, it is suggested that rehabilitation approaches focus more on improving trunk control in fallers with multiple sclerosis.

Anahtar Kelimeler: Düşme, Gövde Kontrolü, Multipl skleroz

Abstract

Multipl skleroz hastalarında yaygın olarak görülen düşmeler; kırık, kafa travması, hastanaye yatış, günlük yaşam aktivitelerinde kayıp, yaşam kalitesinde düşme ve ölümle sonuçlanmaktadır. Düşmeler, denge kayıplarının bir sonucu olarak meydana gelmektedir.

Gövde vücudumuzun en merkezi parçasıdır ve dengenin sağlanmasında anahtar role sahiptir. Bu nedenle, yeterli denge kontrolü multipl skleroz hastalarında düşmelerin önlenmesi için önemlidir. Multipl skleroz gövde kontrolünü olumsuz biçimde etkilemektedir. Ancak, düşen ve düşmeyen multipl skleroz hastaları arasında gövde kontrolü karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle, çalışmanın amacı düşen ve düşmeyen multipl skleroz hastalarında gövde kontrolünün karşılaştırılmasıdır. Bu kesitsel çalışma Ocak ve Şubat 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Nöroloji Bölümü'nde yapıldı. Çalışmaya 14 düşmeyen ve 12 düşen multipl skleroz hastası katıldı. Gövde kontrolünün değerlendirilmesi için gövde bozukluk ölçeği kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Düşmeyen multipl skleroz hastalarıyla karşılaştırıldığında, düşen multipl skleroz hastaları daha düşük gövde bozukluk ölçeği puanlarına sahipti ($p<0.001$). Ek olarak, gövde bozukluk ölçeğinin alt testleri düşen multipl skleroz hastalarında statik oturma dengesi, dinamik oturma dengesi ve koordinasyonun düşmeyen multipl skleroz hastalarına göre daha düşük olduğunu gösterdi ($p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla). Çalışmanın sonuçları, düşen multipl skleroz hastalarında düşmeyen multipl skleroz hastalarına göre gövde kontrolünün azaldığını göstermektedir. Bu nedenle, düşen multipl skleroz hastalarında gövde kontrolünü geliştirmeye yönelik rehabilitasyon yaklaşımlarına daha fazla odaklanılması önerilmektedir.

Key Words: Fall, Multiple sclerosis, Trunk control

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Bacak Ağrısı İle Başvuran Nadir Bir Doğumsal Metabolik Hastalık: Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı Olgusu

A Rare Inborn Metabolic Disease Presenting with Leg Pain: A Case of Late-Onset Pompe Disease

Uzm. Dr. Dilek GÜNEŞ*

ORCID: 0000-0002-0112-0624

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Uzm. Dr. Selvinaz EDİZER

ORCID: 0000-0002-8846-383X

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** Sorumlu yazar /Corresponding author*

ÖZET

Giriş ve Amaç: Pompe Hastalığı *GAA* genindeki mutasyondan kaynaklanan, asid alfa-1,4-glukozidaz enzimindeki eksiklik sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. İnfantil ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. İnfantil tipte ilk aylarda yaygın kas güçsüzlüğü, hipotoni, solunum yetersizliği ve kardiyomiyopati görülürken, geç başlangıçlı tipte hastalar aksiyel kas güçsüzlüğü, miyalji ve egzersiz intoleransı ile kliniğe başvurabilir. Yazımızda bacak ağrısı şikayeti ile başvurup tanı alan geç başlangıçlı Pompe hastalığı olgusu sunulmuştur. **Olgu:** Öncesinde bilinen bir hastalığı olmayan beş yaş kız hasta bacak ağrısı şikayeti ile başvurdu. Miadında, 3500 gr ağırlığında, normal vajinal yol ile doğmuş. Postnatal adaptasyon sorunu olmamış. Nöromotor gelişimi yaşına uygun seyretmiş. Anne baba arasında akraba evliliği yok. Dokuz yaşında sağlıklı bir ablası var. Ailede doğumsal metabolik hastalık düşündürecek birey yok. Yaklaşık bir yıl önce bacak ağrısı şikayeti ile doktora başvurmuş. Takiplerinde karaciğer enzimleri ve kreatin kinaz değerlerinde hafif yükseklik saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş. Fizik muayenesinde; tartı: 19 kg (SDS:0.47), boy: 119 cm (SDS:2.6) idi. Sistem muayenelerinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde kas gücü 5/5 idi ancak derin tendon refleksleri alt ekstremitede alınamıyordu. Laboratuvar incelemelerinde aspartat aminotransferaz: 63 U/L (N:1-35), alanin aminotransferaz: 33 U/L (N:1-35), kreatin kinaz (CK): 232 U/L (N:1-145) saptandı. Ekokardiyografisinde patoloji saptanmadı. Karnitin-açil karnitin profili ve idrar organik asit analizi normaldi. Ilımlı CK yüksekliği olan ve alt ekstremitede derin tendon refleksleri alınamayan hastadan Pompe hastalığı için enzimatik analiz gönderildi. Asid alfa-1,4-glukozidaz aktivitesi: 8 nmol/mg.saat (N:13.3-85.8) saptandı. Pompe hastalığı tanısı alan olguda *GAA* geninde ekzon 19'da c.2662G>T heterozigot ve intron 1'de c.-32-13T>G heterozigot mutasyon tespit edilerek tanı moleküler olarak da doğrulandı. **Tartışma ve Sonuç:** Geç başlangıçlı Pompe hastalığına sahip olgular kas güçsüzlüğü, miyalji ve egzersiz intoleransı gibi nonspesifik bulgularla karşımıza çıkabilir. Kardiyomiyopati görülmeyebilir. Başlangıçta şikayetler daha hafif olduğundan hastaların tanı alması gecikebilir. Bu hastalar ortopedi ve romatoloji gibi farklı polikliniklere başvurabildiğinden zaman kaybı olmaması için diğer disiplinlerin de bu hastalık hakkında farkındalığının artması gerektiğini düşünmekteyiz. Erken

tanı alan vakalarda enzim replasman tedavisinin başlanması yaşam kalitesinin artmasında ve hastalığa bağlı morbiditelerin önlenmesinde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Asid alfa-1,4-glukozidaz, kreatin kinaz yüksekliği, Pompe hastalığı

Abstract

Introduction and Aim: Pompe Disease is a rare autosomal recessive lysosomal storage disease caused by a mutation in the GAA gene and resulting from a deficiency in the acid alpha-1,4-glucosidase enzyme. There are two types: infantile and late-onset. While generalized muscle weakness, hypotonia, respiratory failure and cardiomyopathy are seen in the first months in the infantile type, late-onset type patients may present with axial muscle weakness, myalgia and exercise intolerance. In our article, a case who applied with the complaint of leg pain and was diagnosed late-onset Pompe disease is presented. **Case:** A five-year-old female patient who had no previous disease was admitted with the complaint of leg pain. She was born at term, weighing 3500 g, by normal vaginal delivery. There was no postnatal adaptation problem. Her neuromotor development was age-appropriate. There is no consanguineous marriage between the parents. She has a healthy nine-year-old sister. There is no individual in the family to suggest a inborn metabolic disease. About a year ago, she applied to the doctor with a complaint of leg pain. She was referred to us because of mild elevations in liver enzymes and creatine kinase values in follow up. In the physical examination; weight: 19 kg (SDS: 0.47), height: 119 cm (SDS: 2.6). System examinations were unremarkable. In her neurological examination, muscle strength was 5/5, but deep tendon reflexes were absent in the lower extremities. Laboratory examinations revealed aspartate aminotransferase: 63 U/L (N:1-35), alanine aminotransferase: 33 U/L (N:1-35), creatine kinase (CK): 232 U/L (N:1-145) . No pathology was detected in her echocardiography. Carnitine-acyl carnitine profile and urine organic acid analysis were normal. Enzymatic analysis was studied for Pompe disease from the patient with moderate CK elevation and no deep tendon reflexes in the lower extremities. Acid alpha-1,4-glucosidase activity was measured as 8 nmol/mg.hour (N:13.3-85.8). In the case diagnosed with Pompe disease, c.2662G>T heterozygous mutation in exon 19 and c.-32-13T>G heterozygous mutation in intron 1 in the *GAA* gene was detected, and the diagnosis was confirmed molecularly. **Discussion and Conclusion:** Patients with late-onset Pompe disease may present with nonspecific findings such as muscle weakness, myalgia, and exercise intolerance. Cardiomyopathy may not be seen. Since the complaints are milder at the beginning, the diagnosis of the patients may be delayed. Since these patients can apply to different clinics such as orthopedics and rheumatology, we think that awareness of other disciplines about this disease should be increased in order not to waste time. Initiation of enzyme replacement therapy in early diagnosed cases is important in increasing the quality of life and preventing disease-related morbidities.

Key Words: Acid alpha-1,4-glucosidase, elevated creatine kinase, Pompe disease

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Yüksek Doz Kurkumin Yüklü PLGA DSPE Hibrit Nano İlaç Taşıyıcı Sistem Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Preparation And Characterisation of High Amount Curcumin Encapsulated PLGA DSPE Hybrid Nano Drug Delivery System

Fatmanur BABALI BALIBEY*

ORCID: 0000-0002-3929-8890

[1]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Bölümü, 34093, Fatih, İstanbul, Türkiye,*

[2] *Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 34093, Fatih, İstanbul, Türkiye,*

Fatemeh BAHADORİ

[1]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Bölümü, 34093, Fatih, İstanbul, Türkiye,*

Gamze Ergin KIZILÇAY

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Analitik Kimya Anabilim dalı, 34116, Beyazıt, İstanbul, Türkiye

Cem ORAN

İstanbul Teknik Üniversitesi, İnformatik Enstitüsü, 34469 Maslak, İstanbul, Türkiye

Adem TEKİN

İstanbul Teknik Üniversitesi, İnformatik Enstitüsü, 34469 Maslak, İstanbul, Türkiye

Abdurrahim KOÇYİĞİT

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 34093, Fatih, İstanbul, Türkiye

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

ÖZET

Nanoteknoloji, düşük biyoaktivite ve düşük farmakokinetik profil gibi farmasötiklerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinden kaynaklanan dezavantajları ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Anti kanser tedavilerde başarı elde etmek, hedeflemede başarısız olunması ve sonuç olarak yan etki ve ilaç direnci gözlenmesi nedeniyle hala bir sorundur. Kurkumin, gelecek vaat eden bir kemopreventif ve kemoterapötik ajan iken, suda çözünürlüğünün ve biyoyararlanımının düşük olması başlıca problemdir. Buna karşın, nano formülasyon stratejisi, kurkumin'in potansiyelini önemli ölçüde arttırmaktadır [1,2]. Bu nedenle, sulu ortamda tümör dokusuna yeterli miktarda kurkumin sağlayabilen biyolojik sisteme uyumlu bir nano ilaç taşıyıcı sistemin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu çalışma hidrofobik ilaç yükleme kapasitesi ve kapsülleme etkinliği arttırılmış yeni bir poli (*d,l-laktid-ko-glikolid*) (PLGA) bazlı polimer lipid

hibrit nano taşıyıcı geliştirmeyi amaçlamaktadır. Bu sayede kurkumin'in farmakokinetik profili [2] ve bu sayede *in vivo* biyoyararlanımı gelişecektir. Ayrıca artırılmış geçirgenlik ve alıkonma (EPR) etkisi ile hedeflenen alana özgüllük gösterecek ve tümör bölgesinde birikim sağlayacaktır. Kurkumin'in kemoterapötiklerle birlikte kullanıldığında ilaç direncini gerilettiği bilinmesine rağmen bu etkinin *in vivo* olarak gösterilebilmesi için tümörlü bölgede tutulan kurkumin miktarının yüksek doza ulaşması sağlanmalıdır [3]. Bu amaç doğrultusunda, PLGA'nın hidrofobik kapasitesini arttırıcı lipit olarak DSPE kullanılarak üç yeni yöntem ile NP tasarlandı [4]. Bu geliştirme ile daha önceki çalışmalarımıza kıyasla kurkumin miktarının arttırılması hedeflendi [5]. Farklı fizikokimyasal yöntemler kullanılarak yapılan karakterizasyon çalışmaları sonucunda optimize formülasyon elde edildi. Ortalama partikül boyutu dağılımını ve zeta potansiyelini [6] ölçmek için Zeta Sizer, yüklenen kurkumin miktarını ve NP'den salınan ilaç miktarını tahmin etmek için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), ilacın polimer-lipid matris içerisindeki bütünlüğünü ve konumunu araştırmak için FT-IR spektrumları ve DSC analizleri kullanıldı [7]. Ek olarak, ilaç-polimer, ilaç-lipit ve polimer-lipit etkileşimlerini anlamak için kuantum mekanik ve moleküler dinamik hesaplamalı analiz programları kullanıldı [8]. Tüm bu bulguların ışığında *in vitro* ve *in vivo* ileri çalışmalarda kullanılmak üzere sentez yöntemi belirlendi. Bu sonuçlara göre DSPE ile optimize edilmiş PLGA nanopartiküllerinin, kurkumin'in biyoyararlanım sorununun üstesinden gelerek geleneksel kanser tedavisinde karşılaşılan sorunları gidermek için etkili bir tedavi stratejisi olması planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kurkumin, Hibrit nanopartikül, Polimerik nanopartikül

ABSTRACT

Nanotechnology is currently used to eliminate the disadvantages arising from the physical and chemical properties of pharmaceutics, such as low bioactivity and low pharmacokinetic profile. Succeeded anticancer therapy is still a dilemma because of the lack of targeting, and consequently expected drug resistance. Curcumin is a promising chemopreventive and chemotherapeutic agent, while insolubility in water is the major bioactivity problem. Nonetheless nanoformulation strategy would enhance its potential to a considerable extent[1,2]. Therefore, development of a bioavailable nano drug delivery system that can deliver sufficient amount of Curcumin into tumor tissue in aqueous environment is required. This study aims to develop a novel poly (d,l-lactide-co-glycolide) (PLGA) based polymer lipid hybrid nanocarrier with improved physical which is, enhanced hydrophobic drug loading capacity and encapsulation efficacy. By this means, Curcumin's two in vivo features would improve; bioavailability through better pharmacokinetic profile [2] and specificity through the targeted area by enhanced permeability and retention (EPR) effect. Although it is known that curcumin regresses drug resistance when used in combination with chemotherapeutics, in order to see this effect in vivo, the amount of curcumin retained in the tumor area should be ensured to reach a high amount [3]. In accordance with this purpose, we design three novel method for synthesize PLGA NP by using DSPE as a complexing reagent for enhancing the hydrophobic capacity of PLGA [4]. With this enhancement, we aimed to increase the amount of encapsulated Curcumin into NP compared to our previous studies [5]. Characterization and optimization studies made using different physicochemical method. Zeta Sizer used to measure particle size distribution

and zeta potential[6], high performance liquid chromatography (HPLC) used for estimate the amount of Curcumin entrapped and kinetic release from NP, FTIR spectra and DSC used to investigate chemical integrity and location of the drug in the polymer-lipid matrix [7]. Additionally we used computational analysis program to understand drug-polymer, drug–lipid and polymer-lipid interactions [8]. In light of all these findings we choose one method for further studies. Our optimized PLGA nanoparticles with DSPE provide an efficient therapy strategy to overcome drug resistance encountered in conventional cancer treatment by overcoming the bioactivity problem of Curcumin.

Key Words: Curcumin, Hybrid nanoparticle, Polimeric nanoparticle

REFERANSLAR

1. *Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary curcumin: correlation between bioavailability and health potential. Nutrients. 2019 Sep 8;11(9):2147.*
2. *Bisht S, Feldmann G, Soni S, Ravi R, Karikar C, Maitra A, Maitra A. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin (" nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. Journal of nanobiotechnology. 2007 Dec;5(1):1-8.*
3. *Saha S, Adhikary A, Bhattacharyya P, Das T, Sa G. Death by design: where curcumin sensitizes drug-resistant tumours. Anticancer Research. 2012 Jul 1;32(7):2567-84.*
4. *Barichello JM, Morishita M, Takayama K, Nagai T. Encapsulation of hydrophilic and lipophilic drugs in PLGA nanoparticles by the nanoprecipitation method. Drug development and industrial pharmacy. 1999 Jan 1;25(4):471-6.*
5. *Eskandari Z, Bahadori F, Yenigun VB, Demiray M, Eroğlu MS, Kocyigit A, Oner ET. Levan enhanced the NF-κB suppression activity of an oral nano PLGA-curcumin formulation in breast cancer treatment. International Journal of Biological Macromolecules. 2021 Oct 31; 189:223-31.*
6. *Carvalho PM, Felício MR, Santos NC, Gonçalves S, Domingues MM. Application of light scattering techniques to nanoparticle characterization and development. Frontiers in chemistry. 2018 Jun 25; 6:237.*
7. *Khalil NM, do Nascimento TC, Casa DM, Dalmolin LF, de Mattos AC, Hoss I, Romano MA, Mainardes RM. Pharmacokinetics of curcumin-loaded PLGA and PLGA–PEG blend nanoparticles after oral administration in rats. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2013 Jan 1; 101:353-60.*
8. *Karataş D, Tekin A, Bahadori FA, Çelik MS. Interaction of curcumin in a drug delivery system including a composite with poly (lactic-co-glycolic acid) and montmorillonite: A density functional theory and molecular dynamics study. Journal of Materials Chemistry B. 2017;5(40):8070-82.*

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Fibromiyaljide Transkütanöz Vagus Sinir Stimülasyonu Uygulamalarının Etkinliği

Efficacy of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Implementations in Fibromyalgia

Öğr.Gör. Alper PERÇİN*

ORCID: 0000-0001-7974-6945

Sağlık Bilimleri Fakültesi,Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, Iğdır Üniversitesi, Iğdır, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Fibromiyalji sendromu yaşayan bireylerde kas dokusu üzerinde yaygın ağrılı tetik noktalar, uyku bozukluğu, kaygı bozuklukları ve sindirim sistemi problemleri çok sık görülmektedir. Spesifik bir tedavi yöntemi olmamasına karşın semptomların baskılanması için kullanılan yöntemlerin uzun vadede etkili olmaması ve maliyetinin artması da başka tedavi yöntemlerinin arayışına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda fibromiyalji görülen hastalarda, kalp hızı değişkenliği (KHD) ölçümü yapıldığında sempatik aktivite dominansı olduğu görülmüştür. Bu durum, parasempatik sinir sistemi aktivitesini uyarmak için otonomik modülasyon yöntemlerini gözden geçirmek gereğini ortaya çıkarmıştır. Yan etkisinin olmaması ve uygulamanın maliyetinin az olması sebebiyle transkutanöz auriküler vagus sinir stimülasyonu bu dönemde ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, transkutanöz auriküler vagus sinir stimülasyonu uygulaması yapılan Fibromiyalji tanılı hastalar ile yapılmış araştırmaları gözden geçirerek sonuçlarını derlemek ve tedavi etkinliği hakkında fikir sahibi olabilmektir. Pubmed veritabanı üzerinde yapılan araştırmalarda, 2011-2020 yılları arasında fibromiyalji tanılı hastalarda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar incelendi ve araştırmamıza uygun olduğu düşünülen dört çalışma dahil edildi. Fibromiyalji tanılı bireylerde uygulanan transkutanöz vagus sinir stimülasyonu uygulamasında hastaların yaşadıkları semptom şiddetinde belirgin bir azalma görülmese de, kalp hızı değişkenliği parametreleri incelendiğinde sempatik aktiviveyi gösteren alt parametrelerde belirgin bir düşüş gözlendiği görülmüştür. tVNS uygulamasında standardizasyonun yakalanması tedavi etkinliğini artırmak için daha etkili bir yol gibi görünmektedir. Fibromiyalji sendromunda diğer fizyoterapi modalitelerine ek olarak tVNS uygulaması otonomik modülasyon ile beraber parasempatik aktivite dominansının artmasına ve semptomların baskılanmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Otonomik Hastalıklar, Fibromiyalji, Vagus Sinir Stimülasyonu

Abstract

Fibromyalgia is a disease characterized by autonomic nervous system disorder. The ineffectiveness of the methods used to suppress symptoms in the long term led to the search for other treatment methods. Studies have shown that sympathetic activity dominance was observed in patients with fibromyalgia when heart rate variability (HRV) was measured. This

situation has revealed the need to review autonomic modulation methods to stimulate parasympathetic nervous system activity. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (tVNS) comes to the fore in this period due to the lack of side effects and the low cost of the application. The aim of this study is to review the studies conducted with patients diagnosed with fibromyalgia who underwent tVNS to compile the results and to have an idea about the effectiveness of the treatment. In the studies conducted on the Pubmed database, randomized controlled studies conducted in patients diagnosed with fibromyalgia between 2011 and 2020 were examined and four studies that were considered suitable for our study were included. Although there was no significant decrease in the severity of symptoms experienced by the patients in the application of tVNS applied to individuals with fibromyalgia, a significant decrease was observed in the sub-parameters indicating sympathetic activity when the HRV parameters were examined. Achieving standardization in tVNS application seems to be a more effective way to increase treatment efficiency. In fibromyalgia syndrome, in addition to other physiotherapy modalities, tVNS application may help increase parasympathetic activity dominance and suppress symptoms together with autonomic modulation.

Key Words: Autonomic Diseases, Fibromyalgia, Vagus Nerve Stimulations

Türkiye'de Piyasada Satılan *Citrus Limon* L. (Limon) Uçucu Yağı Örneklerinin Avrupa Farmakopesi 10.0 Kriterleri Yönünden Değerlendirilmesi

Evaluation of *Citrus Limon* L. (Lemon) Essential Oil Samples Sold On the Market in Turkey In Terms Of European Pharmacopoeia 10.0 Criteria

Timur Hakan BARAK*
ORCID: 0000-0002-7434-3175
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, İstanbul, TURKEY
Eda PEKER
ORCID: 0000-0001-7662-8310
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Faculty of Pharmacy, İstanbul, TURKEY
Tuğba Buse ŞENTÜRK
ORCID: 0000-0002-0138-2480
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, İstanbul, TURKEY
Kevser ÖZDEMİR
ORCID: 0000-0002-5679-1417
Fırat University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Elazığ, TURKEY
** Sorumlu yazar*

ÖZET

Limon (*Citrus limon* L.) uçucu yağı kozmetik, ilaç ve gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Önceki çalışmalar, limon yağının antikanser, antioksidan, antienflamatuar, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antialerjik, hepatoreneratif, antidiyabetik, antiobezite aktivitesi dahil olmak üzere birçok farmakolojik etkisini ortaya koymuştur [1]. Bu çalışmada ülkemizdeki eczanelerden ve online alışveriş sitelerinden satın alınan limon uçucu yağı örneklerinin ilaç üretiminde kullanılan etkin madde ve yardımcı maddeler. ulusal ve uluslararası kurallar, kalitatif ve kantitatif analiz yöntemlerinden oluşan resmi kılavuz olan Avrupa Farmakopesi standartlarına uygunluğu kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Değerlendirmenin amacı saf limon yağı içeren ürünlerin Türkiye pazarındaki kalite durumunu belirlemektir. Kozmetik ve tedavi amaçlı kullanılan uçucu yağların farmakope standartlarını karşılaması halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. 14 saf Citrus limon uçucu yağı (CLEO) içeren numuneler farklı kaynaklardan toplanmış ve Avrupa Farmakopesi 10.0'daki "Limon Yağı" monografında belirlenen kriterlere göre analiz edilmiştir. Tüm numuneler üzerinde görünüm, bağıl yoğunluk, kırılma indisi, optik rotasyon, buharlaşmada kalıntı ve sabit yağlar ve reçineli uçucu yağlar testleri yapıldı. Ayrıca, numunelerin detaylı fitokimyasal profillerini aydınlatmak için tüm CLEO ürünlerine İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ve Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS) teknikleri uygulanmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, Türkiye pazarından alınan 14 CLEO örneğinden yalnızca

birinin Avrupa Farmakopesi tarafından belirlenen kalite standartlarına tam olarak uyduğu görülmüştür. Numunelerin bazılarının uçucu olmayan bileşenlerle açıkça karıştırıldığı bulunmuştur. Satın alma kaynakları değerlendirildiğinde, her iki olası kaynak da kaliteye yönelik güven oluşturmakta yetersiz kalmaktadır. Sonuçlar, halk sağlığı risklerini en aza indirmek için daha iyi düzenleme ve denetim mekanizmalarının yürütülmesi gerektiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: *Citrus limon* L., Limon Yağı, Uçucu Yağ, Avrupa Farmakopesi, GC-MS

Abstract

Lemon (*Citrus limon* L.) oil is widely used in cosmetics, medicine and food industries. Previous studies have revealed many pharmacological effects of lemon oil, including anticancer, antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, antiviral, anti-allergic, hepatoregenerative, antidiabetic, anti-obesity activity [1]. In this study, lemon essential oil samples purchased from pharmacies and online shopping websites in our country have been extensively evaluated in terms of their compliance with European Pharmacopoeia (EP) 10.0 standards, which is the official guide that consists of national and international rules, qualitative and quantitative analysis methods of active substances and excipients used in drug production.

Aim of the evaluation is to determine the quality status of products containing pure lemon oil in the Turkish Market. In terms of public health, it is crucial for essential oils used for cosmetic and therapeutic purposes fulfill the pharmacopoeia's standards. 14 pure Citrus lemon essential oil (CLEO) containing samples were collected from different sources and analyzed in accordance with the criteria established in the "Lemon Oil" monograph in the European Pharmacopoeia 10.0. Appearance, relative density, refractive index, optical rotation, absorbance, residue on evaporation and Fatty oils and resinified essential oils tests were performed on all of the samples. In addition, Thin Layer Chromatography (TLC), and Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) techniques were applied to all CLEO products to elucidate detailed phytochemical profiles of the samples. When the data from the study were evaluated, it was seen that only one of the 14 CLEO samples from Turkish Market completely complied quality standards established by the European Pharmacopoeia. Some of the samples are found to be clearly adulterated with non-volatile ingredients. When the sources of purchase evaluated, both of the possible sources are found inadequate to create confidence for quality. Results denoted that it is necessary to conduct better regulations and auditing mechanisms in order to minimize public health risks.

Key Words: *Citrus limon* L. Lemon oil, Essential Oil, European Pharmacopoeia, GC-MS

Acknowledgement: This study is financially supported by grant (2209-A) from Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK).

References:

[1] Klimek-Szczykutowicz M, Szopa A, Ekiert H. Citrus limon (Lemon) Phenomenon-A Review of the Chemistry, Pharmacological Properties, Applications in the Modern Pharmaceutical, Food, and Cosmetics Industries, and Biotechnological Studies. Plants (Basel). 2020;17;9(1):119

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Diyabetik Ayak Ülserli ve Parmak Amputasyonu Olan Bireylerde Kas Gücü ve Dinamik Dengenin İncelenmesi: Pilot Çalışma

Investigation of Muscle Strength and Dynamic Balance In Individuals With Diabetic Foot Ulcer and Finger Amputations: Pilot Study

Dr. Öğr. Üyesi Tezel YILDIRIM ŞAHAN*

ORCID: 0000-0002-4004-3713

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ortopedik Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dr. Hemşire Simay AKYÜZ

ORCID: 0000-0002-0464-8934

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Kerim Bora YILMAZ

ORCID: 0000-0002-5514-4103

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Diyabetik ayak enfeksiyon, ülserasyon, kangren dahil olmak üzere bir dizi alt ekstremite komplikasyonunu tanımlamak için kullanılan klinik bir terimdir. Diyabetik ayak, uzun hastane kalış süreleri ile immobil kalmaya ve yüksek oranda alt ekstremite amputasyonuna yol açmaktadır. Bu çalışmanın amacı, diyabetik ayak ülserli ve parmak amputasyonu olan bireylerde kas gücü ve dinamik dengenin incelenmesidir. Çalışmaya diyabetik ayak ülseri ve parmak amputasyonu olan yaş ortalaması 63.78 yıl (SD 8.31) olan 20 erkek birey dahil edildi. Bireylerin kas gücünü ölçmek için manuel kas testi, dinamik dengenin değerlendirmesi için zamanlı kalk yürü testi kullanıldı. Çalışmamıza dahil edilen bireylerin %52.6'sı 1. Parmak amputasyonu, %.15.8 'i 5. parmak amputasyonu, %31.6'sı çoklu parmak amputasyonu olan bireylerden oluşmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin diyabetik ayak ülseri %57 sağ tarafta, %43 sol taraftaydı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin %68.4 ön ayakta, % 10.5 orta ayakta, % 21.1 arka ayaktaydı. Bireylerin ortalama yaralı taraf gluteus medius kas gücü 4, ortalama sağlam taraf gluteus medius kas gücü 4, ortalama yaralı gluteus maksimus kas gücü 3, ortalama sağlam taraf gluteus maksimus kas gücü 3, ort. yaralı taraf iliopsoas 3, ort. sağlam taraf iliopsoas4, Sağlam ve yaralı taraf iliopsoas (p= 0.046), gluteus medius (p=0.025) ve gluteus maksimus (p=0.034) kas güçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Zamanlı kalk yürü testi sonucu ortalama 14.62 sn olarak bulundu. Çalışma sonuçları bireylerin diyabetik ayak ülseri olan taraf ve olmayan taraf arasındaki kas gücünün fark gösterdiği ve bu bireylerin dinamik dengelerinin olumsuz etkilendiğini göstermektedir. Bu çalışmada kas gücü

ve dinamik dengenin de rehabilitasyon süreçlerine dahil edilmesi gereken parametreler olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak, ülser, amputasyon, kas gücü, postüral denge

Abstract

Diabetic foot is a clinical term used to describe a range of lower extremity complications, including infection, ulceration, and gangrene. Diabetic foot leads to immobility and high rate of lower extremity amputation with elongated hospitalisations. The aim of this study is to examine muscle strength and dynamic balance in individuals with diabetic foot ulcer and finger amputation. Individuals with diabetic foot ulcer and finger amputation who had a mean age 63.78 year (SD 8.31) 20 male were included in the study. Manual muscle test were used for individuals muscle strength and time up and go test for dynamic balance test. The individuals included in this study, 52.6% had 1st finger amputation, 15.8% had 5th finger amputation, 31.6% had multiple finger amputation. Diabetic foot ulcers of the individuals included were 57% on the right side and 43% on the left side. 68.4% of the individuals were in the forefoot, 10.5% in the midfoot, and 21.1% in the hindfoot. The average injured side gluteus medius muscle strength of the individuals was 4, the average intact side gluteus medius muscle strength was 4, the average injured gluteus maximus muscle strength was 3, the average intact side gluteus maximus muscle strength was 3, mean. injured side iliopsoas 3, avg. There was a statistically significant difference between the muscle strengths of the intact and injured iliopsoas ($p= 0.046$), gluteus medius ($p=0.025$) and gluteus maximus ($p=0.034$) muscle strengths ($p< 0.05$). Timed up and go test results were found to be 14.62 seconds on average. The results of the study show that the muscle strength of individuals with and without diabetic foot ulcer differs and the dynamic balance of these individuals is adversely affected. In this study, it has been shown that muscle strength and dynamic balance are parameters that should be included in rehabilitation processes.

Key Words: Diabetic Foot, Ulcer, Amputation, Muscle Strength, Postural Balance

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Karboksihemoglobin Düzeylerinin Bazı Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

The Relationship of Carboxyhemoglobin Levels with Some Laboratory Parameters in Carbon Monoxide Poisoning

Arş. Gör. Ayşegül KOÇYİĞİT*

ORCID: 0000 – 0002 – 0859 - 1760

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

Uzm. Dr. Semih AYDEMİR

ORCID: 0000 – 0002 – 1087 – 3070

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Ali ALAGÖZ

ORCID: 0000 – 0002 – 7538 – 2213

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Benay CAN EKE

ORCID: 0000 – 0001 – 9817 – 9034

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Karbonmonoksit (CO), organik bileşiklerin tam olmayan yanması sonucu ortaya çıkan, irritan olmayan, renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. CO zehirlenmeleri günlük hayatta en çok karşılaşılan zehirlenmelerden biri olup, ölümle sonuçlanan intihar amaçlı ve kazayla zehirlenmeler arasında ilk sıralardadır. CO zehirlenmeleri, ısınma amaçlı kullanılan kömür sobaları, yangınlar ve yeterli havalandırma sağlanmamış kapalı alanlarda çalıştırılan jeneratör, araçlar ve şofbenlere bağlı görülebilmektedir. Zehirlenmenin şiddeti, solunan CO miktarına, maruziyet süresine, alveolar ventilasyona ve hastanın özelliklerine göre değişmektedir. CO zehirlenmelerinin klinik semptom ve bulguları nonspesifiktir. CO zehirlenmesinin kesin tanısı, arteryel veya venöz kandaki karboksihemoglobin (COHb) konsantrasyonunun ölçülmesi ile yapılmaktadır. Endojen üretilmesi nedeniyle her bireyde, fizyolojik ve patolojik olarak miktarları değişkenlik gösterse de, çok düşük düzeylerde CO bulunmaktadır. CO inhale edildiği zaman hızlı bir şekilde hemoglobine (Hb) bağlanarak COHb oluşturmaktadır. COHb düzeyleri her zaman direkt olarak hastanın kliniğini ve prognozunu yansıtmamaktadır. COHb düzeyleri, sigara içmeyenlerde %2'nin, sigara içenlerde %10'un üzerine çıktığı zaman anormal olarak kabul edilir ve semptomlara yol açabilir. COHb zehirlenme başlangıç düzeyi %15 iken; toksik düzey %20-50 aralığında ve öldürücü düzey ise %50-60 üzerinde olarak bilinmektedir. CO gazının direk toksik etkisi sonucu hem içeren proteinler (sitokromlar, myoglobulin,

guanilsiklaz) etkilenmektedir. Bunların sonucunda hücre nekrozu, rabdomyoliz ve laktik asidoz oluşmaktadır.

CO zehirlenmesi beyin, kalp, böbrek, iskelet kası, deri, periferal sinir gibi hemen hemen bütün organları etkilemektedir. CO zehirlenmesinde meydana gelen semptom ve bulgular erken dönemde ortaya çıkabileceği gibi haftalar sonra da görülebilmektedir. Beyin ve kalp yüksek O_2 tüketimi olan organlar olduğundan dolayı başlıca semptomlar kardiyovasküler ve nöropsikiyatrik semptomlardır. Çalışmamızda CO zehirlenmesi sonucu yoğun bakım ünitesi takibi gereken 43 hastanın hemogram , biyokimya ve tam kan sayımı gibi laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir. COHb seviyelerinin maruziyet süresi, artan yaş ve ek hastalık varlığında daha yüksek seyrettiği bulunmuştur. Çalışmamızda gözlemlediğimiz üzere CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların başvuru sırasında COHb düzeyleri, Glaskow Koma Skoru (GKS), Nötrofil/Lenfosit oranı(NLR), Platelet/Lenfosit oranı(PLR), Kreatinin Kinaz(CK) ve Kreatinin Kinaz Miyoglobin(CK-MB) parametrelerinin belirlenmesi ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesinin hem tedavi süreçleri hem de hastalık seyri üzerinde önemli parametreler olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karbonmonoksit zehirlenmesi, karboksihemoglobin, laboratuvar parametreleri

Abstract

Carbon monoxide is a non-irritant, colorless, oderless and tasteless gas resulting from incomplete combustion of organic compounds. CO poisoning is one of the most common poisonings in daily life, and it is in the first place among the suicidal and accidental poisonings that result in death. CO poisoning can be caused by coal stoves used for heating, fires, generators, vehicles run in closed areas with inadequate ventilation and water heaters. Intoxication severity varies according to inhaled CO amount, exposure time, alveolar ventilation, and patient characteristics. Carbon monoxide poisoning does not have specific clinical symptoms or signs. The definitive diagnosis of CO poisoning is made by measuring the carboxyhemoglobin (COHb) concentration in arterial or venous blood. Due to its endogenous production, each individual has very low levels of CO, although its amounts vary physiologically and pathologically. As CO is inhaled, it binds rapidly to hemoglobin (Hb) and forms carboxyhemoglobin (COHb). COHb levels do not always directly reflect the patient's clinic and prognosis. A COHb level above 2% in non-smokers and 10% in smokers is considered abnormal and may cause symptoms. While the initial level of COHb intoxication was 15%; the toxic level is in the range of 20-50% and the lethal level is above 50-60%. Heme-containing proteins such as cytochromes, myoglobin, and guanylyl cyclase are directly affected by the toxicity of the CO gas. Due to this, cell necrosis, rhabdomyolysis, and lactic acidosis result. CO poisoning affects almost all organs such as the brain, heart, kidney, skeletal muscle, skin, and peripheral nerves. Symptoms and signs that occur in CO poisoning can occur in the early period or can be seen weeks later. Because the brain and heart are the two organs with the highest oxygen consumption, the main symptoms are cardiovascular and neuropsychiatric symptoms. Our study evaluated laboratory parameters such as hemograms, biochemistry, and complete blood counts of 43 patients treated in the hospital intensive care unit for CO poisoning. As we observed in our study, it was observed that the determination of COHb, GCS score, NLR,

PLR, CK, and CK-MB parameters and evaluation together with clinical findings in patients presenting with CO poisoning were important parameters on both the treatment processes and the course of the disease.

Key Words: Carbonmonoxide poisoning, carboxyhemoglobine, laboratory parameters

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Aril Sülfonat Yapısı İçeren Yeni Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi ve Antibakteriyel Etkilerinin İncelenmesi

Synthesis and Antibacterial Activities of Novel Hydrazone Compounds Containing Aryl Sulfonate Moiety

Doç. Dr. Sevil ŞENKARDEŞ*

ORCID: 0000-0002-0523-459X

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Arş. Gör. Dr. Hilal Başak EROL

ORCID: 0000-0002-7943-755X

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Mikrobiyal enfeksiyonların görülme sıklığı dünya çapında her geçen gün artmaktadır. Çeşitli enfeksiyonlara karşı birçok antibakteriyel ajan kullanılmaktadır. Bununla birlikte, mevcut ilaçlara direnç, küresel halk sağlığı için hala ciddi bir sorundur. Bu durum araştırmacıları yeni ve daha güçlü antibakteriyel ajanlar aramaya yöneltmektedir. Hidrazon bileşikleri birçok bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde önemli bir role sahiptir. Hidrazon yapısı, nitrofurazon, furazolidon veya nitrofurantoin gibi antimikrobiyal aktiviteye sahip ilaçların kimyasal yapısında bulunur. Öte yandan, sülfonat türevleri, fizikokimyasal özelliklerinden dolayı lipit faza karşı güçlü bir afiniteye sahiptir ve biyolojik membrandan kolaylıkla geçebilirler. Bununla birlikte, birçok araştırma sonucu, sülfonik asit ester türevlerinin de mükemmel biyolojik aktivitelere, özellikle antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu ortaya konulmuştur. Bu nedenle, aril sülfonat yapısı içeren bir dizi yeni hidrazon türevi tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, ^{1}H-NMR ve FTIR gibi çeşitli spektral verilerle aydınlatılmıştır. Ayrıca elde edilen bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi beş patojen bakteri suşu [*Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25924), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) ve Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300)] kullanılarak araştırılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi, mikro seyreltme yöntemi kullanılarak test edilmiş ve bileşikler için MİK değerleri 15.62-125 □g/mL arasında bulunmuştur. Bu çalışma, bu bileşiklerin yeni antibiyotikler için umut verici bir kaynak olacağını ve bunun için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulacağını ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Hidrazon, sülfonat, antibakteriyel aktivite, MİK

Abstract

The incidence of microbial infections has been increasing day by day in worldwide. Many antibacterial agents are used against various infections. However, the resistance to existing drugs is still a serious problem threat for global public health. This situation leads researchers to search new and more potent antibacterial agents. Hydrazone compounds have an important role in the treatment of many bacterial infections. This moiety is present in the chemical structure of medicines with antimicrobial activity, such as nitrofurazone, furazolidone, or nitrofurantoin. On the other hand, sulfonate derivatives, owing to physicochemical properties,

have a strong affinity for lipid phase and can cross the membrane easily. However, many research results revealed that sulfonic acid ester derivatives also had excellent biological activities, especially the antibacterial activity. Therefore, a series of novel hydrazone derivatives containing aryl sulfonate moiety were designed and synthesized. All synthesized compounds were explicated by various spectral data like ^{1}H-NMR and FTIR. Also, antibacterial activity of the obtained compounds was investigated by using five pathogenic bacterial strains [*Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25924), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) and Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300)]. The antibacterial activity of the compounds was assayed using micro-dilution method. MIC values for the compounds were found to be in the 15.62-125 □g/mL. This study revealed that these compounds would be a promising resource for new antibiotics and further research would be needed.

Key Words: Hydrazone, Sulfonate, Antibacterial activity, MIC

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Total Diz Artroplastisinde Uygulanan Turnikenin Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi

Effect of Turnstile Applied In Total Knee Artroplasty on Clinical Results

Uzm. Dr. Ali Can ÇİÇEK

ORCID: 0000-0002-3260-6029

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Ümit AYGÜN

ORCID: 0000-0001-7234-1654

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Ağrı, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Genellikle kesin bir etyopatogenezi tanımlanmayan primer diz osteoartriti, eklem kıkırdağı kaybıyla sonuçlanan sinoviyal dokunun inflamasyonu ile karakterize dünyada en çok görülen dejeneratif eklem hastalığıdır. Hastalığın cerrahi tedavi seçenekleri arasında eklem debridmanı, sinovyektomi, osteotomi, artoplastiveyaartrodez gibi seçenekler mevcuttur. Artroplasti sırasında kan kaybını ve operasyon süresini azalttığı için turnike kullanımı sıklıkla önerilsede uyluk ağrısı, sinir felci, şişlik, rambdomyoliz ve vasküler yaralanmalar gibi komplikasyonları bildirilmiştir.Çalışmamızda total diz artroplastisinde uyguladığımız turnikenin kullanım süresinin klinik sonuçlar üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğine 2022 ve 2023 tarihlerini kapsayacak şekilde iki sene boyuncaprimer gonartroz tanısı sonrası total diz replasmanı yapılan hastalar,tüm cerrahi süresince turnike uygulananlar ve yalnızca sement uygulama işlemi sırasında turnike uygulananlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hastaların kanama miktarı, ağrı durumu, eklem hareket açıklığı, Oxford diz skorlama sistemi, patella femoral skorlama ve komplikasyonları açısından ameliyat sonrası erken dönem ve 1. aydaki kontrolleri sırasında elde edilen verileri retrospektif veri tabanı üzerinden karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 24 olgunun (22 kadın, 2 erkek) yaş ortalaması 65,4 (53-82) idi. Bütün olgular aynı cerrah tarafından aynı cerrahi prosedürle opere edilmiştir.Preop değerlendirmede gruplar arasında klinik parametreler yönünden istatiksel olarak anlamlı fark yoktu. Postop dönemde ise sement uygulama işlemi sırasında turnike uygulanan grupta hemoglobin miktarındaki düşüş diğer gruba göre fazla olmasına rağmen anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca sement koymasırasında turnike uygulanan grupta erken dönem değerlendirmede ağrı, Oxford diz skorlaması, patella femoral skorlama ve eklem hareket açıklığı diğer gruba göre anlamlı olarak daha iyiydi. Her iki grupta bir hastada yüzeyel yara yeri enfeksiyonu gelişmiş olup lokal debridman, sık pansuman ve antibiyoterapi sonrası iyileşme sağlanmıştır. Olgularda başka komplikasyon saptanmadı. 1. ay kontrollerinde ise değerlendirilen tüm klinik parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Diz artroplatisinde sement uygulama sırasında turnike kullanılması ameliyat

süresince turnike uygulanmasına göre erken dönemde daha az ağrı, artmış eklem hareket açıklığı ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlamasına karşın hastaların 1. ay kontrolünde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sadece sement uygulama işlemi sırasındakullanılan turnikeninerken dönemde hasta konforu açısından daha iyi sonuçları olmakla birlikte ameliyat sonrası 1. ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Primer diz osteoartriti, total diz protezi, turnike süresi

Abstract

Primary knee osteoarthritis, which has no definite etiopathogenesis, is the most common degenerative joint disease in the world, characterized by inflammation of the synovial tissue resulting in loss of articular cartilage. Among the surgical treatment options of the disease, there are options such as joint debridement, synovectomy, osteotomy, arthroplasty or arthrodesis. Although the use of tourniquet is frequently recommended because it reduces blood loss and operation time during arthroplasty, complications such as thigh pain, nerve palsy, swelling, rambdomyolysis and vascular injuries have been reported. Patients who underwent total knee replacement after the diagnosis of primary gonarthrosis for two years at the Ağrı Training and Research Hospital Orthopedics and Traumatology Clinic for two years, covering the dates 2022 and 2023, were divided into 2 groups as tourniquet applied during the whole surgery and tourniquet applied only during the cement application procedure. The data of the patients obtained during the early postoperative period and at the first month follow-up in terms of bleeding amount, pain status, range of motion, Oxford knee scoring system, patella-femoral scoring and complications were compared using a retrospective database. The mean age of 24 subjects (22 females, 2 males) included in the study was 65.4 (53-82). All cases were operated with the same surgical procedure by the same surgeon. There was no statistically significant difference between the groups in terms of clinical parameters in the preoperative evaluation. In the postoperative period, although the decrease in the amount of hemoglobin was higher in the group that was applied tourniquet during the cement application procedure, there was no significant difference. In addition, pain, Oxford knee scoring, patella femoral scoring and joint range of motion were significantly better in the early evaluation group in the tourniquet applied group compared to the other group. Superficial wound infection developed in one patient in both groups, and recovery was achieved after local debridement, frequent dressing and antibiotic therapy. No other complications were detected in the cases. In the 1st month controls, no significant difference was observed between the groups in terms of all clinical parameters evaluated. Although the use of tourniquet during the application of cement in knee arthroplasty provides less pain, increased range of motion and better functional results in the early period compared to the application of tourniquet during the operation, there was no significant difference between the two groups in the 1st month control of the patients. Although the tourniquet used only during the cement application procedure had better results in terms of patient comfort in the early period, there was no significant difference between the two groups in the 1st month after the operation.

Key Words: Primary knee osteoarthritis, total knee replacement, tourniquet duration

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Dikey Boyut Yükseltme İhtiyacı Olan Vakalarda Sabit Protetik Tedavi Yaklaşımı

Fixed Prosthetic Treatment Approach of Vertical Dimension Loss: Case Series

Dr. Öğr. Üyesi Elif Ezgi OĞUZ*

ORCID: 0000-0002-6555-4800

İstanbul Gelişim Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öğr. Gör. Merve ÜNAL

ORCID: 0000-0003-1614-4271

Uşak Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

ÖZET

Okluzal dikey boyut, dişler sentrik okluzyon konumunda iken dişlerin yapılan ölçümüyle belirlenir. Abrazyon olduğu durumlarda okluzal dikey boyut azalabilir. Dikey boyutun azalması, estetik görünüm kaybına, temporomandibuler eklem problemlerine, çiğneme etkinliğinde azalmaya, ve kas tonusu kaybına yol açabilir. Dislerdeki aşırı aşınmalara rağmen dentoalveoler kompleksin kompansasyon mekanizmasıyla dikey boyutu korunan hastalar bulunsa da, dikey boyut kaybı yaşayan bireylerde okluzal dikey boyutun geri kazandırılması kaybolan diş dokusunun estetiğini ve fonksiyonunu geri koyar. Literatürde istirahat aralığının 2 mm'den fazla bulunduğu, dişlerin abraze olduğu durumlarda, okluzal yükseltmenin güvenli olduğu bildirilmektedir. Bu vaka serisinde estetik ve fonksiyonel şikayetleri sebebiyle dikey boyutunun yükseltilmesi gereken iki hastanın ve daimi sabit restorasyonlar ile rehabilitasyonu yeni dikey boyutuna adaptasyonunun sağlanması anlatılmıştır. Kliniğimize eksik dişlerinin tamamlanması, estetiğinin ve çiğneme fonksiyonun düzeltilmesi için başvuran 2 hasta, dişler ve TME açısından değerlendirilmiş, radyografik ve klinik incelemeleri yapılmıştır. Vakalar metal destekli seramik kron ve köprüler, ile restore edilmiştir. Hastaların restorasyonlarını takiben, 2 olguda da fonksiyonun, estetiğin ve konforun geri iadesi sağlanmış, hasta memnuniyeti elde edilmiştir. Hastanın 1 yıllık kullanım periyodu sonunda yapılan klinik inceleme sonrasında hastaların protezlerinden memnun olduğu; estetik ve fonksiyon ihtiyaçlarının karşılandığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Dikey Boyut, Diş Aşınması, Metal Destekli Seramik Restorasyonlar

Abstract

The occlusal vertical dimension is determined by measuring the teeth with the teeth in the centric occlusion position. In cases of abrasion, the occlusal vertical dimension may decrease. Decreased vertical dimension can lead to loss of aesthetic appearance, temporomandibular joint problems, decreased chewing efficiency, and loss of muscle tone. Although there are patients whose vertical dimension is preserved by the compensation mechanism of the dentoalveolar complex despite excessive wear on the teeth, restoring the occlusal vertical dimension in

individuals with vertical dimension loss restores the aesthetics and function of the lost tooth tissue. It has been reported in the literature that occlusal elevation is safe in cases where the resting interval is more than 2 mm and the teeth are abraded. In this case series, two patients whose vertical dimension needs to be increased due to aesthetic and functional complaints and rehabilitation with permanent fixed restorations and adaptation to the new vertical dimension are described. Two patients who applied to our clinic for the completion of missing teeth, correction of aesthetics and chewing function were evaluated in terms of teeth and TMJ, and radiographic and clinical examinations were performed. The cases were restored with ceramic crowns and bridges, supported by metal. After the restorations of the patients, the return of function, aesthetics and comfort was achieved in 2 cases, and patient satisfaction was achieved. After the clinical examination at the end of the 1-year period of use, the patients were satisfied with their prostheses; It was seen that aesthetic and functional needs were met.

Key Words: Vertical Dimension, Tooth Wear, Metal-Supported Ceramic Restorations

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Tek Seansta Fiberle Güçlendirilmiş Kompozit Köprü Uygulamaları

Chairside Fiber Reinforced Composite Bridges Applications

Öğr. Gör. Merve ÜNAL

ORCID: 0000-0003-1614-4271

Uşak Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Elif Ezgi Oğuz

ORCID: 0000-0002-6555-4800

İstanbul Gelişim Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Çeşitli sebeperden dolayı kaybedilmiş ön diş eksikliğini gidermek için implant uygulamaları, sabit protetik tedaviler, hareketli protez uygulamaları gibi farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Günümüzde daimi protetik uygulamalar öncesi hastanın estetik ve fonksiyonel ihtiyacını karşılamak için fiberle güçlendirilmiş adeziv köprü restorasyonları uygulanabilmektedir. Bu restorasyonlar ekonomik ve estetik olmaları, tek seansta uygulamasının gerçekleştirebilmesi ve konservatif bir tedavi oluşu sebebiyle hastalar ve hekim açısından alternatif bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu olgu serisinde hastalar, ön bölge diş eksikliği şikayetiyle kliniğimize başvurmuştur. Hastalara diş eksikliğinin konumu, yaş, sistemik durum, klinik ve radyografik bulgular göz önüne alınarak tek seansta fiberle güçlendirilmiş adeziv köprü uygulaması yapılmıştır. Hastalar restorasyonun kullanımı konusunda bilgilendirilmiş ve tedavi sonrası kontrolleri yapılmıştır. Yapılan klinik muayenelerde hastaların herhangi bir şikayeti olmadığı gözlenmiş, renk, şekil ve periodontal açıdan anormal bir durum tespit edilmemiştir. Fiber ile güçlendirilmiş adeziv köprü restorasyonların konservatif ve estetik bir tedavi seçeneği olmasının yanı sıra; başarısının değerlendirilmesinde klinik takip süreci önemlidir. Bu şekilde bir konservatif tedavi yaklaşımıyla ön bölge diş eksikliklerinde, hastanın estetik açıdan beklentisinin karşılandığı ve hijyenini sağlayabildiği hızlı ve sabit protetik uygulamalar mümkün olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Adeziv Köprü, Fiberle Güçlendirilmiş Kompozit, Estetik

Abstract

There are different treatment options such as an implant, fixed prosthetic treatments, and removable prosthesis to eliminate the missing anterior teeth due for various reasons. Today, fiber-reinforced adhesive bridges can be used to meet the aesthetic and functional needs of the patient before permanent prosthetic applications. These restorations offer an alternative treatment option for patients and dentists because they are economical and aesthetic, can be applied at chairside, and are a conservative treatment. In this case series, patients applied to the clinic with the complaint of missing anterior teeth. Considering the location of the missing

tooth, age, systemic condition, clinical and radiographic findings, fiber-reinforced adhesive bridge application was performed at chairside. The patients were informed about the use of the restoration and their controls were made. In the clinical examinations, it was observed that the patients did not have any complaints, and no abnormal condition was detected in terms of color, shape and periodontal. In addition to being a conservative and aesthetic treatment option, adhesive bridge restorations are reinforced with fiber; The clinical follow-up process is important in the evaluation of its success. In this way, with a conservative treatment approach, rapid and fixed prosthetic applications are possible in anterior region tooth deficiencies, where the patient's aesthetic expectations are met and hygiene can be provided.

Key Words: Adhesive Bridge, Fiber Reinforced Composites, Aesthetics

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

D Tipi Kişilikten Uykusuzluğa Giden Yol: Uyku Reaktivitesi, Uyku Eforu Ve Uyku Hijyeninin Aracı Rolü

The Road From The Type D Personality To Insomnia: The Mediating Role Of Sleep Reactivity, Sleep Effort, And Sleep Hygiene

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk UYGUR*

ORCID: 0000-0003-2376-5113

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Öğr. Gör. Aynur BAHAR

ORCID: 0000-0001-5356-0501

Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

**Sorumlu yazar*

ÖZET

Çalışmamızda D tipi kişilik özellikleri ile uykusuzluk şiddeti arasındaki ilişkiye odaklandık. Bu ilişkide uyku reaktivitesi, uyku hijyeni ve uyku eforunun aracı rolünü araştırmayı amaçladık. Üniversite öğrencilerine kesitsel bir anket uygulanmış ve toplam 474 katılımcı ile çalışma tamamlanmıştır. Tüm katılımcılar sosyodemografik veri formu, Uykusuzluk Şiddet İndeksi (UŞİ), D Tipi Kişilik Ölçeği (DK-14), Ford Uykusuzluk Strese Tepki Testi (FUSTT), Glasgow Uyku Eforu Ölçeği (GUEÖ), Uyku Hijyeni İndeksi (UHİ) doldurdu. Tüm katılımcıları sırasıyla DK-14 ve UŞİ'e göre D tipi kişiliğe sahip olanlar ve olmayanlar ve klinik uykusuzluğa sahip olanlar ve olmayanlar olarak ayırdık ve ardından bu gruplar arasında sosyodemografik ve uyku ile ilgili değişkenleri karşılaştırdık. Daha sonra, yaş, cinsiyet, uyku reaktivitesi, D tipi kişilik özellikleri, uyku eforu, uyku hijyeni ve uykusuzluk şiddeti arasındaki ilişkileri belirlemek için hiyerarşik çoklu regresyon analizi yaptık. İlk aşamada cinsiyet, yaş modele girildi. İkinci aşamada uyku reaktivitesi ve D tipi kişilik özelliklerine yer verilmiştir. Üçüncü aşamada uyku hijyeni ve uyku eforu eklendi. Tip D kişilik özellikleri ile uykusuzluk şiddeti arasındaki ilişkiye uyku reaktivitesi, uyku hijyeni ve uyku eforunun aracı olup olmadığını incelemek için ayrı aracılık analizleri yapılmıştır. Varsayımlanan modeller, D tipi kişiliğin daha fazla onaylanmasının yüksek uyku reaktivitesi, kötü uyku hijyeni ve daha şiddetli uykusuzluk ile ilişkilendirilen aşırı uyku eforu ile ilişkili olduğu hipoteziydi. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 2022/181, Tarih: 25.05.2022). UŞİ, DK-14, FUSTT-T, UHİ ve GUEÖ puanları, D tipi kişiliğe sahip kişilerde, D tipi kişiliğe sahip olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Uykusuzluk şiddeti ile en yüksek korelasyon uyku eforu ($r = 0.62$), en düşük korelasyon ise uyku hijyeni ($r = 0.33$) ile olmuştur. Tüm değişkenler (kadın cinsiyet, uyku reaktivitesi, D tipi kişilik özellikleri, uyku eforu ve uyku hijyeni) uykusuzluk şiddetindeki varyansın %45'ini açıklamaktadır. Yaş, cinsiyet, strese uykusuzluk tepkisi ve D tipi kişilik özellikleri kontrol edildiğinde, bu değişkenler (uyku eforu ve uyku hijyeni) uykusuzluk şiddetinin %25'ini anlamlı bir şekilde açıklamaktadır ($R^2= 0.45$, R^2 değişimi= 0.25, $F(6,474) =65.58$) , $p < 0.001$). Uyku eforu, uykusuzluk şiddetinin en yüksek göstergesiydi ($\beta = 0.50$, kısmi korelasyon = 0.44, kısmi korelasyon^2 = 0.19). Tek başına uyku

eforu, uykusuzluk şiddetindeki değişimin %19'unu açıklamaktadır. D tipi kişilik özelliğine sahip olanlar, yüksek uyku reaktivitesine sahipti. Uyku reaktivitesi, uyku eforu ve uyku hijyeninin her biri, D tipi kişilik özellikleri ile uykusuzluğun şiddeti arasındaki ilişkide kısmi aracılık rolü oynadı. Bulgular, D tipi kişiliğe sahip kişilerin uykusuzluk için bir risk faktörü olan yüksek uyku reaktivitesine sahip olduğunu ve bu kişilik özelliklerine daha fazlasına sahip olmanın daha fazla uyku eforu ve daha kötü uyku hijyeni yoluyla daha şiddetli uykusuzluğa yol açtığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: D tipi kişilik, uykusuzluk, uyku reaktivitesi, uyku eforu, uyku hijyeni, uykusuzluk şiddeti.

ABSTRACT

In our study, we focused on the relationship between type D personality traits and the severity of insomnia. We aimed to investigate the mediating role of sleep reactivity, sleep hygiene and sleep effort in this relationship. A cross-sectional survey was conducted on university students and was completed with a total of 474 participants. All participants filled out the sociodemographic data form, Insomnia severity Index (ISI), D Type Personality Scale (DS-14), Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST), Glasgow Sleep Effort Scale (GSES), Sleep Hygiene Index (SHI). We divided all participants into those with and without type D personality and with and without clinical insomnia according to the DS-14 and ISI respectively and then compared sociodemographic and sleep-related variables between these groups. Next, we conducted a hierarchical multiple regression analysis to identify the associations between age, sex, sleep reactivity, type D personality traits, sleep effort, sleep hygiene and insomnia severity. In the first stage, sex, age were entered into the model. In the second stage, sleep reactivity and type D personality traits were included. In the third stage, sleep hygiene and sleep effort were added. Separate mediation analyses were conducted to examine whether sleep reactivity, sleep hygiene ve sleep effort mediated the relationship between individual Type D personality traits and insomnia severity. The hypothesized models revealed greater endorsement of type D personality was associated with high sleep reactivity, bad sleep hygiene, and excessive sleep effort which was then associated with more severe insomnia. The study was approved by Gaziantep University Clinical Research Ethics Committee (Decision no: 2022/181, Date: 25.05.2022). ISI, DS-14, FIRST-T, SHI, and GSES scores were significantly higher in those with type D personality than those without type D personality. The highest correlation with insomnia severity was with sleep effort ($r = 0.62$) and the lowest correlation was with sleep hygiene ($r = 0.33$). All variables (female gender, sleep reactivity, type D personality traits, sleep effort and sleep hygiene) explain 45% of the variance in the insomnia severity. When age, gender, insomnia response to stress, and type D personality traits are controlled, these variables (sleep effort and sleep hygiene) significantly explain 25% of insomnia severity ($R^2= 0.45$, R^2 change= 0.25, $F(6,474) =65.58$, $p < 0.001$). Sleep effort was the highest predictor of insomnia severity ($\beta = 0.50$, partial correlation = 0.44, partial correlation^2 = 0.19). Sleep effort alone explained 19% of the variation in the insomnia severity. Those with type D personality trait had high sleep reactivity. Sleep reactivity, sleep effort, and sleep hygine each played a partial mediation role between D-type personality traits and insomnia severity. The findings showed that those with type D personality had high sleep reactivity, which is a risk factor for insomnia,

and that having more of these personality traits led to more severe insomnia through greater sleep effort and worse sleep hygiene.

Keywords: D type personality, insomnia, sleep reactivity, sleep effort, sleep hygiene, insomnia severity.

Kaynaklar

1. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. Psychosom Med. 2005;67(1):89-97. doi: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.
2. Williams PC, Moroz TL. Personality vulnerability to stress-related sleep disruption: Pathways to adverse mental and physical health outcomes. Personal Individ Differ. 2009; 46 (5):598-603. doi: 10.1016/j.paid.2008.12.017.
3. Condén E, Ekselius L, Åslund C. Type D personality is associated with sleep problems in adolescents. Results from a population-based cohort study of Swedish adolescents. J Psychosom Res. 2013;74(4):290-295.
4. Akram U, McCarty K, Akram A, Gardani M, Tan A, Villarreal D, et al. The relationship between Type D personality and insomnia. Sleep Health. 2018;4(4):360-363. doi:10.1016/j.sleh.2018.04.005.
5. Uygur OF, Uygur H, Chung S, Ahmed O, Demiroz D, Aydin EF, et al. Validity and reliability of the Turkish version of the Glasgow Sleep Effort Scale. Sleep Med. 2022;98:144-151. doi:10.1016/j.sleep.2022.06.022.
6. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, Tran KM, Anderson JR, Roth T, et al. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. Nat Sci Sleep. 2018;10:193-201. doi:10.2147/NSS.S138823.

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Türk Ailesinde Yaşlı Bakımının Matematiksel Modellemesi

Mathematical Modeling of Elderly in Turkish Family

Gizem ATAR*

ORCID: 0000-0002-0757-0837

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara, Türkiye

Vilda PURUTÇUOĞLU

ORCID: 0000-0002-3913-9005

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Geriatri (yaşlı), hem tıbbi yönü oluşturan yaşın neden olduğu hastalıkları hem de sosyal hizmet ve sosyolojik yönü kapsayan özel bakım ihtiyaçlarını içermesi nedeniyle tıp ve toplum bilimlerinin multidisipliner bir dalıdır. Biz bu çalışmamızda bu konuyu sosyal bilimler özelinde Türk aile yapısı içinde ele alıyoruz. Çünkü insanlar yaşlandıkça günlük aktiviteleri ve sağlıkları için kişisel yardıma ihtiyaç duyarlar. Türk ailesinde, aile üyelerinin yaşlılara bakması bir gelenek ve toplumsal bir norm olduğundan, temel sosyal ve kişisel ihtiyaçlar, aile evinde, aile üyeleri tarafından karşılanmaktadır. Hatta çoğu aile, ebeveynlerine bakmak için kardeşleri sırayla değiştirir. Bu vesile ile çalışmamızda Türk aile evinde yaşlı olup olmadığını, varsa esas bakıcının kim olduğunu ve engelli olup olmadığını ele alıyoruz. Analizlerimizde 2016 yılında yapılan Türkiye Aile Yapısı Araştırması'ndan yararlanarak bu aile yapısını yaşlı bakımının varlığı açısından araştırıyoruz. Değerlendirmemizde, hem regresyon hem de kümeleme amaçları için farklı türde genelleştirilmiş toplamsal modelleri, yani lojistik regresyon, logit ve probit modellerini uyguluyoruz. Bu analizlerde çeşitli demografik ve ekonomik değişkenleri modellerimize dahil ediyoruz. Son olarak, farklı model seçim kriterlerine dayalı olarak modellerin doğruluğunu karşılaştırıyor ve ilgili literatürü kullanarak sonuçları doğruluyoruz.

Teşekkür: Yazarlar, veri setini analize etme izni verdiği için Türkiye İstatistik Kurumu'na teşekkür eder.

Anahtar Kelimeler: Yaşlılar, genelleştirilmiş toplamsal modeller, model karşılaştırması.

Abstract

Geriatric (elderly) is an multidispinlinary branch in medical and social sciences since it involves both the illnesses caused by the ages, which construct the medical side, and special care needs, which covers the social service and sociological side. In this study, we handle this issue within the social science, specifically, within the Turkish family structure. Because as people get older, they need personal assistance for their daily activities and their health. In Turkish family, underlying social and personal requirements are provided by the family members in family

home due to the fact that it is a traditional and a societal norm for family members to take care of the elderly. Most families even take turns around siblings to care for their parents. Hereby, in our work, we deal with the Turkish family home whether there is any elderly in the home and if it is, who is the main caregiver and whether he/she is a disabled person. In our analyses, we use the Research on Turkish Family Structure conducted in 2016 and investigate this faimly structure in terms of the presence of the elderly care. In our assessment, we apply different types of generalized addtive models, namely, logistic regression, logit and probit models, as both regression and clustering purposes. In these analyses, we include various demographic and economic variables in our models. Finally, we compare the accuracy of models based on distinct model selection criteria and validate the outcomes by using related literature.

Acknowledgement: The authors thank to Turkish Statistical Institute for their permission to analyze their dataset.

Key Words: Elderly, generalized additive models, model comparison.

TAM METİN BİLDİRİLER

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Oksidatif Stresin Riskli Gebelik ile İlişkisi

The Relationship of Oxidative Stress with Risky Pregnancy

Dr. Öğr. Üyesi Suzan ONUR*

ORCID: 0000-0001-8145-6090

Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÇUVADAR

ORCID: 0000-0002-7917-0576

Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Bir kadın gebelik esnasında fizyolojik olarak birçok değişikliğe uğramaktadır ki bu değişiklikler gebe kadınların tıbbi bakımında özel bir öneme sahiptir. Gebelik boyunca endokrinoloji, kardiyovasküler sistem, hematoloji, solunum sistemi ve su dengesi gibi çeşitli organ sistemlerinin fizyolojik değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle gebelik dönemi kadınların hayatındaki en hassas dönem olarak bilinmektedir. Kanıtların birçoğu, gebeliğin birçok komplikasyonunun patofizyolojisinde oksidatif strese işaret etmektedir ve bu konu artık hem klinik hem de temel bilim araştırmalarının ana odak noktası haline gelmiştir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi içsel antioksidan savunmalarından daha fazla olduğunda ortaya çıkar. Reaktif oksijen türleri, hücreyi yakın çevresi ile homeostazda tutmayı amaçlayan birçok hücre içi sinyal kaskadında ikinci haberciler olarak önemli roller oynar. Daha yüksek seviyelerde, biyolojik moleküllerde ayrım gözetmeyen hasara neden olarak işlev kaybına ve hatta hücre ölümüne yol açabilirler. Oksidatif stresin vücuttaki reaktif oksijen türleri ile antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozduğu yaygın olarak bilinmektedir. Gebelik esnasında, reaktif oksijen türlerinin fizyolojik üretimi, oosit olgunlaşmasından luteolize ve embriyo implantasyonuna kadar çeşitli gelişimsel süreçlerde yer aldığı bilinmektedir. Reaktif oksijen türlerinin anormal olarak aşırı bir şekilde üretimi bu süreçleri bozarak üremede başarısızlığa sebep olmaktadır. Tüm bunlara ek olarak aşırı oksidatif stres, maternal ve plasenta fonksiyonlarını bozmakta ve sonunda fetal kayıp, intrauterin gelişme geriliği ve gestasyonel diabetes mellitus ile sonuçlanmaktadır. Gebelik esnasında bir miktar oksidatif stres kaçınılmaz olsa da gebeliğin farklı aşamalarında oksidan ve antioksidan üretimi arasında mutlaka bir denge olması gerekmektedir. Oksidatif stresin gebelik, normal doğum süreci ve preterm eylemin başlamasında da etkili olduğu bazı çalışmalarla tespit edilmiştir. Lipid hasarının protein sentezi inhibasyonu ve ATP'nin tükenmesi gibi birçok mekanizmaya patolojik etkisi vardır. Reaktif oksijen türlerinin çeşitli fizyolojik fonksiyonları nasıl etkilediği hakkında görüşler (gebelikte oositin olgulaşması, yumurtalık steroidogenezi, ovulasyon, implantasyon, blastosist oluşumu, luteolizis ve luteal faz) bulunmaktadır. Reaktif oksijen türlerini çift kenarlı bir bıçağa benzetmek mümkündür. Çünkü bu türler, fizyolojik süreçlerde kilit sinyal molekülleri olarak görev aldıkları gibi, dişi üremesiyle ilgili patolojik süreçlerde de rol oynamaktadırlar.

Artan oksidatif/nitratif stres sadece patolojik gebelikte değil, sağlıklı gebelik için de karakteristiktir. Birinci trimesterin sonundaki yüksek uterin arter pulsatilite indeksi, değişen plasentasyon ve olumsuz gebelik sonuçları için yüksek risk ile ilişkilidir. Gebelikte serbest radikal süperoksit ve nitrik oksitin jenerasyonundaki artış, oksidatif strese neden olmaktadır. Gebeliğin, esas olarak normal bir sistemik inflamatuar yanıt tarafından üretilen ve yüksek miktarlarda, dolaşımdaki reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri ile sonuçlanan oksidatif stresi arttırdığı iyi bilinmektedir. Hem reaktif oksijen türleri hem de reaktif nitrojen türleri birçok hücre içi sinyal kaskadında ikincil haberciler olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, gebe kadınların dahil olduğu patolojik süreçler üzerinde de kritik etkiler gösterebilmektedirler. Reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri ve antioksidanlar, hayvanların ve insanların oksidasyon durumunu belirleyen bir denge kurmaktadırlar. Ayrıca doğumun, bir biomarker olan malondialdehit seviyesini arttırdığı, term doğumun lipid peroksidasyonunda artışa yol açtığı kanıtlarla gösterilmiştir. Kontrollü yapılan bir çalışmanın bulgularına göre, doğum yapanların hiperoksit serum düzeylerinin doğum yapmayanlara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Term doğum fetüste antioksidan rezervin düzenlenmesine olanak sağlamaktadır. Fakat doğumun başlamasında oksidatif stresin rolü hala tam olarak bilinmemektedir. Gebeliğin oksidatif stres ile ilişkisini açıklayabilmek amacıyla yapılmış çalışmalar incelendiğinde daha çok Gestasyonel Diyabetus Mellitus, İntrauterin Gelişme Geriliği, Preeklampsi-Eklampsi ve Erken Doğum Tehdidi, Plasental Patoloji görülen gebeler üzerinde olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: riskli gebe, oksidatif stres, antioksidan.

Abstract

A woman undergoes many physiological changes during pregnancy, which are of particular importance in the medical care of pregnant women. Physiological changes of various organ systems such as endocrinology, cardiovascular system, hematology, respiratory system, and water balance occur throughout midwifery. For this reason, pregnancy is the most sensitive period in women's lives. Much of the evidence points to oxidative stress in the pathophysiology of many pregnancy complications, and this issue has now become a primary focus of clinical and basic science research. Oxidative stress occurs when the production of reactive oxygen species is more significant than its internal antioxidant defenses. Reactive oxygen species play important roles as second messengers in many intracellular signaling cascades that aim to keep the cell in homeostasis with its immediate surroundings. They can cause indiscriminate damage to biological molecules at higher levels, leading to loss of function and even cell death. It is widely known that oxidative stress disrupts the balance between reactive oxygen species and the antioxidant system in the body. During pregnancy, the physiological production of reactive oxygen species is known to take part in various developmental processes, from oocyte maturation to lateralization and embryo implantation. Abnormally excessive reactive oxygen species production disrupts these processes, leading to failure in reproduction. In addition, excessive oxidative stress impairs maternal and placental function and eventually results in fetal loss, intrauterine growth retardation, and gestational diabetes mellitus. Although some oxidative stress is inevitable during pregnancy, there must be a balance between oxidant and antioxidant production at different stages of pregnancy.

It has been determined by some studies that oxidative stress is also effective in pregnancy, the normal birth process, and the initiation of preterm labor. Lipid damage has a pathological effect on many mechanism conditions, such as protein synthesis inhibition and ATP depletion. There are opinions about how reactive oxygen species affect various physiological functions (oocyte phenomenon in pregnancy, ovarian steroidogenesis, ovulation, implantation, blastocyst formation, luteolysis, and luteal phase). It is possible to liken reactive oxygen species to a double-edged knife. This is because these species play a role in pathological processes related to female reproduction and as key signaling molecules in biological processes. Increased oxidative/nitrative stress is characteristic not only in pathological pregnancy but also in a healthy pregnancy. A high artery pulsatility index at the end of the first trimester is associated with a high risk for altered placentation and adverse pregnancy outcomes. The increase in the generation of free radical superoxide and nitric oxide in pregnancy causes oxidative stress. It is well known that pregnancy increases oxidative stress, mainly produced by a normal systemic inflammatory response and results in high amounts of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the circulation. Both reactive oxygen and reactive nitrogen species are essential as secondary messengers in many intracellular signaling cascades. However, they can also have critical effects on the pathological processes involved in pregnant women. Reactive oxygen types, reactive nitrogen types, and antioxidants form a balance that determines the oxidation status of animals and humans. Evidence has also shown that it increases malondialdehyde, a biomarker, leading to increased lipid peroxidation of birth in the child. According to the findings of a controlled study, it was found that the serum levels of hyperoxide in those who gave birth were higher than in those who did not give birth. Term birth allows the regulation of antioxidant reserve in the fetus. But the role of oxidative stress in the onset of labor is still not fully understood. When the studies conducted to explain the relationship of pregnancy with oxidative stress are examined, it is seen that it is mostly on pregnant women with gestational diabetes mellitus, intrauterine growth retardation, preeclampsia-eclampsia and threat of preterm birth, and placental pathology.

Keywords: Risky pregnant, Oxidative stress, Antioxidant.

GİRİŞ

Aerobik metabolizmaya sahip olan insanlar, yaşantıları süresince potansiyel olarak pek çok sistem ve metabolizma üzerine etkili olan serbest radikal (SR) üretmektedirler ki, bunlar normal metabolik olaylar sırasında oluşabildikleri gibi çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedirler (1).

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektronu bulunan, yüksek enerjili (2, 3, 4), kararsız, molekül ağırlığı düşük, DNA, protein, lipidler gibi makromoleküller ve hücrede oksidatif hasar oluşturarak, hücrenin yapı taşlarını değiştiren dolayısı ile fonksiyon kaybına yol açan moleküller olarak tanımlanmaktadır (5). SR'ler organizmada normal olarak oluşan oksidasyon- redüksiyon reaksiyonları esnasında oluşabildikleri gibi dış kaynaklı etkenlerle de meydana gelebilir. Ekzojen SR kaynaklarının en önemlileri sigara dumanı, radyasyon, zehirli gazlar, kanserojen maddeler, bazı ilaçlar ve pestisitler olarak belirtilebilir (6). Aşırı derecede alkol ve sigara tüketimi, elektromanyetik radyasyon, güneş ışınları, kronik inflamasyonlar, aşırı demir yüklemesi, aşırı fiziksel aktivite, yaşlanma, doğum kontrol hapları ve gebelik de SR kaynakları arasındadır. Besinlerin oksijen kullanarak enerjiye dönüşümü esnasında oluşan SR'ler, hücrelerimizde yer alan DNA, protein ve lipid yapılarına kalıcı hasarlar verdikleri için oldukça zararlıdırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturur. Zaman zaman denge bozulduğunda vücudumuzda oksijen türleri artar ve oksidatif stres (OS) adı verilen durum ortaya çıkar (7). Oksidatif stres, SR oksijen üretimi ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin serbest oksijen üretimi lehine artması ile meydana gelen bozukluk olarak bilinmektedir. İnsan vücudu bu durumu nötralize etmeye çalışan doğal bir savunma sistemine sahiptir ve bütün hücreler bu savunma sistemlerinin varlığı ile OS'ye karşı savaşırlar (8). Reaktif olan SR'ler organizmada mikroorganizmaların öldürülmesi, düz kas tonusunun ayarlanması ve sitokrom p450 oksidasyonları gibi önemli fizyolojik reaksiyonları düzenlemenin yanında, fazla miktarda oluştuklarında hücre ve dokularda zararlı etkilere ve OS'ye neden olmaktadırlar. İnsan vücudu ise OS'ye karşı antioksidan savunma sistemini geliştirmektedir. Antioksidan sistem içinde yer alan selüler, ektraselüler ve membransal antioksidan maddeler, radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyonlara girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önlemektedirler. Organizmada reaktif oksijen türleri (ROT) ile enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin bozulması ise çeşitli patolojik değişikliklere yol açmaktadır (9). OS'ye karşı organizmanın savunma sistemleri yetersiz kaldığında, hücrelerde oksidatif hasar meydana gelir. Gelişen bu hasara bağlı olarak da vücut fonksiyonlarında büyük ölçüde önemli aksaklıklar ortaya çıkar. Vücutta doğal olarak bulunan ve dışarıdan alınan antioksidanlarla bu aksaklıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi son derece önemlidir. Zar yapısında bulunan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonlarının engellenmesiyle de, antioksidanların lipitleri, proteinleri, nükleik asitleri ve diğer hedef makro molekülleri koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir (10). Bu nedenle insan vücudunda oksidan-antioksidan dengenin korunmasıyla sağlıklı bir yaşamın sürdürülebileceği belirtilmektedir (11).

GEBELİK VE OKSİDATİF STRES

Bir kadın gebelik esnasında fizyolojik olarak birçok değişikliğe uğramaktadır ki, bu değişiklikler gebe kadınların tıbbi bakımında özel bir öneme sahiptir. Gebelik boyunca

endokrinoloji, kardiyovasküler sistem, hematoloji, solunum sistemi ve su dengesi gibi çeşitli organ sistemlerinin fizyolojik değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle gebelik dönemi kadınların hayatındaki en hassas dönem olarak bilinmektedir (12).

Kanıtların birçoğu, gebeliğin birçok komplikasyonunun patofizyolojisinde oksidatif strese işaret etmektedir ve bu konu artık hem klinik hem de temel bilim araştırmalarının ana odak noktası haline gelmiştir. ROT'un üretimi içsel antioksidan savunmalarından daha fazla olduğunda OS ortaya çıkar. ROT, hücreyi yakın çevresi ile homeostazda tutmayı amaçlayan birçok hücre içi sinyal kaskadında ikinci haberciler olarak önemli roller oynar. Daha yüksek seviyelerde, biyolojik moleküllerde ayrım gözetmeyen hasara neden olarak işlev kaybına ve hatta hücre ölümüne yol açabilirler (13).

Oksidatif stresin vücuttaki ROT ile antioksidan sistem arasındaki dengeyi bozduğu yaygın olarak bilinmektedir. Gebelik esnasında, ROT'un fizyolojik üretimi, oosit olgunlaşmasından luteolize ve embriyo implantasyonuna kadar çeşitli gelişimsel süreçlerde yer aldığı bilinmektedir. ROT'un anormal olarak aşırı bir şekilde üretimi bu süreçleri bozarak üremede başarısızlığa sebep olmaktadır. Tüm bunlara ek olarak aşırı OS, maternal ve plasenta fonksiyonlarını bozmakta ve sonunda fetal kayıp, intrauterin gelişme geriliği ve gestasyonel diabetes mellitus ile sonuçlanmaktadır. Gebelik esnasında bir miktar oksidatif stres kaçınılmaz olsa da gebeliğin farklı aşamalarında oksidan ve antioksidan üretimi arasında mutlaka bir denge olması gerekmektedir (14).

Oksidatif stresin gebelik, normal doğum süreci ve preterm eylemin başlamasında da etkili olduğu bazı çalışmalarla tespit edilmiştir. Lipid hasarının protein sentezi inhibasyonu ve ATP'nin tükenmesi gibi birçok mekanizmaya patolojik etkisi vardır. Reaktif oksijen türlerinin çeşitli fizyolojik fonksiyonları nasıl etkilediği hakkında görüşler (gebelikte oositin olgulaşması, yumurtalık steroidogenezi, ovulasyon, implantasyon, blastosist oluşumu, luteolizis ve luteal faz) bulunmaktadır. ROT'u çift kenarlı bir bıçağa benzetmek mümkündür. Çünkü bu türler, fizyolojik süreçlerde kilit sinyal molekülleri olarak görev aldıkları gibi, dişi üremesiyle ilgili patolojik süreçlerde de rol oynamaktadırlar (15, 16, 17).

Artan oksidatif/nitratif stres sadece patolojik gebelik için değil, sağlıklı gebelik için de karakteristiktir. Birinci trimesterin sonundaki yüksek uterin arter pulsatilite indeksi, değişen plasentasyon ve olumsuz gebelik sonuçları için yüksek risk ile ilişkilidir. Gebelikte serbest radikal süperoksit ve nitrik oksitin jenerasyonundaki artış, OS'ye neden olmaktadır. Gebeliğin, esas olarak normal bir sistemik inflamatuar yanıt tarafından üretilen ve yüksek miktarlarda, dolaşımdaki ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT) ile sonuçlanan OS'yi arttırdığı iyi bilinmektedir. Hem ROT hem de RNT birçok hücre içi sinyal kaskadında ikincil haberciler olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, gebe kadınların dahil olduğu patolojik süreçler üzerinde de kritik etkiler gösterebilmektedirler. ROT, RNT ve AO'lar, hayvanların ve insanların oksidasyon durumunu belirleyen bir denge kurmaktadırlar. Ayrıca doğumun, bir biomarker olan malondialdehit (MDA) seviyesini arttırdığı, term doğumun lipid peroksidasyonunda artışa yol açtığı kanıtlarla gösterilmiştir. Kontrollü yapılan bir çalışmanın bulgularına göre, doğum yapanların hiperoksit serum düzeylerinin doğum yapmayanlara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Term doğum fetüste antioksidan rezervin düzenlenmesine

olanak sağlamaktadır. Fakat doğumun başlamasında oksidatif stresin rolü hala tam olarak bilinmemektedir (15).

Gebelik, oksijen gereksinimini arttıran ve birçok vücut fonksiyonu için yüksek enerji gerektiren fizyolojik bir durumdur. Yenidoğanın intrauterin ortamdan ekstrauterin ortama geçişi yani doğumdaki adaptasyonu esnasındaki maternal, fötal ve çevresel bazı faktörlerin OS'yi arttırdığı bilinmektedir. Yenidoğan, OS sonucu oluşan SR hasarı için büyük bir risk altında bulunur ve SR'nin zararlı etkilerine karşı dayanıksızdır (18). Maternal ve fötal kanda oluşan oksidatif hasar ve buna karşı gelişen antioksidan savunma sistemi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır.

Auguelles ve ark (2006)'nın çalışmasıyla, fetomaternal oksidadif stres belirteçleri arasında bir benzerlik olduğu bu sebeple, maternal oksidatif stres arttığında fetüsün etkilendiği bildirilmiştir (19). Arıkan ve ark. (2001), gebe kadınların plazma ve eritrosit MDA düzeyinin, gebe olmayan kadınların kanından daha yüksek, GSH düzeylerinin ise daha düşük olduğunu ve anne kanı MDA düzeyi ile kordon kanı GSH-R düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (20). Demir ilacı alan ve almayan gebe kadınların antioksidan düzeyleri karşılaştırıldığında da, demir alanlarda plazma MDA düzeylerinin yüksek, kordon kanı GSH-PX düzeyinin ise düşük olduğu belirlenmiştir (21). Genel anestezi altında sezeryanla doğum yapan kadınların ortalama MDA, GSH değerlerinin diğer doğum tiplerinden yüksek olduğu; kordon kanı MDA değerinin de normal doğumda yüksek, epidural yolla yapılan sezeryan doğumda düşük olduğu; epidural anestezili bebeklerin kordon kanındaki GSH düzeylerinin de anne kanından yüksek olduğu belirtilmiştir (22). Jo ve ark. (1998)'da anne ve göbek veninde nitrit ve nitrat düzeylerini karşılaştırmışlardır. Gebeliğin III. döneminde en yüksek düzeye ulaştığını ve bu artışın normal yolla doğan bebeklerde devam ederken, sezeryanla doğan bebeklerde herhangi bir yükselme olmadığını belirtmişlerdir (23). Erken ve zamanında doğan bebeklerin kordon kanında vitamin A ve E düzeyi düşük bulunurken, zamanında doğan bebeklerde, C vitamininin yüksek olduğu bildirilmiştir (24). Düşük doğum ağırlıklı yeni doğanların kordon kanlarında yapılan bir araştırmada da; A, E vitaminleri ile SOD ve CAT düzeylerinin düşük, GSH-PX düzeyinin de yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (25). Kurutaş ve ark. (2003), kordon kanındaki bazı hematolojik parametreler ve G6PD, CAT, TBARS düzeylerinin yetişkin kanından yüksek olduğunu saptamışlardır (26).

Yapılan çalışmalarla serbest radikallerin, hücreden başlayarak organ ve dokulara zarar verdiği gibi yapı, fonksiyon bozukluğuna neden olduğu da tespit edilmiştir (27, 28). Preklamside plasental kan akımının azalmasıyla gelişen hipoksi sebebiyle apoptosizin arttığı bildirilmektedir. Bu durumun kapiller transportu düzenleyen, hemostazda görevli, endotel disfonksiyon bozukluğunu meydana getirdiği, dolayısıyla da fetomaternal hasar oluşturduğu belirtilmektedir (Fant ve ark., 2010). Preeklampsideki komplikasyonların birçoğundan, meydana gelen endotel hasarının sorumlu olduğu bildirilmektedir ki, bu hasara yol açan nedenlerden biri de oksidanların, antioksidanlara oranla daha fazla artış göstermesinden kaynaklanmaktadır (29). Preeklampsi ile ilgili Gitto ve ark. (2009)'nın yaptıkları çalışmada, oksidatif stresin endotel disfonsiyonu meydana getirdiği, SOD ve GSH-Px seviyelerinin preeklamptik grupta azaldığı saptanmıştır (30). Yine preeklampsi ile ilgili Adiga ve ark. (2007)'nın çalışmasında, preeklamptik hastalarda MDA seviyelerinin yüksek olduğu

bulunurken SOD, GSH-Px, vitamin E ve C seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (31). Yapılan bir diğer çalışmada, Çıkım ve ark. (2018), preeklamptik grupta SOD ve GSH-Px enzim seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük, MDA'yı ise daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, hasta grubunda, oksidan sistemin antioksidanlara göre daha baskın olmasının endotel hasarına katkına bulunduğu, sonrasında yetersiz nitrik oksit salınması vazokontriksiyon gelişimi ve yetersiz fetomaternal dolaşım bozukluğu meydana geldiği ileri sürülmüştür (32).

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), obstetride yüksek perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmesinin yanında, ülke ekonomisine de büyük yük getiren önemli bir sağlık sorunudur (6). IUGR gelişimi üzerine yapılan çalışmalar etiyopatogenezde OS'nin önemli rol oynadığı göstermektedir. IUGR'nin saptanmasında antioksidanların belirteç olarak kullanılabilmesi amacıyla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, IUGR saptanan grupta antioksidan enzim değerlerinin normal gebeliklerdeki düzeylere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (8). Bir başka çalışmada Gülbayzar (2006), yenidoğan bebeklerin kord kanında MDA düzeyini ölçmek amacıyla, elektif sezeryan (C/S), acil endikasyonlu olarak C/S ve normal vajinal doğum ile dünyaya gelen 15'er yenidoğan bebekte gerçekleştirmiştir. Çalışma sonucunda, malnutrisyonlu annelerden doğan gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığına sahip (SGA) yeni doğanlarda IUGR'nin belirgin oksidatif stres yarattığı saptanmıştır. Ayrıca IUGR riski taşıyan fetüs annelerine mikronutrient desteği yapılarak oksidatif stresin azaltılıp, bebeklerinde antioksidan savunma sistemlerinin desteklenmesi sağlanarak, neonatal morbidite sebebi olabilen SGA doğum oranının azaltılabileceği de belirtilmiştir (33). Kaya ve arkadaşları (1996) tarafından gebelikte serbest radikal oluşumunu ve bunun antioksidan enzimlerle dengelenip dengelenmediğini araştırmak amacıyla I., II. ve III. trimesterde, postpartum ikinci saatte ve kontrol grubunu sigara içmeyen, sağlıklı ve gebe olmayan kadınların oluşturduğu çalışmada; gebelikte hem SR hem de antioksidan enzimlerin dengeli olarak artmasının yanı sıra, doğumda serbest radikal oluşumunun da arttığı tespit edilmiştir (34). Yapılan bir diğer çalışmada, IUGR'de oksidatif stresin rolünü belirlemek ve oksidatif strese yol açan olası moleküler mekanizmayı araştırmak amaçlanmış, IUGR olan hastalarda kontrol grubuna göre maternal plazma, kordon plazma ve antioksidan potansiyeli düzeylerinin düşük olduğu ve bundan dolayı da oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir (35). Karowicz-Bilińska (2004)'nın çalışmasında, sağlıklı gebelikle IUGR olan gebelikler arasındaki, lipid peroksit ürünlerinin konsantrasyon ilişkisini belirlemek amaçlanmış olup, sonuçta sağlıklı gebeler ile IUGR olan gebeliklerde lipit peroksit ürünleri konsantrasyonu arasında anlamlı bir farklılık olduğu ve IUGR gebeliklerde lipit peroksit ürünleri konsantrasyonu sürecinin arttığı saptanmıştır (36). Hracsko ve ark. (2008) yapmış oldukları çalışmada, IUGR grubunda lipit peroksidasyon düzeyini anlamlı olarak daha yüksek, antioksidan enzim aktiviteleri ve antioksidan seviyelerini ise anlamlı derecede düşük olarak bulmuşlar ve IUGR'nin önemli derecede oksidatif stres ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (37). Toy ve arkadaşları (2009) tarafından sağlıklı gebeler ile IUGR olan gebeler arasındaki TOS (Total Oksidan Seviye), TAS (Total Antioksidan Seviye), OSI (Oksidatif Stres İndeksi) ve serum prolidaz aktivitesini karşılaştırmak amacıyla yapılan çalışma sonucunda, IUGR olan gebelerde bu değerlerin anlamlı olarak düşük bulunduğu belirtilmiştir (38).

SONUÇ

Gebeliğin oksidatif stres ile ilişkisini açıklayabilmek amacıyla yapılmış çalışmalar incelendiğinde daha çok gestasyonel diyabetus mellitus, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi-eklampsi, erken doğum tehdidi ve plasental patoloji gösteren gebeler ile ilgili olduğu görülmektedir.

Antioksidan savunmadaki esas rolü yerine getiren, küçük moleküllü antioksidan bileşikler değil, antioksidan enzimlerdir. Oksidatif stres ile ilgili yapılan çalışmalar kimya, biyokimya, hücre biyolojisi, fizyoloji, patofizyoloji, tıp, sağlık ve hastalık araştırmalarına kadar birçok alanı içine almaktadır (39).

REFERANSLAR

1. Fang Y, Yang S, Wu G. Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition. Nutrition. 2002; 18, 872–879.

2. Halliwell B, Gutteridge JMC. The Importance of Free Radicals and Catalytic Metal Ions In Human Diseases. Mol. Aspects Med. 1985; 8(2), 89-193.

3. Bast A, Haenen G, Goelmen JA. Oxidants and antioxidants: State of the art. Am J Med. 1991; 91(3 Suppl 3): 2-13.

4. Nawar WW. Lipids. In "Food Chemistry". 3rd ed. O.R. Fennema (Ed). New York: Marcel Dekker, 1996; 225-319.

5. Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species. Toxicology. 2000; 153: 83-104.

6. Kalaycı H. Erken Doğum Eyleminde Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Kapasite ve Oksidayif Stres İndeksi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2009; Gaziantep.

7. Biçim G. Oksidatif Stres ve Antioksidan Kapasite ile İlişkili Gen Polimorfizmlarinin Değişik Yöntemlerle Belirlenmesi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2013; İstanbul.

8. Özkan Y. İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Gebelerde Paraoksonaz-Arilesteraz Enzim Düzeylerinin Araştırılması: Prospektif, Klinik Çalışma. Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2011; Gaziantep.

9. Dündar Y, Aslan R. Oksidan-antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü, Hayvancılık Araştırma Dergisi. 1999; 9, 32-36.

10. Özel GS, Birdane YO. Antioksidanlar. Kocatepe Veteriner Dergisi, 2014; 7(2):41-52.

11. Büyükuslu N, Yiğitbaşı T.Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2015; 5(3):197-203.

12. Kohlhepp LM, Hollerich G, Vo L, Hofmann-Kiefer K, Rehm M, Louwen F, Zacharowski K, Weber CF. Physiological changes during pregnancy. The Anaesthesist 67. 2018; (5), 383–396.

13. Graham J.B, Eric J. Oxidative stress. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 25. 2011; 287–299.

14. Hussain T, Murtaza G, Metwally E, Kalhoro DH, Kalhoro MS, Rahu BA, Sahito RGA, Yin Y, Yang H, Chughtai MI, Tan B. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy. Mediators Inflamm. 2021; 2021: 9962860.

15. Agarwal A, Gupta S, K.Sharma Rakesh. Role of oxidative stress ın female reproduction.

Reprod Biol Endocrinol. 2005; 3(28).

16. H.Al-Gubory K. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. Int J Biochem Cell Biol. 2010; 42: 1634-1650.

17. Tola EN. Oksidan ve antioksidan sistemlerin kadın fertilitesine etkileri. SDÜ Sağ. Bil. Derg. 2014; 5(1).

18. Buonocore G, Gıola D, De Fılıppo M, Pıccıolını E, Braccı R. Superoxide anion release by polymorphonuclear leukocytes in whole blood of newborns and mothers during the peripartal period. Pedıatrıc Reserch.1994; 36(5).

19. Auguelles S, Markado MJ, Ayala A, et al. Correlation between circulating biomarkers of oxidative stress of maternal and umblical cord blood at birth. Free Radic Res. 2006; 40: 565-570.

20. Arikan S, Konukoğlu D, Arikan Ç, Akçay T, Davas İ. Lipit Peroksidation and Antioksidant Status in Maternal and Cord Blood, Gynecol Obstet Invest. 2001; 51(3): 145-149.

21. Devrim E, Tarhan İ, İmge B, Ergüder, Durak İ. Oxidant/Antioxidant Status of placenta, blood and cord blood samples from pregnant women supplemented with ıron, J Soc Gynecol Investig. 2006; 13(7), 502-505.

22. Kart A, Çelik Ç, Tuncer S, Acar A, Pirbudak L, Çapar M, Akyürek M. Farklı doğum tiplerinde anne ve yenidoğan bebeklerinde oksidatif Stres. T Klin Jinekol Obst. 2001; 11:136-141.

23. Jo T, Takauchi Y, Nakajima Y, Fukami K, Kosaka H, Terade N Maternal or umbilical venous levels of nitrite / nitrate during pregnancy and at delivery. In Vivo. 1998; 12:523-526.

24. Baydaş G, Karataş F, Gursu M, Bozkurt H, Ilhan N, Yaşar A, Canatan H. Antioxidant Vitamin Levels in Term and Preterm Infants and Their Relation to Maternal Vitamin Status, Archives of Medical Research. 2002; 33:3, 276-280.

25. Kumar A, Ranjan R, Basu S, Khanna Hd, Bhargava V. Antioksidant Levels in Cord Blood of Low Birth Weight Newborns, Indıan Pediatrics. 2008; 584, 45.

26. Kurutaş E., Kilinç M., Güler F., Kiran G. Kordon Kanında Hematolojik Parametreler ve Antioksidan Enzim Düzeyleri, Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 2003; 28, 69-73.

27. Jones DP. Redefining oxidative stress. Antioxidants & Redox Signaling 2006; 8: 1865-1879.

28. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. Annual Review of Biochemistry 2017; 86: 715-748.

29. Fant M, Farina A, Nagaraja R, et al. PLAC1 (Placentaspecific 1): A novel, X-linked gene with roles in reproductive and cancer biology. Prenat Diagn. 2010; 30: 497-502.

30. Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. J Pineal Res. 2009; 46: 128-139.

31. Adiga U, D'souza V, Kamath A, Mangalore N. Antioxidant activity and lipid peroxidation in preeclampsia. J Chin Med Assoc. 2007; 70: 435-438.

32. Çıkım G, Önderci M, Güzel SP, Tok A. Preeklamptik Hastalarda Oksidan-Antioksidan ve Eser Element Düzeyleri. F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg. 2018; 32 (1): 47 – 50.

33. Gülbayzar S. Yenidoğan Bebeklerde Kord Kanında (Oksidatif Stres Göstergesi Olarak) Malondialdehit. İstanbul Bakırköy Dr. Sadi KONUK Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2006; İstanbul.

34. Kaya H, Delibaş N, Çapar M, Tahan V, Serteser M, Özkaya MÖ. Gebelikte ve postpartum erken dönemde serbest radikal oluşumu ve antioksidan enzim düzeyleri. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi, 1996; 3(4):67-70.

35. Biri A, Bozkurt N, Turp A, Kavutcu M, Himmetoglu Ö, Durak İ. Role of Oxidative Stress in Intrauterine Growth Restriction. Gynecol Obstet Invest. 2007; 64:187–192. (DOI:10.1159/000106488).

36. Karowicz-Bilińska A. Lipid peroxides concentration in women with intrauterine growth restriction. Ginekol Pol. 2004; 75(1):6-9.

37. Hracsko Z, Orvos H, Novak Z, Pal A, Varga IS. Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation. Redox Rep. 2008; 13(1):11-6. Doi:10.1179/135100008X259097.

38. Toy H, Camuzcuoglu H, Arioz DT, Kurt S, Celik H, Aksoy N. Serum prolidase activity and oxidative stress markers in pregnancies with intrauterine growth restricted infants. J Obstet Gynecol Res. 2009; 35: 1047– 1053.

39. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol. 2015; 180–183.

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Oksidatif Stresin Kadın İnfertilitesi ve İn Vitro Fertilizasyondaki Rolü

The Role of Oxidative Stress in Female Infertility and In Vitro Fertilization

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÇUVADAR*

ORCID: 0000-0002-7917-0576

Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Suzan ONUR

ORCID: 0000-0001-8145-6090

Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

İnfertilite, 12 aylık düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik gebelik oluşamaması ile karakterize bir hastalıktır. Dünya çapında üreme çağındaki çiftlerin %13 ila 15'sini etkilediği öngörülmektedir. İnfertilite, ölümcül olmasa da önemli psikolojik travmayı beraberinde getiren, yaşamı değiştiren radikal bir sorun olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, reaktif oksijen türlerinin artmış üretiminin gebelik etyopatogenezinde önemli bir faktör olduğunu ve kadın üremesini etkilediğini göstermektedir. ROT (reaktif oksijen türleri), oosit olgunlaşmasından fertilizasyona, embriyo gelişimine ve gebeliğe kadar çok sayıda fizyolojik süreci etkiler. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, in vitro fertilizasyonun (IVF) başarısı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Sağlıklı bir vücutta ROT ve antioksidanlar dengede kalır. Aşırı ROT fazlalığına doğru denge bozulduğunda ise oksidatif stres (OS) oluşur. Oksidatif stres, reaktif oksijen ve nitrojen türlerini içeren pro-oksidan moleküller ile antioksidan savunmalar arasındaki dengesizlik ile karakterize edilen bir durumdur. OS'nin hem erkeklerde hem de kadınlarda infertilite patogenezinde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Oksidatif stresin kadınlarda oositlere zarar verebileceği ve fertilizasyon kapasitelerini bozabileceği, dolayısı ile fertilizasyon oranlarını etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Oksidatif stres ayrıca embriyo parçalanmasına ve çok sayıda gelişimsel anormalliklerin oluşmasına neden olabilir. Ek olarak spontan ve tekrarlayan düşüklerin önemli nedenlerinden biri olarak da kabul edilir. OS'nin doğurganlıkta yaşa bağlı düşüşü modüle ettiği öne sürülmüştür. Gebelik ve normal doğum sırasında ve erken doğum eyleminin başlamasında rol oynar. Sonuç olarak; reaktif oksijen türleri ile koruyucu antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanan oksidatif stres, kadın ve erkeklerin üreme hayatının tüm süreçlerini etkilemektedir. Normal koşullar altında, antioksidanlar, mevcut serbest radikalleri temizleyerek ve hücre yapılarında ROT'un neden olduğu hasarın onarımını destekleyerek, ROT üretimine karşı hareket eder. Bu nedenle yumurtlamanın neden olduğu oksidatif baz hasarı ve yumurtalık epitelinin DNA hasarı antioksidanlar tarafından önlenebilmektedir. Antioksidanlar güçlüdür ve kadın üremesinde antioksidan takviyesini araştıran çok az çalışma vardır. Bununla birlikte, klinisyenler antioksidanları önermeden önce, kadın üreme bozukluklarında antioksidan takviyesinin etkinliğini kanıtlamak için yeterli güce sahip randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, infertilite, oksidatif stres.

Abstract

Infertility is characterized by the inability to establish a clinical pregnancy despite 12 months of regular and unprotected sexual intercourse. It is estimated to affect 13 to 1in 5% of couples of reproductive ages worldwide. Infertility has been defined as a radical life-changing problem that brings along significant psychological trauma, even if it is not deadly. Research conducted in recent years shows that increased production of reactive oxygen species is an essential factor in the etiopathogenesis of pregnancy and affects female reproduction. ROS (reactive oxygen species) affects numerous physiological processes, from oocyte maturation to fertilization, embryo development, and pregnancy. Furthermore, the overproduction of reactive oxygen species significantly impacts the success of in vitro fertilization (IVF). In a healthy body, ROS and antioxidants remain in balance. When the balance of excess ROS is disturbed, oxidative stress (OS) occurs. Oxidative stress is an imbalance between pro-oxidant molecules containing reactive oxygen, nitrogen species, and antioxidant defenses. OS has been found to play an essential role in the pathogenesis of infertility in both men and women. It has been shown in many studies that oxidative stress can damage oocytes and impair fertilization capacities in women, thus affecting fertilization rates. Oxidative stress can also cause embryo breakdown and the formation of numerous developmental abnormalities and is considered one of the major causes of spontaneous and recurrent miscarriages. It has been suggested that OS modulates the age-related decline in fertility. It is involved during pregnancy and normal childbirth and in the onset of premature labor. Consequently, Oxidative stress, caused by an imbalance between reactive oxygen species and protective antioxidants, affects all processes of reproductive life in men and women. Under normal conditions, antioxidants act against ROS production by clearing out existing free radicals and promoting the repair of damage caused by ROS in cell structures. Therefore, oxidative base damage caused by caring and DNA damage of the ovarian epithelium can be prevented by antioxidants. Antioxidants are powerful, and very few studies investigate antioxidant supplementation in female reproduction. However, before clinicians recommend antioxidants, randomized controlled trials with sufficient strength are required to prove the effectiveness of antioxidant supplementation in female reproductive disorders.

Key Words: Antioxidant, Infertility, Oxidative stress.

GİRİŞ

İnfertilite; bir çiftte korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, bir yılın sonrasında gebelik meydana gelmemesi olarak tanımlanmaktadır (1,2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine bakıldığında, infertilite insidansının üreme çağındaki çiftlerde %15 olduğu görülmektedir (3). Yapılan çalışmalara bakıldığında infertilite dünya nüfusunun %13 ila 15'ini etkilemektedir. İnfertilite, yaşamı tehdit eden bir hastalık olarak sınıflandırılmasa da bireyleri, aile ve toplumu etkileyen sosyal bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle infertilite bireylerde, kişisel, aile içi ve toplumsal sorunlara yol açan, yıkıcı ve önemli bir sağlık sorunudur (4).

İnfertilite nedenlerine bakıldığında birçok faktör karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan bazıları, kadınların geleneksel rollerindeki değişim, çiftlerin ileri yaşta evlenmeleri ve geç yaşta çocuk sahibi olmak istemeleri, alkol, sigara gibi madde kullanımı, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, cinsel yolla bulaşan hastalıkların artması gibi faktörlerdir (5). Kadın doğurganlığının yaşa bağlı olarak azalması, gebelikle ilgili kararların daha geç yaşlarda alınmasından daha büyük bir endişe kaynağıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, reaktif oksijen türlerinin artmış üretiminin gebelik etyopatogenezinde önemli bir faktör olduğunu ve kadın üremesini etkilediğini göstermektedir. Oksidatif stresin oositlere zarar verebileceği ve fertilizasyon kapasitelerini bozabileceği bulunmuştur. Oksidatif stres ayrıca embriyo parçalanmasına ve çok sayıda gelişimsel anormalliklerin oluşmasına neden olabilir ve spontan ve tekrarlayan

düşüklerin önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, in vitro fertilizasyonun (IVF) başarısı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (2,6).

OKSİDATİF STRES VE İNFERTİLİTE

Biyolojik sistemlerde normal metabolizma ve enerji oluşumunun sürdürülmesi için gerekli reaksiyonlar esnasında serbest radikaller oluşur. Bu serbest radikaller ortamdan uzaklaştırılamadığında, yüksek reaktiviteleri ile ortamı bozarak lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerin yapısı, hücre, doku ve organ düzeyinde hasara neden olurlar (7).

Sağlıklı bir vücutta ROT (reaktif oksijen türleri) ve antioksidanlar denge içerisindedir. ROT üretiminin aşırı olması durumunda bu denge bozulmaktadır ve denge bozulduğunda ise oksidatif stres (OS) oluşmaktadır (8). Yani oksidatif stres, ROT üretimi ile üreme sisteminde antioksidanların süpürme kapasitesi arasında bir dengesizlik olduğunda gelişir. Hem doğal hem de yardımlı doğurganlığı etkiler. Yardımcı üreme teknikleri infertilite tedavisinde yoğun olarak kullanıldığından, fertilizasyon ve embriyo gelişimini etkileyen in vitro koşulların anlaşılması önemlidir. Oksidatif stresi azaltan tedaviler, bu dengesizliğin neden olduğu hastalıkları olan infertil kadınlara yardımcı olabilir. Bu tür stratejiler, aşırı ROT oluşumunun kaynağını belirlemeyi, birincil nedeni tedavi etmeyi ve antioksidanların in vitro ve in vivo takviyesini içerir. ROT'un neden olduğu kadın üreme hastalıklarının etiyolojisinde yer alan mekanizmaları belirlemek ve oksidatif strese karşı etkili stratejiler oluşturmak için çalışmalar devam etmektedir (9).

OS, bir kadının üreme ömrünün tamamını ve hatta ondan sonrasını (menopoz) bile etkilemektedir. OS, prooksidanlar (serbest radikal türler) ile vücudun temizleme yeteneği (antioksidanlar) arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. ROT iki ucu keskin bir bıçak gibidir. Fizyolojik süreçlerde anahtar sinyal molekülleri olarak hizmet ederler, ancak aynı zamanda dişi üreme sistemini içeren patolojik süreçlerde de rolleri vardır. ROT, oosit olgunlaşmasından fertilizasyona, embriyo gelişimine ve hamileliğe kadar çok sayıda fizyolojik süreci etkiler. Gebelik ve normal doğum sırasında ve erken doğum eyleminin başlamasında rol oynamaktadır.

Preeklampsi, hidatidiform köstebek, serbest radikal kaynaklı doğum kusurları ve kürtaj gibi diğer durumların patofizyolojisine dahil olan OS'nin kadın üremesindeki etkilerine dair giderek artan çalışmalar mevcuttur. Çok sayıda çalışma OS'nin infertilite ve yardımcı fertilitenin patofizyolojisinde rol oynadığını göstermiştir. Endometriozis, tubal ve peritoneal faktör infertilitesi ve açıklanamayan infertilitedeki rolüne dair bazı kanıtlar vardır. Nitrik oksit türlerinin endometrial ve over fonksiyonunun düzenlenmesinde, endometriozis etiyopatogenezinde ve uterin sessizliğin sürdürülmesinde, doğum eyleminin başlatılmasında ve doğumda serviksin olgunlaşmasındaki rolü tartışılmaktadır ve dişi üreme bozukluklarının etiyolojisinde sitokinler ve oksidatif stres arasındaki karmaşık etkileşim tartışılmaktadır. Hücrenin oksidan durumu, foliküler büyüme, korpus luteum oluşumu, endometriyal farklılaşma ve embriyonik büyüme için kritik olan anjiyogenezi modüle eder (10).

Ovaryum yaşlanması, atrezi/apoptoz ile kademeli foliküler kayıp ile ilişkilidir. Dış oksidan ajanların yanı sıra reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri gibi toksik metabolitlerin artan üretimi, yumurtalık yaşlanması sürecinde ve endometriozis ve polikistik over sendromu (PKOS) gibi yumurtalık patolojilerinin patogenezinde önemli bir rol oynar. Peroksiredoksin 4, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin sentezi ve aldehit dehidrojenaz 3 gibi katalaz ve OS hasarı yanıt proteinleri, üye A2 insan GL hücrelerinde yaşlanmayla birlikte azalır, moleküler hasara ve değişen hücresel fonksiyona aracılık eden ROT/antioksidanlarda bir dengesizliği destekler. Granüloza hücresindeki OS'deki artış, azalan folikül uyarıcı hormon reseptörü (FSHR) ekspresyonu ve FSHR sinyal yolunun düzensizliği ile ilişkilidir ve yaşlanan kadınlarda bozulmuş steroidojenik fonksiyon ve FSH'ye zayıf yanıt ile ilişkilendirilebilir.

Endometriozis ve PKOS'lu kadınlar, anormal foliküler gelişime ve kısırlığa katkıda bulunabilecek daha düşük antioksidan üretim kapasitesine sahiptir. OS'ye hücresel yanıtta yer alan sinyal yollarının daha fazla araştırılması, bu hastalıkların moleküler karakterizasyonuna ve bu kadınlarda üreme potansiyelini iyileştirmek için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutabilir (11).

Ovulasyona, açık fallop tüplerine ve normal semen parametrelerine rağmen gebelik oluşmazsa infertilite açıklanamayan olarak tanımlanır. Oosit gelişimsel yeterliliği (veya kalitesi), embriyogenez sırasında gerekli olan mitokondri dahil neredeyse tüm hücresel yapı taşlarını oositler sağladığından, gebelik başarısı için hız sınırlayıcıdır. Bununla birlikte, mevcut testler oosit sayılarını (anti-Müllerian hormonu, folikül uyarıcı hormon ve antral folikül sayısı) ve yumurtlamayı (luteal faz serum progesteronu) tahmin eder, ancak üçüncü ve en önemli, oosite özgü parametre olan kaliteyi tahmin etmez. Foliküler rezervin şiddetli tükenmesi, erken yumurtalık yetmezliği olarak kendini gösterir ve açık semptomlar ve net tanı kriterleri ile anovülasyonun bariz bir nedenidir. Bunun tersine, preimplantasyon embriyo gelişimi gibi oosit kalitesi okumaları değerlendirilebildiğinde, in vitro fertilizasyon dışında oosit kalitesinin düşük olduğu hiçbir biyobelirteç yoktur. Düşük oosit kalitesinin en yaygın nedeni, azalmış oosit mitokondriyal etkinliğine ve artan oksidatif strese güçlü bir şekilde bağlı olan doğal yaşlanmadır. Daha genç kadınlarda, oosit ve embriyo gelişimi sırasında ciddi kusurlara neden olan hızlandırılmış yaşlanma veya sporadik genetik mutasyonlar nedeniyle kalite de bozulabilir. Bu nedenle, düşük oosit kalitesi genellikle infertilite için bir açıklama sağlar, ancak geleneksel testler kullanılarak ölçülemediğinden, birçok infertilite vakası genellikle yanlış bir şekilde "açıklanamayan" olarak etiketlenir. Kadın yaşı, oosit kalitesinin en iyi belirleyicisi olmaya devam ettiğinden, 37 yaş üstü bağımsız bir tanı kriteri olarak düşünülmelidir (12). Spesifik olarak, oksidatif stres, mitokondriyal işlevi bozma ve lipidler, proteinler ve DNA gibi oositin çoklu hücre içi bileşenlerine doğrudan zarar verme kapasitesine sahiptir (13).

In vitro fertilizasyon tedavisi gören çiftlerde oksidatif stres ve DNA hasar durumunu belirlemek amacıyla Al-Saleh ve arkadaşları yaptıları çalışmada, IVF tedavisi alan 599 çiftte oksidatif stresin durumunu ve bunun üreme hormonları, sigara ve sonuçlarla ilişkisini incelemişlerdir. Foliküler sıvı ve seminal plazmada malondialdehit, 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, hidrojen peroksit (H2O2), katalaz ve toplam antioksidan kapasite (TAK) gibi oksidatif stres biyobelirteçlerini belirlemişlerdir. Bulgular, bazı oksidatif stres ve DNA hasarı biyobelirteçlerinin, ya aşırı reaktif oksijen türleri üreterek ya da antioksidan savunma kapasitesini azaltarak kadınlarda ve erkek partnerlerinde belirli üreme hormonlarını bozmada rol oynadığını göstermektedir. Kadınlar sigara içmiyor olmasına rağmen, idrarda ve folikülerde> 50 ve 10 µg/L COT seviyeleri sırasıyla %5,7 ve %1,7 oranında gözlenmiştir. Foliküler sıvıdaki daha yüksek antioksidan aktivite (CAT ve TAC), spesifik IVF sonuçlarını olumlu yönde etkileyebileceğini belirtmişlerdir (14).

SONUÇ

In vitro fertilizasyon prosedürleri sırasında oosit bütünlüğünün korunması için antioksidanların kullanımı yarar sağladığı bilinmektedir (13). Antioksidanlar güçlüdür ve dişi üremesinde antioksidan takviyesini araştıran çok az çalışma vardır. Bununla birlikte, klinisyenler antioksidanları önermeden önce, dişi üreme bozukluklarında antioksidan takviyesinin etkinliğini kanıtlamak için yeterli güce sahip randomize kontrollü çalışmalar gereklidir. Uzunlamasına çalışmalarda oksidatif stres biyobelirteçlerinin seri ölçümü, preeklampsi gibi kadın üremesindeki bazı bozuklukların etiyolojisini tanımlamaya yardımcı olabilir (10).

Sonuç olarak; reaktif oksijen türleri ile koruyucu antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanan oksidatif stres, kadın ve erkeklerin üreme hayatının tüm süreçlerini etkilemektedir. Normal koşullar altında, antioksidanlar, mevcut serbest radikalleri temizleyerek ve hücre

yapılarında ROT'un neden olduğu hasarın onarımını destekleyerek, ROT üretimine karşı hareket eder. Bu nedenle yumurtlamanın neden olduğu oksidatif baz hasarı ve yumurtalık epitelinin DNA hasarı antioksidanlar tarafından önlenebilmektedir. Antioksidanlar güçlüdür ve kadın üremesinde antioksidan takviyesini araştıran çok az çalışma vardır. Bununla birlikte, klinisyenler antioksidanları önermeden önce, kadın üreme bozukluklarında antioksidan takviyesinin etkinliğini kanıtlamak için yeterli güce sahip randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

REFERANSLAR

1. Erdemir F, Fırat F, Gençten Y. Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi ve klinik önemi. Türk Üroloji Seminerleri 2013; 2:11-17.

2. Amanak K, Karaöz B, Sevi Ü. Modern Yaşamın İnfertilite Üzerine Etkisi. TAF Prev Med Bull 2014;13(4):345-350. doi:10.5455/pmb 1-1368624240.

3. World Health Organization (WHO). Mother Or Nothing: The Agony Of İnfertility. World Health organization Bulletin 2011; 88(12): 877-953.

4. Özçelik B, Karamustafalıoğu O, Özçelik A. İnfertilitenin psikolojik ve psikiyatrik yönü. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2007; 8:140-148.

5. London M, Ladewig PA, Ball JW, Bindler RC. Maternal & Child Nursing Care, 2nd Ed. New Jersey, Prentice Hall, 2006.

6. Wojsiat J, Korczynski J, Borowiecka M, Zbikowska HM. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. Postepy Hig Med Dosw (Online) 2017; 9;71(0):359-366. doi: 10.5604/01.3001.0010.3820.

7. Suzan Onur Yaman, Adnan Ayhancı. LIPID PEROXIDATION (Chapter). Accenting Lipid Peroxidation. Edited: Pınar ATUKEREN, Intechopen. ISBN 978-1-83968-826-3, December, 2021.

8. Suzan O, Ayşe Ç. "Gebeliğin Oksidatif Stres ile İlişkisi." 2022, pp. 79.

9. Agarval A, Allamaneni SSR. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. Reprod Biomed (Online) 2004;9(3):338-47. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62151-7.

10. Agarval A, Grupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol 2005;14; 3:28. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.

11. Avila J, González-Fernández R, Rotali D, Hernández J, Palumba AR. Oxidative Stress in Granulosa-Lutein Cells From In Vitro Fertilization Patients. Reprod Sci. 2016;23(12):1656-1661. doi: 10.1177/1933719116674077.

12. Anthony Homer H. The Role of Oocyte Quality in Explaining "Unexplained" Infertility. Semin Reprod Med 2020;38(1):21-28. doi: 10.1055/s-0040-1721377.

13. Martin JH, Nixon B, Cafe SL et al. OXIDATIVE STRESS AND REPRODUCTIVE FUNCTION: Oxidative stress and in vitro ageing of the post-ovulatory oocyte: an update on recent advances in the field. Reproduction. 2022 Oct 26;164(6):F109-F124.

doi: 10.1530/REP-22-0206.

14. Al-Saleh I, Coşkun S, Al-Rouqi R et al. Oxidative stress and DNA damage status in couples undergoing *in vitro* fertilization treatment. Reprod Fertil 2021;18;2(2):117-139. doi: 10.1530/RAF-20-0062. eCollection 2021 Apr.

Kardiyak Kök Hücreler

Cardiac Stem Cells

Dr. Emrah İpek*

ORCID: 0000-0002-5247-5222

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Prof. Dr. Recai Tunca

ORCID: 0000-0003-0004-7485

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

**Sorumlu yazar*

ÖZET

Amaç: Kök hücreler embriyo kök hücresi ve dokuya özgü hücreler olmak üzere iki başlıkta toplanır. Kemik iliği, deri, bağırsak ve karaciğer gibi yenilenme yeteneği yüksek olan organlarda dokuya özgü kök hücrelerin varlığı uzun süredir bilinmesine rağmen, kardiyak kök hücrelere dair bilgilerimiz oldukça yenidir. Bu derlemede kalp dokusunda tespit edilen kök hücreler, bu hücrelerin farklılaşma potansiyelleri ve rejeneratif kabiliyetleri hakkında bilgi verildi. Sonuç: Geçmişte yenilenme yeteneğinde olmadığı düşünülen kalp dokusunun gerektiğinde belli oranda yenilenebildiği güncel çalışmalarla ortaya konmuştur. Kardiyak kök hücreler yüzey reseptörlerine göre üçe ayrılarak sınıflandırılır. Bu hücrelerin kalp dokusunu oluşturan hücrelere farklılaşma yeteneğinde olduğu *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile gösterilmiştir. Kalp dokusunda; niş adı verilen özel mikroçevrede bulunan kardiyak kök hücrelerin gerektiğinde bu bölgeyi terk ederek onarım faaliyetlerine katıldığı deneysel çalışmalarla belirlenmiştir. Bu gözlemler kardiyak kök hücrelerin günümüzde medikal yöntemlerle tedavi edilemeyen kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılabileceğini fikrini akla getirmiştir. Oldukça ilgi çekici olan bu alandaki deneysel ve klinik çalışmalar günden güne artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kardiyak kök hücre, kardiyak niş, c-KIT, Sca-1

ABSTRACT

Objective: Stem cells are categorized into two categories: embryo stem cells and tissue-specific cells. Although the presence of tissue-specific stem cells in highly regenerative organs such as bone marrow, skin, intestine, and liver has long been known, our knowledge of cardiac stem cells is relatively new. In this review, we provide information about stem cells identified in cardiac tissue, their differentiation potential, and regenerative capabilities. Conclusion: Recent studies have shown that cardiac tissue, which was thought to be incapable of regeneration in the past, can regenerate to a certain extent when necessary. Cardiac stem cells are classified into three types based on their surface receptors. *In vitro* and *in vivo* studies have shown that these cells have the ability to differentiate into cells that form cardiac tissue. Experimental studies have shown that cardiac stem cells, which are located in a special microenvironment called a niche in heart tissue, leave this region when necessary and participate in repair activities. These observations have suggested that cardiac stem cells could be used in the treatment of heart diseases that cannot be treated by medical methods today. Promising experimental and clinical studies are ongoing in this highly topical field.

Key Words: Cardiac stem cells, cardiac niche, c-KIT, Sca-1

INTRODUCTION

The organism has three types of cells: stem cells, somatic cells, and germ cells. Although it is difficult to gather stem cells, which differ greatly from each other in terms of function and structure, under a single definition, a few basic criteria accepted today constitute the most well-known definition of stem cells. These features that define stem cells are i) self-renewal, ii) the ability to differentiate, and iii) the ability to form clones. Although these criteria comply with embryonic stem cells, fetal, and some adult stem cells to a certain extent, they are insufficient to explain an organism's entire stem cell behavior (1-3).

Classification of Stem Cells

Stem cells are classified into two main groups, embryo stem cells and adult stem cells. Cells in the inner cell mass of the blastocyst are called embryonic stem cells. These cells can form all cell layers of the embryo body and tissues and organs originating from these layers. In the fetal and subsequent periods, there are no embryonic stem cells in the organism; instead, there are stem cells called tissue-specific or adult stem cells (4).

Cardiac Stem Cells

Opinions on the self-renewal ability of heart tissue are ambivalent. Although some researchers (5,6) claim that the heart's regeneration ability is very low and decreases with age, the prevailing view is that the heart can be regenerated to a certain extent when needed (7-11). Although the existence of tissue-specific stem cells in organs with high regeneration capacity, such as bone marrow, has been known for a long time, our knowledge of cardiac stem cells, which are responsible for the self-renewal of the heart, is relatively new.

Stem cells in a special microenvironment called a niche can divide and differentiate in this environment and participate in regeneration activities by leaving this place when necessary. The main task of the niche is to keep the stem cells at an undifferentiated level (3,12). It is thought that other cells in the niche region, which is structurally composed of stem cells and other cells accompanying these cells, increase the placement of stem cells there, temporarily support their efficiency gains, or allow them to remain undifferentiated, and, therefore, it is necessary for the long-term preservation of stem cell functions (3). Some areas that can be defined as niches have been identified in the heart tissue. It has been demonstrated that cardiac stem/pioneer cells coexist with the cells surrounding these cells in this region, and corrugated and interconnected junction units exist between them (13,14).

Cardiac stem cells are classified into 3 groups according to their surface receptors: c-KIT+, Sca-1+, and side cluster cells (15-17). Studies have shown that these cells can differentiate into cardiomyocyte, endothelial, and smooth muscle cells that make up the heart (18,19). It has been suggested that ISL-1+ cells are also cardiac stem cells (20). However, it is thought that this view is incorrect since they are not detected outside the embryonic period and are incapable of forming clones, which is a characteristic of stem cells (21). Before the stem cells turn into fully differentiated cells, they undergo a series of division processes; the cells formed in this process are called pioneer cells (3). The heart tissue has two types of pioneer cells, progenitor and precursor (5,14,22). Progenitor cells are the cells that take part in the differentiation process before the precursor cells. These cells are identified based on their immunophenotypic features. In addition to the stem cell receptor, progenitor cells also express transcription factors specific to the cell to which they will differentiate (such as cardiomyocytes and endothelial cells). Precursor cells are determined by the expression of cytosolic proteins specific to the cell into which they enter the differentiation pathway (14).

Types of Cardiac Stem Cells

c-KIT+ stem cells

Studies on rodents have revealed that there are cells expressing the c-KIT receptor, a stem cell-specific receptor, in the atrium and ventricle of the heart (22). The same study determined that some of the c-KIT+ cells expressed cardiomyocyte-specific transcription factors (such as GATA-4, Nkx2.5) and cytosolic contractile proteins (23.24). Based on this, it was concluded that these cells are pioneer cells that can differentiate into cardiomyocytes (22). Studies to identify the origin of cardiac stem cells have shown that they do not originate from bone marrow. Bone marrow-derived cells react with CD45. The fact that c- KIT + cells detected in cardiac tissue do not react with CD45 suggests that they do not originate from bone marrow (22,25). Investigators studying the effect of c- KIT + stem cells in the rat myocardial infarction model (MI) found that the application of stem cells significantly reduced the infarct area compared with the control (22).

Later studies in domestic animals confirmed the presence of c- KIT + stem cells in cardiac tissue (26). In the study performed to determine the differentiation ability of c- KIT + cells in adult cat cardiac tissue, stem cells labeled with green fluorescent protein were cultured with a rat cardiac muscle cell line. The results showed that some c- KIT + cells began to express contractile proteins specific for cardiac muscle cells during cell culture. It was concluded that c- KIT + cells could differentiate into cardiomyocytes.

Smith ve ark. (27) found that some cells that formed the spherical structures (cardio-sphere) obtained from human endomyocardial biopsy specimens by a special technique reacted with c- KIT. In the same study, they found that some of the cardiosphere-derived cells they cultured with the rat cardiac myocyte cell line made their way to the cardiomyocyte. Experiments to determine the effect of these cells on MI showed that infarct area was significantly reduced in mice injected with cardiosphere-derived stem cells compared to control.

Sca-1+ stem cells

Matsuura ve ark. (28) found that 0.3% of Sca-1+ cardiac stem cells were present in the adult rodent heart tissue they studied. The same study showed that approximately 10% of the Sca-1+ stem cells reacted with c- KIT. The fact that some of the Sca-1+ cells cultured for a short time *in vitro* begin to express transcription factors specific for cardiomyocytes proves that these cells differentiate into cardiomyocytes. They found that in the long-term culture of Sca-1+ cells, the proportion of progenitor cells in the culture medium increased. In contrast, some cells went one step further along the differentiation pathway and became precursor cells. When the therapeutic effect of these cells, whose ability to differentiate into cardiomyocytes was determined *in vitro*, was studied, they found that the application of cardiac stem cells decreased the infarct area, that there were cells in the infarct area that expressed the marker they used to monitor these cells, and that some of these cells were converted into pioneer cells that differentiated into cardiomyocytes. They noted that they were trying to form a blood vessel by congregating around a lumen.

Cardiac side population cells

The properties of stem/pioneer cells, considered a subset of Sca-1+ cells identified in cardiac tissue, have not yet been demonstrated. The properties of these cells and their *in vivo* effects on cardiac tissue are among the topics that remain to be investigated (3).

One of the reasons why the observations on the presence of stem cells in cardiac tissue are viewed with detachment is that the damaged area heals with scar tissue after spontaneous

infarction. In studying the cardiac tissue of people who had died of myocardial infarction, Beltrami ve ark. (8) reported the presence of pioneer cells, which have cardiac stem cell characteristics and pathways to cardiomyocytes, in areas close to the infarcted area. The absence of stem/pioneer cells in the infarct area was interpreted as a failure of stem cells to migrate to this area (10). Tissue damage due to ischemia in organs with high self-renewal capacity, such as the intestine, heals with the development of scar tissue (29). It is suggested that the healing of cardiac tissue, which has a lower regenerative capacity, with scar tissue after infarction does not mean that there are no stem cells in cardiac tissue.

Our knowledge of the origin of cardiac stem cells is limited. It has been shown that c-KIT + stem cells from bone marrow can differentiate into cardiac myocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells. This observation suggests that bone marrow-derived stem cells play a role in forming the cardiac stem cell pool (25). On the other hand, there are opinions that cardiac stem cells are formed by the backward differentiation of terminally differentiated cells that make up the heart and that the cells that undergo a series of divisions after this backward differentiation first differentiate into pioneer cells and then into terminally differentiated cells (30-32).

CONCLUSION

Cardiac tissue, which was accepted to be composed of nonrenewable cells in the past, is now accepted as an organ that can be regenerated to some extent if needed. Adult stem cells have been demonstrated in cardiac tissue and other self-renewing organs. The ability of cardiac stem cells, demonstrated in humans and many animal species, to differentiate into fully differentiated cells that make up the heart has been demonstrated by both *in vitro* and *in vivo* studies. These findings provide hope for treating chronic heart disease that medical methods can not treat. Studies in this context continue to increase.

DECLARATION

This study has been presented by summarizing from the article titled 'Kardiyak kök hücreler' that we have published in the journal Animal Health, Production and Hygiene (2017;62:505-508).

REFERENCES

1. Smith AG. Embryo-derived stem cells: of mice and men. Annu Rev Cell Dev Biol. 2001;17:435-62.

2. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. Annu Rev Cell Dev Biol. 2001;17:387-403.

3. Can, A. Kök Hücre Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi; 2014.

4. TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi Raporları; 2009;20.

5. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science. 2009;324(5923):98-102.

6. Laflamme MA, Murry CE. Heart regeneration. Nature. 2011;473(7347):326-35.

7. Kajstura J, Leri A, Finato N, et al. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(15):8801-5.

8. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. N Engl J Med. 2001;344(23):1750-7.

9. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(18):10440-5.

10. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(24):8692-7.

11. Kajstura J, Urbanek K, Perl S, et al. Cardiomyogenesis in the adult human heart. Circ Res. 2010;107(2):305- 15.

12. Fuchs E, Tumbar T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. Cell. 2004;116(6):769-78.

13. Perez-Moreno M, Jamora C, Fuchs E. Sticky business: orchestrating cellular signals at adherens junctions. Cell. 2003;112(4):535-48.

14. Urbanek K, Cesselli D, Rota M, et al. Stem cell niches in the adult mouse heart. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(24):9226-31.

15. Morrison SJ, Wandycz AM, Akashi K, et al. The aging of hematopoietic stem cells. Nat Med. 1996;2(9):1011-6.

16. Sellers SE, Tisdale JF, Agricola BA, et al. The effect of multidrug-resistance 1 gene versus neo transduction on ex vivo and in vivo expansion of rhesus macaque hematopoietic repopulating cells. 2001;97(6):1888-91.

17. Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, et al. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. Annu Rev Immunol. 2003; 21:759-806.

18. Linke A, Müller P, Nurzynska D, et al. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(25):8966-71.

19. Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al. Human cardiac stem cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104(35):14068-73.

20. Bu L, Jiang X, Martin-Puig S, et al. Human ISL1 heart progenitors generate diverse multipotent cardiovascular cell lineages. Nature. 2009;460(7251):113-7.

21. Anversa P, Kajstura J, Rota M, et al. Regenerating new heart with stem cells. J Clin Invest. 2013; 123(1):62-70.

22. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell. 2003; 114(6):763-76.

23. Molkentin JD, Lin Q, Duncan SA, et al. Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. Genes Dev. 1997;11(8):1061-72.

24. Kasahara H, Bartunkova S, Schinke M, et al. Cardiac and extracardiac expression of Csx/Nkx2.5 homeodomain protein. Circ Res. 1998; 82(9):936-46.

25. Anversa P, Leri A, Kajstura J. Cardiac regeneration. J Am Coll Cardiol. 2006;47(9):1769-76.

26. Chen X, Wilson RM, Kubo H, et al. Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. Circ Res. 2007;100(4):536-44.

27. Smith RR, Barile L, Cho HC, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. Circulation. 2007;115(7):896-908.

28. Matsuura K, Honda A, Nagai T, et al. Transplantation of cardiac progenitor cells ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice. J Clin Invest. 2009;119(8):2204-17.

29. Cliffe LJ, Humphreys NE, Lane TE, et al. Accelerated intestinal epithelial cell turnover: a new mechanism of parasite expulsion. Science. 2005;308(5727):1463-5.

30. Engel FB, Schebesta M, Duong MT, et al. p38 MAP kinase inhibition enables proliferation of adult mammalian cardiomyocytes. Genes Dev. 2005; 19(10):1175-87.

31. Bersell K, Arab S, Haring B, et al. Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. Cell. 2002;138(2):257-70.

32. Kubin T, Pöling J, Kostin S, et al. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. Cell Stem Cell. 2011; 9(5):420-32.

Büyük Çaplı Kalın Bağırsak Lipomu

Large-Scale Lipoma of the Large Intestine

Dr. Öğr. Üyesi Alptekin ŞEN

ORCID:0000-0003-3445-6615

İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul/Türkiye

ÖZET

Lipomlar; gastrointestinal sistem boyunca gözlenebilen benign, nonepitelyal ,yağ dokusu tümörleri olmakla birlikte ,en sıklıkla kolonda izlenirler. Bu lipomların ; tamamına yakını submukozaldir, nadiren subserozal veya intramukozal orjinli de olabilirler .Literatürde ; kolon lipom insidansı %0.2-4.4 arasında verilmektedir. (1) Olgumuzu farklı kılan ; 'dev lipom' olarak adlandırılan 4 cm. lik çapın üzerinde olması ve polip ön tanısı ile kalın barsağın bir bölümü ile beraber rezeke edilmesidir.

Anahtar kelimeler : Lipom , kalın bağırsak , dev lipom , rezeksiyon

ABSTRACT

Lipomas ; Although there are benign, nonepithelial, adipose tissue tumors that can be observed throughout the gastrointestinal tract, they are most commonly observed in the colon. These lipomas; almost all of them are submucosal, rarely they can be of subserosal or intramucosal origin. Literature; The incidence of colon lipoma is given as 0.2-4.4%. (1) What makes our case different is; It is over 4 cm in diameter called 'giant lipoma' and is resected with a part of the large intestine with the preliminary diagnosis of polyp.

GİRİŞ

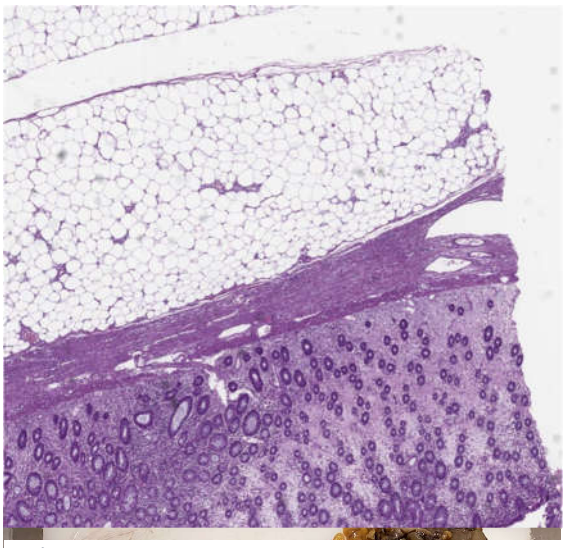
Kolon lipomlarının çok önemli bölümü; sağ hemikolonda ve özellikle de çekumda yer almaktadır. Birkaç milimetreden 30 cm. çapa kadar gözlenebilen lipomlar ; 4 cm.in üzerinde 'dev lipom' olarak tanımlanmaktadır.(2) Bu tanımlama ; 4 cm den büyük çapa ulaştıklarında semtomlara neden olması ile ilgili olabilir (3) Bu semptomlar ; karın ağrısı ve kabızlık gibi şikayetlerden , gastrointestinal kanama, perforasyon veya obstriksiyona kadar değişkenlik gösterebilir. (4)

Olgumuz polip ön tanısı ile opere edilen ancak tarafımızca lipom olarak raporlanan bir dev kalın bağırsak lipomu olgusudur.

OLGU SUNUMU:

Olgumuz 53 yaşında erkek .Temmuz 2022 de yaklaşık 1 yıldır devam eden tedaviye yanıtsız karın ağrısı, karında şişkinlik ve aralıklı uzun süreli kabızlık yakınması ile Genel Cerrahi Kliniğimize başvuruyor. Hastaya yapılan klinik ve radyolojik değerlendirme sonucunda; transvers kolonda saptanan yaklaşık 5 cm. çapında kitleye cerrahi müdehale kararı alınıyor. Hasta opere edilerek ; bir miktar kalın bağırsak ile beraber çıkarılan kitle , patoloji laboratuarımıza iletildi. Laboratuarımızda incelenen operasyon materyalinde ; 30

cm.uzunlukta ,bir cerrahi uçta (c1) :1.5 , diğer cerrahi uçta (c2) :1.2 cm. çapında lümeni bulunan kalın bağırsak rezeksiyon materyali izlenmiştir. Rezeksiyon materyalinin kesitlerinde ; C1 kayıtlı cerrahi uçtan 20 ,C2 kayıtlı cerrahi uçtan 5 cm. uzaklıkta 5 cm. çapında ,yağdan zengin polipoid görünümde yağ kitle lezyonu izlenmiştir. (resim 1)



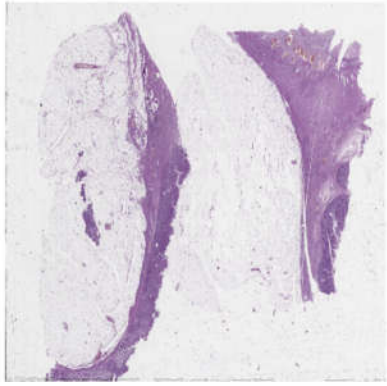
Resim 1

Lezyona yakın alanlarda ; kalın bağırsak mukozasında ,plilerde silinme, konjesyon ve atrofi izlenmektedir.

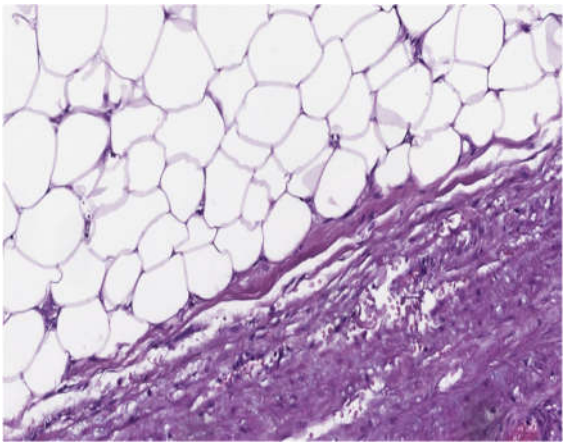
Diğer alanlarda ; bağırsak mukozası makroskopik olarak normal görünümdedir.

Yapılan mikroskopik değerlendirmede ise ; makroskopide tanımlanan kalın bağırsak rezeksiyon materyalinde yer alan kitle lezyonun ,submukozal yerleşimli , matür yağ doku hücrelerince oluşturulmuş benign natürlü lipom yapısı olduğu gözlenmiştir. (resim -2, resim-3 ve resim 4)

Resim 2



Resim 3



Resim 4

SONUÇ VE TARTIŞMA :

Yağ doku tümörü olan lipomlar ; nadiren 2 cm. çapın üzerinde saptanırlar ve saptandıklarında nadiren semptomatiktirler. (5) Bu semptomlar ; karın ağrısı, kanama, ishal veya kabızlık şeklinde olabilir.(5)

GIS de; lipom çok sık gözlenmese de, gözlendiğinde sıklıkla kalın bağırsaklarda yer almaktadır. Bu bölgenin lipomları ise nadiren 4-5 cm.lik çaplara ulaşmaktadır. Olgumuz bu yönüyle önem arzetmekle birlikte, 4 cm. çapın üzerinde obstriksiyon, invaginasyon ve perforasyon gibi komplıkasyonları nedeniyle çıkarılmaları gereği de bir gerçektir. (6)

Son yıllarda; lipomların çıkarılması işleminde; 11 cm. ve daha büyük çapta olsalar dahi uygulanabilen 'snare electrosurgery' ve 'endoloop ligation'gibi uygulamalar da cerrahi uygulamaya bir seçenek olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. (7) Ancak ; bu çalışmalarda postoperatif rekürrens oranları ile ilgili yeterli bilgi henüz yoktur. (8)

Ayrıca ; işlem sonrasında konulan tanı patolojinin önemini bir kez daha ortaya koyar . Bizim olgumuzda da ön tanı 'polip' olarak ifade bulmuştu. Bu kapsamda cerrahi dışı prosedürlerde ; verilecek tanının 'malign' yönünde olması kuşkusu cerrahları klasik operasyon yönde tercihe zorlamaktadır.

KAYNAKLAR:

1.Vecchio R,Ferrara M,Mosca F,Ignoto A, Latteri F.Lipomas of the large bowel.Eur/Surg.1996;162:915-919.

2. Gordon RT,Beal JM.Lipoma of the colon Arch Surg.1978;113:897-899.

3.Bahadursingh AM, Robbins Pl, Longo WE .Giant submucosal sigmoid colon lipoma.Am J Surg.2003;186:81-82

4. Castro EB, Stearns MW.Lipomas of the large intestine : a review of 45 cases .Dis Cooloon Rectum.1972;15:441-444.

5. Daniel J.Gould,C.Anne Morrison , Kathleen R.Liscum,Eric J.Silberfein :a lipoma of the transverse colon causing intermittent obstriction .Gastroenterol Hepatol (NY) 2011 Jul ;7(7):487-490 .

6. Rogy MA,Mirza D,Berlakokovich G,Winkelbauer F, Raufs R.Submucosal large bowell lipomas -presentation and menagement .An 18-year study .Eur J Surg .1991;157:51-55

7. Jansen JB,Temmerman A, Tjhie-Wensing jW, Endoscopic removal of large colonic lipomas (İn Dutc) Ned Tjdschr Geneeskd.2010;154:A2215

8. Vaxman I, Saitoh Y, Raju GS, et al. High-frequency probe EUS -assisted endoscopic mucosal resection :a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. Gastrointest Endosc. 2002;55:44-49

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Bir Olgu Üzerinden Kaposi Sarkomuna Genel Bakış

Overview of Kaposi Sarcoma through a Case

Dr. Öğr. Üyesi Alptekin ŞEN

ORCID:0000-0003-3445-6615

İstanbul Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul/Türkiye

ÖZET

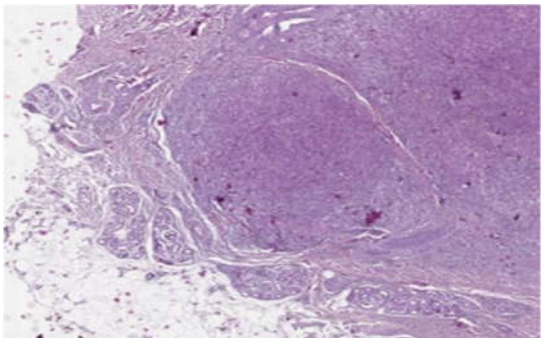
Kaposi sarkomu; deri ve ağızdan anüse kadar tüm mukozal yüzeylerde gözlenebilen malign mezankimal bir neoplazmdır. Tümör ; deri yada mukoza yerleşiminde ,mor leke ve/veya nodül şeklinde lezyonlar oluşturarak kendini gösterir. Erkeklerde ve bağışıklık sistemi zedelenmiş bireylerde daha sık saptanan tümör ; kısa sürede akciğer ve/veya lenf nodu metastazına neden olabilir. Ülkemiz için halihazırda bir risk teşkil etmese de ; Human Herpes Virüsü Tip yada KSHV (Kaposi Sarkomu ile İlişkili Herpes Virüsü) adıyla bilinen HIV ile ilişkili etkeninin bulaşıcılığı, globalleşen dünya nedeni ile risk yaratabilir. Yabancı uyruklu bir hastamızın konsültasyon preparatı ile gündeme gelen olgumuz üzerinden ,tanısal sıkıntıları dile getirmek ve kaposi sarkomuna genel bir yaklaşımda bulunmak için sunumu hazırladık.

Anahtar kelimeler : Sarkom ,Kaposi , HIV, KSHV

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma; It is a malignant mesenchymal neoplasm that can be observed on all mucosal surfaces from the skin and mouth to the anus. Tumor ; It manifests itself by forming lesions in the form of purple spots and / or nodules in the skin or mucous membranes. Tumor detected more frequently in men and individuals with impaired immune system; It can cause lung and/or lymph node metastasis in a short time. Although it does not currently pose a risk for our country; The infectiousness of the HIV-related agent known as Human Herpes Virus Type or KSHV (Kaposi's Sarcoma-Associated Herpes Virus) may pose a risk due to the globalizing world. We prepared a presentation to express the diagnostic problems and to have a general approach to Kaposi's sarcoma, based on our case, which came to the agenda with the consultation preparation of a foreign national patient.

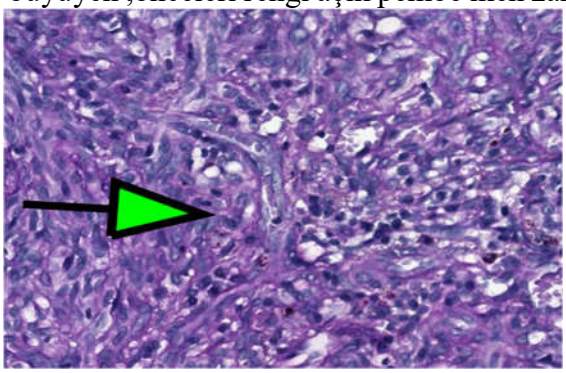
GİRİŞ : Kaposi sarkomu ; Macar Dermatolog Moritz Kaposi tarafından yaşlı erkeklerde ortaya çıkan idiyopatik ,ölümcül olabilen ,bir pigmente hemanjiyosarkom olarak tanımlanmıştır. Avrupa'da görülen vakaların çoğu, Kuzey Amerikalı ve Afrikalı genç – çocuklardan , renal allogreft alıcılarından, diğer alıcılardan ve İmmünsüpresif



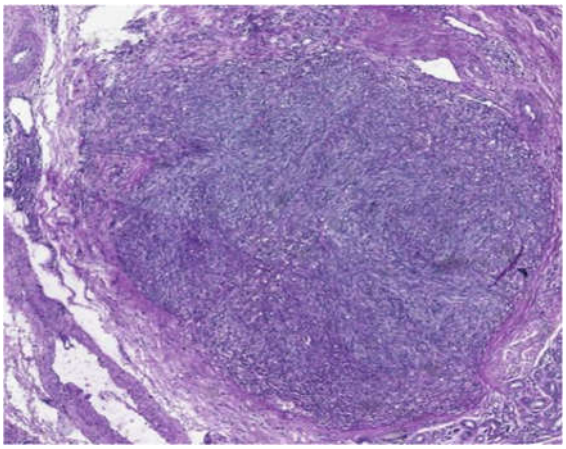
Resim 1- 5Kaposi sarkomu ; dermal yerleşimli nodüler konumlu lezyon H&E X5 (dijital patoloji)

ajanları kullananlardan ve HIV ile enfekte hastalardan oluşmaktadır. [1]

MATERYAL & METOD : Kaposi sarkomu tanısı almış konsültasyon olgumuz ;71 yaşında erkek.2019 yılında sol el parmak arasında ortaya çıkan ve zamanla büyüyen ,önceleri rengi açık pembe iken zamanla



Resim 2- 7Kaposi sarkomu ; fasiküller halinde konumlanarak nodül yapıları meydana getirmiş iğsi hücreler . PAS x10 (dijital patoloji)

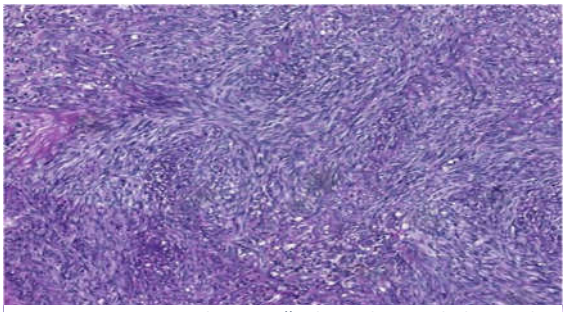


Resim 3- 6içerisinde vasküler yapıların konumlanışı ile uzunlamasına kesitlerde izlenen 'yarık benzeri boşluklar ' ile enine kesitlerde seçilen elek benzeri boşluklar PAS HE x20 (dijital patoloji)

koyulaşan noduler tarzda lezyon şikayeti ile gittiği doktoru tarafından eksize edilen lezyon patolojiye gönderilmiş ve 'kaposi sarkomu' tanısı almıştır. Olgunun lezyonuna ait parafin bloğu, raporu ile birlikte aralık 2022 içinde tarafımıza konsültasyon amacı ile iletilmiştir. Eş zamanlı olarak yapılan Tüm Vücut FDG-PET tetkikinde ; her iki akciğer parenkiminde ,en büyüğü sağ akciğer alt lobda ve 8 mm çapında olmak üzere çok sayıda nonspesifik FDG negatif nodül yapıları ve mediasten alt paratrakeal , subkarinal , prevaskuler ve bilateral hiler ,hafif FDG pozitifliği içeren , radyolojik olarak reaktif olarak değerlendirilen lenfadenomegaliler izlenmiştir. Yine eş zamanlı olarak uygulanan anti HIV ½ (p24) ,ELİSA ,Anti HCV , HBsAg ve sifiliz testleri 'negatif' bulunmuştur.

Olgumuza ait konsültasyon için gönderilmiş , H&E ile boyalı lamları incelediğimizde ; patolog meslektaşımızın koyduğu 'Kaposi sarkomu' tanısını doğruladık . (resim 1-4)

Biz bu olguyu neden sunduk ? Amacımız ; normal ışık mikroskopisinde tanısını koyabilmemiz için olgunun ayırıcı tanısına giren , anjiyosarkom , akroanjiyodermatit, hobnail hemanjiyom, iğsi hücreli hemanjiyom, kaposiform hemanjiyoendotelyoma gibi lezyonlardan ayırımı sağlayan 'kaposi sarkom'



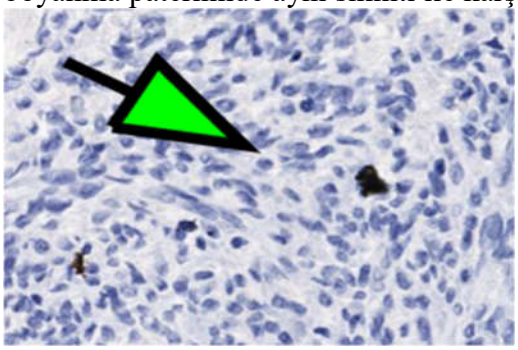
Resim 4 - Kaposi sarkomu ; iğsi hücreler içinde konumlu yarık benzeri boşluklar ve 'elek konfigürasyonu ' PAS x40 (Dijital patoloji)

etkeni (en azından çoğunda) KSHV varlığını gösteren HHV8 immunhistokimyasal biyobelirteçin ortaya konumasındaki zorluklara ve ısrarlı olmaya dikkat çekmektir.

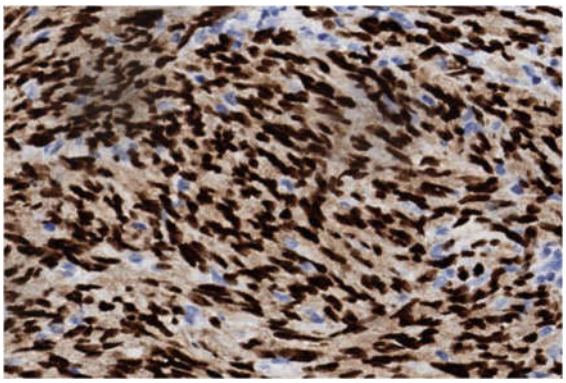
Olgumuz bize ulaştığında kaposi sarkomu ön tanısı ve bununla uygun histopatolojik görünüm saptadığımız andan itibaren immunhistokimyasal panel olarak HHV8,ERG CD34, CD31 ,S-100,Melan A , Desmin ,SMA çalıştık .

Bu panel içinde en çok bel bağladığımız HHV8 sonucu bizi ilk önce şaşırttı .Çünkü ; çok fokal ve tek tek hücrelerde ,zorlukla seçilebilen bir pozitiflikle karşılaştık. (resim-5)

Ancak; literatür taradığımızda özellikle kutanöz kaposi sarkomu tanısında HHV8(LANA) boyanma paterninde aynı sıkıntı ile karşılaşıldığını gözlemledik. (2)



Resim 5-: Kaposi sarkomu ; HHV8 (dijital patoloji)



Resim 7-: Kaposi sarkomu :ERG pozitifliği iğsi tümör hücrelerinde yaygın ve yoğun boyanma x40 (dijital patoloji)

Bunun üzerine HHV8 IHK isteğimizi tekrarladık . Sonraki HHV8 boyamasında daha çok hücrede pozitif boyanma mevcuttu. (resim 6)

SONUÇ & TARTIŞMA :

Kaposi sarkomu ülkemizde nadiren görülen bir tümördür. Ancak ; gelişen teknoloji , küreselleşen dünya, göçler son yıllarda ülkemizde önemli oranda farklı ülkelerden insanların konumlanması ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle ; daha önce az gördüğümüz bir çok hastalık ve tümörü çok daha sık görmeye başladık ve görmeye devam edeceğiz.

Bu kapsamda ; tanısal yelpazemizi buna göre dizayn etmeli ,ayırıcı tanı profilimizi genişletmeliyiz. Olgumuz ; tanısı verilmiş bir konsültasyon olgusuydu. Ancak ; tanı konulduğu ülkede immunhistokimyasal çalışma yapılmamıştı. Bu yüzden HHV8 pozitifliğini görmeden tanıyı teyid etmek sıkıntılı olabileceğinden ısrarla üzerine gittik. Sonuçta ; çabalarımız sonuç verdi ve verdiğimiz tanı ile hastamızın tedavisi başlandı. Bu arada aynı hastanın ; el ve ön kol bölgesinde 8 adet daha benzer nodüler lezyon saptanarak eksize edildi ve tarafımızca tamamına 'Kaposi sarkomu' tanısı verildi.

Kaposi sarkomu ; kan damarlarının endotel hücrelerinin ve lenfatik sistemin bir hastalığıdır. İsmine rağmen, çok merkezli vasküler hiperplaziye bağlı olduğu için son zamanlarda ,bir çok merkezde sarkom (mezenkimal kökenli malign bir tümör) olarak sınıflandırılmamaktadır. (3) Bu merkezler aynı zamanda ; HHV8 in; hastalığı üretmek için gerekli olduğu , ancak yeterli olmadığı öne sürmektedir. (3)

Kaposi sarkomunun genel olaral 4 tipi tanımlanmıştır : (4)

- **Klasik Kaposi sarkomu :** Akdeniz ve Orta Avrupa kökenli yaşlı erkekleri ve Sahra Altı Afrika'daki erkekleri etkiler. Diabetes mellitus ile ilişkilidir, ancak HIV enfeksiyonu ile ilişkili değildir.
- **İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ilişkili Kaposi sarkomu** : esas olarak erkeklerle seks yapan erkekleri etkiler (MSM). Kaposi sarkomu, **Uganda ve Zambiya'da,** özellikle çocuklarda en sık görülen kanser türlerinden biridir.
- **Endemik veya Afrika Kaposi sarkomu:** Afrika'nın bazı bölgelerinde çocuklarda ve genç yetişkinlerde ortaya çıkar.
- **Iatrojenik Kaposi sarkomu:** bağışıklık baskılanmasına neden olan ilaç tedavisi veya transplantasyon sonrasında gözlenen .

Bu 4 lü grupta ; özellikle immun sistemin baskılandığında ortaya çıkan kaposi sarkom formunun ,kısa sürede mukozal düzeyde ilerlediği ve organ disfonksiyonlatrı ile ölüme yol açtığı gösterilmiştir. (4)

Bir başka önemli çalışmada ise ; eşcinsel erkeklerde sıkça gözlenen bu fırsatçı neoplazmın özellikle partner sayısı fazlalılığı ile de yakından ilişkisi olduğu ifade edilmektedir. En azından San Francisco'da durum böyle gözükmektedir. (5)

Kaposi sarkomu insidansı; 1973'te (AIDS salgınından önce) 100,000 de 1 iken , 1991'de AIDS salgınının zirvesinde 100,000 de 33e çıkmış ve daha sonra 1998'de HAART (Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi sonrası) 100,000 de 2.8 e düşmüştür. (6)

Bu makeleyi hazırlarken ki amacımız ; bir çok yerde yapıldığı gibi bilinen bilgileri tekrar etmek değil, bir olgu sebebiyle yıllar sonra tekrar karşılaştığımız 'Kaposi sarkomu' olgumuzu özellikle mesleğinde genç arkadaşlarımıza tanıtmak ve özellikle bazı özel durumlarda mutlaka ayırıcı tanıya eklenmesine ve tanı konulurken ki zorluklara dikkat çekmektir.

Özellikle ; İyatrojenik Kaposi sarkomu; Kaposi sarkomu herpes virüsü (KSHV) ile yüksek düzeyde enfeksiyon ile ilişkili coğrafi bölgelerde organ nakli hastaları için özel bir endişe kaynağıdır. Buralarda hastaların .çoğu transplantasyondan önce virüse sahiptir, ilaçlar virüsün yeniden aktive olmasına neden olur. Yine aynı sebepten ötürü kronik inflamatuar ve otoimmün durumlar için reçete edilen kortikosteroidlerin ve rituximab infliximab ve abatacept gibi biyolojik maddelerin kullanımı da Kapasi sarkomu gelişiminde dolaylı olarak rol alabilir.

Son söz olarak ; tıp fakültesinde eskiden hocalarımızın söylediği gibi ; 'hastalık yok hasta vardır' ilkesi ile hareket etmek , dünyamızın hızla değiştiği ,sınırların yakınlaştığı günümüzde yeniliklere açık olmak tanı koyarken veya tedavi sırasında ısrarcı (inatçı değil ama) olmak çözüm gibi gözükmektedir.

KAYNAKÇA :

1. Casper C., Carrell D, Miller K.at al.HIV serodiscordant sex partners and the prevalence of Human Herpes Virüs 8 infection among HIV negative men who have sex with men :baseline data from the Expolore study. Sexually Transmitted İnfections .82 (3) :p.229-235 .2006

2. Salim Mohanna ,Universidad Preuana Cayetano Heredia /UPCH -Isnstito de Medicana Tropikal Alexander von Humboldt.Emerging İnfectious Disease .September 2010
3. Schwartz RA, Micali R, Nasca MR , Scuderi L. Kaposi's sarcoma :an ongoing riddle .JAcad.Dermat.2008
4. Paul Curtiss ,Lauren C.Strazulla &Alwin E .Friedmen -Kien .Dermatology and treatment 6 (465-470) 2016 .
5. Archibald CP et al .Lymphadenopathy -risk factor for Kaposi's sarcoma in the AIDS study.J.Acquir Immun Defik Syndr.3 (9) :18-23 .1990
6. Eldom MA et.al .Trends in the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in the United States from 1973 to 1998 .J.Natl Cancer Inst.94 (6) :1024-1210 .2002

Akut Pankreatitte Labaratuar Parametreleri ile Hastanede Yatış Süresi Arasındaki İlişki

The Relationship Between Laboratory Parameters and Length of Hospital Stay in Acute Pancreatititis

Dr. Öğr. Üyesi Merve ÇATAK*

ORCID: 0000-0003-2653-3911

Tokat Gaziosmanpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ABD, Tokat, Türkiye

Prof. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ

ORCID: 0000-0003-3388-2989

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye

** Sorumlu Yazar*

ÖZET

Akut pankreatit pankreas inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Klinik spektrumunun geniş olması nedeni ile hangi vakanın ağır seyredeceğinin ön görülmesi yakın takip ve agresif yaklaşım açısından önemlidir. Çalışmamızın amacı; CRP, RDW, MPV ve albumin gibi inflamatuar süreçte değişiklik gösteren parametreler ile akut pankreatit morbiditesinin önemli bir göstergesi olan hastanede yatış süresi arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmada 2008-2013 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi' ne başvuran ve akut pankreatit tanısı alarak hospitalize edilen 164 hasta retrospektif olarak incelendi. Hesaplanan Ranson skoru, CRP, RDW, albumin, MPV düzeyleri ile hastanede yatış süresi karşılaştırıldı. Akut pankreatinin şiddetinin belirlenmesinde güvenilir bir skorlama sistemi olan Ranson kriterleri ile diğer inflamatuar parametrelerin analiz sonuçları karşılaştırılarak, bu parametrelerin morbiditeyi predikte etmedeki güvenilirlikleri yorumlandı. Akut pankreatit tanısı almış hastalarda Ranson skoru ve CRP düzeyi ile hastanede yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmışken, albumin, MPV, RDW düzeyleri ile hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, C-reaktif protein(CRP), Ortalama eritrosit hacmi (MPV)

Abstract

Acute pancreatitis is an inflammatory disease. The clinic spectrum of acute pancreatitis is also wide. The important point is that to predict the which cases progress to severe pancreatitis. The aim of this study is to investigate the relationship between inflamatory marker like MPV, CRP, albumin, RDW and hospitalisation time in patients with acute pancreatitis. 164 acute pancreatitis patients who admitted to Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH emergency service between 01.06.2008-01.01.2013 included to this study. Ranson score, MPV, RDW, albumin, CRP levels and hospitalisation time were compared in patient with acute pancreatitis. There is statistically significant and positive correalation between Ranson score, CRP levels and hospitalisation time in acute pancreatit patients, but the relationship between RDW, MPV, Albumin levels and hospitalisation time is not statistically significant. CRP and Ranson score

can be used as a prognostic marker to predict the severity and morbidity, but our findings showed that MPV, albumin, RDW is not reliable to predict the severity and prognosis.
Key Words: Acute pancreatitis, Mean Platelet Volume (MPV), C-reactive protein (CRP)

GİRİŞ

Akut pankreatit, pankreasta asiner hücre hasarı ile lokal olarak başlayan fakat diğer organ tutulumlarının de eşlik edebildiği klinik spekturumu geniş inflamatuar bir hastalıktır (1-2). Vakaların %80-90'ında hastalık kendi kendini sınırlayabilirken, %10-20'sinde lokal ya da sistemik komplikasyonların eşlik ettiği şiddetli hastalık görülebilir. Lokal ya da sistemik komplikasyonlar nedeni ile hastalara cerrahi, endoskopik ya da radyolojik uygulamalar yapılması ve hastaların yoğun bakımda takip edilmesi gerekebilir. Etiyolojik farklılıklara göre değişmekle birlikte akut pankreatitte mortalite %5-%10 aralığındadır (3). Klinik spektrumunun geniş olması nedeni ile hangi vakanın ağır seyredeceğinin ön görülmesi yakın takip ve agresif yaklaşım açısından önemlidir. Vakaların seçilmesi için Ranson skorlama sistemi, yatak başı uygulanabilen bedside index of severity in acute pancreatitis (BISAP) skorlama sistemi, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) gibi farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerin hepsinin farklı kısıtlıklıkları mevcuttur ve birden çok parametre içerdikleri için pratik değillerdir.

Akut pankreatit patogenezinde inflamasyonun ön planda olması nedeniyle inflamatuar parametreler de prognozu öngörmede kullanılabilir. Bu amaçla C-reaktif protein, albumin, ortalama trombosit hacmi (MPV), ortalama ertrosit dağılım genişliği (RDW), Serum amiloid A (SAA), hepsidin, Interlökin-6, Interlökin-8, prokalsitonin gibi inflamasyon sürecinde rol oynayan mediatörler ile çalışmalar yapılmaktadır(4-6). Akut pankreatit tanı ve takibinde her hastadan tam kan sayımı yapılmaktadır, o nedenle tam kan sayımı içerisinden kolayca ulaşabilecek RDW, MPV gibi parametrelerle hastalığın şiddetini öngörmede kullanılan Ranson skorlama sistemi ve yatış süresi arasındaki ilişkiyi mevcut çalışmada incelemeyi amaçladık.

MATERYAL & METOT

Çalışma Dizaynı

Bu çalışmada Ocak 2008 – Mayıs 2013 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve akut pankreatit tanısı alarak hospitalize edilen 164 hasta retrospektif olarak incelendi. Akut pankreatit tanısı; 1-Karın ağrısı, 2-Serum amilaz veya lipaz düzeylerinin normal üst sınırın en az üç katı kadar yükselmesi, 3-Abdominal ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografide (BT) akut pankreatit saptanması kriterlerinden en az iki tanesinin varlığı ile koyuldu. Hastaların demografik bilgileri, komorbid hastalıkları kaydedildi. Serum amilaz, lipaz, Alaninaminotransferaz (ALT), albumin, C- reaktif protein (CRP), ortalama trombosit hacmi (MPV), ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW), arteryel kan gazı, kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, hematokrit, trombosit, lökosit, laktatdehidrogenaz (LDH), trigliserid, LDL, serum glukoz düzeyleri incelendi. Radyolojik olarak ise abdominal ultrasonografi (USG) ve üst abdominal bilgisayarlı tomografileri (BT) tarandı. Yatış süresince gelişmiş komplikasyonlar listelendi. Etiyolojik değerlendirme ise şu şekilde yapıldı: Abdomen USG'de safra kesesinde taş ya da safra çamuru saptanan kolestatik enzimlerde belirgin artışı

olan hastalar biliyer pankreatit; diğer akut pankreatitli hastalar non-biliyer pankreatit olarak sınıflandırıldı.

Akut pankreatit şiddetini saptamak amacıyla biliyer ve non-biliyer pankreatit vakarlarında başvuru anında ve başvurunun 48. saatinde Ranson skoru hesaplandı. Ranson kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Ranson skoru <3 olanlar hafif, Ranson skoru ≥3 olanlar şiddetli hastalık olarak değerlendirildi. Ranson skoru, CRP, RDW, albumin, MPV düzeyleri ve hastanede yatış süresi karşılaştırıldı. Akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde güvenilir bir skorlama sistemi olan Ranson skorları ile diğer inflamatuar parametrelerin analiz sonuçları karşılaştırılarak, morbiditeyi predikte etmedeki güvenilirlikleri yorumlandı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 22 programı kullanıldı. Karşılaştırmalar için sürekli verilerin normalliği incelenmiş, normal dağılıma uyan veriler için parametrik, normal dağılıma uymayan veriler için parametrik olmayan testler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için ise Ki-Kare analizi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman Rank korelasyon analizi yapıldı. Tüm analizlerde %95 güven düzeyi kullanıldı. Farklılıklar $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akut pankreatit tanısı alıp hastanede yatmakta olan 164 hastanın yaş ortalaması 58,40±17,2 idi. Hastaların 107 (%65)'i kadın, 57 (%35)'si erkekti. Etyolojik değerlendirme yapıldığında hastaların 112 (%68)'si biliyer, 52 (%32)'si non-biliyer pankreatitti. Komplikasyon saptanma oranı %11 (19/164) idi. Psödokist 10 (%6) hastada, abse 3 (%1) hastada, nekroz 8 (%4) hastada, multioragan yetmezliği 3 (%1) hastada izlendi. Hastaların % 50 sinde en az bir komorbidite mevcuttu. Hastaların %37'sinde (61/164) hipertansiyon , %22' sinde (36/164) Diabetes Mellitus mevcuttu. Akut pankreatit şiddet değerlendilmesi yapıldığında hastaların %76 'sında (126/164) Ranson skoru<3 iken hafif hastalık mevcut iken, % 24'ünde (38/164) Ranson skoru ≥3 şiddetli hastalık saptandı. Ranson skorlamasına göre hastaların labaratuar parametreleri, demografik verileri ve yatış süreleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Ranson skoru ≥3 olan grubun yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde diğer gruptan fazla iken cinsiyet açısından her iki grupta fark izlenmedi ($p<0.001$, $p=1$) Her iki grupta etiyolojik olarak fark izlenmedi ($p=0.82$). Komorbid hastalıklar şiddetli hastalık (Ranson skoru≥3 olan grupta) daha sık görülmekte idi ($p<0.001$). Diabetes Mellitus ve hipertansiyona ayrı ayrı bakıldığında da her iki grup arasında fark mevcuttu ($p=0.021$, $p=0.005$). Ranson skoru≥3 olan grupta açlık kan şekeri, kreatinin, amilaz, beyaz küre sayısı, CRP düzeyi anlamlı olarak daha yüksekken, lipaz seviyesi arasında her iki grup arasında fark izlenmedi. İnflamatuar parametrelerden MPV, RDW ve albumin açısından her iki grup arasında fark izlenmedi ($p=0.59$, $p=0.47$, $p=0.27$). Lipid parametrelerine bakıldığında Trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri arasında iki grup arasında fark izlenmedi ($p=0.93$, $p=0.57$). Ranson skoru ≥3 olan grupta yatış süresi (9,05±6,53 gün) daha uzundu ($p=0.027$)

Korelasyon analizi sonucunda yatış süresi ile Ranson skoru, LDH, CRP, düzeyi ile pozitif yönde korelasyon izlendi. Yaş, beyaz küre sayısı, kreatinin, amilaz, RDW, Serum albumin, MPV ile yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo-3).

TARTIŞMA

Ortalama platelet hacmi (MPV) platelet boyutunu yansıtır ve platelet fonksiyonunun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Büyük plateletlerle daha küçük plateletler karşılaştırıldığında, büyük plateletlerdeki granül sayısının daha fazla olduğu görülmektedir ve büyük plateletler kollajenle daha hızlı agrege olur, glikoprotein Ib ve IIb/IIIa reseptör ekspresyonu ve tromboksan A2 düzeyleri daha fazladır. Salgılanan bu maddeler koagülasyon, inflamasyon, tromboz ve aterosklerozisin mediatörleridir (7). Yapılan çalışmalarda MPV düzeyinin diyabet, venöz tromboz, inme, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Bu çalışmada da akut pankreatitin inflamatuar bir hastalık olması, vasküler tromboz, hiperkoagülabilite gibi komplikasyonlarla seyredebilmesi nedeni ile MPV düzeyinin akut pankreatitle ilişkisi ve akut pankreatitin şiddetinin belirlenmesinde bir marker olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Akbal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 akut pankreatitli hasta ile 24 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun MPV değerleri karşılaştırılmış ve akut pankreatili hastalarda MPV düzeyinin yüksek olduğu, akut pankreatit progresyonu, trombosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve MPV düzeyi arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Akut pankreatitli hastalarda MPV düzeyinin hiperkoagülabilite ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (9). Beyazıt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 140 akut pankreatitli hasta ile 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış ve akut pankreatitli hastalarda MPV düzeyinin istatiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmüştür (10). İnflamasyon ve tromboz sürecinde arttığı bilinen MPV değerinin akut pankreatitte artmadığının görülmesi bu süreçte diğer mediatörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise akut pankreatitte, MPV düzeyinin morbiditeyi arttıran bir faktör olup olmadığı üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda morbiditeyi değerlendirmek için hastanın hastanede yatış süresi baz alınmıştır ve MPV düzeyi ile yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durumun önemli nedenlerinden biri; henüz tam olarak açıklanamamış kompleks bir süreç olan inflamasyon kaskadında görevli diğer mediatörlerin en az MPV kadar etkin olması olabilir. O nedenle çalışmamamızda birden fazla inflamasyon belirteci kullanmayı planladık.

De campos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 175 akut pankreatitli hasta dahil edilmiş ve bu hastaların %22' sinin APACHE II skoru sekizden büyük olduğu için şiddetli pankreatit olarak kabul edilmiştir. CRP değeri 19.5 mg/dl' nin üzerinde olan şiddetli akut pankreatitli hastalarda yatış süresinin hafif pankreatitli vakalara oranla uzun olduğu gösterilmiştir(11). Bizim çalışmamızda cut-off değer belirlenememekle birlikte CRP düzeyi ile hastanede yatış süresi arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır, Ranson kriterleri içinde de kullanılan CRP düzeyi diğer inflamasyon belirteçlerine oranla anlamlı yüksek bulunmuştur.

Cardoso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaneye başvurunun 48. saatinde ölçülen CRP değerinin şiddetli akut pankreatiti, pankreatik nekrozu ve hastane içi mortaliteyi belirlemede güvenilir olduğu gösterilmiştir (12). Cardoso ve ark. benzer şekilde bizim çalışmamızda da Ranson skoru yüksek, şiddetli pankreatiti olan hastalarda CRP düzeyi yüksek bulundu, CRP değeri ile hastanede yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. CRP düzeyi arttıkça morbiditenin önemli bir göstergesi olan hastanede yatış süresinin uzadığı ve CRP düzeyinin akut pankreatitli hastalarda, şiddet ve morbidite kriteri olabileceği sonucuna ulaşıldı.

Diğer bir inflamasyon mediatörü olan ortalama eritrosit dağılım hacmi, dolaşımdaki eritrositlerin boyut farklılıklarının diğer bir deyişle anizositozun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Tam kan sayımıyla kolay ulaşılabilmesi nedeniyle önemlidir. Hemoliz, kan transfüzyonu ya da demir, vitamin B12, folik asit eksikliğine bağlı olarak gelişen inefektif eritropoez RDW artışına neden olmaktadır. Bunun dışında gebelikte trombotik trombositopenik purpura ve inflamatuar bağırsak hastalıklarında da RDW'nin yükseldiği bilinmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda RDW'nin inflamasyon zemininde geliştiği kanıtlanan kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklarda da arttığı gösterilmiştir (13). İnflamatuar bir hastalık olan akut pankreatitte RDW düzeyinin prognoz kriteri olarak kullanılabilmesi olasıdır. Şenol ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya 102 akut pankreatit hastası dahil edilmiş ve bu hastaların başvuru RDW düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiş, RDW için eşik değer 14.8 olarak kabul edildiğinde vakaların yaklaşık %77'sinde RDW düzeyinin mortaliteyi predikte etmede güvenilir olduğu gösterilmiştir (14). Bu çalışmada hafif ve şiddetli hastalık grupları arasında da RDW düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmaz iken, yatış süresi ile RDW arasında da korelasyon izlenmedi. Şenol ve ark. yaptığı çalışmadaki gibi eşik değer 14.8 alındığında yatış süresi arasında ilişki izlenmedi. CRP den sonra RDW akut pankreatit prognozunu öngörmede daha iyi bir marker olabilir fakat yine de literatürde RDW'nin akut pankreatit şiddet belirlenmesinde bir marker olarak kullanılabilirliği konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır, yapılacak yeni çalışmalarla bu konuda daha geniş bilgiye ulaşılabilir.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakımda takip edilen şiddetli akut pankreatitli 238 hasta retrospektif olarak incelenerek şiddetli akut pankreatitli hastaların yoğun bakıma kabulleri sırasındaki ve 24 saat sonraki serum albumin düzeyleri ölçülmüştür. 24 saat içindeki albumin düşüşünün şiddetli akut pankreatitli hastalarda kötü prognoz ve ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise serum albumin düzeyi ile hastanede yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuca yarı ömrü 21 gün olan albuminin sadece hastaneye başvuru sırasında ölçülmesi, tekrarlayan ölçümlerin yapılmamış olması neden olmuş olabilir. Ayrıca hastaların sadece %24'ünün Ranson skoru üçün üzerindeydi, şiddetli akut pankreatit vakalarının azlığı da negatif akut faz reaktanı olan albuminin hastanede yatış süresi ile ilişkili bulunmamasında bir etken olabilir. Serum albumin düzeyi genel durumu kötü olan şiddetli akut pankreatitli hastalarda ölüm riskini predikte etmede kullanılabilmektedir, fakat akut pankreatit tanısı almış tüm hastalarda morbiditeyi ve şiddetli akut pankreatit gelişme riskini ön görmede de tek ölçümden ziyade tekrarlayan ölçümlerin yapılmasının daha uygun olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak akut pankreatit tanısı almış hastalarda Ranson skoru ve CRP düzeyi ile hastanede yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmışken, albumin, MPV, RDW düzeyleri ile hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. CRP ve Ranson skoru akut pankreatit şiddet ve prognoz tayininde güvenilir belirteçlerdir fakat bizim çalışmamızda RDW, MPV ve albuminin prognoz tayininde güvenilir parametreler olmadıkları sonucuna ulaşılmıştır. MPV, RDW gibi inflamatuar parametrelerle alakalı kesin sonuçlara ulaşılabilmesi için daha fazla hasta içeren büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102–11.

2. PandolSJ,SalujaAK, ImrieCW et al. Acutepancreatitis: bench to thebedside. Gastroenterology. 2007;132:1127–51.

3. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. In: summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta,GA,11–13September 1992. Arch Surg. 1993;128:586–90.

4. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA et al, Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis, 2015;52(6):273-83

5. Huang HL, Nie X, Cai B, Procalcitonin levels predict acute kidney injury and prognosis in acute pancreatitis: a prospective study, PLoS One. 2013 Dec 13;8(12)

6. Ćeranić DB, Zorman M, Skok P et al, Interleukins and inflammatory markers are useful in predicting the severity of acute pancreatitis, Bosn J Basic Med Sci, 2020 Feb 5;20(1):99-105

7. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. Platelets 2002;13:301-6.

8. Han JY, Choi DH, Choi SW et al Stroke or coronary artery disease prediction from mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus, Platelets. 2013;24(5):401-6

9 .Akbal E, Demirci S, Koçak E, Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis,**Blood Coagul Fibrinolysis**. 2013 Apr;24(3):243-6.

10. Beyazit Y, Sayilir A, Torun S et al,Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis, **Clin Res Hepatol Gastroenterol**. 2012 Apr;36(2):162-8. doi: 10.1016/j.clinre.2011.10.003. Epub 2011 Nov 15.

11. De Campos T, Cerqueira C, Kuryura L et al, Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis, JOP. 2008 Nov 3;9(6):690-7

12. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM et al, C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2013 Jul;25(7):784-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835fd3f0.

13. Ani C and Ovbiagele B. Elevated red bloodcell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. J Neurol Sci2009; 277: 103–108.

14. Şenol K, Saylam B, Kocaay Fet al,. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis, **Am J Emerg Med**. 2013 Apr;31(4):687-9. doi: 10.1016/j.ajem.2012.12.015. Epub 2013 Feb 8.

15. Chen Y, Zhang ZW, Wang B et al, Relationship between early serum albumin variation and prognosis in patients with severe acute pancreatitis treated in ICU,2013 Mar;44(2):237-41.

Tablo 1. Ranson Kriterleri

Safra taşı ile ilişkili pankreatit olgularında kullanılan kriterler	
Başvuru anında	*İlk 48 saatin hemen sonunda*
Yaş>70 yıl	Hematokritte 10 puandan fazla düşme
Beyaz Küre >18.000 mm³	Kan üre azotunda artış >2 mg/dl
Kan glukozu >220 mg /dL	Serum kalsiyum değeri < 8 mg/dl
Serum LDH >400 ıU/L	Baz açığı >5 mEq/L
Serum AST > 250 IU/L	Tahmini sıvı sekestrasyonu >4 L
Safra taşıyla ilişkili olmayan pankreatit olgularında kullanılan kriterler	
Başvuru anında	*İlk 48 saatin hemen sonunda*
Yaş >55 yıl	Hematokritte 10 puandan fazla düşme
Beyaz Küre >16.000 mm³	Kan üre azotunda artış >5 mg/dl
Kan glukozu >200 mg /dL	Serum kalsiyum değeri < 8 mg/dl
Serum LDH >350 ıU/L	Baz açığı >4 mEq/L
Serum AST > 250 IU/L	Tahmini sıvı sekestrasyonu >6 L
	Arteryel po2<60mmHg

Tablo 2. Ranson Skorlarına göre hastaların demografik verileri, laboratuar parametreleri ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Ranson <3	**Ranson ≥3**	**P değeri**
Yaş	55,54±17,21	67,89 ± 13,50	**<0.001***
Cinsiyet (K/E)	82 / 44	25/ 13	1
Açlık kan şekeri (mg/dl)	133,66±54,58	188,42±105,17	**<0,001***
Kreatinin (mg/dl)	1,98±6,97	1,91±2,46	**0,011***
AST (IU/L)	19,24±2,79	25,65±3,21	0,205
Amilaz (U/L)	1148,85±1218,79	1804,68±1230	**<0,001***
Lipaz (U/L)	1209,28±1330,10	1021,55±1202,14	0,246
Beyaz küre sayısı	10340±3260,54	13761,57±6036,09	**0,001***
LDH (U/L)	209,51±249,01	397,78±306,84	**<0,001***
MPV	8,60 (0-117) 14,43±21,89	8,75 (6,1-88) 16,5 ± 23,43	0,525
CRP (mg/L)	61,65±97,30	135.98±114.34	**<0,001***
RDW	14,17 ± 2,083	14,44 ± 2,146	0,493
Albumin (g/dL)	3,78 ± 0,462	3,68 ± 0,469	0,273
Yatış süresi	6,65±5	9,05±6,53	**0,027***
LDL (mg/dL)	95,51±97.41	82.26±47.69	0,577
Trigliserid (mg/dL)	125,73±293,86	131,34±246,79	0,938
DM	22 (%17,5)	14 (%36,8)	**0,021***
HT	39 (%31)	22 (%57,9)	**0,005***
Komorbidite	52 (%41,3)	30 (%78,9)	**<0,001***
Etyoloji **Biliyer** **Non-biliyer**	 85 (%67,5) 41 (%32,5)	 27 (%71,1) 11 (%28,9)	0,827

*AST; Aspartataminotransferaz LDH: laktat dehidrogenaz, MPV: ortalama trombosit hacmi, CRP;c-rekatf protein, LDL;Low-densityLipoprotein, DM; Diabetes Mellitus , HT;Hipertansiyon; RDW; ortalama eritroisti dağılım hacmi,

Tablo 3. Labaratuar parametreleri ile yatış süreleri arasındaki korelasyon

		Hastanede yatış gun sayısı
Yas	Correlation Coefficient	,074
	Sig. (2-tailed)	,349
	N	164
Beyaz küre Sayısı	Correlation Coefficient	,180*
	Sig. (2-tailed)	,021
	N	164
LDH	Correlation Coefficient	,280**
	Sig. (2-tailed)	**,000**
	N	164
RDW	Correlation Coefficient	,137
	Sig. (2-tailed)	,081
	N	164
CRP	Correlation Coefficient	,458**
	Sig. (2-tailed)	**,000**
	N	164
MPV	Correlation Coefficient	,099
	Sig. (2-tailed)	,207
	N	164
Amilaz	Correlation Coefficient	,003
	Sig. (2-tailed)	,966
	N	164
Kreatinin	Correlation Coefficient	-,102
	Sig. (2-tailed)	,196
	N	164

	Ranson Skoru	Correlation Coefficient	,207**
		Sig. (2-tailed)	**,008**
		N	163
	Albumin	Correlation Coefficient	,088
		Sig. (2-tailed)	,264
		N	164

*AST; Aspartataminotransferaz LDH: laktat dehidrogenaz, MPV: ortalama trombosit hacmi, CRP;c-rekatf protein, LDL;Low-densityLipoprotein, DM; Diabetes Mellitus , HT;Hipertansiyon, RDW; ortalama eritrositdağılım hacmi

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

King'in Amaca Ulaşma Kuramı Çerçevesinde Bir Parkinson Olgu Sunumu

A Parkinson's Case Report in the Framework of King's Goal Achievement Theory

Öğr. Gör. Sevda TÜZÜN ÖZDEMİR*

ORCID: 0000-0002-9025-8325

İzmir Kavram Meslek Yüksekokulu/Diyaliz Programı, İzmir/TÜRKİYE,

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD, Doktora Öğrencisi, İzmir/TÜRKİYE,

Prof. Dr. Aynur TÜREYEN

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD, İzmir/TÜRKİYE,

Prof. Dr. Yasemin YILDIRIM

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD, İzmir/TÜRKİYE,

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Hemşirelik mesleği doğası gereği insan sağlığını korumak, devamını sağlamak ve yaşam kalitelerini yükseltmeyi amaçlamaktadır. Bu amaçlara ulaşabilmek için hemşirelik bakım sürecinde, alanında uzman araştırmacılar tarafından insan davranışlarını açıklamak, anlamak, öngörüde bulunmak ve kontrol etmek amacıyla geliştirilmiş olan kuram ve modelleri kullanmaktadırlar. King'in "Amaca Ulaşma Kuramı"nda analitik düşünme oldukça önemlidir. Bu özelliği nedeniyle kuram hemşirelik sürecinin planlanması ve uygulanmasında hemşirelere rehberlik etmektedir. İlerleyici, kronik bir hastalık olan Parkinson hastalığının tedavi sürecinde birey ve bakım vericilerinin uzun süreli bakım gereksinimleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada Parkinson tanısı konmuş olan olgunun hemşirelik süreci King'in "Amaca Ulaşma Kuramı" doğrultusunda uygulanmıştır. Sonuç olarak, King' in Amaca Ulaşma Kuramı'na göre verilen hemşirelik bakımı, bireylerin öz bakımında otonomi sahibi olmasını ve bireyin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesini sağlamakta, hemşirelik uygulamalarında son derece gelişmiş düşünce becerilerini gerektirmekte, böylece verilen hemşirelik bakımının kalitesini artırmaktadır.

Anahtar kelimeler; *hemşire, parkinson, İmogine King, amaca ulaşma kuramı*

Abstract

The nursing profession, by its nature, aims to protect human health, ensure its continuity and improve the quality of life. In order to achieve these goals, they use theories and models developed by researchers who are experts in the field in order to explain, understand, predict and control human behavior in the nursing care process. Analytical thinking is very important in King's "Goal Achievement Theory". Due to this feature, the theory guides nurses in the planning and implementation of the nursing process. Long-term care needs of individuals and

caregivers arise during the treatment process of Parkinson's disease, which is a progressive, chronic disease. Therefore, in this study, the nursing process of the patient diagnosed with Parkinson's was applied in line with King's "Achievement Theory". As a result, according to King's Theory of Achievement, the nursing care provided enables individuals to have autonomy in their self-care and to evaluate the individual with a holistic approach, requires highly developed thinking skills in nursing practices, thus increasing the quality of nursing care.

Keywords; *nurse, parkinson, Imogene King, goal achievement theory*

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), bireyin bağımsız işleyişini sınırlayan, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkileyen, yavaş hareket, titreme, katılık, yürüme ve dengesizlik gibi motor semptomlar ve çok çeşitli motor olmayan (bilişsel bozukluk, zihinsel sağlık bozuklukları, uyku bozuklukları ve ağrı ve diğer duyusal bozukluklar) semptomların görüldüğü ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır olarak tanımlanmaktadır[1]. İngiliz hekim olan James Parkinson tarafından "titrek felç" olarak ilk kez 1987 yılında tanımlanmıştır[2].

Parkinson, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Dünya çapında on milyondan fazla insan PH ile yaşadığı bilinmektedir. PH prevalansı son 25 yılda ikiye katlanmıştır ve her yıl yaklaşık 60.000 Amerikalıya PH teşhisi konulmaktadır. PH insidansı yaşla birlikte artmakla birlikte, tahminen yaklaşık %5 ila %10'u 50 yaşından önce başlamaktadır[1,3,4]. Yaşam süresinin uzamasına bağlı Parkinsonlu hastaların sayısının da artacağı ve 2030 yılında bu sayının %50'den daha fazla artış göstereceği tahmin edilmektedir[5].

Parkinson hastalığının kesin nedeni bilinmemesine rağmen, bu hastalığın oluşumunda genetik ve çevresel faktörler rol oynadığı bilinmektedir. PH nedenleri arasında; kalıtım, genetik ve meydana gelen mutasyonlar, çevresel faktörler, travma, enfeksiyon, yaş, yaşam tarzı, ağır metallere maruziyet ve cinsiyet gibi faktörler yer almaktadır[2]. Semptomlar genellikle kademeli olarak başlar ve zamanla kötüleşir. Hastalığın ilerlemesiyle kişi, yürüme ve konuşmada güçlük, uyku sorunları, depresyon, hafıza güçlükleri, zihinsel ve davranışsal değişiklikler, yorgunluk gibi semptomlar yaşayabilir[6].

Parkinson hastalığının ana patolojik özelliği, substantia nigra pars compactada (SNc) orta beyin dopaminerjik nöronlarının progresif kaybı ve nöronlarda Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan alfa-sinüklein pozitif sitoplazmik inklüzyonların varlığıdır. Lewy cisimcikleri, PH'de sinir hücrelerinin içinde gelişen anormal, çözünmez fibrinlerin oluşturduğu kümelerdir. Substantia nigra'da yaklaşık 800.000 hücre bulunmaktadır ve PH'de belirtiler bu hücrelerin tümünün %60-80'inin kaybından sonra ortaya çıkmaktadır[4,6].

Günümüzde hastalığın semptomatik tedavisi mevcut olup motor ve non-motor belirti ve bulgularda iyileşme hedeflenmektedir. Bu nedenle tedavideki amaç, mümkün olabildiğince hastaların bağımsızlıklarını uzun süre sorumak ve yaşam kalitelerini artırmaktır[2,6]. Farmakolojik tedavi yaklaşımında temel hedef dopamin eksikliğini gidermektir. Etkinliği kanıtlanmış L-dopa, bradikinezi ve rijidite daha az oranda tremor belirtilerinin tedavisinde altın standart özelliklere sahip ilaç olarak kabul edilmektedir[2].

Parkinson hastalığı ilerleyici, kronik bir hastalık olması nedeniyle birey ve bakım vericilerinin uzun süreli bakım gereksinimleri ortaya çıkmaktadır. Bu gereksinimlerin karşılanabilmesinde, birey ve ailesine bakım verici, destekleyici, danışmanlık yapıcı rolleri olan hemşirelerin önemli sorumlulukları bulunmaktadır[7]. Son zamanlarda sağlık alanında kuram, teori ve modeller çerçevesinde tasarlanan çalışmaların sayısı dünyada ve ülkemizde de yaygınlaşmaktadır. Bunun nedeni geliştirilen kuram, model ve teoriler, alanında uzman araştırmacılar tarafından insan davranışlarını açıklamak, anlamak, öngörüde bulunmak ve kontrol etmek amacıyla geliştirilmişlerdir[8]. Bakımın öncelikli olduğu hemşirelik mesleğinde verilen bakımın kaliteli ve etkin olabilmesi için kuram ve modeller yol göstericidir[9]. Bu nedenle analitik düşünme sürecini içinde barındıran bir model olan İmogine King'in Amaca Ulaşma Kuramı, PH'nda hemşirelik sürecinin planlanması ve uygulanmasında iyi bir rehberdir[10].

King'in Amaca Ulaşma Kuramı

King'in "Amaca Ulaşma Kuramı"nda analitik düşünme oldukça önemlidir. Bu özelliği nedeniyle kuram hemşirelik sürecinin planlanması ve uygulanmasında hemşirelere rehberlik etmektedir[11]. King'in kuramına göre; sağlığın geliştirilmesi, devamlılığının sağlanması, hastalık ve sakatlığın önlenmesi, hastalara bakımın sunulması hemşireliğin amacıdır. Çünkü hemşirelerin alanını birey, aile ve toplumun oluşturduğunu savunmaktadır[10,12].

King'in Kavramsal Sistemi ve Amaca Ulaşma Kuramı üç bölümden oluşmaktadır; kişisel sistemler, kişilerarası sistemler ve sosyal sistemler. King'e göre hemşirelik bakımının temel amacının sağlığı geliştirmek ve insanlara bakım vermek olduğu için, bu üç sistem "Amaca Ulaşma Teorisi"nin geliştirilmesinde temel oluşturmuştur[11,13].

Kişisel sistemler; bireyi ifade eder ve insanı anlamada yer alan kavramları algı, benlik, beden imajı, büyüme ve gelişme, zaman ve mekan olarak tanımlamaktadır. King kavramlar arasındaki ilişkiyi; "Bireyin benlik, beden imajı, zaman ve mekan algıları, hayatındaki kişilere, nesnelere ve olaylara tepki verme biçimini etkiler. Bireyler yaşamları boyunca büyüyüp geliştikçe, zaman içinde vücutlarının yapısında ve işlevinde meydana gelen değişikliklerle ilgili deneyimler, kendilik algılarını etkiler" şeklinde açıklamaktadır[7,11,13].

Kişilerarası sistemler; birbirleriyle etkileşime giren ikili, üçlü, küçük veya büyük grupları tanımlamaktadır. Kişilerarası sistemlerle ilgili kavramlar etkileşim, işlem, iletişim, rol ve strestir. Hemşirelik sürecini temelde hasta ve hemşire arasındaki etkileşim oluşturmaktadır[7,11,13].

Sosyal sistemler; ortak amaçları, değerleri paylaşan bir topluluk veya toplum içindeki insan grupları olarak tanımlanmaktadır. Bu sistemler sosyal etkileşim ve ilişki için bir çerçeve sunarak, olması gereken davranış kuralları ve eylem biçimlerini oluşturur. Aileler, okullar, dini kurumlar bu sistemlere örnek verilebilir[7,11,13].

İmogine King'in "Amaca Ulaşma Kuramı"nda yer alan hemşirelik süreci geleneksel olarak bilinen hemşirelik sürecinden farklıdır. King geleneksel hemşirelik sürecini, hemşireler tarafından uygulanan ve birbiri ile ilişkili eylemler sistemi olarak görmektedir. Ancak "Amaca Ulaşma Kuramı"nda yer alan bilgilerin hemşirelik süreç uygulama basamakları için temel oluşturduğunu belirtmektedir[12,14,15] (Tablo 1)

Tablo 1: Kuram ve Yöntem Olarak Hemşirelik Süreci[7]

Bir Yöntem Olarak Hemşirelik Süreci	Bir Kuram Olarak Hemşirelik Süreci
Birbiriyle İlişkili Eylemler Sistemi	**Birbiriyle İlişkili Kavramlar Sistemi**
✓ Veri Toplama ✓ Planlama ✓ Uygulama ✓ Değerlendirme	✓ Hemşire ve Hastanın Algısı ✓ Hemşire ve Hastanın İletişimi ✓ Hemşire ve Hastanın Etkileşimi ✓ Hedefler Hakkında Karar Verme ✓ Hedeflere Ulaşmak İçin Aynı Fikirde Olma ✓ Etkileşimde Bulunma (Faaliyete Geçme) ✓ Amaca Ulaşma (Eğer ulaşılamadıysa nedeni?)

KİNG'İN KAVRAMSAL SİSTEM MODELİNE GÖRE HEMŞİRELİK SÜRECİ BASAMAKLARI

A. Veri Toplama:

Hastanın durumu ya da algısı nedir?

86 yaşında olan erkek hasta A.Ö., emekli öğretmen olan hasta, son on gündür hareketsiz olması, sabahları yataktan kalkamama ve bir gün kızının ismini hatırlayamadığını ifade etmiştir. A.Ö.'nün bu olaydan üç gün sonra, araçla hareket halinde ilerlerken birden aracın kapısını açarak tuvaletini yapacağını söylemesi üzerine, ailesi tarafından bilinç bulanıklığı yaşadığı fark edilmiş ve acil servise getirilmiş. Acil serviste takip edilen hastanın nöbet geçirdiği ve nöbetin sebeplerinin araştırılması için nöroloji servisine yatışı yapılmış. Klinikte dizfajisi olan hastaya nazogastrik sonda takılmış ve solunum desteği için O_2 tedavisi başlanmış.

Hemşirenin durumu ya da algısı nedir?

Hemşire, DB' nin sözel ya da sözsüz olarak ifade ettiği durumların farkındadır.

Hastanın sağlığına dönmesine yardım etmek için ihtiyaç duyulan diğer bilgiler nelerdir?

A.Ö. Parkinson tanısını Uşak 'ta aldığını ve kızlarının yanında gittiklerinde bacaklarında ağrı olduğu için yürüyememeye başladığını, yürümede zorluk çektiği ve adımları küçülmesi üzerine ailesi ortopedi kliniğine götürüldüğünü, bradikinezi, dengesizlik, tremor gibi belirti bulguların varlığı nedeniyle ortopedi doktoru tarından 12 Mart 2015 tarihinde Parkinson tanısı konularak nöroloji polikliniğine yönlendirildiğini belirtmiştir. Daha sonra yılda birkaç kez kontrole gitmeye başlamış.

A.Ö.'nün sistem değerlendirmesinde; gözlerde katarakt, işitme kaybı ve bu nedenle cihaz kullanımı mevcut, solunum dk:20, ritmik, patolojik ses yok, ekstremitelerde rijidite, kas gücü suboptimal 3/5, hareket kısıtlılığı mevcut. 15 yıl önce fıtık ameliyatı geçiren A.Ö., 2 yıl önce aort anevrizması olduğu ve bu nedenle düzenli ilaç kullandığını belirtti.

A.Ö.'nin defekasyon alışkanlığı 2 günde 1 olup, bağırsak sesleri normaaktifdir. 2 yıl önce bening prostat hiperplazisi tanısı konan hastanın, inkontinansı mevcut ve bu nedenle evde alt bezi kullanmakta ancak klinikte foley kateter takılmıştır.

Ekstremitelerdeki rijidite ve mevcut kas kaybı nedeniyle, yatak içinde mobil ancak günlük yaşam aktivitelerini eşinin yardımı ile yapabilmektedir. Hasta aort anevrizması nedeniyle

kullandığı ilaçlar nedeniyle bradikardi ve hipotansiyon yaşamaktadır. Daha önce düşme öyküsü bulunmayan, bulanık görmesi olan İY, bacaklarda güçsüzlük, rijidite ve hipotansiyonu olan hastanın "İtaki Düşme Riski" skoru ise 14 (yüksek risk) olarak hesaplanmıştır[16].

A.Ö. bu hastalık nedeniyle hareket etme kabiliyetinin azalması nedeniyle rollerini yerine getirmede yetersiz olduğunu, PH ve nöbet geçirmeden önce ailesi ile iletişimin çok iyi olduğunu ancak şimdi bu durumun bozulduğunu ifade etmiştir. A.Ö. ayrıca sağlığına kavuşmak için hastaneye geldiğini ancak bir daha eskisi gibi olamayacağını belirtmiştir.

A.Ö.'nün fizik muayenesinde; kan basıncı 95/60 mmHg, nabız 60/dk, vücut ısısı 36 ºC, solunum sayısı 20/dk olarak saptanmıştır. Yapılan laboratuvar test sonuçlarına göre; e-GFR:79.9, Ürik asit: 7.12 düzeyi normal, PLT:110x10^3 düzeyi düşük, Mono%:19.6, MCHC:31.8, Eritrosit (RBC):5, CRP:29.8 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır.

Duruma yönelik kullanılabilecek araçlar nelerdir?

A.Ö.'nün disfajiye bağlı beslenme yetersizliğinin gelişmemesi için nazogastrik sonda, idrar çıkışının takibini yapmak amacıyla foley sonda, aktivite intoleransı nedeniyle olası düşmelerden korumak amacıyla yürümesine yardımcı araç ve düşme riskini değerlendirmek amacıyla İtaki Düşme Riski Ölçeği gibi araçlar kullanılabilmektedir.

Hastanın yaptığı çıkarım nedir?

A.Ö.'nün sağlığının eskisi gibi olamayacağına ilişkin endişelerinin olduğu saptanmıştır.

Hemşirenin yaptığı çıkarım nedir?

Hemşire, A.Ö.'nün takip süresince belirlenecek ortak amaçların uygulanması ile semptomlarının düzeleceği kanısındadır.

Birinci aşama tamamlandıktan sonra klasik hemşirelik sürecinde planlama aşaması ile örtüşen ikinci aşamaya geçilmektedir.

B. Planlama:

Hastanın hedefleri nelerdir?

Hastanın semptomlarının kısa sürede hafifletilerek, günlük yaşam aktivitelerini bağımsız bir şekilde gerçekleştirmek öncelikli hedefidir.

Hemşirenin profesyonel hedefleri ile hastanın hedefleri birbiri ile uyumlu mudur?

Genel olarak hasta ve hemşirenin hedefleri birbirleriyle uyumludur. Ancak hemşirenin profesyonel hedefleri arasında hastanın rollerini yerine getirmede yetersizlik duygusunun giderilmesi, travma riskinin azaltılması ve öz bakımın sağlanması gibi hedefler de mevcuttur.

Eğer hedefler uyumlu değilse uyumun sağlanmasında ihtiyaç duyulan iletişim ve etkileşim nelerdir?

A.Ö. ile iletişime geçilmeli ve duygularını ifade etmesine izin verilmelidir.

Öncelikli hedefler nelerdir?

- Fiziksel harekette bozulmanın giderilmesi,
- Enfeksiyonun giderilmesi,

- Rol performansında etkisizliğin giderilmesi
- Travma riskinin azaltılması,
- Öz bakım eksikliğinin giderilmesi

Hedefleri başarmada en iyi yol olan hastanın algısı nedir?

A.Ö. kaygılı olmasına rağmen hedeflere ulaşabileceğini düşünmektedir.

Hasta hedefleri başarma konusunda istekli midir?

A.Ö. yaşı ve komorbid hastalıkların varlığı nedeniyle, hedefleri başarma konusunda işbirlikçi davranmaktadır.

Hedeflere ulaşmada en iyi yol olarak hemşirenin algıladığı şey nedir?

Hemşire A.Ö.'nün bakımında; öncelikleri, oluşabilecek komplikasyonları belirleyerek bütüncül yaklaşımı ele alan bir hemşirelik bakım süreci uygulayarak belirlenen hedeflerin büyük çoğunlukta ulaşılabileceğini düşünmektedir.

Plandaki hedeflere ulaşmak için yapılması gereken karşılıklı değişimler nelerdir?

A.Ö.'nün hastalığı ve semptomları ile baş etme konusunda inançlı olması, önerilen tedaviye uyması gerekir. Ayrıca hemşirenin amaçları belirlerken gerçekçi davranması gerekmektedir.

Bu aşamadan sonra King'in hemşirelik sürecinde üçüncü adımı ve klasik hemşirelik sürecinin ise uygulama aşaması ile örtüşen etkileşimde bulunma süreci değerlendirilir.

C. Uygulama

Hastanın uyguladıkları ile hemşirenin planladıkları arasında bir anlaşma sağlanabildi mi?

Hemşirenin planladıkları ile hastanın yaptıkları uyumludur.

Eylemler hemşire tarafından nasıl uygulandı?

- Hemşire, belirlenen hemşirelik süreci doğrultusunda A.Ö.nün kendi bakımına katılımını teşvik etmiştir. Hasta ile yorgunluk olmadan yapabileceği saç tarama, diş fırçalama, beslenme, giyinme gibi alışkanlıkları belirlenerek, bu aktiviteleri hastanın yapması sağlanmıştır. Hastanın bağımsız olarak yapamadığı; yürüme, egzersiz yapma gibi aktiviteleri yapma konusunda hasta desteklenmiştir.
- Günde iki kez vücut ısısı, nabız, kan basıncı ve solunum değerleri takibi yapılmıştır.
- Yürümeyi kolaylaştıran ayakkabı ve yardımcı araç kullanımı konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmiştir.
- Günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmesinin kolaylaştırılması ve güvenli şekilde yürümeyi sağlayacak hareketler hastaya öğretilmiştir. Ayrıca tremor nedeniyle hareketin engellenmemesi için yürümeye yardımcı araçlar (baston, walker, tekerlekli sandalye, vb.) ve kullanımı hakkında hasta ve yakınları bilgilendirilmiştir.
- Olası yataktan düşme riskini azaltmak amacıyla yatak kenarlıklarının kaldırılması sağlanarak hasta ve yakınlarına bilgilendirme yapılmıştır.
- Düşmelerden korumak amacıyla çevre düzenlemesi yapılmıştır.
- Hareket halinde iken düşmenin önlenmesi amacıyla hastanın dik vücut postürünü koruması sağlanmıştır.

- Hasta ve ailesine; pozisyon değişikliklerinin yavaş yapılması; banyo-koridorda kenarlıkların kullanılması gerekliliği; gerekirse kolluklu, sırtı destekleyen sandalye kullanımının tercih edilmesi; yürümek için mümkünse düz yolların tercih edilmesi; kalabalık, dar yollardan, ani dönüşlerden, güvensiz ve kaygan zeminlerde yürümekten sakınılması gerektiği; dönüşlerde mutlaka geniş açılar yapılarak dönülmesi gerekliliği; kısa topuklu, destekleyici ayakkabı yada terlik kullanılması; yürüme hızını yavaşlatmak amacıyla ara ara durup dinlenmenin gerekliliği konularında hasta ve aileye bilgi verilmiştir.
- Egzersiz sonrası dinlenme periyotları düzenlenmiştir.
- Hastanın yapabileceği aktiviteler belirlenmiştir ve yatak içi hareketler arttırılmıştır.
- Aktivite programları öncelikle hastanın tolere edebildiği düzeyle başlatılıp yavaş yavaş arttırılarak yapması sağlanmıştır.
- Hastanın aktivite öncesinde, bitiminde ve 15 dk sonrasında vital bulguları takip edilmiştir.
- Hastanın nazogastrik sonda bakımının düzenli yapılması planlanmış ve uygulanacak girişimlerde tıbbi aseptik teknik uygulanmıştır.
- Beslenme seti 24 saatte bir, mama 6 saatte bir değiştirilmiştir.
- Enfeksiyon belirti bulguları ve laboratuvar bulguları takip edilmiştir.
- Hastanın ağız içi nemliliği, tükürük salgısı ve renk yönünden düzenli olarak değerlendirmiştir ve ağız içerisinde sekresyonlar biriktiğinde hava yolu açıklığını sürdürmek için gerekli durumlarda aspire edilmesi hedeflenmiştir.
- 4x1 ağız bakım solüsyonu ve süngerli çubuk ile ağız bakımı yapılması sağlanmıştır.
- Hastanın trombosit değerlerinin düşük olması ve antikoagülan etkili ilaç kullanımına bağlı olarak diş eti kanamaları yönünden takip edilmiştir ve hasta-hasta yakını bilgilendirilmiştir.
- Kullandığı ilaçlar yan etkileri ve tedaviye bağlı komplikasyonlar hakkında hasta ve yakını bilgilendirilmiştir.
- Uygun baş etme yöntemleri geliştirilmesine yardım edilmiştir.

Eylemler hemşire tarafından neden uygulandı?

A.Ö.'nün hastalığa bağlı semptomlarının hafifletilmesini sağlamak ve tedaviye uyumunu artırmak amacıyla uygulanmıştır.

Planlanan tüm girişimler uygulandıktan sonra, King'in hemşirelik sürecinde dördüncü adımı ve klasik hemşirelik sürecinde değerlendirme aşaması ile örtüşen hedefe ulaşma ya da hedefe ulaşmada başarısızlık aşamasına geçilmektedir.

D. Değerlendirme:

Hemşirenin uygulamaları hasta ile birlikte tanımlanan hedeflere ulaşmasında hastaya yardım etti mi?

A.Ö.'nün hemşirelik sürecinde belirlenen hedefler değerlendirildiğinde; öğretilen egzersizleri yaptığı, yürürken yardımcı araç kullanımını tercih ettiği, düşmenin önlenmesi amacıyla

anlatılanlara uyum gösterdiği ve süreç içerisinde düşmenin olmadığı belirlenmiştir. Hastanın vital bulguları normal seyretmiştir ve vücut ısısı 36.0 - 36.5°C arasında değiştiği saptanmıştır. Hastanın diş etlerinde kanama gözlenmemiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda tanımlanan hedeflerin hastaya yardım ettiği söylenebilmektedir.

Sonuç olarak; kritik düşünme süreci temel alınarak King' in Amaca Ulaşma Kuramı'na göre verilen hemşirelik bakımı, bireylerin öz bakımında otonomi sahibi olmasını ve bireyin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesini sağlamakta, hemşirelik uygulamalarında son derece gelişmiş düşünce becerilerini gerektirmekte, böylece verilen hemşirelik bakımının kalitesini artırmaktadır.

REFERANSLAR

1. Parkinson disease - World Health Organization (WHO), **https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease**
2. Akdemir, N., Boyraz S. Sinir Sistemi Hastalıkları Ve Hemşirelik Bakımı, 1089-1157
3. Statistics, Parkinson Foundation. https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/statistics#:~:text=approximately%2060%2c000%20americans%20are%20diagnosed,are%20diagnosed%20before%20age%2050
4. Parkinson disease. https://www.nhs.uk/conditions/parkinsons-disease/
5. Aslan, Sn & Karahalil, B. (2019). Oksidatif Stres ve Parkinson Hastalığı . Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 43(1), 94-116. https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/637940 adresinden alınmıştır.
6. Parkinson's Disease: Causes, Symptoms, and Treatments, National Institute an Aging. https://www.nia.nih.gov/health/parkinsons-disease
7. Deniz, A., Yıldırım, Y., Fadıloğlu, Ç., & Aykar, F.Ş. (2017). King'in Amaca Ulaşma Kuramı Çerçevesinde Bir Kalp Yetersizliği Olgusu.
8. Çiçek Okuyan, Y., Tuna Oran, N., Öztürk Can, H. (2019). Ebelik Uygulama Alanlarında Yapılan Teori Ve Modele Dayalı Tezler . Life Sciences , 14 (1) , 20-29 . Retrieved From https://dergipark.org.tr/tr/pub/nwsals/issue/42903/467865
9. Kardaş Kin, Ö. & Türeyen, A. (2019). Dorothy E. Johnson'ın Davranışsal Sistem Modelini Yorumlamak: Koah Olgu Örneği . Hemşirelik Bilimi Dergisi , 1 (3) , 46-50 . Retrieved From https://dergipark.org.tr/tr/pub/hbd/issue/43003/505619
10. Imogene King-Nursing Theorist. [Online Accessed] Erişim Adresi: http://www.nursingtheory.org/nursing-theorists/ımogene-king.php
11. Williams, L.A. (2001). Imogene King's Interacting Systems Theory: Application İn Emergency And Rural Nursing. *Online Journal of Rural Nursing And Health Care, 2*, 40-50.
12. Sieloff Cl, Messmer Pr Conceptual System And Middle-Range Theory Of Goal Attainment. Ed: Alligood, Mr. Nursing Theorists and Their Work. Elsevier Health Sciences. 2014; 258-280.)
13. Artan, Y., Yıldırım, Y., Aykar, F. Ş., & Fadıloğlu, Z. Ç. (2020). Rohhad Sendromlu Olgunun King'in Amaca Ulaşma Kuramına Dayalı Bakımının Planlanması. *Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, *2*(2), 131-140.

14. Frey Ma, Sieloff Cl, Norris Dm. King's Conceptual System And Theory Of Goal Attainment:Past, Present, And Future. Nursing Science Quarterly, 2002;5(2): 107-112. http://dx.doi.org/10.1177/089431840201500204v
15. Gunther M. King's Conceptual Systemand Theory Of Goal Attainment İn Nursing Practice. Ed: Alligood, Mr. Nursing Theory Utilization & Application. Elsevier Health Sciences. 2014;160-180.
16. Sumatera University Medan Tahun 2007:1-35. 22. İtaki Düşme Riski Ölçeği. [Online Erişim. Erişim Adresi: Http://Dosyamerkez.Saglik.Gov.Tr/Eklenti/4202,İtaki Sonolcekpdf.Pdf.

Mesane kanserinde miRNA'ların rolü

Role of miRNAs in bladder cancer

Doç. Dr. Ayşe Feyda NURSAL

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

ÖZET

Mesane kanseri (MK), önemli bir morbidite ve mortalite oranı ile en yaygın beşinci kanserdir. Çevresel, yaşam tarzı, genetik nedenler gibi birçok faktörün etkileşimi ile gelişir. Çok sayıda çalışma, mikroRNA'ların (miRNA'lar) BC için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. MiRNA'lar, yaklaşık 18-22 nükleotitten oluşan kodlayıcı olmayan RNA molekülleridir. BC'nin ilerlemesi sırasında birçok adımda önemli roller oynarlar. MiRNA'ların aşağı regülasyonu veya yukarı regülasyonu BC'de meydana gelir. BC'de miRNA'ların serbestleştirilmesi, hücre döngüsü durması, apoptoz, proliferasyon, metastaz ve ilaç direnci gibi fonksiyonları etkiler. Bu derlemede, BC'deki miRNA'ların ekspresyon profillerini ve biyolojik fonksiyonlarını, düzenlemesini ve klinik etkilerini gözden geçiriyoruz.

Anahtar kelimeler: mesane kanseri, mikroRNA, biyobelirteç

Abstract

Bladder cancer (BC) is the fifth most common cancer, with a significant morbidity and mortality rate. It develops with the interaction of many factors, such as environmental, lifestyle, and genetic reasons. Numerous studies have indicated that microRNAs (miRNAs) can be used as biomarkers for BC. MiRNAs are non-coding RNA molecules consisting of approximately 18-22 nucleotides. They play important roles in many steps during the progression of BC. Down-regulation or up-regulation of miRNAs occurs in BC. Deregulation of miRNAs in BC affects functions such as cell cycle arrest, apoptosis, proliferation, metastasis, and drug resistance. In this review, we review the expression profiles and biological functions, regulation, and clinical implications of miRNAs in BC.

Key words: bladder cancer, mikroRNA, biomarker.

settings

Order Article Reprints

Introduction

Bladder cancer (BC) is the most common urinary malignant tumor worldwide. Its prevalence is increasing globally, especially in industrialized countries. According to Global Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence (GLOBOCAN) data, 573,000 additional BC cases were detected in 2020. This accounts for about 3% of new cancer diagnoses.

Bladder cancer

The bladder, a cavernous organ, is located in the lower abdomen. Its primary function is to hold urine until it is time to pee. Urothelial cells, which are specialized transitional epithelial cells lining the urinary bladder and urinary tract, have the capacity to accommodate the volume of urine produced by flattening under pressure. It is also lined with smooth muscle, which can relax to contain larger quantities and stretch to drain the urine through the urethra (1). BC is often a carcinoma of the urothelium, the epithelial lining of the urinary bladder. Symptoms include those that are nonspecific, such as hematuria, discomfort during urination, and the frequency and urgency of urination (2). There are two distinct clinical phenotypes in urothelial BC. The most common tumors are low-grade and non-invasive. Although they recur locally, they rarely progress. Other tumors that invade the bladder muscle usually develop rapidly and have a poor prognosis (3). The occurrence of this disease increases with age. While the risk of developing BC at the age of 39 is 0.02%, the risk increases to 3.69% (1 in 27) over the age of 70 (2). Early diagnosis of the disease is very important. Cystoscopy and urine cytology are used in the diagnosis and follow-up of BC (4).

Etiology

Tobacco is the primary known cause of BC (5). The metabolism of beta-naphthylamine and polycyclic aromatic hydrocarbons in tobacco smoke in the bladder and throughout the system causes the formation of DNA attachments and permanent genetic mutations (6). Gender is another risk factor. MC cases are more common in males, and 75% of cases are male (7). The increase in the incidence of BC in men has been attributed to different causes. All over the world, smoking is more common in men than in women (8). Although germline genetic factors are uncertain in sporadic BC formation, correlation studies have shown several genetic loci that confer genetic susceptibility to BC (9). First-degree relatives of BC patients are twice as likely to develop urothelial BC. However, families at high risk for BC are extremely rare.

The absence of a Mendelian pattern in hereditary BC renders traditional family tree linkage analyses ineffective. Risk is likely to be complex, with certain genes interacting with environmental stressors (10). These cancers usually affect the elderly population. In the United States, more than 90% of BC people are over 55, with a median age of diagnosis of 73 (11). The bladder is constantly susceptible to environmental toxins and inflammation. Another preventable risk factor is occupational carcinogen exposure, which is responsible for 5-10% of all BC cases (12). Some researchers have suggested that persistent or recurrent bacterial urinary tract infections (UTIs) may increase the risk of developing BC. Several epidemiological studies have associated chronic UTIs with a moderately increased risk of BC. However, many other risk factors, such as chronic intermittent catheterization, chronic inflammatory bladder stone formation, smoking status, and occupation, should not be forgotten (13).

Genetics

Abnormalities in genes can lead to disruption of the cell cycle, uncontrolled proliferation, and ultimately tumor formation. The genetic abnormalities of BC are complex, ranging from DNA mutations, and gene polymorphisms, to complete or partial deletion of chromosomes. Activation of oncogenes and suppression of tumor suppressor genes are common. Abnormal

activation of oncogenes may facilitate tumor metastasis. Silencing of p53, p16, and other tumor suppressor genes with cell cycle regulatory roles can inhibit apoptosis. Shariat et al. found that p53 and p16 anomalies in BC patients were present at 56% and 54%, respectively (14). They are usually associated with BC with muscle invasion, which is an indicator of poor prognosis (15).

miRNA

MicroRNAs (miRNAs) are small, non-coding RNA molecules, 21-25 nucleotides long. miRNAs target protein-coding genes (16). MiRNAs regulate various physiological and pathological processes by post-transcriptional gene expression regulation. They induce sequence-dependent mRNA degradation or translational repression by binding miRNA to messenger RNA (mRNA) (17). MiRNAs suppress expression mostly by interacting with the 3' UTR of target mRNAs (18). However, it has also been shown to interact with other regions such as the 5' UTR, coding sequence, and gene promoters (19). It has been reported that miRNAs activate gene expression under certain conditions (20). MiRNAs, which have an important role in normal animal development, have functions in various biological events (21). Abnormal expression of miRNAs has been implicated in many human diseases (22). In addition, extracellular miRNAs have been recognized as potential biomarkers in various diseases (23).

miRNAs in cancer

Deletion and low expression of miR-15 and miR-16 clusters in chronic lymphocytic leukemia suggested a relationship between miRNA and cancer (24). Some miRNAs have been shown to inhibit translation in normal tissues. These miRNAs that control the expression of an oncogene are called "tumor suppressor miRNAs" (TS-mir) (25). Decreased expression of tumor suppressor miRNAs leads to increased expression of oncogenes and tumorigenesis. Some miRNAs referred to as "onco-mir" are known to increase cancer development. These miRNAs induce the suppression of a tumor suppressor. MicroRNAs can see both oncogenes and tumor suppressor mRNAs as potential targets. Thus, the actual function of a given miRNA depends on the cellular content of TS-mir or onco-mir (26).

BC associated miRNAs

More than half of miRNA genes are located in cancer-associated genomic regions or fragile regions of the genome. Many types of cancer are known to be associated with abnormally expressed miRNAs. Losses and gains of miRNA function contribute to cancer development and tumor growth (27). In recent years, many diagnostic and prognostic biomarkers for BC have been defined. The majority of these are biomarkers for gene transcription, DNA methylation, or protein expression (28). Each miRNA has the potential to target multiple genes (29). Earlier occurrence of changes in miRNA expression in BC may affect carcinogenesis and tumor behavior (30). It was first reported that there were 10 upregulated miRNAs in BC by Gottardo et al. (31). The fact that some miRNAs are involved in the epithelial-mesenchymal transition indicates that the expression of miRNAs plays a role in bladder tumorigenesis (30). The most frequently upregulated miRNA in BC has been reported to be miR-129 (32). However, miR-145 and miR-133a were shown to be downregulated in cancer tissues. allowed

these two miRNAs to distinguish cancer cells from non-cancer cells with >70% sensitivity and >75% specificity (33). MiR-200 family members, miR-141, miR-155, and miR-429 levels were lower in the urine sediment of BC patients. However, the levels of miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429, miR-205, miR-192, and miR-146a were significantly increased after surgery. These findings suggested that miR-200 family miRNAs could be used as non-invasive, diagnostic, and prognostic markers (34). When miRNA levels were examined in the plasma of patients with or without BC, 79 differentially expressed plasma miRNAs were identified. They reported that diagnostic miRNAs such as miR-200b were up-regulated in BC patients, with miR-92 and miR-33 inversely correlated with the clinical stage of cancer. Data suggested that miRNAs circulating cell-free in the blood could be released in the bladder as well as in different tissues (27, 35).

Conclusion

Research in the field of miR has advanced in recent years. There are many studies focusing on the role of miRs in BC. MiR expression changes identified in muscle-invasive and non-muscle-invasive BC help pinpoint the pathway of molecular changes in bladder carcinogenesis. The expression profile of miRNAs influences the molecular phenotype of the tumor. It can be detected indirectly, as with some specific mutations in key genes in these pathways. Because miRNAs influence gene expression. MiRNAs can simultaneously target multiple components of the same signaling pathway or multiple signaling pathways. Integrating associated mutations with altered miRNA expressions contributes to a better understanding of bladder cancer tumorigenesis, progression, and recurrence.

References

1. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2004; 84: 935-986.
2. Braicu C, Cojocneanu-Petric R, Chira S, Truta A, Floares A, Petrut B, Achimas-Cadariu P, Berindan-Neagoe I. Clinical and pathological implications of miRNA in bladder cancer. International journal of nanomedicine. 2015;10: 791.
3. Mashhadi R, Pourmand G, Mehrsai A, Saeed P, Dialameh H, Ahmadi A. Salem S, Salimi E, Mahboubi R. Effect of PTEN Gene Mutations and Environmental Risk Factors on the Progression and Prognosis of Bladder Cancer. Iranian Journal of Public Health. 2014; 43(1): 56-61.
4. Ziaee SA, Moula SJ, Hosseini Moghaddam SM, Eskandar-Shiri D. Diagnosis of bladder cancer by urine survivin, an inhibitor of apoptosis: a preliminary report. Urology journal. 2009;3(3): 150-153.
5. Letašiová S, Medve'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K, Mosoiu C, Bartonová A. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors.Environ Health. 2012; 11 Suppl 1(Suppl 1): S11.
6. Islami F, Stoklosa M, Drope J, Jemal A. Global and regional patterns of tobacco smoking and tobacco control policies. Eur Urol Focus. 2015;1: 3-16.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-249.

8. Chappidi MR, Kates M, Tosoian JJ, Johnson MH, Hahn NM, Bivalacqua TJ, Pierorazio PM. Evaluation of gender-based disparities in time from initial haematuria presentation to upper tract urothelial carcinoma diagnosis: analysis of a nationwide insurance claims database. BJU Int. 2017;120(3): 377-386.
9. Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. Per Med. 2011; 8:365-374.
10. Kiemeney LA. Hereditary bladder cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008:110-115.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. Cancer J Clin. 2020; 70:7-30.
12. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW. Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2015;1: 1282-1290.
13. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castaño-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, Mysorekar IU, Kiemeney LA. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. Br J Cancer. 2015; 112: 594-600.
14. Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J, Kim J, Ayala GE, Benedict WF, Lerner SP. p53, p21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. J Clin Oncol. 2004; 22(6): 1014-24.
15. Cai Z, Zhang F, Chen W, Zhang J, Li H. miRNAs: A Promising Target in the Chemoresistance of Bladder Cancer. OncoTargets Ther. 2019; 12:11805-16.
16. Dweep H, Sticht C, Pandey P, Gretz N. miRWalk–database: prediction of possible miRNA binding sites by "walking" the genes of three genomes. Journal of biomedical informatics. 2011; 44(5): 839-847.
17. Reddy KB. MicroRNA (miRNA) in cancer. Cancer Cell International. 2015; 15: Article number: 38
18. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014; 15:509-524.
19. Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. Mol Cell. 2016; 64:320-333.
20. Vasudevan S. Posttranscriptional upregulation by microRNAs. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2012; 3: 311-330.
21. Fu G, Brkic J, Hayder H, Peng C. MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. Int J Mol Sci. 2013; 14: 5519-544.
22. Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, Singha RS, Malakar AK, Chakraborty S. Interplay between miRNAs and human diseases. J Cell Physiol. 2018; 233: 2007-218.
23. Wang J, Chen J, Sen S. MicroRNA as Biomarkers and Diagnostics. J Cell Physiol. 2016; 231: 25-30.
24. Calin GA, Dumitru CD, 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 CM. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(24): 15524-15529.
25. Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. Nature. 2012;482:347-355.
26. Cowland JB Hother C, Gronbaek K. MicroRNAs and cancer. APMIS. 2007;115:1090-1106.

27. Zabolotneva AA, Zhavoronkov A, Garazha AV, Roumiantsev SA, Buzdin AA. Characteristic patterns of microRNA expression in human bladder cancer. Frontiers in genetics. 2012; 3:310.
28. Van Tilborg AA, Bangma CH, Zwarthoff EC. Bladder cancer biomarkers and their role in surveillance and screening. International Journal of Urology. 2009;16(1): 23-30.
29. Friedman RC, Farh KKH, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. Genome research. 2009; 19(1):92-105.
30. Mahdavinezhad A, Mousavi-Bahar SH, Poorolajal J, Yadegarazari R, Jafari M, Shabab N, Saidijam M. Evaluation of miR-141, miR-200c, miR-30b Expression and Clinicopathological Features of Bladder Cancer. Int J Mol Cell Med. 2015;4(1):32-39.
31. Gottardo F, Liu CG, Ferracin M, Calin GA, Fassan M, Bassi P, Sevignani C, Byrne D, Negrini M, Pagano F, Gomella LG, Croce CM, Baffa R. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers.Urol Oncol. 2007;25(5):387-92.
32. Dyrskjøt L, Ostenfeld MS, Bramsen JB, Silahtaroglu AN, Lamy P, Ramanathan R, Fristrup N, Jensen JL, Andersen CL, Zieger K, Kauppinen S, Ulhøi BP, Kjems J, Borre M, Orntoft TF. Genomic profiling of microRNAs in bladder cancer: miR-129 is associated with poor outcome and promotes cell death in vitro. Cancer research. 2009; 69(11):4851-4860.
33. Ichimi T, Enokida H, Okuno Y, Kunimoto R, Chiyomaru T, Kawamoto K, Kawahara K, Toki K, Kawakami K, Nishiyama K, Tsujimoto G, Nakagawa M, Seki N. Identification of novel microRNA targets based on microRNA signatures in bladder cancer. Int J Cancer. 2009;125(2):345-352.
34. Dyrskjøt L. Classification of bladder cancer by microarray expression profiling: towards a general clinical use of microarrays in cancer diagnostics. Expert Rev Mol Diagn. 2003;3(5):635-647.
35. Allegra A, Alonci A, Campo S, Penna G, Petrungaro A, Gerace D, Musolino C. Circulating microRNAs: new biomarkers in diagnosis, prognosis and treatment of cancer (review). Int J Oncol. 2012; 41(6):1897-1912.

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Doğum öncesi online gebe eğitimi, klasik gebe eğitimine kıyasla hamilelik sonuçlarını iyileştirebilir mi?

Can prenatal online education improve pregnancy outcomes compared to classic education?

Dr. Öğr. Üyesi Kemal DİNÇ

ORCID: 0000-0003-4955-455X

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

ÖZET

COVID-19 pandemi sürecinde, salgın boyunca gerek yasaklar gerekse gebelerin covid korkusu gebelerin sağlık kuruluşuna erişememe, gebelik takibinin aksaması ve riskli durumların tespiti gibi durumların tespitinde önemli aksamalara neden olmuştur. Bu duruma paralel olarak gebelere verilecek eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin aksaması, online eğitimin önemini artırmıştır. Tüm dünyada artmış sezaryen oranlarının ve sağlık sistemleri bu durumu düzeltmek doğum öncesi eğitim programları gibi çeşitli önlemler devreye almış olmasına rağmen COVİD 19 salgını nedeniyle bu eğitimler yüz yüze yapılamayıp daha çok online olarak gerçekleştirilmiştir. Bu ve buna benzeri olağanüstü durumlarda; doğum öncesi dönemde alınan klasik eğitim ile bunun yerine online eğitim alan kadınlarda sezaryen oranı ve gebelik sonuçlarına etkisini belirlemek amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Çalışmamıza hastanemizde doğum yapmış kadınlar dahil edilip 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1 Doğum öncesi online eğitim alan grup 50, grup 2 doğum öncesi klasik eğitim grubu 101, grup 3 eğitim almayan grup olup 78 kadından oluşmaktadır. Veriler doğum öncesi eğitim sınıfı formlarından ve hasta dosyalarından toplanmıştır. Çalışmamız 228 gebe üzerinde yapılmıştır. Doğum öncesi online eğitim alan 50 (%22) gebe Grup1 olarak, yüz yüze eğitim alan 101 (44%) gebe Grup 2 ve hiç eğitim almayan 77 (%34) gebe Grup 3 kontrol grubu olarak atandı. Vajinal doğum oranları açısından bakıldığında Online eğitim alan G1 grubunun %40.0'ı, klasik eğitim alan G2 grubunun %62.4 göre daha az normal doğum yapaması istatiktiksel olarak anlamlıdır (0.001). Sezeryan oranları açısından bakıldığında ise G1 grubunda (%60), G2 grubuna göre (%37.6) yüksek olması istatiktiksel açıdan da önemliydi (0.001). Doğumda bebek ağırlığının, bebeklerin doğum boylarının ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma açısından da her 3 grup açısından bakıldığında istatistiktiksel olarak benzer sonuçlar gösterdi. Ayrıca yine erken doğum (<37 hafta) açısından da 3 grup arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0.67). Doğum öncesi klasik eğitim, online eğitime göre sezeryan oranlarını daha çok azalmaktadır. Yenidoğan sonuçları açısından ise sonuçlar benzerdir. Doğum öncesi eğitim programları ülke genelinde standartlaştırılmalı ve katılımcıların sayısı tüm ülke genelinde arttırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Doğum öncesi eğitim, online eğitim, sezaryen

Abstract

Cesarean section rates have increased, and although various measures such as antenatal education programs have been introduced to correct this, these could not be performed face-to-face due to the COVID-19 pandemic, and were largely carried out online. This study was planned to determine the effect on the rate of cesarean deliveries and pregnancy outcomes of classic education received in the antenatal period and its online replacement in such and similar extraordinary situations.The research was designed as a retrospective, cohort study. Fifty women undergoing childbirth in our hospital and who received online antenatal education (Group 1), 101 women who received classic education (Group 2), and 77 women receiving no education (Group 3) took part in the study. Patient data were retrieved from the hospital information system and patient records. This study involved 228 pregnant women. Fifty pregnant women (22%) receiving antenatal online education were assigned to Group 1, 101 women (44%) receiving classic face-to-face education to Group 2, and 77 women (34%) receiving no education to Group 3. Forty percent of Group 1, given online education, and 62.4% of Group 2, given classic education, were able to give birth via the normal vaginal route, and the difference was statistically significant (0.001). Cesarean delivery rates were significantly higher in Group 1 (60%) than in Group 2 (37.6%) (0.001). Statistically similar results were determined in all three groups in terms of birth weight, birth length, and low birth weight. No significant difference was also observed between the three groups in terms of premature birth (<37 weeks) (p=0.67). Online antenatal education does not reduce cesarean delivery rates compared to classic education. However, neonatal outcomes are similar.

Keywords: Antenatal education, online education, cesarean

GİRİŞ

COVID-19 pandemi süreci, tüm insanları olduğu gibi gebelik sürecindeki kadınlarıda başta sağlık olmak üzere çeşitli konularda etkilemeye devam etmektedir. COVID-19 pandemi sürecinde, salgın boyunca gerek yasaklar gerekse gebelerin covid korkusu gebelerin sağlık kuruluşuna erişememe, gebelik takibinin aksaması ve riskli durumların tespiti gibi durumların tespitinde önemli aksamalara neden olmuştur. Bu duruma paralel olarak gebelere verilecek eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin aksaması, online eğitimin önemini artırmıştır [1]. Doğum öncesi eğitimde gerek yüzyüze eğitim olsun gerek online gebe eğitiminin en önemli amaçları, gebe kadınları bilinçli karar vermeye hazırlamak, ve yaygın olarak tanınan bir halk sağlığı sorunu olan birincil sezaryen doğumu oranlarını azaltamaktır [2]. Doğum hakkında artan bilgi ve artan öz güven sayesinde , doğum korkusunda azalma FOC) ve vajinal doğum tercihinde güçlü güçlü bir artış ile ilişkilidir. Sonuç olarak, pandemi süresince gerek gebe kadınların sağlık erişimine yeteri kadar ulaşaması gerekse doğumun bilinmeyen ve tahmin edilemez doğası, ağrı korkusu, kontrol eksikliği ve kişinin yeteneklerine güven duymaması ve anne ve bebeğin iyiliği konusundaki endişesi sonucu meydana gelen doğum korkusunun (FOC) bu süreçte daha da fazla sezaryen ameliyatı riskinin artması gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [3]. Doğum öncesi bakım hizmetleri, kadınlarla beraber ailelerine uygun bilgilerin verilmesini, sağlıklı bir gebeliğin geçirilmesine, güvenli doğuma, yeni doğan bakımının öğrenilmesine, emzirmenin önemi ve doğum sonrası iyileşme süreci ile ilgili bilgilerin verilmesi kadınlardaki kaygıyı azaltarak, gelecekteki gebelikler hakkında karar vermeyi ve gebeliklerin sonuçlarını iyileştirmeyi sağlar. Kadınları eğitim yoluyla bilinçli doğum seçimleri yapmaları için güçlendirmek, doğum korkusunu azaltabilir ve genel doğum deneyimini iyileştirebilir. Bunlar birçok doğum öncesi doğum sınıfının hedefleridir. Derslere katılan kadınların daha az korktuklarına [4] ve doğumlarından daha fazla memnuniyet duyduklarına (5) dair kanıtlar vardır . Çeşitli araştırmalar doğum öncesi eğitim gruplarının doğuma hazırlanmada, kaygıyı azaltmada ve eşlerin katılımını en üst düzeye çıkarmada etkili olabileceğini göstermiştir. Ancak, bu sonuçlar eğitim hizmetlerinin organizasyonuna,

formatına ve içeriğine bağlıdır [6,7]. Bununla birlikte, doğum öncesi eğitime yönelik hangi yaklaşımların bu hedeflere en iyi şekilde ulaştığı konusunda araştırma sınırlıdır.

Çalışmamızın amacı, hastaneler tarafından uygulanan, doğum öncesi eğitim programlarının klasik ya da online olarak yapılmasının doğum şekli, doğum sonucu ve yenidoğan sonuçları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL & METOT

Katılımcılar

Üçüncü bir basamak olan hastanemizde Covid 19 salgının başladığı mart 2020-şubat 2022 dönemleri arasında hastanemizde doğum yapan 228 gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Doğum öncesi online eğitim alan grup 50 (grup 1), doğum öncesi klasik (yüzyüze) eğitim alan grup (grup 2) 101, eğitim almayan grup (grup 3) 77 katılımcılardan oluşan gruplar olarak oluşturuldu. Her 3 gruba dahil olan gebelerin rutin gebelik takibi ve doğumları hastanemizde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca preeklampsi, eklampsi, çoğul gebelik, polihidroamnios gibi riskli gebelikler, kronik hastalıkları olan hamile kadınlar Tip I DM, hipertansiyon, fetal anomaliler ve dosyaları eksik olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm gebeler, antenatal eğitim ve içeriği hakkında bilgilendirildi. Eğitim almak isteyen katılımcılar gönüllülük esasına göre online (grup1) ve klasik (grup 2) eğitim gruplarına ayrıldı. Gebe olup eğitim istemeyen hastalar grup 3 olarak belirlendi. Doğum öncesi eğitim programına katılım ücretsizdi. Doğum öncesi eğitimin içeriği hastanemizin doğum öncesi .eğitim programı teorik ve pratik uygulamalar olmak üzere 5 gün sürmektedir. (Tablo 1). Hem online hem de klasik eğitim sınıfı 5 veya 6 katılımcıdan oluşuyordu. Eğitimler bir kadın doğum uzmanının gözetiminde, bu konuda eğitim sertifikası almış deneyimli bir ebe, fizyoterapist ve diyetisyen tarafından verildi (Tablo 1). Online eğitim alan gebeler ve klasik eğitim alan gebelerin dosyaları retrospektif olarak değerlendirilip, doğum şekilleri, doğum ağrılıkları, 1. ve 5.dakika APGAR skorları, hastaneden kalış süreleri gibi parametreler karşılaştırıldı.

Çalışmanın Grupları

Mengücek Gazi Eğtim ve araştırma hastanesinde antenatal eğitim programi (AEP) 5 gün teroik ve pratik olarak yapılmaktadır (Table 1). Eğitim programı bir kadın doğum uzmanının modertörlüğünde, bir diyetisyen, bir fizyoterapist ve deneyimli bir ebeden oluşan bir ekip tarafından verildi. Ayrıca her sınıf en çok 5 veya 6 gebeden oluşuyordu. Online eğitim grubu da aynı eğitim programını çevrim içi olarak aldı. Gebeler gönüllük esasına göre online ya da klasik eğitim grubuna kaydedildi.

Etik

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonundaki yönerglere göre planlandı ve tamamlandı. Çalışmamız üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı. (Etik Kurul Tarihi: 26.07.2021, Sayı: 09/07)

İstatistiksel Analiz

Hasta verileri, ya hasta dosyaları taranarak ya da doğum öncesi eğitim sınıfı formlarından toplandı. Hastaların demografik özellikler, doğum şekli (vajinal ve sezaryen), sezaryen doğum nedenleri, bebeklerin doğum ağırlıkları ve cinsiyetleri, 1. ve 5. dakika APGAR skorları not alındı. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 yazılımı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Elde edilen verilerin çözümlenmesinde, tanımlayıcı istatistikler, ki-kare testi (süreklilik düzeltmesi) ve Tek Yönlü Varyans Analizi ile post-hoc testi olarak Bonferoni kullanılnıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız 228 gebe üzerinde yapılmıştır. Doğum öncesi online eğitim alan 50 (%22) gebe Grup1 olarak, klasik (yüz yüze) eğitim alan 101 (44%) gebe Grup 2 ve hiç eğitim almayan 77 (%34) gebe Grup 3 kontrol grubu olarak atandı. Tablo 1'e gebelik gruplarının karakteristik özellikleri açısından bakıldığında; anne yaşı 3 grupta da istatistiksel olarak benzerdir (27.40±3.2, 27.19±4.1, 27.9±5.8) ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Vucud kitle indeksi (BMI) açısından bakıldığında ise online ve klasik grup benzer iken, kontrol grubu, BMI açısından klasik gruptan daha yüksek izlendi.(p:0.001). Her 3 grupta doğum zamanı istatiktiksel olarak benzerlik göstermektedir (38.6±1.48,39.1±1.63, 38.9±1.6) ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (sırasıyla, p:0.14, p:0.69, p:0.99). Katılımcıların eğitim durumu açısından bakıldığında ise yüksek okul mezunu gebe sayısı G1 ve G2 grubunda kontrol grubuna daha yüksek olması istatiksel olarak anlamlıdır (p:0.001). G1 ve G2 grubu arasında ise yüksel okuldan mezun olan gebe sayısı G1 grubunda daha fazla izlenmiştir (p:0.04). Vajinal doğum (VB) açısından Table 2'e bakıldığında G3 grubunda vajinal doğum sayısının diğer gruplardan fazla olduğu (p:0.001), sezeryan sayısının ise yine G3 grubunda daha az olduğu izlendi (p:0.001). Online eğitim alan G1 (%40.0) grubunun klasik eğitim alan G2 grubuna (%62.4) göre vajinal doğum oranının daha az olması istatistiksel olarak anlamlıdır(p:0.001). Sezeryan (CS) oranları açısından bakıldığında ise G1 grubunda (%60), G2 grubuna göre (%37.6) sezeryan sayınsının yüksek olması istatiktiksel açıdan da önemliydi(p:0.001). Table 2'de neonatal sonuçlar açısından incelendiğinde ise, 3 grup arasında yenidoğan bebeklerin kız ya da erkek olması açısından fark yoktu (p=0.85). Aynı şekilde her 3 grup incelendiğinde, yenidoğan bebek ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0.14, p:0.69, p:0.99). Ayrıca, bebeklerin doğum boyları(sırasıyla p:0.99, p:0.99, p:0.34) arasında da istatistiksel bir fark yoktu. Benzer şekilde, düşük doğum ağırlıklı bebek (<2500 gram) doğurma açısından da her 3 grup açısından bakıldığında istatistiktiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p:0.31). Bunun yanısıra yine erken doğum (<37 hafta) açısından da 3 grup arasında anlamlı bir fark yoktur (p:0.67). Apgar skorları açısından Tablo 3 incelendiğinde 1. Dakika apgar skoru açısından sadece G2 ve G3 grupları arasında istatiktiksel açıdan anlamlı bir fark vardır (p:0.03). Yine aynı şekilde 5.dakika apgar skoru açısından da G2 ve G3 arasında fark vardır (p:0.03). Yenidoğan yoğun yogun bakıma (NICU) yatış açısından ise G2 grubunda (%20.8), G3 grubuna(%7.8) göre daha fazla yatış izlendi (p:0.04). G1(%16.0) ve G2 (%20.8) grupları arasında arasında ise fark izlenmedi (p:0.62).

TARTIŞMA

Bu çalışma, doğum öncesi hazırlık eğitiminin iki farklı yöntemle (klasik ve online eğitim) verilmesinin gebe kadınlarda doğum, doğum şekli ve perinatal sonuçlar üzerindeki etkisini karşılaştırmıştır. Bulgular, hiçbir yöntemin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gebelik deneyimini iyileştirmediğini ortaya koymaktadır. Araştırma sonuçlarımıza göre online eğitim alan grupta CS sayısı klasik eğitim alan grubu göre daha yüksek bulunmuştur. Doğum öncesi eğitimin temel amacı, hem anneyi hem de aileyi gebelik ve doğum sürecinde meydana gelecek ana olaylarla hazırlamak ve de ayrıca doğum sonrası döneme adepte ederek, bebek bakımına hazırlamaktır. Son yıllarda, gebeler klasik (yüz yüze) doğum öncesi eğitim sınıflarıyla birlikte ya da çevrimiçi doğum öncesi eğitimi tercih de etmektedirler [8]. Gerek klasik doğum öncesi eğitim programları gerekse online eğitim programlarının temel hedeflerinden biride; tüm dünya da ne yazık ki İnsidansı endişe verici bir şekilde hızla artan [9], sezeryan oranlarını düşürmektir. Gebe kadınların eğitim programının doğuma etkisi adlı bir çalışma da klasik gebe okulu eğitim alan kadınlar ve almayan kadınların karşılaştırılmış ve anne eğitim düzeyinin doğum şeklini etkilemediği, raporlanmıştır [10]. Peru'da yüksek sezaryen oranlarındaki artışı inceleyen bir çalışmada 2012'den 2020'ye kadar 3.376.062 doğumun toplu analizinin yapıldığı bir çalışmada; gebelerin eğitim düzeyinin artıkça sezeryan oranlarında artış bulunmuştur [11]. Mevcut çalışmamız yukarıda ki litaratür bilgisiyle uyumlu olup; online eğitim grubunun eğitim

seviyesi klasik grup ve eğitim almayan kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup, sezaryen oranları ile anne eğitimi arasında pozitif bir korelasyon gösterdi. Çalışmamızın aksine online doğum öncesi eğitimin sezeryan oranlarını azalttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. İranda yapılan bir çalışmada online doğum öncesi eğitim alan gebelerin, kontrol grubuna göre sezeryan oranlarını azalttığı gösterilmiştir [12]. Doğum öncesi eğitimin vajinal doğum sayısı üzerine etkisi ile ilgili olarak litaratürde çelişkili bilgiler mevcuttur. Mehdizadeh ve ark. [13], daha yüksek vajinal doğum oranları bulmuş, aksine Artieta-Pinedo ve ark., [14] daha düşük vajinal doğum oranları bulmuştur. Çalışma sonuçlarımız incelendiğin de ise Mehdizadeh ve ark ile uyumlu olarak, hem G1 hem de G2 grubunda kontrol grubuna göre daha az vajınal doğum oranı izlenmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada Web Tabanlı Doğum Öncesi sağlık eğitimi programına katılım ile yenidoğanın sonucu (düşük doğum ağırlığı [LBW], erken doğum, gebelik yaşına göre küçük [SGA]) ve diğer sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada sağlık eğitiminin, yenidoğanların APGAR Puanı üzerinde herhangi bir etki göstermediği bulunmuştur. Bu sonuca paralel olarak mevcut çalışmamızda da Online eğitim alan gruptada APGAR skorları hem klasik eğtim alan grup ile hem de kontrol grubu ile benzerlik gösterdi. Yine Çinde ki çalışmada ayrıca hamilelik sırasında sağlık eğitiminin, daha düşük bir LBW riski ile ilişkili bulunmuş olmasına rağmen bu sonuç çalışma sonuçlarımız ile uyuşmamaktadır [15]. LBW açısından ise mevcut çalışmamızda, her üç grup benzerlik göstermektedir. Doğum öncesi eğitim için ülkeler arasında bir standartı yoktur ve hatta farklı hastaneler ve kurumlar, çeşitli yöntemler geliştirmişlerdir (8). Doğum öncesi eğitimin dünya genelinde bir standartının olmaması, doğum biçimlerinin çeşitliliği (CS, VB, müdahaleli doğum vs) nedeniyle, etkisinin ve verimliğinin sınırlı olduğunu savunan yazarlar [7] olduğu gibi, özellikle online doğum öncesi eğitim programlarının bazı konularda etkili olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur [12, 16]. Aksine çevrimiçi eğitim programları sayesinde doğum öncesi derslerin erişilebilirliği [17] artmakta olduğunu, hatta belirli koşullarda (pandemi dönemi gibi) ve de belirli kullanıcıların ihtiyaçlarını (kırsal da oturanlar gibi) karşılamak için tek çözüm olabileceğini savunan araştırmacılarda vardır [18]. Kadınlar doğum öncesi doğum öncesi sınıflara ya da programlara, İnternet dahil olmak üzere çeşitli kanallar aracılığıyla erişmektedir. Ayırca çevrimiçi sağlık eğitiminin teşviki ve geliştirilmesi, geniş bir kitleye bilgi, kaynak ve eğitim sağlamak için uygun maliyetli bir yaklaşımdır [19].

Çalışma kısıtlılıklarımız incelendiğinde, başta retrospektif olması, ve yürütüldüğü sürenin sınırlı olması ile ilgili olması ve online eğitim alan gebe sayısının daha az olması şeklindedir. Çalışma grubunun diğer bir zayıf noktası, hastaların eğitim düzeyi ve çalışma grubunun heterojenliğidir. Çalışmamızın güçlü yönleri ise eğitimcilerimizin deneyimli olması, katılımcı sayımızın nisbeten diğer çalışmalara göre yüksek olması sayılabilr.

Bu çalışmada, klasik eğitim alanların, online eğitim alan gebelere göre vajinal doğum oranının daha fazla olduğu izlendi. Sezeryan sayıları açısından ise online eğitim grubunda sezeryan sayılarının daha fazla olduğu rapor edildi. Hem online hem de klasik eğitim alan grubun, kontrol grubuna kıyasla eğitim düzeylerinin daha yüksek olduğunu ortaya çıkardı. Yenidoğan sorunları açısından bakıldığında ise kilo, boy, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi konularda gruplar arası fark izlenmedi. Yalnızca NICU açısından klasik grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek izlendi.

SONUÇ

Türkiye'de sezaryen oranları oldukça yüksektir, bunun sebebleri arasında yersiz olan doğum korkusu önemli bir yer tutmaktadır. Bu korkunun gerek klasik gerekse online gebelik öncesi eğitim ile giderilebileceğini düşünüyoruz. Bununla beraber, İnternet tabanlı gebelik öncesi eğitimler, profesyoneller tarafından sunulan desteğin yerini almayan ancak onu tamamlayan ebeveyn desteği sunmaktadır. Bu alanda daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Fryer K, Delgado A, Foti T, et al. Implementation of Obstetric Telehealth During COVID-19 and Beyond. Matern Child Health J. 2020;24(9):1104-110.

2. Smith H, Peterson N, Lagrew D, & Main E. (2016). Toolkit to support vaginal birth and reduce primary cesareans: A quality improvement toolkit. Stanford, CA: California Maternal Quality Care Collaborative. (2016)

3. Hands KK, Clements-Hickman A, Davies CC, Brockopp D. The Effect of Hospital-Based Childbirth Classes on Women's Birth Preferences and Fear of Childbirth: A Pre- and Post-Class Survey. J Perinat Educ. 2020;1;29(3):134-42.

4. Karabulut Ö, Coşkuner Potur D, Doğan Merih Y, et al. Does antenatal education reduce fear of childbirth?. *Int Nurs Rev*. 2016;63(1):60-7

5Stoll K, Edmonds JK, Hall WA. Fear of Childbirth and Preference for Cesarean Delivery Among Young American Women Before Childbirth: A Survey Study. *Birth*. 2015;42(3):270-76.

6. Brixval CS, et al. The effect of antenatal education in small classes on obstetric and psycho-social outcomes - a systematic review. Syst Rev. 2015;4:20.

7. Martínez-Galiano JM, Delgado-Rodríguez M. Effectiveness of the professional who carries out the health education program: perinatal outcomes. Int J Womens Health. 2014;6:329–34.

8. Balasoiu AM, Olaru OG, Sima RM, Ples L. How Did Prenatal Education Impact Women's Perception of Pregnancy and Postnatal Life in a Romanian Population. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):581.

9. Toumi M, Lesieur E, Haumonte JB, et al. Primary cesarean delivery rate: Potential impact of a checklist. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(9):419-24.

10. Martínez-Galiano JM, Delgado-Rodríguez M. Influence of an education program of pregnant women on delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(7):719-23.

11. Quezada-Pinedo HG, Cajachagua-Torres KN, Guzman-Vilca WC, et al. Flat trend of high caesarean section rates in Peru: A pooled analysis of 3,376,062 births from the national birth registry, 2012 to 2020. *Lancet Reg Health Am*. 2022;12:None.

12. Mousavi SR, Amiri-Farahani L, Haghani S, Pezaro S. Comparing the effect of childbirth preparation courses delivered both in-person and via social media on pregnancy experience, fear of childbirth, birth preference and mode of birth in pregnant Iranian women: A quasi-experimental study. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272613.

13. Mehdizadeh A, Roosta F, Chaichian S, Alaghehbandan R. Evaluation of the impact of birth preparation courses on the health of the mother and the newborn. *Am J Perinatol*. 2005;22(1):7-9.

14. Artieta-Pinedo I, Paz-Pascual C, Grandes G, et al. The benefits of antenatal education for the childbirth process in Spain. *Nurs Res*. 2010;59(3):194-02.

15. Martinez Galiano JM, Delgado-Rodríguez M. Attendance to a health education program for pregnant women and outcomes of the newborn: health education of pregnant women and newborn. *Minerva Pediatr*. 2016;68(3):177-81.

16. Huang MZ, Kuo SC, Avery MD, Chen W, Lin KC, Gau ML. Evaluating effects of a prenatal web-based breastfeeding education programme in Taiwan. *J Clin Nurs*. 2007;16(8):1571-79.

17. Romano AM. A Changing Landscape: Implications of Pregnant Women's Internet Use for Childbirth Educators. *J Perinat Educ*. 2007;16(4):18-24.

18. Niela-Vilén H, Axelin A, Salanterä S, Melender HL. Internet-based peer support for parents: a systematic integrative review. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(11):1524-37.

19. Chedid RA, Terrell RM, Phillips KP. Best practices for online Canadian prenatal health promotion: A public health approach. Women Birth. 2018;31(4):e223-e31.

Tablo 1. Hastanemiz tarafından uygulanan hem online hem de klasik doğum öncesi eğitim programı

Günler	Dersler
1. Gün	Kadın üreme sistemi anatomisi
2. Gün	Dişi üreme sistemi fizyolojisi
3. Gün	Gebeliğin oluşumu ve dönemleri
4. Gün	Doğum türleri ve doğum ağrısıyla baş etme yöntemleri
5. Gün	Doğum sonrası dönem, emzirme ve bebek bakımı eğitimi

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun klinik ve demografik profilleri

	Gruplar			p-değerleri		
Parameters	**Online (n=50)**	**Classic (n=101)**	**Control (n=77)**	**p1**	**p2**	**p3**
Yaş [year]	27.40±3.2	27.19±4.1	27.9±5.8	0.99	0.99	0.93
BMI (kg/m^2)	25.32±5.3	23.86±3.8	26.74±4.9	0.20	0.27	**0.001***
Gebelik; haftası	38.6±1.48	39.1±1.63	38.9±1.6	0.14	0.69	0.99
Eğitim						
Yüksek okul	45 (90.0%)	75 (74.3%)	12 (15.6%)	**0.001***		
Diğer	5 (10.0%)	26 (25.7%)	65 (84.4%)			
Doğum şekli						
Vajinal	20 (40.0%)	63 (62.4%)	71 (93,2%)	**0.001***		
Sezeryan	30 (60.0%)	38 (37.6%)	6 (7.8%)			

Sezaryen doğum oranları yüzde olarak, diğer değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. P1: Uzaktan eğitim ile klasik eğitimin karşılaştırılması; p2: Uzaktan eğitim ve kontrol grubunun karşılaştırılması; p3: Mesafe eklasik ve kontrol grubunun karşılaştırılması. Ortalama fark .05 düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 3. Gebe gruplarında neonatal sonuçlar

Parameters	Online (n =50)	Classic (n = 101)	Control (n =77)	p-value p1	p2	p3
Fetal Cinsiyet						
Kız	25 (50%)	45 (45.5%)	35 (45.5%)	0.85		
Erkek	25 (50%)	54 (54.5%)	42 (54.5%)			
Doğum Ağırlığı [grams]	3202±532.74	3232±418.02	3132±415.71	0.14	0.69	0.99
Fetal Boy	49.24±2.35	48.7±4.85	49.55±1.45	0.99	0.99	0.34
Düşük doğum Ağırlığı						
<2500 gr	5 (10.0%)	4 (4.0%)	6 (7.8%)	0.31		
Doğum haftası	38.6±1.48	39.1±1.6	38.95±1.6	0.14	0.69	0.99
<37 week	5 (10.0%)	6 (5.9%)	6 (7.8%)	0.67		
Apgar skoru						
1st minute	7.92±0.39	7.78±0.60	7.99±0.11	0.27	0.99	**0.03***
5st minute	8.92±0.40	8.78±0.64	8.99±0.10	0.27	0.99	**0.03***
YDBÜ ihtiyacı	8 (16.0%)	21 (20.8%)	6 (7.8%)			**0.04***

YDBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. P1: Online eğitim ile klasik eğitimin karşılaştırılması; p2: Çevrimiçi eğitim ve kontrol grubunun karşılaştırılması; p3: Klasik eğitim ve kontrol grubunun karşılaştırılması. *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

KOAH alevlenmesinde GLP-1 reseptör agonistlerinin rolü

Role of GLP-1 receptor agonists in COPD exacerbation

Arş. Gör. Ahmet ÇAKIR *

ORCID: 0000-0002-9843-1604

İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Arş. Gör. Hasan MEMİŞ

ORCID: 0000-0001-7158-1795

İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ilerleyici hava akımı obstrüksiyonuna neden olan hava yolu anormalliklerine bağlı kronik solunum semptomları ile karakterize bir akciğer hastalığıdır. Bazı durumlarda KOAH hastalarında solunum sıkıntısı mortalite ile sonuçlanabilir. Akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) prevalansı olduğu ve aynı zamanda kontrolsüz kan şekerinin akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda ölüm riskini artırdığı bilinmektedir. DM tedavisinde kullanılan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri KOAH alevlenmesi yaşayan hastalarda solunum fonksiyonlarında belirgin bir iyileşme sağladığı birçok çalışma ile ortaya konmuştur. KOAH alevlenmesi yaşayan DM hastalarında antidiyabetik tedavi seçilirken bu durum göz önünde bulundurulabilir. GLP-1 reseptör agonistleri KOAH alevlenmesi yaşayan hastalarda hastanede kalış süresini kısaltabilir ve KOAH ile ilişkili komplikasyonların oluşumunu azaltabilir. Bu ajanlar KOAH'ın önlenmesi ve tedavisi için yeni bir tercih olabilir. Ek olarak GLP-1 reseptör agonistleri DM olmayıp KOAH alevlenmesi yaşayan hastalarda yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, GLP-1 reseptör agonistlerinin KOAH alevlenmesinde etkili olduğunu gösteren ilgili çalışmaları araştırmak ayrıca bu alana dikkat çekmek ve bu konu hakkında ileride yapılacak çalışmalara öncülük etmektir.

Anahtar Kelimeler: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Tip 2 diyabetes mellitus

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a pulmonary disease characterized by chronic respiratory symptoms dependent on the anomalies of the airway causing air flow obstruction. In some cases, respiratory distress could result in mortality. Compared to the general population, it is known that patients with acute COPD exacerbations have a higher prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and in addition to that, uncontrolled blood sugar levels increase the risk of death in patients with acute COPD exacerbations. Many studies have shown that glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, which are used to treat diabetes, improve respiratory function in patients with COPD exacerbation. While antidiabetic therapy is being considered in patients with DM, this situation could be considered. GLP-1 receptor agonists may reduce COPD complications and shorten the duration of hospitalization for patients with COPD exacerbation. These agents could be a new preference in the prevention and treatment of COPD. In addition, there are studies showing that GLP-1 receptor agonists may be beneficial in patients without DM who experience COPD exacerbations. The aim of

this study is to search for related studies showing that GLP-1 receptor agonists are effective in COPD exacerbation, to draw attention to this area, and to pioneer future studies on this subject.

Key Words: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, Chronic obstructive pulmonary disease, Type 2 diabetes mellitus

GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) insanlar arasında oldukça sık görülen hastalıklardır. KOAH; kalıcı ve genellikle ilerleyici hava akımı obstrüksiyonuna neden olan hava yolu ve/veya alveol anormalliklerine bağlı kronik solunum semptomları ile karakterize bir akciğer hastalığıdır. KOAH şu anda küresel olarak dördüncü en yaygın spesifik ölüm nedeni olarak derecelendirilmiş olup risklere yönelik müdahalelerin yokluğunda 2030 yılına kadar üçüncü en yaygın ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir (1). Akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) prevalansı olduğu ve aynı zamanda kontrolsüz kan şekerinin akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda ölüm riskini artırdığı bilinmektedir (2). KOAH; sistemik inflamasyon, hipoksi, obezite, ve kortikosteroid kullanımı dahil olmak üzere farklı mekanizmalar yoluyla T2DM gelişimi için bir risk faktörü olarak tanınmaktadır (3). DM, hiperglisemi ile karakterize anormal karbonhidrat metabolizması hastalığı olup insülin sekresyonunda göreceli veya mutlak bir bozulma ile birlikte, insülinin etkisine karşı değişen derecelerde periferik direnç ile ilişkilidir. Birçok çalışma, T2DM'li kişilerin sağlıklı bireylere kıyasla solunum fonksiyon testlerinde azalma olduğunu göstermiştir. 2013 yılında yapılmış bir çalışmada T2DM olmayan sağlıklı bireylere kıyasla T2DM hastalarında zorlu vital kapasite [Forced Vital Capacity (FVC)], 1 sn'de zorlu ekspiratuar hacim [Forced Expiratory Volume in 1sec. (FEV1)] ve tepe ekspiratuar akış hızında [Peak expiratory flow rate (PEFR)] istatistiksel olarak anlamlı bir azalma açıkça gösterilmiştir (4). DM tedavisinde birçok ilaç günümüzde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri özellikle obezite yaşayan diyabetes mellitus hastalarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. GLP-1 reseptör agonistleri, glikoza bağımlı insülin sekresyonunun arttırılması, yavaş gastrik boşalma ve postprandiyal glukagon ve gıda alımının azaltılması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla glikoz kontrolünü sağlar (5). Birçok çalışma aracılığıyla GLP-1 reseptör agonistlerinin KOAH alevlenmesinde yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile, GLP-1 reseptör agonistlerinin KOAH alevlenmesi durumunda solunum fonksiyon testlerinde etkili olduğunu gösteren ilgili çalışmaları araştırmanın yanı sıra bu alana dikkat çekmek ve bu konu hakkında ileride yapılacak çalışmalara öncülük etmek amaçlanmıştır.

MATERYAL & METOT

Bu derleme çalışmasında Google Akademik, PubMed ve Science Direct veri tabanları kullanılarak “Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diyabetes mellitus”, GLP-1 reseptör agonistleri ve KOAH”, “Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists and Chronic obstructive pulmonary disease”, “bronchial hyperresponsiveness”, “COPD exacerbation”, “GLP-1 receptor agonists in COPD exacerbation” ve “GLP-1 receptor agonists and COPD exacerbation” anahtar kelimeleri ile literatür taraması yapılmıştır. Güncel olan yayınlar değerlendirilmiş ve GLP-1 reseptör agonistlerinin KOAH üzerindeki etkileri incelenmiştir.

BULGULAR

GLP-1 reseptörleri, insan hava yollarında siklik adenozin monofosfata (cAMP) bağımlı protein kinaz A yolunu aktive ederek bronşiyal aşırı duyarlılığını tedavi etmek için yeni bir hedefi temsil edebilir. GLP-1 reseptör agonistleri, astımlı hastaları ve bronşiyal aşırı duyarlılığı olan T2DM hastalarını tedavi etmek için “yeni” bir sınıf olarak kullanılabilir (6). GLP-1 reseptörleri,

akciğer (6), kalp (7), mide (8) ve böbrek (9) dahil olmak üzere birçok organda bol miktarda eksprese edilir.

Lopez-Cano ve arkadaşlarının yürütmüş olduğu bir çalışmada (2022) bir GLP-1 reseptör agonisti olan Liraglutid'in plaseboya kıyasla FVC'deki değişimi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, liraglutid alan T2DM hastalarında FVC'de artış görülmüştür. Bu etki, dolaşımdaki sürfaktant protein D'de önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiş, bu nedenle alveolar-kapiller fonksiyonda yararlı bir etkiye işaret etmiştir (10).

Pradhan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2022) ise T2DM ve KOAH olan hastalarda sülfonilüre grubu antihiperglisemik ilaçlar ile GLP-1 reseptör agonistleri, Dipeptidil pepdidaz-4 (DPP-4) reseptör inhibitörleri ve sodyum glikoz ko transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri şiddetli KOAH alevlenmesi durumlarını iyileştirme açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri alan hasta grubunda, şiddetli KOAH alevlenmesi önemli oranda azalmış fakat DPP-4 inhibitörleri alan hasta grubu için bu etkinin belirsiz olduğu görülmüştür (11).

Rogliani ve arkadaşları tarafından yürütülen başka bir çalışmada (2019) ise GLP-1 reseptör agonistleri ile kombine metformin kullanan hastalar ile yalnızca metformin ve insülin ile metformin kombine kullanan hastalar FEV-1'deki bazalden ve ortalama artış açısından ve FVC'deki artış oranlarına göre kıyaslanmıştır. GLP-1 reseptör agonisti kullanan hasta grubunda hem FEV-1 hem de FVC açısından incelendiğinde diğer gruplardan daha yüksek olduğu görülmüştür (12).

Liraglutid, interlökin-6 ve monosit kemoatraktan protein-1 seviyelerinde azalma yaparak antienflamatuvar etki de sergiler. Altıntas ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olan bir çalışmada (2022) KOAH ve obeziteden muzdarip hastalarda liraglutidin pulmoner fonksiyonlardaki etkisi araştırılmıştır. 40 obez ve KOAH hastası, 3 mg Liraglutid veya plasebo almış olup 2 tane ayaktan bakım doktoruna 40 hafta boyunca rastgele atanmıştır. Başlangıçta ve 4, 20, 40 ve 44. haftalardan sonra, katılımcılara solunum fonksiyon testleri, 6 dakikalık yürüme testi uygulanmış ve KOAH'ın klinik etkisine ilişkin bir ankete (KOAH değerlendirme testi (CAT) skoru) yanıt vermeleri sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, liraglutid kullanımı önemli kilo kaybı, FVC ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde artış ve CAT skorunda iyileşme ile sonuçlanmıştır (13).

Albogami ve arkadaşları tarafında yürütülmüş olan bir çalışmada (2021) antidiyabetik rejimlerine ek olarak GLP-1 reseptör agonistleri veya DPP-4 inhibitörlerini başlatılan T2DM ve astım/KOAH'lı yetişkinler dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda GLP-1 reseptör agonisti alan hasta grubunda, DPP-4 inhibitörü alan gruba kıyasla daha az KOAH alevlenmesi yaşanmıştır. Bu da hem T2DM hem de KOAH'lı hastalarda bir antidiyabetik ajan başlanacaksa GLP-1 reseptör agonistlerinin göz önünde bulundurulabileceğine işaret etmektedir (14).

Wang ve arkadaşlarının 2023 yılında yaptığı bir derleme çalışmasına göre GLP-1 reseptör agonistleri yalnızca DM ile ilişkili semptomları iyileştirmenin yanı sıra birçok sinyal yolağı aracılığıyla enflamatuvar hücreleri düşürür, antienflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu artırır, oksidatif stres kaynaklı hasarı azaltır ve GLP-1 reseptör ekspresyonunu yerine koyarak akciğer fonksiyonlarını iyileştirir ve KOAH'lı hastalarda alveolar sürfaktant düzeylerini artırır. Ayrıca bu çalışmayla GLP-1 reseptör agonistleri KOAH hastalarının hava akımı kısıtlamasını, hava yolu hasarını ve fibrozisi hafifleterek hastanede kalış süresini ve KOAH ile ilişkili komplikasyonların oluşumunu azaltabildiği sonucuna varılmıştır (15).

TARTIŞMA

Tüm bu verilerden yola çıkarak GLP-1 reseptör agonistlerinin KOAH'lı hastalarda FEV-1 ve FVC değerlerinde düzelme açısından önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Özellikle Altıntaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma gibi randomize kontrollü çalışmalar sayesinde GLP-1 reseptör agonistlerinin KOAH'lı hasta popülasyonlarındaki etkisi daha çok ortaya konabilir. Aynı zamanda bu çalışmada T2DM tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir bu da GLP-1 reseptör agonistlerinin pulmoner sistemdeki etkilerini göstermek için sadece T2DM'li hastalarda çalışılmamasına bir örnek olabilir. Liraglutid, T2DM tedavisinin haricinde T2DM olmayan obez hastalarda kilo kontrolü endikasyonuyla da kullanılmaktadır bu nedenle KOAH'lı hastalarda şiddetli alevlenme durumlarında T2DM olsun ya da olmasın bu ajanların kullanımı fayda sağlayabilir.

SONUÇ

GLP-1 reseptör agonistleri KOAH alevlenmesi yaşayan hastalarda hastanede kalış süresini kısaltabilir, KOAH ile ilişkili komplikasyonların oluşumunu azaltabilir ve hastaların ekonomik yükünü azaltabilir. KOAH hastaları için terapötik ve önleyici bir rol oynamakla birlikte KOAH'ın önlenmesi ve tedavisi için yeni bir tercih sağlayabilir. Sonuç olarak, GLP-1 reseptör agonistlerinin KOAH hastalarında yararlı etkileri olabilir, ancak bunun sistematik derleme ve meta analiz çalışmalarıyla doğrulanması gerekir.

REFERANSLAR

1. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015;5(2):020415.
2. Lin L, Shi J, Kang J, Wang Q. Analysis of prevalence and prognosis of type 2 diabetes mellitus in patients with acute exacerbation of COPD. BMC Pulm Med. 2021;21(1):7.
3. Mamillapalli C, Tentu R, Jain NK, Bhandari R. COPD and Type 2 Diabetes. Current Respiratory Medicine Reviews. 2019;15(2):112-9.
4. Aparna. Pulmonary function tests in type 2 diabetics and non-diabetic people -a comparative study. J Clin Diagn Res. 2013;7(8):1606-8.
5. Guyton J, Jeon M, Brooks A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 1 diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm. 2019;76(21):1739-48.
6. Rogliani P, Calzetta L, Capuani B, Facciolo F, Cazzola M, Lauro D, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor: A Novel Pharmacological Target for Treating Human Bronchial Hyperresponsiveness. Am J Respir Cell Mol Biol. 2016;55(6):804-14.
7. Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. Cardiovasc Ther. 2012;30(3):e146-55.
8. Broide E, Bloch O, Ben-Yehudah G, Cantrell D, Shirin H, Rapoport MJ. GLP-1 receptor is expressed in human stomach mucosa: analysis of its cellular association and distribution within gastric glands. J Histochem Cytochem. 2013;61(9):649-58.
9. Schlatter P, Beglinger C, Drewe J, Gutmann H. Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells. Regul Pept. 2007;141(1-3):120-8.
10. Lopez-Cano C, Ciudin A, Sanchez E, Tinahones FJ, Barbe F, Dalmases M, et al. Liraglutide Improves Forced Vital Capacity in Individuals With Type 2 Diabetes: Data From the Randomized Crossover LIRALUNG Study. Diabetes. 2022;71(2):315-20.
11. Pradhan R, Lu S, Yin H, Yu OHY, Ernst P, Suissa S, et al. Novel antihyperglycaemic drugs and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ. 2022;379:e071380.

12. Rogliani P, Matera MG, Calzetta L, Hanania NA, Page C, Rossi I, et al. Long-term observational study on the impact of GLP-1R agonists on lung function in diabetic patients. Respir Med. 2019;154:86-92.
13. Altintas Dogan AD, Hilberg O, Hess S, Jensen TT, Bladbjerg EM, Juhl CB. Respiratory Effects of Treatment with a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in Patients Suffering from Obesity and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:405-14.
14. Albogami Y, Cusi K, Daniels MJ, Wei YJ, Winterstein AG. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Chronic Lower Respiratory Disease Exacerbations Among Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2021;44(6):1344-52.
15. Wang W, Mei A, Qian H, Li D, Xu H, Chen J, et al. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023;Volume 18:129-37.

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Yetişkinlerde İlaca-Dirençli Nöbet Tedavisinde Ketojenik Diyetin Rolü

The Role of Ketogenic Diet in Drug-Resistant Seizure Therapy in Adults

Arş. Gör. Hasan MEMİŞ

ORCID: 0000-0001-7158-1795

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Arş. Gör. Ahmet ÇAKIR*

ORCID: 0000-0002-9843-1604

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Bu derleme çalışmasının amacı ketojenik diyetin ilaca-dirençli nöbetleri olan yetişkin hastalardaki etkinliğini değerlendirmek ve diyetin uygulanışı hakkında bilgi vermektir. Süper refrakter status epileptikusun (SRSE) tedavisine yönelik mevcut kanıtlar halen yetersiz olup tedavi genellikle hastadan sorumlu klinisyenin deneyimine göre yönlendirilir. Ketojenik diyetin SRSE tedavisindeki rolü pediyatrik popülasyonda iyi tanımlanmışken yetişkin popülasyondaki etkinliği sınırlı sayıdaki çalışmalarda gösterilmiştir. Ketojenik diyet tedavisine başlamak için en uygun zaman ve tedavi süresi henüz belirsizdir. Ketojenik diyet tedavisi yağ asidi transportu bozuklukları, porfiri ve gebelik gibi durumların varlığında kontrendikedir. Ketojenik diyet tedavisinin doğası gereği hastalar protein eksikliği açısından yakından izlenmelidir. Yine diyet tedavisi sırasında hastalar diyetin yüksek yağ içeriği gereği hiperlipidemi ve gastrointestinal intolerans açısından takip edilmelidir. Hastalarda ketozis durumuna başarıyla ulaşabilmek için hastanın gerek diyetle gerek ilaçlarla aldığı şeker içeriği minimize edilmesi gerekir. Ayrıca hasta hipoglisemi açısından izlenmelidir. Ketojenik diyet tedavisinin uygulandığı ve eşzamanlı valproat tedavisinin verildiği hastalar özellikle karnitin eksikliği açısından izlenmeli ve gerektiğinde yerine konmalıdır. Ketojenik diyet tedavisi enteral veya parenteral yoldan uygulanabilir. Hastanın aldığı ilaçlar ile diyet tedavisi arasındaki etkileşim göz ardı edilmemelidir. İdrar keton düzeylerindeki yüksek orandaki değişkenlik sebebiyle tedavi süresince tercihen kan beta-hidroksibütirat düzeylerinin izlenmesi önerilir. Diyet tedavisi bırakılırken diyetin karbonhidrat oranı yavaşça artırılmalı ve hastanın nöbet durumu yakından takip edilmelidir. Ketojenik diyet tedavisi nöroloji uzmanları, diyetisyenlerin ve eczacıların yer aldığı multidispliner bir ekip tarafından uygulanmalıdır. Gelecek çalışmalar ketojenik diyet terapisinin optimal zamanlamasına, tedavi süresine ve optimal nütrisyonun reçetelenmesine odaklanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İlaca-dirençli nöbet, Ketojenik diyet, Status epileptikus

Abstract

This review aims to evaluate the efficacy of the ketogenic diet therapy in adults with drug-resistant seizures and to give information about application of the diet therapy. The current evidence regarding super refractory status epilepticus (SRSE) therapy is still insufficient, and the therapy is generally directed in accordance with the experience of the physician in charge. The role of the ketogenic diet in SRSE therapy is well known among pediatric patients, while

its efficacy in adult patients has been demonstrated in smaller studies. The optimal time to start the ketogenic diet therapy and the optimal therapy duration are still ambiguous. The ketogenic diet therapy is contraindicated in the presence of fatty acid transport disorders, porphyria, or pregnancy. Patients should be closely monitored during the therapy because of its protein-restricted nature. Again, because of the diet's high lipid content, patients should be monitored for hyperlipidemia and gastrointestinal intolerance. The carbohydrate content of the patients' diet and medications should be minimized in order to achieve ketosis. In addition, patients should be monitored in terms of hypoglycemia. Carnitine supplementation should be made per need, especially in patients in whom ketogenic diet therapy and valproate therapy are given concurrently. Ketogenic diet therapy can be administered via an enteral or parenteral route. The possible interactions between the patient's medications and the ketogenic diet therapy should not be ignored. It is suggested that the blood level of beta-hydroxybutyrate should be monitored in preference to urinary ketone levels because of the high variability in urinary ketones. Patients' seizure status should be closely monitored during the discontinuation of the diet therapy by increasing the carbohydrate content of the diet gradually. The ketogenic diet therapy should be administered by a multidisciplinary team, in which neurologists, dietitians, and pharmacists take part. Further studies should focus on the optimal timing and duration of the diet therapy and the prescribing of optimal nutrition.

Key Words: Drug-resistant seizure, Ketogenic diet, Status epilepticus

GİRİŞ

Literatürde status epileptikus, nöbet aktivitesinin sürekli olması veya nöbetler arası bilinç tam toparlanmadan en az 2 ardışık nöbetin olması (1) olarak tanımlanırken refrakter status epileptikus ise ilk-basamak tedavilerin uygulanmasıyla düzelmeyen status epileptikus (2) olarak tanımlanmıştır. Bir de süper refrakter status epileptikus (SRSE) vardır ki anestezi başlandıktan 24 saat sonra halen devam eden nöbetlerin olması veya anestezi kesildikten sonra nükseden nöbetlerin olması olarak tanımlanır (3).

SRSE'nin etkili ve zamanında tedavisi nörolojik, kardiyorespiratuvar ve metabolik komplikasyonların yanı sıra mortaliteyi düşürmede kritik öneme sahiptir (4-6). SRSE'nin tedavisine dair mevcut olan kanıtlar halen yetersizdir ve tedavi sıklıkla klinik deneyim ve uzman görüşüne göre yönlendirilir (7). Tedavi seçenekleri genellikle daha ileri epilepsi ilaçların ve/veya anestezik ajanların yeniden başlatılmasını içerir.

SRSE tedavi seçeneklerinden biri olarak 34-36°C'de hedefli sıcaklık yönetimine giderek artan bir ilgi mevcuttur. SRSE'nin etiyolojisinin otoimmün olduğu düşünüldüğü durumlarda ise hastalara immünoterapi verilebilir. Bunları takiben ketojenik diyet terapisi, cerrahi rezeksiyon, vagal sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu ve elektrokonvülzif gibi alternatif terapiler kullanılabilir (3, 8). Bu derleme çalışmasında, yetişkinlerde ilaca-dirençli nöbet tedavisinde ketojenik diyetin yeri ve uygulanışı tartışılmıştır.

MATERYAL & METOT

PubMed, Web of Science ve Google Akademik veri tabanları kullanılarak "ketogenic diet", "ketogenic diet in critically ill adults", ("ketogenic diet" AND ("drug resistant seizure" OR "drug resistant epilepsy")), anahtar kelimeleri ile literatür taraması yapılmış ve konuyla ilgili çalışmalar bir araya getirilerek bu derleme çalışması hazırlanmıştır.

BULGULAR

Ketojenik diyet açlığın metabolik etkilerini taklit eden yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren bir diyettir. Klasik ketojenik diyetin gram cinsinden yağ/(protein+karbonhidrat) oranı 4:1'dir. Ketojenik diyet terapisi pediyatrik ilaca-dirençli epilepsi için yerleşik bir tedavi iken yetişkin

popülasyon için diyet tedavisinin etkinliğini gösteren kanıtlar da giderek artmaktadır (9, 10). Ketojenik diyetin status epileptikus için faydalı bir tedavi olabileceğini gösteren kanıtlar ortaya çıkmaktadır (11).

Cervenka ve ark.'larının (2017) yetişkinlerde yaptığı prospektif bir faz I/II çalışmasında ketojenik diyet tedavisiyle 15 hastanın 11'inde status epileptikusun çözüldüğü görülmüştür (12). Çalışmada gözlenen yan etkiler: metabolik asidoz, hiperlipidemi, konstipasyon, hipoglisemi, hiponatremi ve kilo kaybı olmuştur. Çalışmanın yazarları ketojenik diyet tedavisinin etkili ve güvenilir olabileceği sonucuna varmışlardır.

Zamanlama ve Hasta Seçimi

Ketojenik diyet tedavisine en uygun başlama zamanı ve en uygun tedavi süresi henüz belirsizdir. Yapılmış çalışmalarda ketojenik diyetin başlanması status epileptikus tanısını takiben 0-155 gün arası değişkenlik göstermektedir (13). Uzamış status epileptikus kaynaklı oluşabilecek advers vakalar düşünüldüğünde SRSE tanısı konduktan sonra en kısa sürede diyet tedavisini başlatmayı düşünmek mantıklı olabilir. Ancak hastalar diyet terapisi öncesinde ketojenik diyet için kontrendikasyonlar açısından incelenmelidir (14). Bu kontrendikasyonlar Tablo 1'de verilmiştir. Yağ asidi transportu ile ilişkili bütün bozukluklar ketojenik diyet için birer kontrendikasyon teşkil eder. Pirüvat karboksilaz eksikliği veya porfiri gibi karbonhidrat açısından yüksek diyet gerektiren bozukluklar da keza öyledir (14). Ayrıca ketojenik diyet fötal gelişim için potansiyel bir risk taşıdığından yine gebelik durumunda kontrendikedir (15). Kalıtsal bozukluklar açısından tarama önerilse de klinik pratikte bu tarama tedavide gecikmeye yol açabilir. Dolayısıyla ayrıntılı klinik öykü alınmalıdır. Bu durumların tanısı sıklıkla erken çocukluk döneminde konduğundan bu durumlar yetişkinler için daha az risk teşkil eder (13).

Nütrisyonun Reçetelenmesi

Kılavuzlar indirekt kalorimetre ile enerji ihtiyacının hesaplanmasını önermektedir. Ancak indirekt kalorimetre her zaman kullanılamayabilir. Bu yüzden yerine 25-30 kcal/kg/gün gibi bir ampirik eşitlik de kullanılabilir (16).

Günlük önerilen protein alımı 1,2-2,0 g/kg olsa da bu miktardaki protein birçok ketojenik diyet protokolüyle çatışır. Dörde bir oranındaki klasik ketojenik diyet maksimum 0,5 g/kg protein sağlar ki bu sayı uluslararası önerilerin çok altındadır. Kritik hastalık sırasındaki yetersiz protein alımı azalmış kas kütlesi ve artan mortalite ile sonuçlanabilir (16). Bu yüzden protein ketozise ulaşılıncaya dek korumacı bir şekilde günlük minimum 1 g/kg'dan verilmeli ve sonrasında kılavuz önerilerini karşılayacak şekilde artırılmalıdır (13).

Yağ, diyet kalorisinin %80'inden fazlasının karşılayan, ketojenik diyetin ana bileşenidir. Orta zincirli trigliseritler uzun zincirli yağ asitlerine kıyasla daha hızlı keton cisimciklerine metabolize edilir ve böylece hiperlipidemi riskini düşürebilir (17). Orta zincirli trigliseritlerin antikonvülzan özellikleri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (18, 19). Dolayısıyla SRSE tedavisinde orta zincirli trigliseritlerin eklenmesi belirli bir miktar fayda sağlayabilir. Orta zincirli trigliseritlerin ketojenik diyete eklenmesi ketozisi bozmadan daha fazla protein ve karbonhidratın verilmesine olanak tanır. Orta zincirli trigliseritler total kalori alımının %30'una kadar genellikle iyi tolere edilir ancak yüksek dozlarda verildiğinde gastrointestinal intoleransa sebep olur. Geriye kalan yağ uzun-zincirli yağ asitleri ve yeterli miktarda esansiyel yağ asitleriyle sağlanabilir. Ayrıca omega-3 yağ asitlerinin daha fazla antienflamatuvar etkisi olabilir (20). Diyetin antienflamatuvar etkileri enflamatuvar durumlardan kaynaklanan (febril enfeksiyon-ilişkili epilepsi sendromu ve ensefalit) SRSE'si olan hastaları tedavi etmede özellikle faydalı olabilir (21-23).

Klasik ketojenik diyette günlük 10-20 g karbonhidrat verilir, bu da günlük kalori alımının yaklaşık %3'ünü oluşturur. Glikojenolizis ve glikoneogenezis gibi telafi edici mekanizmalar

dolayısıyla fizyolojik açıdan günlük alınması gereken minimum karbonhidrat miktarı diye bir gereksinim söz konusu değildir. Diyet tedavisi süresince kan glikoz seviyeleri yakından izlenmelidir (hipoglisemi riski).

Diyetin yüksek oranda kısıtlayıcı doğası nedeniyle hastanın yaşı ve cinsiyetine göre günlük önerilen miktarda mikro besinler sağlanmalıdır. Valproat alan veya serum trigliserit düzeyleri yükselen hastalar için 10-50 mg/kg/gün profilaktik karnitin takviyesi verilmelidir ve takviye düşük dozla başlanıp kademeli olarak artırılmalıdır; aksi takdirde zayıf absorpsiyon, diyare veya nöbetlerde artış görülebilir (24). Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınarak beta-oksidasyona uğrayabilmesi için küçük, suda çözünür aminoasit türevi olan ve hem vücutta sentezlenen hem de süt ürünleriyle dışarıdan alınarak kas içerisinde depolanan karnitin ile esterifikasyona uğraması gerekir (24). Halbuki orta zincirli yağ asitleri mitokondri içerisine doğrudan taşınabildiğinden oksidasyona uğrayabilmek için karnitine ihtiyaç duymazlar (24). Ülkemizde ruhsatlı enjektabl levokarnitin içeren preparatlar mevcuttur.

Fonksiyonel gastrointestinal kanalı olanlarda nazoenterik tüp veya gastrostomi aracılığıyla enteral ketojenik ürünün uygulanması önerilir. Ticari olarak hazır olan ketojenik formül diyetin uygulamasını daha kolay hale getirir. Ülkemizde ruhsatlı enterik yolla uygulanan ketojenik tıbbi ürün mevcuttur. Parenteral ketojenik diyetin başarıyla uygulandığı vaka bildirileri de mevcuttur (25-27). Ancak hepatotoksisite ve pankreatit açısından yakından izlem yapılmalıdır.

İlaç-Diyet Etkileşimleri

SRSE tedavisinde geniş çapta kullanılan bir anestezik olan propofole olan maruziyetin uzamasıyla propofol-ilişkili infüzyon sendromu (PRIS) gelişme riski artar ki bu durum bazen ölümcül olabilir (28, 29). Ketojenik diyetle kombine kullanıldığında fatal PRIS vakası da bildirilmiştir (30). Dolayısıyla birlikte kullanımları kontrendikedir.

Antiepileptik ilaçlardan zonisamid ve topiramat gibi karbonik anhidraz inhibitörleri metabolik asidozu artırarak böbrek taş oluşum riskini artırabilir (31). Ketojenik diyetle eşzamanlı kullanımlarında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyetin başarıyla uygulanabilmesi için hastanın aldığı bütün ilaçlar ve infüzyonlar glikoz, laktat, gliserol ve alkol içeriği bakımından gözden geçirilmelidir. Bu konuda eczacılar danışmanlık hizmeti sunabilir. Özellikle sıvı preparatlara dikkat edilmelidir çünkü sıklıkla yüksek miktarda şeker alkolleri içerebildiklerinden ketozis ile etkileşebilir.

Streoidlerin kullanımı ketozisi inhibe edebilir çünkü steroidler insülin direnci ve glikoneogenezisi artırırlar.

İzlem

SRSE'nin yönetiminde sürekli elektroensefalografi (EEG) ile izlem esansiyeldir. Sürekli EEG izlemi nöbet kontrolünü değerlendirmede ve anesteziklerin bırakılması sonrasında nöbetlerin tekrar ortaya çıkıp çıkmadığını izlemede kritik öneme sahiptir (32). Elektrolitler, asit-baz dengesi, kan glikoz ve keton değerleri sıkı bir şekilde takip edilmelidir. Ketozis beta-hidroksi-bütirat düzeylerinin sürekli olarak 2 mmol/L'den büyük olduğu veya idrar asetoasetat düzeyinin 40 mg/dL'den büyük olduğu durum olarak tanımlanır (33). Yüksek oranda değişkenlik nedeniyle idrar ketonlarını izlemek yerine tercihen kan beta-hidroksibütirat seviyelerinin izlenmesi önerilir. Optimal kan keton düzeyi tanımlanmamıştır; 2,0-4,0 mmol/L arasındaki kan beta-hidroksibütirat seviyeleri ile nöbet kontrolünün birbirleriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir (34, 35). Daha yüksek düzeydeki ketonlar metabolik asidoz ile sonuçlanabilir. Şiddetli hipoglisemiden kaçınılmalıdır. Kan glikoz seviyelerinin alt sınırı 63-72 mg/dL olabilir. Hipoglisemi keton seviyelerinde düşüşe neden olmaksızın düşük miktardaki glikoz ile tedavi edilebilir. Kan lipid düzeyi ve karaciğer fonksiyonu da düzenli takip edilmelidir.

Diyet Terapisinin Bırakılması

Hastalar tipik olarak bir dizi eşzamanlı ilaç tedavisi de aldıklarından ketojenik diyet terapisinin bırakılması için olan optimal zamanı belirlemek zor olabilir. Bir çalışmada 14 hastanın birinde ketojenik diyet bırakıldığında status epileptikus tekrar ortaya çıkmış ve diyet tekrar başlandığında yine düzelmiştir (12). Diyet karbonhidratın yavaşça artırılmasıyla kesilebilir ve nöbet aktivitesi açısından hasta bu süre zarfında yakından takip edilmelidir.

TARTIŞMA

Ketojenik diyetin nöbet engelleyici etkilerinin tam mekanizması halen bilinmemektedir ancak çok büyük ihtimalle bu etki ketotik durumla ilişkili birçok faktörün kombinasyonundan ileri gelmektedir. Beyinde azalmış nöral eksitabilite, artmış GABA, glutamat ve ATP seviyeleri, karaciğerde artmış yağ asidi oksidasyonu ve keton cisimcikleri, endokrin sistemde azalmış glikolizle beraber azalmış kan glikoz ve insülin seviyeleri ve barsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle beraber intestinal ve sistemik gamma-glutamile aminoasitlerin modülasyonu ketojenik diyetin antiepileptik etkisinden sorumlu olabilir (21).

Yoğun bakım ünitesinde ketojenik diyet terapisinin başlatılması uygundur ancak hastalar yoğun bakım uzmanları, nöroloji uzmanları, diyetisyen ve eczacıların yer aldığı multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmelidir (13). Ketojenik diyet terapisi yüksek doz nöbet karşıtı ilaçlar ve anestezik ajanlara kıyasla düşük potansiyel risk taşıması dolayısıyla hızlı bir şekilde başlatılabilir.

SONUÇ

SRSE için ketojenik diyetin asıl etkinliğini ortaya koymak için sağlam randomize-kontrollü çalışmalar gereklidir ama mevcut olan daha düşük kanıt düzeyine sahip çalışmalar ketojenik diyetin güvenilir ve etkili bir yardımcı tedavi olduğunu desteklemektedir. Gelecek çalışmalar ketojenik diyet terapisinin optimal zamanlamasına, optimal tedavi süresine ve optimal nütrisyonun reçetelenmesine odaklanmalıdır.

REFERANSLAR

1. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993;270(7):854-9.
2. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016;16(1):48-61.
3. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. Brain. 2012;135(Pt 8):2314-28.
4. Ferlisi M, Hocker S, Trinka E, Shorvon S, International Steering Committee of the StEp A. The anesthetic drug treatment of refractory and super-refractory status epilepticus around the world: Results from a global audit. Epilepsy Behav. 2019;101(Pt B):106449.
5. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain. 2011;134(Pt 10):2802-18.
6. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. Epilepsia. 2000;41 Suppl 2:S23-30.
7. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care. 2012;17(1):3-23.
8. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. J Clin Med. 2016;5(5).

9. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11):CD001903.
10. Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. Epilepsia Open. 2018;3(1):9-17.
11. Mahmoud SH, Ho-Huang E, Buhler J. Systematic review of ketogenic diet use in adult patients with status epilepticus. Epilepsia Open. 2020;5(1):10-21.
12. Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossoff EH, et al. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. Neurology. 2017;88(10):938-43.
13. Kaul N, Laing J, Nicolo JP, Nation J, Kwan P, O'Brien TJ. Practical Considerations for Ketogenic Diet in Adults With Super-Refractory Status Epilepticus. Neurol Clin Pract. 2021;11(5):438-44.
14. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open. 2018;3(2):175-92.
15. Sussman D, van Eede M, Wong MD, Adamson SL, Henkelman M. Effects of a ketogenic diet during pregnancy on embryonic growth in the mouse. BMC Pregnancy Childbirth. 2013;13:109.
16. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40(2):159-211.
17. Babayan VK. Medium chain triglycerides and structured lipids. Lipids. 1987;22(6):417-20.
18. Wlaz P, Socala K, Nieoczym D, Luszczki JJ, Zarnowska I, Zarnowski T, et al. Anticonvulsant profile of caprylic acid, a main constituent of the medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic diet, in mice. Neuropharmacology. 2012;62(4):1882-9.
19. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. Neurology. 1971;21(11):1097-103.
20. Yang X, Cheng B. Neuroprotective and anti-inflammatory activities of ketogenic diet on MPTP-induced neurotoxicity. J Mol Neurosci. 2010;42(2):145-53.
21. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? Neurosci Lett. 2017;637:4-10.
22. O'Connor SE, Ream MA, Richardson C, Mikati MA, Trescher WH, Byler DL, et al. The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. Pediatr Neurol. 2014;50(1):101-3.
23. Taha AY, Burnham WM, Auvin S. Polyunsaturated fatty acids and epilepsy. Epilepsia. 2010;51(8):1348-58.
24. Neal EG, Zupec-Kania B, Pfeifer HH. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. Epilepsy Res. 2012;100(3):267-71.
25. Lowe H, Segal S, Mouzaki M, Langos V, Dlamini N. Successful Management of Ketogenic Parenteral Nutrition: A Pediatric Case Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(6):815-8.
26. Lin JJ, Lin KL, Chan OW, Hsia SH, Wang HS, Group CS. Intravenous ketogenic diet therapy for treatment of the acute stage of super-refractory status epilepticus in a pediatric patient. Pediatr Neurol. 2015;52(4):442-5.

27. Strzelczyk A, Reif PS, Bauer S, Belke M, Oertel WH, Knake S, et al. Intravenous initiation and maintenance of ketogenic diet: proof of concept in super-refractory status epilepticus. Seizure. 2013;22(7):581-3.
28. Hwang WS, Gwak HM, Seo DW. Propofol infusion syndrome in refractory status epilepticus. J Epilepsy Res. 2013;3(1):21-7.
29. Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience. Crit Care Med. 2009;37(12):3024-30.
30. Baumeister FA, Oberhoffer R, Liebhaber GM, Kunkel J, Eberhardt J, Holthausen H, et al. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. Neuropediatrics. 2004;35(4):250-2.
31. Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA, et al. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. Epilepsy Res. 2010;90(1-2):151-6.
32. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part II: personnel, technical specifications, and clinical practice. J Clin Neurophysiol. 2015;32(2):96-108.
33. Katz JB, Owusu K, Nussbaum I, Beekman R, DeFilippo NA, Gilmore EJ, et al. Pearls and Pitfalls of Introducing Ketogenic Diet in Adult Status Epilepticus: A Practical Guide for the Intensivist. J Clin Med. 2021;10(4).
34. Buchhalter JR, D'Alfonso S, Connolly M, Fung E, Michoulas A, Sinasac D, et al. The relationship between d-beta-hydroxybutyrate blood concentrations and seizure control in children treated with the ketogenic diet for medically intractable epilepsy. Epilepsia Open. 2017;2(3):317-21.
35. Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. J Child Neurol. 2000;15(12):787-90.

Tablo 1. Ketojenik diyetin kontrendike olduğu durumlar

Primer karnitin eksikliği	Uzun-zincirli açil dehidrojenaz eksikliği
Karnitin palmitoiltransferaz I veya II eksikliği	Orta-zincir 3-hidroksiaçil-CoA eksikliği
Karnitin translokaz eksikliği	Piruvat karboksilaz eksikliği
Yağ asidi veya beta-oksidasyon defektleri	Porfiri
Orta-zincirli açil dehidrojenaz eksikliği	Gebelik
Kısa-zincirli açil dehidrojenaz eksikliği	

İrreversibl Pulpitisli Matür ve İmmatür Daimi Molar Dişlerde Güncel Yaklaşımlarla Yapılan Vital Pulpa Tedavileri: 2 Vaka Raporu

Vital Pulp Treatments with Current Approaches in Mature and Immature Permanent Molar Teeth with Irreversible Pulpitis: 2 Case Reports

Arş. Gör. Dt. Yelda Polat*

ORCID: 0000-0002-3228-3143

Dicle Üniversitesi Çocuk Diş Hekimliği A.D., Diyarbakır, Türkiye

Prof. Dr. Sema Çelenk

ORCID: 0000-0001-8981-6281

Dicle Üniversitesi Çocuk Diş Hekimliği A.D., Diyarbakır, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

İrreversibl pulpitisli dişlerde geleneksel tedavi yöntemi kök kanal tedavisi olarak bilinmekte ve uygulanmaktadır. Geleneksel kök kanal tedavisi klinik uygulama açısından karmaşık ve zaman alıcıdır. Fakat gelişen vital pulpa materyalleri ve yöntemleriyle birlikte irreversibl pulpitisli kök gelişimini tamamlamamış (immatür) ve kök gelişimini tamamlamış (matür) daimi dişlerin tedavisinde vital pulpa tedavileri uygulanmaya başlamıştır. Bu vaka raporunda irreversibl pulpitis tanısı almış kök gelişimini tamamlamamış (immatür) ve kök gelişimini tamamlamış (matür) daimi molar dişlerde kanama kontrolü sağlanarak total pulpotomi yapılmış ve mineral trioksit agregatla pulpa dokusu örtülenerek ilgili dişin fonksiyona katılıp prognozunun 6 ay boyunca takip edilmesi amaçlanmıştır. Yapılan tedaviler sonucunda hastamızın semptomları ortadan kalkmıştır, klinik ve radyolojik takipleri devam etmektedir. Bu yöntemin rutin olarak uygulanabilmesi için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İrreversibl pulpitis, total pulpotomi, mineral trioksit agregat (MTA)

Abstract

The traditional treatment method for teeth with irreversible pulpitis is known and applied as root canal treatment. Traditional root canal treatment is complex and time-consuming in clinical practice. However, with the development of vital pulp materials and methods, vital pulp treatments have started to be applied in the treatment of permanent teeth with irreversible pulpitis (immature) and root development (mature). In this case report, total pulpotomy was performed by controlling bleeding in permanent molars diagnosed with irreversible pulpitis (immature) and rooted (mature) teeth. As a result of the treatments, the symptoms of our patient disappeared, and clinical and radiological follow-ups continue. Further studies are required before this method can be applied routinely.

Key Words: Irreversible pulpitis, total pulpotomy, mineral trioxide aggregate (MTA)

GİRİŞ

Pulpitis, diş yapısının bakteriyel uyaranlara yanıt olarak mevcut pulpa dokusundaki iltihaplanmayı tanımlamaktadır. Reversibl veya irreversibl pulpitisin klinik tanısı, geçmiş ve şimdiki klinik belirti ve semptomlara, çürüğün boyutuna, pulpa testine ve perküsyona verilen yanıtlara ve periapikal dokuların radyografik durumuna göre belirlenmektedir. Geleneksel olarak, spontan şiddetli ağrısı olan, derin çürüklü olan ve bu semptomları olan dişlerdeki enflamatuar değişiklikler sıklıkla çürük lezyonlarının yanındaki koronal pulpa ile sınırlı olsa da, ireversibl pulpitisin göstergeleri olarak kabul edilir[1]. Sonuç olarak, pulpa dokusunun çoğunluğu inflamasyonsuzdur ve canlı kalmaktadır. İleri derecede enfekte pulpa dokusunun çıkarılmasının, geriye kalan pulpanın korunmasına izin vererek pulpitisi reversibl hale getirebileceği anlayışıyla yeni metodlar geliştirilmiştir[2].

İrreversibl pulpitis teşhisi konulan daimi matür dişler için geleneksel tedavi yöntemi, cerrahi olmayan kök kanal tedavisi olarak da bilinen pulpektomidir[3]. Evrensel olarak kabul edilen bir yöntem olmakla birlikte, genellikle birden fazla tedavi seansı ve çeşitli araçlar gerektiren bu tedavi prosedürü, hastalar kök kanal tedavisini maddi olarak karşılayamadığında veya bunu gerçekleştirebilecek erişimleri olmadığında ulaşılamaz olmaktadır[4]. Bu durumlarda, irreversibl pulpitis teşhisi konulan dişlerin cerrahi ekstraksiyonu gerekebilir, fonksiyon ve yaşam kalitesini tehlikeye atabilir[5].

İrreversibl pulpitis teşhisi konan dişlere kök kanal tedavisi (KKT) yapıldığında, dişlerin %92 ila 98'inin tedaviden birkaç yıl sonra radyografik ve klinik kriterlere göre sağlıklı kalması beklenir[6]. Fakat buna karşılık, birçok ülkeden elde edilen verilere göre kök kanal tedavisi görmüş dişlerin yetersiz kök kanal dolgularına sahip olduğu (%56 ila %86) ve apikal periodontitis geliştiği (%34 ila %68) bildirilmiştir, bu da genellikle ne kabul edilen işlem hedeflerine ne de beklenen sonuçlara ulaşılmadığını düşündürmektedir[7].

Vital pulpa tedavisi (VPT), minimal invaziv diş hekimliğinin güncel kavramlarıyla açıklanmaktadır ve uzun süredir pulpa enflamasyonu olan süt dişleri ve reversibl veya irreversibl pulpitis teşhisi konan daimi immatur dişler için kesin bir tedavi olarak kabul edilmektedir[8]. Matür daimi dişler için VPT de düşünülebilir çünkü matür canlı pulpa dokusu histolojik olarak nispeten steril koşullarda kendiliğinden iyileşme eğilimi gösterir[9].

Vital pulpanın koruyucu etkisi, dişlerde kök kırılma riskini azalttığından, daimi dişlerin endodontik tedavisinde mümkün olduğunca korunmalıdır. Çürükle ekspoze irreversibl pulpitis için VPT, geriye kalan pulpa miktarına göre direkt pulpa kuafajı, parsiyel pulpotomi ve total pulpotomi olarak ayrılır. Pulpa kuafaj ajanı, direkt kuafaj sırasında ekspoz alanı direkt kaplamaktadır. Parsiyel pulpotomi sırasında koronal pulpanın bir kısmı çıkarılır ve total pulpotomide ise koronal pulpanın tamamı çıkarılır; daha sonra, kalan pulpa dokusu bir biyomateryal ile kaplanır[10].

Bununla birlikte, VPT'nin immatür veya geri dönüşümsüz pulpitis teşhisi konan daimi dişlere tedavi yaklaşımı olarak uygulanması arasında net bir ayrım vardır. İmmatür dişler için bu yaygın olarak kabul edilen bir tedavidir, ancak matür daimi dişler için bu tedaviyi destekleyen kanıtlar hala azdır ve geleneksel KKT'ye olası bir alternatif seçenek olarak halen tartışılmaktadır. Yakın tarihli bir sistematik derlemede, VPT'nin irreversibl pulpitisli matür dişlerde uygulanmasına ilişkin mevcut en iyi kanıtları değerlendirdi, parsiyel ve total pulpotomi için olumlu sonuçlar buldu[11].

Son yirmi yılda VPT, mineral trioksit agregası (MTA), kalsiyumla zenginleştirilmiş karışım (CEM) ve Biodentine™ (Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, Fransa) gibi kalsiyum silikat içerikli simanların piyasaya sürülmesiyle desteklenmiştir[12].

Yapılan son güncel çalışmalarda, immatür ve matür daimi dişlerde mevcut pulpa dokusunun canlılığının devamını sağlayan vital pulpa tedavileri yüksek başarı oranları gösterdiği

bilinmektedir. Enfeksiyondan en çok etkilenen inflamasyonlu pulpa dokusu çıkarılıp, pulpa dokusu uygun bir biyomateryal ile örtülenebilirse, kalan sağlıklı pulpa dokusunun korunması mümkün olabilmektedir. İrreversibl pulpitisli dişler, parsiyel veya total pulpotomiyi takiben yüksek iyileşme kapasitesine sahip olabilir. Bu çalışmanın amacı pediatrik yaş grubundaki bireylerin irreversibl pulpitis tanısı almış matür ve immatür dişlerine uygulanabilecek olan geleneksel kök kanal tedavisine alternatif güncel vital pulpa tedavilerinin uygulanabilirlikleri ve prognozları takip edilerek literatüre katkı sağlaması hedeflenmiştir. Bu klinik çalışma 6 aylık bir takip süresine sahiptir.

VAKA RAPORU

Vaka 1

13 yaşındaki erkek hasta mandibular sağ 1.molar dişteki çürük nedeniyle spontan ağrı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Herhangi tıbbi ve medikal özgeçmişi bulunmayan hastanın yapılan ekstraoral muayenesinde herhangi bir ekstraoral şişkinlik veya kızarıklık bulunmamakta fakat yapılan intraoral muayenesinde 46 nolu dişin mesial bölgesinde çürüğe bağlı kavitasyon oluştuğu gözlemlendi. İlgili dişe soğuk testi uygulandı ve pozitif yanıt alındı. Yapılan radyografik muayenede ise 46 nolu dişin mesial bölgesindeki çürüğün pulpa boynuzuna teğet olduğu, kök gelişimini tamamlamış (matür) olduğu ve herhangi bir periapikal patolojiye rastlanmadığı gözlemlendi (Figür 1). İlgili dişe irreversibl pulpitis tanısı bırakıldı.

İlgili bölgenin lokal anestezisi (Maxicaine Fort; Vem İlaç, İstanbul, Türkiye) sağlandıktan sonra mevcut çürük doku elmas rond ve çelik rond frezlerle temizlendikten sonra giriş kavitesi açılarak enfekte olduğu düşünülen koronal pulpa dokusu uzaklaştırılmıştır ve total pulpotomi gerçekleştirilmiştir. %2,5'luk sodyum hipoklorit solüsyonu ile kanama kontrolü sağlandıktan sonra pulpa dokusunun üzerine MTA'nın klinik uygulamalarını içeren ve kullanıma hazır pat halinde piyasaya sürülen yeni biomateryal olan NeoPutty (NuSmile, Houston, TX, USA) yerleştirilmiştir (Figür 2).

Ardından koronal kavite cam iyonomer siman (Ketac Molar Easymix, 3M Espe, Germany) ve kompozit rezin (3M, Dental products, St. Paul, Minn) ile restore edildi (Figür 3). İşlem sonrası ilgili dişten periapikal radyografik film alındı (Figür 4).

Hastamıza oral hijyen önerileri ve kontrol randevularını aksatmaması konusunda bilgi verildi. Vakamızın rutin klinik ve radyolojik kontrolleri devam etmekte ve vakamızın 6 aylık takibinde prognozun olumlu yönde ilerlediği yapılan klinik ve radyolojik kontrollerle tespit edildi (Figür 5).

Vaka 2

6 yaşındaki kadın hasta mandibular sağ 1.molar dişteki çürük nedeniyle gece uyandıran ve spontan ağrı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Herhangi medikal ve tıbbi özgeçmişi bulunmayan hastanın yapılan ekstraoral muayenesinde, ekstraoral şişkinlik veya kızarıklık bulunmamakta fakat yapılan intraoral muayenesinde 46 nolu dişin bukkal ve mesial bölgelerinde çürüğe bağlı kavitasyon geliştiği tespit edildi. İlgili dişin vitalite durumunun tespiti için soğuk testi uygulandı ve pozitif yanıt alındı. Yapılan radyografik muayenede ise 46 nolu dişin bukkal ve mesial bölgesindeki çürüğün pulpayla temasta olduğu, kök gelişimini tamamlamamış (immatür) olduğu ve herhangi bir periapikal patolojiye de rastlanılmadığı gözlemlendi (Figür 6).

İlgili bölgenin lokal anestezisi yapılıp mevcut çürük doku elmas rond ve çelik rond frezlerle temizlendikten sonra giriş kavitesi açılarak enfekte olduğu düşünülen koronal pulpa dokusu uzaklaştırılarak total pulpotomi yapıldı. %2,5'luk sodyum hipoklorit solüsyonu ile kanama

kontrolü sağlandıktan sonra pulpa dokusunun üzerine NeoPutty (NuSmile, Houston, TX, USA) olarak bilinen biyomateryal yerleştirilmiştir.

Ardından koronal kavite cam iyonomer siman (Ketac Molar Easymix, 3M Espe, Germany) ve kompozit rezin (3M, Dental products, St. Paul, Minn) ile restore edildi. İşlem sonrası ilgili dişten periapikal radyografik film alındı (Figür 7).

Oral hijyen önerileri ve kontrol randevularına düzenli olarak gelinmesi gerektiğiyle ilgili bilgi verildi. Vakamızın rutin klinik ve radyolojik kontrolleri devam etmekte ve vakamızın 6 aylık takibinde kök gelişiminin devam ettiği, prognozun olumlu yönde ilerlediği yapılan klinik ve radyolojik kontrollerle tespit edildi (Figür 8).

TARTIŞMA

Vital pulpa tedavileri, pediatrik yaş grubundaki bireylerde geleneksel KKT'ye alternatif sağlayarak daimi dişlerin vitalitesini korumaya ve fonksiyonlarının devam etmesine olanak sağlayabilmektedir. Daimi dişlerde yapılan KKT'leri, uzun seanslar ve birden fazla randevu gerektiren uzun bir tedavi sürecini oluşturmaktadır. Vital pulpa tedavileri ise daha kısa süreli işlemler gerektirir ve sıklıkla tek bir randevuda tamamlanabilir[13].

Daimi dişlerde yapılan total pulpotominin avantajları; mevcut ağrının ve enfeksiyonun giderilmesi, klinik prosedürlerin kolay ve pratik bir şekilde uygulanabilmesi, KKT'ye nazaran daha ekonomik olması ve pediatrik yaş grubu tarafından daha kolay kabul edilebilir olmasıdır[14].

Yapılan başka bir çalışmada irreversibl pulpitis tanısı alan spontan ağrısı olan 23 daimi molar diş dahil edilmiştir. Apikal periodontitis teşhisi alan 19 diş olduğu ve bunların 7'sinde periapikal radyolüsensi varlığı tespit edilmiştir. Tüm bu dişlerin takip randevuları sonlandığında immatür olan bütün daimi molar dişlerin kök gelişiminin sürdüğü ve radyografisinde apikal radyolüsensisi olan 7 molar dişteki lezyonların çalışmanın sonunda radyopasitelerinin arttığı rapor edilmiştir[15].

Literatürdeki diğer bir çalışmada ise derin çürükle birlikte pulpa ekspozu bulunan, soğuk testine pozitif yanıt veren, periapikal değişimi olmayan reversibl veya irreversibl pulpitis tanısı alan, herhangi bir ileri periodontal hastalığı bulunmayan, ekstraoral şişlik ya da sinüs yolu bulunmayan 11-51 yaş arasındaki bireylerin matür olan daimi dişleri dahil edilmiştir. Total pulpotomi uygulandıktan sonra kanama kontrolü sağlanmış ve MTA pulpotomisi uygulanmıştır. 3 yıllık klinik takip sürecinin sonunda mevcut klinik belirti ve semptomların olmaması, takip radyografisinde periapikal patolojinin olmaması başarılı olarak kabul edilmiştir. İşlemin başarısı sıklıkla yüksek olmakta ve 1 yılda % 97,5, 3 yılda ise % 92,7' ye kadar değişmektedir[16].

9-13 yaş arasındaki bireylerin irreversibl pulpitisli 19 daimi molar dişinin dahil edildiği farklı bir çalışmada ise vakaların % 26,3' ünde semptomatik apikal periodontitis varlığı ve molar dişlerin birçoğunda (% 63,2) semptomatik irreversibl pulpitis görülmüş. Mevcut dişlere MTA pulpotomisi uygulanmıştır. 18 aylık klinik takip yapılmıştır. İşlemin tamamlanmasının ardından 7 gün sonra, bir vakada akut apikal apse meydana geldiği için klinik başarı oranı % 94,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonunda pulpotomi uygulanan 18 daimi molar dişte klinik ve radyolojik başarı elde edildiği belirtilmiştir[17].

Pulpal inflamasyonun irreversibl (geri dönüşümsüz) pulpitis aşamasına geçtiği vakalarımızda vital pulpa tedavileri uygulanmıştır. Her iki vakada da total pulpotomi yapılmış ve biyomateryallerden sıklıkla kullanılan mineral trioksit agregatla pulpa dokusu kanama kontrolü sağlandıktan sonra örtülendi. Yapılan klinik ve radyolojik takiplerde ilgili dişlerdeki semptomların olmadığı ve prognozun olumlu yönde ilerlediği tespit edildi. Uyguladığımız vital

pulpa tedavisinin sonuçları literatürdeki verilerle uyum sağlamaktadır. Vakamızın klinik ve radyolojik kontrolleri devam etmektedir.

SONUÇ

Vital pulpa tedavilerinden parsiyel ve total pulpotomi prosedürleri, özellikle farklı yaş gruplarında irreversibl pulpitis tanısı alan immatür ve matür daimi molar dişlerin tedavileri için umut vadeden bir alternatif tedavi yöntemi olabileceğini göstermiştir. İncelediğimiz literatürlerden de yola çıkarak, semptomatik irreversibl pulpitis tanısı alan ve kök kanalında vital pulpa varlığında kanama kontrolü sağlandıktan sonra MTA ve biyoseramik materyallerle yapılan vital pulpa tedavilerinin başarısı göz önünde bulundurulmalıdır. Vital pulpa tedavilerinin özellikle immatür dişlerdeki KKT'ye karşın alternatif bir tedavi yöntemi oluşturabileceğini ortaya koymaktadır ve matür dişler içinse daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. Asgary S, Eghbal MJ, Ghoddusi J, Yazdani S. One-year results of vital pulp therapy in permanent molars with irreversible pulpitis: An ongoing multicenter, randomized, non-inferiority clinical trial. Clinical Oral Investigations. 2012;17(2):431–9.

2. Ricucci D, Loghin S, Siqueira JF. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. Journal of Endodontics. 2014;40(12):1932–9.

3. Kirkevang LL, Vaeth M. Epidemiology, treatment outcome, and risk factors for apical periodontitis. Essential Endodontology. 2019;:143–77.

4. Simon S, Perard M, Zanini M, Smith AJ, Charpentier E, Djole SX, et al. Should pulp chamber pulpotomy be seen as a permanent treatment? some preliminary thoughts. International Endodontic Journal. 2012;46(1):79–87.

5. Wigsten E, Kvist T, Jonasson P, Davidson T, Bjørndal L, Dawson VS, et al. Comparing quality of life of patients undergoing root canal treatment or tooth extraction. Journal of Endodontics. 2020;46(1).

6. Ng Y-L, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: Part 1: Periapical Health. International Endodontic Journal. 2011;44(7):583–609.

7. Jakovljevic A, Nikolic N, Jacimovic J, Pavlovic O, Milicic B, Beljic-Ivanovic K, et al. Prevalence of apical periodontitis and conventional nonsurgical root canal treatment in general adult population: An updated systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies published between 2012 and 2020. Journal of Endodontics. 2020;46(10).

8. Aguilar P, Linsuwanont P. Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: A systematic review. Journal of Endodontics. 2011;37(5):581–7.

9. da Rosa WL, Piva E, da Silva AF. Disclosing the physiology of pulp tissue for vital pulp therapy. International Endodontic Journal. 2018;51(8):829–46.

10. Asgary S, Hassanizadeh R, Torabzadeh H, Eghbal MJ. Treatment outcomes of 4 vital pulp therapies in mature molars. Journal of Endodontics. 2018;44(4):529–35.

11. Santos JM, Pereira JF, Marques A, Sequeira DB, Friedman S. Vital pulp therapy in permanent mature posterior teeth with symptomatic irreversible pulpitis: A systematic review of treatment outcomes. Medicina. 2021;57(6):573.

12. Witherspoon DE, Small JC, Harris GZ. Mineral Trioxide Aggregate Pulpotomies. The Journal of the American Dental Association. 2006;137(5):610–8.

13. Alqaderi HE, Al-Mutawa SA, Qudeimat MA. MTA pulpotomy as an alternative to root canal treatment in children's permanent teeth in a dental public health setting. Journal of Dentistry. 2014;42(11):1390–5.

14. Qudeimat MA, Barrieshi-Nusair KM, Owais AI. Calcium hydroxide vs. mineral trioxide aggregates for partial pulpotomy of permanent molars with deep caries. European Archives of Paediatric Dentistry. 2007;8(2):99–104.

15. Qudeimat MA, Alyahya A, Hasan AA, Barrieshi-Nusair KM. Mineral trioxide aggregate pulpotomy for permanent molars with clinical signs indicative of irreversible pulpitis: A preliminary study. International Endodontic Journal. 2016;50(2):126–34.

16. Taha NA, Ahmad MB, Ghanim A. Assessment of mineral trioxide aggregate pulpotomy in mature permanent teeth with carious exposures. International Endodontic Journal. 2016;50(2):117–25.

17. Sharaan M, Asmaa A. Could mineral trioxide aggregate pulpotomy replace root canal treatment in children and adolescents?. Endodontic practice today. 2019;13, 217-225.

Figür 1. 13 yaşındaki erkek hastamızın preoperatif radyografik film görüntüsü

Figür 2. İlgili dişe NeoPutty biyomateryali uygulandıktan sonraki intraoral görüntü

Figür 3. İlgili dişin restorasyonu tamamlandıktan sonraki intraoral görüntüsü

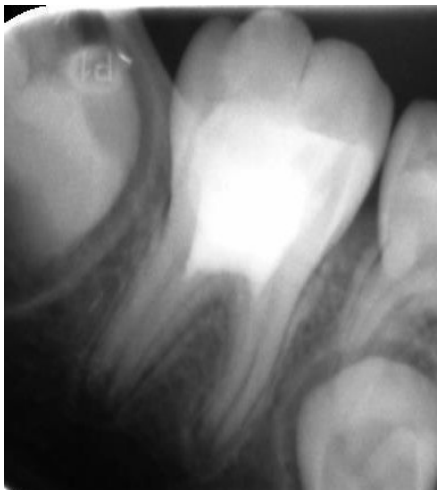
Figür 4. Total pulpotomi uygulandıktan sonraki radyografik film görüntüsü

Figür 5. Vakamızın 6.aydaki periapikal radyografisi

Figür 6. 6 yaşındaki kadın hastamızın mandibular sağ 1.molar dişinin preoperatif radyografik film görüntüsü

Figür 7. Total pulpotomi uygulandıktan sonraki radyografik film görüntüsü

Figür 8. Vakamızın 6.aydaki periapikal radyografisi



SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk ve Hemşirelik Yaklaşımları

Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder and Nursing Approaches

Öğr. Gör. Aslınur TAŞKIN GÜZELYAZICI*

ORCID: 0000-0003-3123-0098

Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Evrim KIZILER

ORCID: 0000-0003-3188-6396

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Dikkat bozukluğu dikkat eksikliğini de kapsayan gelişim açısından uygun olmayan davranışlarla birlikte, santral sinir sistemindeki değişimlerdir. Bozukluğa hiperaktivite de eklendiğinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. DEHB okul çocuklarında % 4-12 oranında görülüp, erkek çocuklarda kız çocuklara oranla 4 kat fazladır. DEHB'nun etiyolojisi net bir şekilde bilinmemektedir. Doğum eyleminden önce, doğum esnasında veya doğum eyleminden sonra da gelişebilmektedir. Bilinen faktöreler içerisinde çocukluk döneminde kurşun ve civaya maruziyet, gebelikte alkol ve sigara kullanımı vardır. Bunlar dışında saptanan bazı prenatal sebepler; preterm doğum, plesanta işlevinde yetersizlik, yetersiz oksijenasyon vardır. Geçirilen konvülsiyon ve kafa travmaları da olası risk faktörlerindendir (1). DEHB olan çocukta hemşirelik bakımının amacı; riskli olabilecek çocukları saptama, erken tanı koyulması ve tedavi verilmesi, çocuk büyüme ve gelişmesinin takip edilmesi, davranışlardaki durumların tespit edilmesi ve tedavisinde aile, öğretmen ve diğer sağlık ekibi üyeleri ile iş birliği yapmaktır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği, hiperaktivite, çocuk, hemşirelik

ABSTRACT

Attention disorders are changes in the central nervous system, along with developmentally inappropriate behaviors, including attention deficit. When hyperactivity is added to the disorder, it is defined as attention deficit hyperactivity disorder. ADHD is seen at a rate of 4-12% in school children, and it is 4 times more common in boys than in girls. The etiology of ADHD is not clearly known. It can develop before, during or after birth. Known factors include exposure to lead and mercury during childhood, alcohol and cigarette use during pregnancy. Some prenatal causes other than these; There are preterm birth, placental dysfunction, insufficient oxygenation. Convulsions and head traumas are also possible risk factors (1). The aim of nursing care in the child with ADHD; to identify children who may be at risk, to make

early diagnosis and to give treatment, to follow the growth and development of children, to identify and treat behavioral conditions, to cooperate with family, teachers and other health team members.

Keywords: Attention deficit, hyperactivity, child, nursing

GİRİŞ

Dikkat bozukluğu dikkat eksikliğini de kapsayan gelişim açısından uygun olmayan davranışlar ile birlikte, santral sinir sisteminde meydana gelen değişikliklerdir. Bozukluğa hiperaktivite de eklendiğinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. DEHB okul çağı çocuklarda % 4-12 oranında görülüyor olup, erkek çocuklarda kız çocuklara oranla 4 kat fazladır. Ülkemizde görülme sıklığı % 5 oranındadır (1).

Hiperaktivite kavramı karışık ve amaçsız olarak tanımlanmaktadır. Çok fazla hareketli ve enerji dolu olmak demek değildir. Hiperaktivite bozukluğuna hiperkinetik sendrom ya da minimal beyin disfonksiyonu da denilmektedir (1).

Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

DEHB'nun etiyolojisi net bir şekilde bilinmemekte olup doğum eyleminden önce, doğum sırasında veya doğum eyleminden sonra da gelişebilmektedir. Bilinen faktörler içinde çocukluk döneminde kurşun ve civaya maruziyet, gebelikte alkol ve sigara kullanımı bulunmaktadır. Bunlar dışında saptanan bazı prenatal sebepler; preterm doğum, plesanta işlevinde yetersizlik, yetersiz oksijenasyon vardır. Geçirilen konvülsiyon ve kafa travmaları da olası risk faktörlerindendir (1).

DEHB tanılı çocuklarda aile ve çevresel faktör kadar genetik faktör de önemlidir. 1. Derece akrabalarda bu bozukluğun görülme oranı %25 olarak belirtilse de genetik geçişli olduğu ve DEHB'na sebep olan gen saptanmamıştır. Aile içinde stres varlığı, yetersiz ekonomik koşullar ve yetersiz beslenme görülme oranını etkilemektedir.1-3yaş arasında aşırı televizyon izleyen çocuklarda 7 yaşına geldiklerinde dikkat bozukluğu belirtileri meydana gelebilmektedir. Bozukluğun patofizyolojisi bilinmemektedir ama bozukluğa sahip çocuklarda otokontrolü sağlayan beyin alanının gelişmesinde bozukluk saptanmıştır. Bazılarında agresif davranışlar ve motor bozukluklar eşlik etmektedir (1).

Klinik Belirti ve Bulgular

DEHB olan çocuklarda dikkatte azalma ve motor aktivitelerde artış, gelişimsel öğrenme bozukluğu, işleri tamamlamada zorluk çekme, gürültücü ve başkalarını rahatsız eden davranış sergileme, uyku problemleri anksiyete sosyal ilişki kurmada zorluk yaşama gibi belirtiler vardır (1).

Bu çocuklar sağ-sol, dün-bugün v.b. sıralı kavramları kullanmakta zorluk yaşayabilirler. Alfabedeki B ve D harflerinde karışıklık yaşarlar. DEHB'li kız çocuklarda agresif davranışlar ve düşüncesiz hareketlilik erkeklere oranla daha azdır buna rağmen anksiyete gibi duygu değişiklikleri, sosyal izolasyon, bilişsel ve dil sorunları daha fazladır(1).

DEHB üç alt grupta ele alınmaktadır. Bunlar;

1. Karışık Tip

2. Dikkatsiz Tip (Dikkat Sağlayamama)
3. Hiperaktif Tip

Çocuklara DEHB tanısı genel olarak okul çağında teşhis edilir eğer iyi bir gözlem yapıldıysa en erken 3 yaşında tanımlanabilir (1).

TIBBİ TANI

DEHB tanısın konulabilmesi için spesifik tanı kriterlerinin uygulanması gerekir. Çocuğun ev, okul ya da bakım merkezindeki tüm davranışlarının değerlendirilmesi gerekir. Tanılama dikkatli ve özenli öykü alma ile başlar. Öykü içinde; aile öyküsü, doğum öyküsü, büyüme ve gelişme süreci, uyuma, beslenme gibi alışkanlıklar, ilaç kullanma durumu, sosyal davranışlar ve okuldaki durumu yer alır. Çocuğun nörolojik veya başka sağlık sorununun (depresyon, anksiyete, öğrenme bozukluğu, iletişim bozukluğu v.b.) değerlendirilmesi gerekir.

DSM-IV-TR Tanı Kriterleri

a. 1 veya 2'nin olması:

1. **Dikkati toplayamama:** 6 ya da daha çok belirtinin en az 6 ay süre ile izlenmesi. Buna göre:
   - Detaylara dikkat vermeme, verilen ödevlerde dikkatsizlik veya hata yapma
   - Ödev veya oyunlarda dikkati toplamada güçlük
   - Çocukla konuşulurken dinliyormuş gibi görünmeme
   - Verilen komutlara uymama, sorumlulukları yerine getirmeme
   - Zihinsel aktivitelere katılmada isteksizlik
   - Günlük aktivitelerde genellikle unutkan olma
2. **Hiperaktivite-düşünmeden hareket etme:** Buna göre:

   Hiperaktivite:
   - Genellikle el, ayaklarda hareketlilik, sandalyede oturamama
   - Sınıfta sık sık yerinden kalkma
   - Aşırı konuşma,
   - Genellikle hareket halinde olma

   Düşünmeden hareket etme:
   - Sorulan sorunun yanıtını beklememe
   - Sıranın gelmesini beklemede güçlük
   - Genellikle başkalarını rahatsız etme

b. Yetersizliğe yol açan 1. ve 2. Maddedeki bazı bulgular 7 yaşından önce görülebilir.

c. Bazı bulgular iki ya da daha fazla ortamda (ev, okul v.b.) görülür.

d. Sosyal, akademik ya da boş zaman faaliyetlerinde klinik olarak önemli yetersizliklerinin olduğunun kanıtlanması gerekir (1).

Eğitsel Değerlendirme ve Tanılama

Eğitsel değerlendirme ve tanı koyma, Millî Eğitim Bakanlığına bağlı rehberlik-araştırma merkezlerinde (RAM)yapılmaktadır. Çocuk ve Ergen Psikiyatristlerinden tanı almış çocukların eğitim haklarını alabilmesi amacıyla bu merkezlerde yapılan eğitimsel değerlendirme sonucunda eğitsel yönden bozukluk gereksinimleri belirlenir. Bu sebeple, öncelikli olarak takip yapan hekimin yazdığı sağlık raporu alınır ve çocuğun eğitim aldığı okulun idaresinden akademik değerlendirmeleri ve yapılmış olan gözlem sonuçlarının alınması gerekir. Daha sonra

aile isterse çocuğun okuluna bağlı olan RAM'dan online randevu alır ya da okullar merkezlerden randevu isteyebilirler. Randevunun olduğu gün çocuk ve raporlarla beraber merkeze gidilir (2).

Çocuklar bu merkezlerde çalışan uzmanlarla bire bir değerlendirmeye alınarak çocuklara bilişsel alanlarını ölçen test uygulayabilirler. Daha sonra eğitsel yönden tanı koyulur ve eğitim gereksinimi belirlendikten sonra aileyle ve okul ile paylaşılmaktadır. Bu değerlendirmeler sonrasında, zekâ yönünden eklenmesi gereken eğitimsel önleme gereksinimi olmayan DEHB'si olan çocuk hastalar kaynaştırma/bütünleştirmeyle eğitim programları kapsamına alınır. Okullarda Bireyselleştirilmiş Eğitim Programı (BEP) Kurullarının düzenlediği, aile ve öğretmen katılımı ile bir toplantı sonrası çocuğa BEP hazırlanıp uygulanır. Program her çocuğa özgüdür (2).

Eğitimsel tedbiri olan çocuk, örgün eğitim alırken akranları ile birlikte müfredatı aynı olan eğitimi alır, fakat kazanımları mevcut sorunlara özel bir şekilde değerlendirilir. Bu sebeple; okulun rehberliği, müdür, öğretmen ve ailelerin ortak kararıyla, çocukların mevcut durum ve gereksinimleri saptanır. Her DEHB'si olan çocuğun eğitim hakkı korunmaktadır. Gereksinim halinde çocuklar, okullardaki destek eğitim odasından yararlanabilir. Çocuk takibi incelenerek gerekli görüldüğünde program yeniden düzenlenir. Bu çocukların, merkezi sistem sınavlarından önce RAM'den sınav tedbiri alındığında sınavlarda ek zaman ve farklı mekânda sınava girme hakları da bulunmaktadır(2).

DEHB'si olan çocukların aileleri, özel eğitim alınması ve eğitimsel tedbir konularında kaygı duyarlar ve biraz çekingen davranırlar. Bu raporların sicillerine yazılacağını ve ileride negatif şeylerle karşılaşacağını düşünmektedirler.

Başka aileler ise rapor söz konusu olduğu durumda, bunu bir engel gibi düşünebilmektedirler. Halbuki çocukların eğitim hakkını koruyamadıkları zaman, onların başarılarının önüne geçmiş olmaktadırlar. Endişelenilmesi gerekli olan bu durum, çocuklarının haklarını kaybetmesi olmalıdır. Çocuklar yaşıtları ile kıyaslandıklarında, mevcut zekâlarıyla kazanacağı başarıyı, doğru akran ilişkilerini ve kendine güveni kazanmaları, desteklenmedikleri zaman fazlasıyla zor olabilir (2).

Eğitim

- Beklenen oranda başarı gösterememe
- Liseden ve üniversiteden mezun olma oranının az olması
- Okuldan uzaklaştırılma veya atılma oranının artması

Kişiler Arası İlişkiler

- Doğru arkadaş ilişkileri kurma
- Kötü arkadaşlıklar edinerek onlara hemen uyum gösterme
- Ailesi ve arkadaşları ile çok sık çatışma
- Duygusal iniş çıkışlar sebebiyle ilişkilerini sürdürürken zorlanma
- Evlilik problemlerinin ve boşanma oranında artış
- Stresli anne/baba-çocuk ve çocuk-kardeş ilişkisi
- Hemen sinirlenme
- Hayal kırıklığıyla başa çıkmada zorlanma

- Özgüven ve benlik saygısının azalması
- Sözel istismar ve tacize uğrama riskinin olması
- Karekter olarak olgunlaşmamış bir insan gibi algıya maruz kalma
- Başkasının gereksinimlerini değerlendirmede ve empati kurmada eksiklik

Davranışsal Problemler

- Motorlu araçla kaza, yaralanmaların artması
- Riskli girişimlere katılım sağlama
- Küçük yaşta cinsellik yaşama, ergen gebeliklerinin olması
- Madde bağımlılıkları
- Parasal problemler
- Toplumsal kurallara kulak asmama
- Ahlaksal değerlerine uygun davranmama
- Yasal problemler
- Bir iş yerinde düzenli ve uzun süreli çalışamama

Sağlık

- Beslenme düzeninde bozulma
- Uyku problemleri
- Sigara, alkol ve madde kullanımında artış olması
- Tıbbi olarak kullanılmayan ilaç kullanımında artış

(2).

TEDAVİ

Tedavide istenen davranışların kazanılması hedeflenmektedir. Bunun için çevresel değişiklik, davranış terapisi ve ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Uzun süreli tedavi gerekebilir. Kombine tedaviler etkinliği arttırır. Çevre değişikliği yapma, uyaranları azaltma ve yaptığı işe yoğunlaşmasına yardımcı olmak DEHB olan çocuklarda oldukça yararlıdır. Çocuğun daha az sınıf mevcudu olan sınıfa dahil edilerek öğretmenin daha yakından gözlemlemesini sağlama, çocuğa daha çok görev verme, grup ve oyun terapisi agresif davranışların yatışmasında etkili olabilmektedir (1).

Davranış terapisi çocuktan yapılması beklenen davranışlar sonrasında ödüllendirmesini içermektedir. Örneğin çocuk sınıfta sessizce dinlerse ya da ders boyunca beklenen şekilde oturma davranışı sergilerse çocuğa ödül verilmelidir. Sınıf ve evde kurallar belirlenir. Çocuğun hiperaktivitesi arttığında bu durum hatırlatılır. Aile, öğretmen ve diğer bakım verici kişiler bu konuda bilgilendirilir (1).

Orta veya ilerlemiş DEHB olan çocuklarda ilaç ile tedavi sağlanabilir. İlaçlardan en çok tercih edileni Ritalin (psikostimülan)dir. İlacın %75 oranında etki ettiği bilinmektedir. İlaca ara verildiğinde belirtiler tekrar gözlemlenebilir. Doz yavaş yavaş arttırılıp, yavaş yavaş kesilmelidir. Ritalinin en fazla görülen yan etkileri; uyku ve iştah sorunları, kilo verme, baş ağrısı, istirahat halinde taşikardi ve sistolik kan basıncında artıştır. İlaç etkili olmadığında veya etkisinin azaldığı durumlarda trisiklik antidepresanlardan Tofranil kullanılır (1).

DEHB'li Çocuklarda İşitsel Dikkati Artırmak İçin Alınabilecek Önlemler

- Çocukla basit ve anlaşılır cümlelerle konuşulur.
- Önemli konular tekrarlanır. Fakat anladığından emin olunursa tekrarlarla çocuk sıkılmamalıdır. Yüksek volümle konuşulmamalıdır.
- Çocukla konuşurken herhangi bir iş yapılıyorsa o iş bırakılmalı ve çocuğa odaklanılmalıdır.
- Çocukla aynı seviyede konuşulmalı ve göz teması kurulmalıdır.
- Konuşurken dinlemedği farkedilirse omzuna minik bir hareketle dokunulmalıdır.
- Olanak varsa çocuğa ayrı bir oda hazırlanmalıdır.
- Çocuğun ders çalışma saatlerinde eve kalabalık misafir kabul edilmemelidir.

DEHB'li Çocuklarda Görsel Dikkatlerini Artırmak İçin Alınabilecek Önlemler

- Çocuğa ayrı oda hazırlanmalı, odası sade eşyalarla döşenmeli, açık tonlu renkler tercih edilmeli, duvarlarda bir şey olmamalı ve dikkati dağıtacak süs eşyaları koyulmamalıdır.
- Çalıştığı odasına kesinlikle televizyon koyulmamalıdır.
- Ders çalıştığı masa üstünde çalışacağı materyaller dışında bir şey olmamalıdır.
- Her çalışma öncesinde masasını toplaması için desteklenmelidir (2).

Yasal Haklardan Yararlanma

Ülkemizde yasal haklardan yararlanabilmek amacıyla; Sağlık Bakanlığı tarafından engeli olduğuna dair sağlık kurul raporu verme yetkisi olan hastanelerden alınan rapor ile çocuğun minimum %40 oranda engelli olduğu belgelenmiş olmalı veya 20.02.2019 tarihinde yayınlanmış olan Çocuklar İçin Özel Gereksinim Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik (ÇÖZGER)'e göre, çocukların raporlarında engel oranı belirtilmemeli ve raporlarında "özel gereksinim var (ÖGV) ibaresi bulunmalıdır (3).

Eğitim Hakları

Özel eğitime ihtiyacı bulunan çocukların eğitim hakları ne şekilde olura olsun engellenmemelidir. Özel eğitime ihtiyacı belirlenmiş çocukların mecburi öğrenim dönemi 36.ay itibari ile başlar. Mecburi oldukları eğitim süresince bu çocukların her türden ve kademeden eğitimlerini kaynaştırma/bütünleştirme ile devamlılığı temel olmalıdır. Onlar için açılmış olan özel eğitim veren okullar ya da özel eğitim sınıflarından faydalanabilmelidirler. Ek olarak;

- 0-36 aylık olan özel eğitim gereksinimli çocuklarda erken çocukluk dönemi eğitimi,
- Zorunlu öğretim yaşındaki özel eğitime ihtiyaç duyan öğrenciler içinden sağlık sorunu sebebiyle minimum on iki hafta örgün eğitim kurumlarından faydalanamayacağı veya faydalanması halinde sağlığı açısından riskli olacağını belgelendirenlere evlerinde eğitim hizmeti,
- Zorunlu öğrenim yaşında olan özel eğitim ihtiyacı olan çocuklardan sağlık sorunu sebebiyle sağlık kurumlarında yatarak tedavi alan öğrencilerin eğitimlerini devam ettirmeleri için hastaneler tarafından açılmış olan sınıflarda eğitim alması,
- Özel öğrenime ihtiyacı olan çocuklar mesleki, teknik, sosyal ya da kültür alanlarında bilgi ve beceriler ile donatılmalı, çocukları hayata kazandırmak amacı ile bu çocuklara halk eğitim merkezlerince yaygın eğitim hizmetleri sağlanabilmektedir (3).

Destek Eğitim Odaları

Okul öncesi dönem, ilköğretim ve ortaöğretimde okullar tam zamanlı bir şekilde kaynaştırma/bütünleştirmeyle eğitimlerine devam eden öğrencilere il ya da ilçe millî eğitim müdürlükleri tarafından okul içinde destek eğitim odası sağlanmaktadır. Özel gereksinimli çocuklar, okulların açtığı BEP Geliştirme Birimi'nin kararıyla toplamda haftada alınacak olan ders saatinin %40'ı kadar bu odalarda eğitim alabilirler (3).

Sınav Tedbir Hizmetleri

Özel eğitime ihtiyaç duyan çocukların katılacakları merkezî sistem sınavlarında yetersizliklerine göre sınavlara yönelik tedbir hizmeti rehberlik ve araştırma merkezleri tarafından sağlanmaktadır (3).

Üniversite Sınav Başvurusu

Üniversite sınavlarında öğrenciler için engel olacak durumlara uygun olarak; ek sürenin verilmesi, okuyucu-işaretleyici destek v.b. düzenlemeler yapılabilmesi amacıyla başvuru sürecinde öğrencilerin engelli raporlarını ÖSYM'nin kayıt bürolarına teslim etmeleri gerekir.

Özel eğitime ihtiyaç duyan çocukların eğitim haklarının yanında; kamu, sağlık, vergi muafiyet ve indirimi, istihdam, iş yaşamı, sosyal güvenlik-yardım, engelli çocuğa sahip veya engelli yakını olan çalışanlar v.b. konularda da hakları da vardır (3).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk Prevelansı

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, dikkati toplamada zorluk, fazla hareketlilik ya da sonuçlarına aldırmadan hareket etme ile karakterize olup, 10-14 yaş arasında %3,1 ve 15-19yaş arasında %2,4 olarak görülmektedir. Davranım bozukluğu (yıkıcı veya zorlayıcı davranış belirtilerini içeren), 10-14 yaşındakilerin %3,6'sında ve 15-19 yaşındakilerin %2,4'ünde görülür. Dünya çapında, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), 2017 yılına kadar toplam insanların yaklaşık %2,2'sini etkilemiş olup bu oran %0,1-8,1 arasında değişmektedir. Asya , Avrupa , Kuzey ve Güney Amerika ve Orta Doğu'da, aralık %0,6-7,3 arasındadır (4).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 20 alt-orta ve üst gelirli ülkeyi araştırarak ABD'nin çocuklarda ve ergenlerde %8,1 ile en yüksek DEHB oranına sahip olduğunu ortaya koymuştur. En düşük üç ülke %0,1 ile Irak , % 0,3 ile Polonya ve % 0,4 ile Romanya olmuştur (4).

Avrupa ADORE adı verilen 24 ayda gerçekleşen bir çalışmada ise 6-18 yaş arası 10 Avrupa Birliği ülkesinde incelenen 1478 çocuktan toplam 1222'si DEHB'li erkek çocuklar bu grubun %84,3'ünü ve kızlar 231'i yani %15,7'sini oluşturmaktadır (5).

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve davranış bozuklukları özellikle ergenlik döneminde, özellikle genç erkeklerde (10-14 yaş arası erkeklerde sırasıyla %4,6 ve %4,5) yaygındır. Anksiyete, daha büyük ergenlerde (%4,6) ve hatta ergen kızlarda (%5.5) en sık görülen ruhsal bozukluktur. Bu yaştaki anksiyete ve depresif bozukluklar, zorbalık mağduriyeti ile ilişkili olabilir. Yeme bozuklukları esas olarak gençler arasında görülür ve bu grup içinde kadınlarda daha sık görülür (örneğin, aynı yaş grubundaki erkeklerde %0,3'e kıyasla 20-24 yaş arası kadınlarda %0,6'dır) (6).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuk ve Hemşirelik Yaklaşımları

DEHB olan çocukta hemşirelik bakımının amacı; riskli olabilecek çocukları saptama, erken tanı koyulması ve tedavi verilmesi, çocuk büyüme ve gelişmesinin takip edilmesi, davranışlardaki durumların tespit edilmesi ve tedavisinde aile, diğer sağlık ekibi üyeleri ve öğretmen ile iş birliği yapmaktır.
Hemşire aileden, aile ve doğum öyküsü almalıdır, davranışlar hakkında veri toplamalıdır. Hastaneye yaralanmayla gelen çocuğu DEHB ihtimaline karşı değerlendirmelidir. Çocukla güvenli ilişki kurmalıdır. Rol oynama, grup oyunları kurmayla çocukta sosyal becerileri arttırmalıdır. Çocuğa yaptığı güzel davranışlarında pozitif geri bildirimler vermelidir.
Çocuğu beklenen zamanda ilacını içtiği zaman veya işlemlerde yardım ettiğinde ödüllendirmelidir. Çocuğun gelişimini gösteren liste oluşturabilir (yemek yeme v.b.)
İlaç yan etkilerini açıklamalıdır. Çocuğun boy,kilo ve tansiyon ölçümlerini belirli zamanlarda izlemelidir. Güvenliği açısından ilaçların kapalı ve kilitli bir yerde saklanmasını sağlamalıdır.
Hastanede yatması gereken DEHB olan çocukta ilgisini dağıtacak faktörleri en aza indirmelidir. Odasının uyku vaktinde oda ışıklarını kapatmalı ve sesi en düşük seviyeye indirmelidir. Çocuğa zarar veren malzemelerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlamalıdır. Özellikle aileye 1-3 yaş dönemindeki çocuklar için televizyon isleme süresi hakkında danışmanlık yapılmalıdır. DEHB olan çocuklara iki değil bir seçenek verilmesi daha iyi olabilir böylece kafası daha az karışır. Çocuğa bir işi yapmadan önce basit ve tane tane açıklanması gerekir. Çocuğun dikkatini sağlamak için kim nerede ve ne zaman soruları sorularak bir durumun anlatılmasında çocuk teşvik olabilir.

Hemşireler terapötik görüşmeler yapar, ruhsal sorunu olan çocukların problemlerini belirleyip, girişimlerini planlar, bu girişimleri uygular ve sonuçları değerlendirebilir. Hemşireliğinin temel felsefesinde olduğu gibi hemşirelik bakımı birey merkezli olmalıdır (7).

DEHB'li çocukların arkadaş, kardeş ve aile bireyleriyle ilişki kurmaları, dil ve anlama süreçlerindeki gelişimlerinde, iletişim kurmada ve problem çözmede aksaklık, akademik başarısında problem olması, duygularını ifade ederken zorlanma, öfkelerini yönetememesi olarak belirtilmiştir. DEHB'li çocuk hastalar sadece kardeş ve aile, arkadaş ilişkilerinde iletişim ya da ilişkiye dayalı problemler yaşarlar. Bundan dolayı; Hemşirelik bakımında bütüncül bir yaklaşımla, çocuğun yakınındaki bireyler de ele alınmalıdır. Aileyle yapılan görüşmelerde bilgi eksikliği giderilmeli ve ailenin soruları varsa dinlenmeli ve ailenin duygularını ifade etmesine fırsat verilmelidir. Ailenin farkındalık eğitimlerine katılarak, DEHB'li çocuğun yaşadıkları şeyler hakkında empati kurmaları sağlanabilir. DEHB yaşamın birçok alanında olduğu gibi, bugünü ve geleceği etkileyen hastalıktır (8).

Hemşire ailelerle yapacağı görüşmeler sırasında, DEHB tanılı çocuklar ile iletişimde temel noktalara değinmelidir. Çocuklarla iletişimde; terapötik iletişim becerilerini çocuğa özgü yordamalı, kısa cümleler kurmalı, çocuktan anlayıp anlamadığını söylemesini istemeli, çocuğun dikkatini topladığını düşündüğü ortamda görüşmeler yapmalıdır. Doğrudan veya kendiliğinden yanıt veremeyen çocuklar için oyun oynama, resim yapma, kukla oynatma tekniği kullanılabilmelidir. Onlarla iletişim kurarken hemşire onun normal gelişimi hakkında bilgi sahibi olup gelişim gereksinimlerini göz ardı etmemelidir (7,9).

Hemşirelik süreci boyunca verilen tedavinin uygulanması, bakım verilmesi kadar sağlığı da korumak amacıyla girişimler yapmak sağlığın devamlılığının sağlanmasında oldukça

önemlidir. DEHB'li çocukların şiddet görme oranları; dürtüsellik, hiperaktivite bulguları gibi sebeplerle travma riski fazladır. Travma riski, deri bütünlüğünde bozulma riski gibi hemşirelik bakımı tanıları çerçevesinde hemşire aileyi bilgilendirmeli, ev ortamını düzenlenmede destek olmalı ve davranış çalışmaları uygulanmalıdır (7).

- Klinisyenler ile iş birliği içinde bağımsız tanı değerlendirmesi ve ekip bağlamında
- Bağımsız tıbbi tedavi ve DEHB ilaçlarının izlenmesi
- Hastayı içeren koordineli tedavi planları geliştirmek
- Hastalara ve ailelere psikoeğitim
- Davranışsal tedavi programları
- Ailelere bakım ve destek, danışmanlık, başa çıkma stratejiler
- Hastaya koçluk yapmak (ergenlik)

(8,9).

Hemşire DEHB olan çocuğun öğretmenleriyle iş birliği yapmalıdır. Bazı Öneriler;

- Çocuk 1. Sıraya oturtulur.
- Not alması için fırsat verilmelidir.
- İstenen şeyler çocuğa liste halinde yazdırılmalı ve başardığı şeyler işaretlenmelidir.
- Uyaranlar en aza indirilir ve çocuğa zaman ayrılır.
- Çocukla birlikte yapılan şeyler değerlendirilir ve anlaşılmayan şeyler belirlenmelidir.
- Çocuğun ilgi alanları belirlenir ve bu alanlara yönlendirilir (Dans, sanat v.b.)
- Davranışları ile alay edilmemeli ve hiperaktif olduğu söylenmemeli
- Çocuğun aktifliğinden yararlanacak öğrenme alanları geliştirilmeli ve istenen davranışlar karşısında ödül verilmelidir (1).

SONUÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocuklukta en sık tanı konulan psikiyatrik rahatsızlıklardan biridir. DEHB'de en çok görülen özellikler; dikkat dağınıklığı, hiperaktivite ve dürtüselliktir. DEHB tanılı çocuk hastanın bakımında hemşireler çocuğun ilaç ve psikososyal tedavi almasına, çocuğun ve ailenin yaşadıkları problemlerin çözümlenmesi, öğretmenleri ile iş birliği yapmak gibi rollere sahiptir. Hemşirelik; toplumdaki bireylerin sağlıklı olmasına yardım eden, diğerleri ile iş birliği içinde olabilmesini sağlayan ve kişiler arası ilişkiye dayalı terapötik bir süreçtir. Bu kişiler arası sürecin amacı; hemşirenin hastaya yardım etmesidir. Bu makalede, DEHB tanısı olan çocuk hastalar temel alınarak bu çocuklara yönelik hemşirelik yaklaşımının vurgulanması amaçlanmaktadır.

REFERANSLAR

1. Törüner E, Büyükgönenç L. Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları.3. Baskı. Ankara: Güngörler Matbaacılık Sn. Tic. Ltd. Şti.; 2023.
2. Öztürk M, Başgül Ş.S. Çocuklarda Dürtüsellik:Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı ve Tedavisi. Uçurtma Yayınları; 2020.
3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Bireyler "Aileler İçin Rehber Kitapçık",2021; URL: https://serdivanozelegitimanaokulu.meb.k12.tr/icerikler/aileler-icin-rehber-kitapcik-dikkat-eksikligi-ve-hiperaktivite_10797382.html. Şubat 15, 2022.

4. WHO, 2022; URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health. Ekim 15, 2022.
5. Dünya Nüfus İncelemesi. Ülkelere Göre DEHB Oranları, 2022; URL: https://worldpopulationreview.com/country-rankings/adhd-rates-by-country. Şubat 15, 2022.
6. WHO, 2022. World mental health report, Transforming mental health for all; URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338. Şubat 20, 2022.
7. Arslan ŞB, Buldukoğlu K. Çocukla terapötik görüşmenin hemşirelik sürecine göre incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2015: 657-62.
8. Çunkuş N, Taşdemir Yiğitoğlu G. Peplau'nun kişiler arası ilişkiler kuramı'na göre dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastaya hemşirelik bakımı. Turkiye Klinikleri J Nurs Sci, 2018 10(4):370-80.
9. Bilge A, Kesin G. Çocuk ve ergen ruh sağlığı alanında bakımın incelikleri. Türkiye Klinikleri Dergisi Psikiyatri Hemşireliği Özel Sayısı, 2015 1(1):32-9.
10. Çam M.O, Topcu M.E. Çocukluk dönemi dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve ruh sağlığı ve hastalıkları hemşireliği, EGE HFD, 2019 35(3):147-154
11. Geltman PL, Fried LE, Arsenault LN, Knowles AM, Link DA, Goldstein JN, et al. A planned care approach and patient registry to improve adherence to clinical guidelines for the diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder. Acad Pediatr, 2015 15:289–96. doi: 10.1016/j.acap.2014.12.002
12. Paidipati CP, Deatrick JA, Eiraldi RB, Ulrich CM, Brawner BM. Family management in childhood attention deficit hyperactivity disorder: a qualitative inquiry. J Pediatr Nurs., 2020 52:82–90. doi: 10.1016/j.pedn.2019.09.027

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Öğrenme Güçlüğü Olan Çocuk Ve Hemşirelik Yaklaşımları

Children with Learning Disabilities and Nursing Approaches

Öğr. Gör. Aslınur TAŞKIN GÜZELYAZICI*

ORCID: 0000-0003-3123-0098

Ankara Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Evrim KIZILER

ORCID: 0000-0003-3188-6396

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

** Sorumlu yazar*

ÖZET

Öğrenme güçlüğü yaşam boyu devam eden nörolojik temelli gelişimsel bir bozukluktur. Etiyolojisine bakıldığından en belirleyici faktörün genetik faktör olduğu belirtilmektedir. Yapılan birçok araştırmada, öğrenme güçlüğünün erken belirtileri olarak, işitsel bellek, görsel bellek, motor koordinasyon, dil, organizasyon, zaman algısı alanlarında güçlükler olarak belirtilmiştir. Öğrenme güçlüğünde erken tanı, erken müdahale şansı tanımaktadır. Erken müdahalenin bireylerin akademik, psikolojik, sosyal ve duygusal alanlarda yaşanılan problemleri en aza indireceği düşünülmektedir. Erken dönemde tespit edilen öğrenme güçlüğü, uygulanan erken müdahale programları ile öğrenme güçlüğü belirtilerine yönelik, ailelerin ve eğitimcilerin bilgilerinin yetersiz oluşu çocuklara sunulması gereken erken müdahale programlarının uygulanmasını geciktirmektedir. Bu çocuklar okul öncesi dönem ve okul sürecinde birçok konuda eğitime ve desteğe ihtiyaç duymaktadır. Hemşire bu çocuklar ve ailesi ile çalıştığı sürece, bakım veren, eğiten, araştıran, danışmanlık yapan, karar verebilen, koruyan, gözlemleyen ve savunucu rolleri ile çok önemli bir yere sahiptir. Bu bağlamda güncel ve kapsamlı literatür bilgilerinden hareketle öğrenme güçlüğü olan çocuklar ve bu çocuklara yönelik hemşirelik yaklaşımları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Öğrenme güçlüğü, çocuk, hemşire

ABSTRACT

Learning disability is a lifelong neurological based developmental disorder. Considering its etiology, it is stated that the most determining factor is genetic factor. In many studies, the early symptoms of learning disabilities were identified as difficulties in auditory memory, visual memory, motor coordination, language, organization, and time perception. Early diagnosis of learning disabilities provides a chance for early intervention. It is thought that early intervention will minimize the problems experienced in the academic, psychological, social and emotional areas of individuals. Learning disabilities detected in the early period, implemented early intervention programs, and insufficient knowledge of families and educators on learning

disability symptoms delay the implementation of early intervention programs that should be offered to children. These children need education and support in many subjects during the pre-school period and school process. As long as the nurse works with these children and their families, she has a very important role as caregiver, educator, researcher, counselor, decision-maker, protecting, observing and advocating. In this context, it is aimed to provide information about children with learning disabilities and nursing approaches for these children based on current and comprehensive literature information.

Keywords: Learning disability, child, nurse

GİRİŞ

Öğrenme, yeni bir bilgi veya uyaran akışının bireyde kalıcı davranış değişikliklerine sebep olmasıdır. Yenidoğan bebekler, uyaranların merkezi sinir sistemi tarafından algılanıp, yorumlaması ile çevresi hakkında bilgi edinir ve yaşadıkları dünyayı öğrenirler. Böylece ilk öğrenmeler gerçekleşir ve öğrenme hayatı boyunca devam etmektedir. Okul çağına gelen çocuklarda akademik öğrenme başlamakta ve bu süreçte meydana gelen öğrenme güçlükleri kişinin hem eğitim hem de sosyal yaşantısını etkilemektedir(1). Eğitim, psikoloji, tıp ve sosyoloji vb. birçok profesyoneller öğrenme güçlüğü konusunda çalışmalar yapmaktadır(2). Hemşireler öğrenme güçlüğü olan çocuklar ve ailesi ile çalıştığı süre içinde, bakım veren, eğiten, araştıran, danışmanlık yapan, karar verebilen, koruyan, gözlemleyen ve savunucu rolleri ile çok önemli bir yere sahiptir. Bu bağlamda güncel ve kapsamlı literatür bilgilerinden hareketle öğrenme güçlüğü olan çocuklar ve bu çocuklara yönelik hemşirelik yaklaşımları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Öğrenme Güçlüğü

Öğrenme güçlüğü 1896 yılında ilk olarak Dr. Morgan tarafından "konjenital kelime körlüğü" olarak 1930-40'lı yıllarda "Minimal Beyin Hasarı", 1940'lı yıllardan sonra da "Minimal Beyin Disfonksiyonu" olarak tanımlanmıştır(3).

ABD Ulusal Öğrenme Güçlüğü Birleşik Komitesi'nin (NJCLD) 1988 yılında yayınladığı tanımda öğrenme güçlüğünün genel bir terim olduğu ve dinleme, konuşma, okuma, yazma, akıl yürütme ile matematik yeteneklerinin kazanılmasında ve kullanılmasında heterojen bir bozukluk olduğu belirtilmiştir. Bu bozukluğun kişi için konjenital olduğu ve özellikle dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile birlikte görülebileceğini belirtmişlerdir(3).

IDEA (Individiuals with Disabilities Educationla Act)'ın yaptığı tanıma göre ise öğrenme güçlüğü yazılı veya sözel dili anlamak ve kullanmak için gereken bir veya birçok psikolojik sürecin etkilenmesi ile meydana gelen dinleme, düşünme, konuşma, okuma, yazma ve matematikte yaşanan zorluklar olarak tanımlamaktadır(4).
Ülkemizde ise öğrenme güçlüğü terimi ilk olarak 1975 yılında kullanılmıştır ve bu tarihte öğrenme güçlükleri olan kişiler kültürel eksikliği olan ve başka öğrenme zorlukları olan bireyler şeklinde iki alt kategoride toplanmıştır. Kültürel olarak yoksun olan kişilerin öğrenme güçlükleri içinde değerlendirilmesi zaman içerisinde geçerliliğini yitirmiş olup öğrenme güçlükleri; zihinsel yeteneklerde eksiklik (Kriter A) ve sosyal uyumda bozukluklar (Kriter B) olarak değerlendirilmiştir(5). Öğrenme güçlükleri, 1985 yılından itibaren tek başlıkta toplanmış

ve zaman içinde öğrenme güçlüğüne yönelik çeşitli terimler kullanılmıştır. Milli Eğitim Bakanlığı (2006) tarafından yapılan son tanımda öğrenme güçlüğü olan kişiler; dinleme, konuşma, okuma, yazma, heceleme, dikkati toplama veya sayısal işlemleri yapmada zorlanmaları sebebiyle özel eğitime ve destek eğitimine gereksinimi olan kişidir(6).
Yapılan tanımlara bakıldığında öğrenme güçlüğü hayat boyu devam edebilen süreç olarak nitelendirilmekte ve en çok okul döneminde ele alınmıştır. Bu sebeple, öğrenme güçlüğüne yönelik uygun eğitim olanakları bulunmasına karşın okuyabilme, okuduğunu anlayabilme, yazabilme, sayıyı algılama, matematiksel akıl yürütebilme ve bu alanlardaki farklı alt becerileri de içine alan akademik beceriyi öğrenmede yaşanan güçlükler şeklinde kabul eden bakış açısı daha çoktur(5). Öğrenme güçlüğü, genellikle akademik becerilerin daha çok kullanılmaya başlanıp eğitim sürecinde daha belirgin olarak gözlenmektedir. Böylece okul öncesinde öğrenme güçlüğü bulgularına yönelik yapılan çalışmalarda uzaysal ve zamansal süreçte, işitsel, görsel ve dokunsal süreçlerle denge ve motor kontrolde var olan kusurların bulunduğu bilinmektedir(6). Bunlar öğrenme güçlüğünün daha erken dönemde fark edilmesini sağlamaktadır.
Öğrenme güçlüğü terimiyle ilgili önemli olan diğer nokta bu kavram yerine kullanılan birçok çeşitli tanımın geçmişten günümüze gelmesidir. Psikolog Kirk okul hayatında öğrenme hakkında problemleri olan fakat belirli engeli olmayan çocuklarda kullanılan öğrenme güçlüğü; konjenital kelime körlüğü, minimal beyin hasarı ve merkezi sinir sisteminin fonksiyon bozukluğu(1) vb. kavramlar ile belirtilmiştir. Günümüzde uluslararası ve ulusal literatürde öğrenme güçlüğü teriminden çok öğrenme güçlüğü, özgül öğrenme bozukluğu, özel öğrenme güçlüğü kavramları sıklıkla kullanılmaktadır(7)
Öğrenme güçlüğü; zihinsel, gelişimsel yetersizlik, işitme veya görme problemleri, nörolojik problemler veya motor sorunlardan, psikolojik, çevresel koşullar veya kültür farklılıklarından kaynaklı değildir. Bu durum öğrenme güçlüğünün tanısal bir özelliğidir(8). Bunun yanı sıra öğrenme güçlüğü olan kişilerin normal ve normalin üstünde zekalarının oldukları fakat zeka potansiyelleri ile kıyaslandığında daha düşük okul başarısının olduğu belirtilmektedir(9). Başka bir değişle kişinin zekası ile ve başarısı arasında tutarsızlık bulunmaktadır. Kişinin akademik performansı; yaş ortalamasına göre çok altındadır. Bu durum beklenmedik akademik başarısızlık şeklinde tanımlanır(10). DSM-V'e göre bu durumlar göz önünde bulunularak öğrenme güçlüğü "Özgül" olarak değiştirilmiştir ve öğrenme güçlüklerinde kişilere özgü farklılıkların ortaya çıkabildiği ifade edilmiştir(10,11).

Öğrenme bozukluğuna yönelik istatistiksel verilere bakıldığında, DSM V'e göre farklı dil ve kültürü olan okul çağındaki çocukların %5-%15 oranında özgül öğrenme bozukluğu tanısını aldığı belirlenmiştir(11). Yang ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yapılan araştırmada özgül öğrenme güçlüğü tanılı kişilerin toplumda görülme sıklığının %5-%17,5 aralığında olduğu saptanmıştır(12).

Ülkemizde Millî Eğitim Bakanlığı tarafından 2022 yılında yayımlanan raporda ÖÖG tanısı alıp kaynaştırma/bütünleştirme eğitimlerine katılan öğrencilerin %6 oranında olduğu belirlenmiştir(13). Ayrıca ülkemizde TÜİK 2022 verilerine göre öğrenme güçlüğü olan çocuklarda cinsiyet ve yaş grubuna göre dağılımı aşağıdaki gibidir(14).

	Toplam	Erkek	Kadın
Yaş	**1,5**	**1,7**	**1,2**
2-6	**1,0**	1,1	0,9
7-14	1,7	2,0	1,4

DSM V'in Özgül Öğrenme Güçlüğü Tanı Kriterleri

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yayınlamış olduğu Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nda DSM-V'e göre özgül öğrenme bozukluğu tanısı koyulurken şunlara dikkat edilir:

a. Öncelikle çocuğa gerekli girişimlerde bulunulması gerekmektedir. Gerekli uygulamalara rağmen en az altı ay süren öğrenme ile okul becerilerini kullanmada zorluk yaşanan aşağıdaki belirtilerden en az bir tanesinin yer alması gerekmektedir.
   - Sözlük okumada güçlük: kelimeleri okumada eksik veya yanlış okuma
   - Okuduğunu anlamada zorluk yaşama
   - Harf söyleme veya yazmada zorlanma: Ünlü veya ünsüz harfleri ekleme, çıkarma veya bunların yerlerini değiştirme
   - Yazılı anlatımda zorlanma
   - Sayı algılamada ve hesaplamalarda zorlanma
   - Akıl yürütme güçlüğü: Matematik ile ilgili kavramları anlama veya çözme aşamasında zorlanma.

b. Okul becerileri, kişinin yaşına göre beklenen düzeyin altında olmalıdır. Bu durum kişinin okulla ilgili başarısını veya günlük hayat becerilerini ileri derecede bozmaktadır.

c. Öğrenme güçlükleri okul yıllarında başlamasına rağmen etkilenen okul becerisiyle ilgili gerekler, bireyin sınırlı yeteneğini aşmadıkça tam olarak kendini göstermemektedir.

d. Öğrenme güçlükleri, anlıksal yetiyitimleri, duyma veya görme keskinliğinde yapılmamış düzeltmeler, diğer ruhsal ve sinirsel bozukluklar, ruhsal toplumsal güçlükler, okulda kullanılan dilin kişi tarafından anlaşılamaması veya eğitsel yönergelerin yetersizliğinden ayrı tutulmalı ve bu özellikler öğrenme güçlüğünü daha iyi açıklamak için kullanılmamalıdır.

DSM-V öğrenme bozukluğunu kendi içinde hafif, orta ve ağır derecede olarak üç grupta toplamıştır.

- *Ağır olmayan öğrenme bozukluğu:* Kişinin akademik alanlarında en az bir veya iki alanda öğrenmeyle ilgili yeteneklerini kullanırken zorluk yaşanmasıdır(15).
- *Orta dereceli öğrenme bozukluğu:* Kişinin eğitim alanlarında en az bir veya iki alanda öğrenmeyle ilgili yeteneklerinde belirgin güçlükler olmasıdır(5).
- *Ağır dereceli öğrenme bozukluğu:* Kişinin eğitim alanlarında minimum bir veya iki alanda öğrenme alanlarının kullanımında şiddetli zorluk yaşanmasıdır. Kişi eğitim hayatında bireyselleştirilmiş özel eğitimle desteklenmeden beklenen yeterliliği sağlayamadığı görünmektedir(5).

Özgül Öğrenme Güçlüğü Olan Çocukları Tanılamada Kullanılan Testler

Özgül öğrenme güçlüğünden şüphelenilen çocuk standartlaştırılmış testlerle değerlendirilme aşamasından sonra bazı testler ile değerlendirmektedir. ÖÖG'nde yapılan testler;

- Standartlaştırılmış zeka testi,
- Tarama testi,
- Görsel ve motor beceriler için uygulanan testler,
- İşitsel algı ya da dil testleri,
- Akademik seviyenin belirlenmesi amacı ile uygulanan okuma, yazma ve matematik testi,
- Sosyal uyum ve kişilik testi,
- Mesleğe yöneltme testi,
- Diğer testler

DSM-V' e Göre Özgül Öğrenme Güçlüğünün Sınıflandırılması

DSM-V'e göre özgül öğrenme güçlüğü, okuma bozukluğu (disleksi), matematik güçlüğü (diskalkuli), yazma bozukluğu (disgrafi), sözel olmayan öğrenme bozukluğu, başka türlü adlandırılmayan öğrenme güçlüğü olarak sınıflandırılmaktadır.

Okuma Güçlüğü (Disleksi)

Disleksi, ''dys'' ve ''lexia'' kelimelerinin birleşmesi ile oluşmaktadır. ''dys'' Yunancada yetersizlik, ''lexia'' ise sözcük anlamında kullanılır. Okuma bozukluğu, kişinin takvim yaşıyla hesaplanabilen zeka düzeyi ile yaşamış olduğu yıllarına uygun bir şekilde almış olduğu eğitim incelendiği zaman okuma başarısının beklenen düzeyin ciddi derecede altında olmasıdır. Okuma güçlüğü, çocuğun konuşmasındaki seslerin fark edebilmesi, sesi tanıyabilmesi, ses ile sembol arasındaki ilişkinin kurulması ve çözüm becerisinde, seri okumada, okuduğunu anlayabilmede, okumaya güdülenmede zorluklar yaşamasıdır(17)

Okuma güçlüğünün nedeni net bir şekilde bilinmiyor olsa da beyin çalışmaları ve anatomik, okuma bozukluğunun gelişimi ve işlevi ile kişinin beyninde olan farklılıkları göstermiştir. Okuma bozukluğu zeka geriliği değildir. Doğru öğretme metotları ile okuma bozukluğu olan öğrenciler de öğrenebilirler(18). Disleksisi olan çocuklar genellikle ikinci sınıfta iken incelenir. Bu çocuklar sözel okumalarda birçok yanlış yapar. Bunlar genellikle; atlama, ekleme ve kelimenin yanlış kullanımı şeklinde olur. Okuma hızları yavaş olup çoğunlukla az anlamayla birlikte olmaktadır. Büyük çocuklar öfkeli ve depresif olup özgüvenleri düşük olabilir(19).

Matematik Güçlüğü (Diskalkuli)

Diskalkuli, "dis" ve "calculare" terimlerinin birleşmesi ile meydana gelmiştir. "dis" Yunancada bozuk anlamında, "calculare" ise hesaplama olarak kullanılır. Böylece diskalkuli bozuk hesaplama demektir. Ülkemizde literatürde, "diskalkuli" ya da "matematik öğrenme güçlüğü" şeklinde kullanılır(17).

Diskalkulisi olan çocuklar rakam, basit işlem, problem ve problemle ilgili sezgileri kullanırken ve onları anlarken zorlanırlar. Onlar doğru yöntemi kullandıktan sonra doğru cevabı verseler de, kendilerine tam güvenmeden mekanik bir şekilde soruların cevabını yanıtlamaktadırlar.

Genel olarak diskalkuli, matematiksel işlevleri kavramada ve hesaplamada, sayısal sembolleri tanımada ve kullanmada meydana gelen yetersizlik şeklinde tanımlanmaktadır(20).

Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması gelişimsel matematik öğrenme güçlüğünü; zeka geriliği, sosyal çevrenin düşük olması ya da yeterli olmayan eğitimle açıklanamayan, genel zekâsı ve matematik performansında tutarsızlık şeklinde açıklamıştır. Matematik öğrenme güçlüğü aritmetik becerileri edinme yeteneğini etkiler. Diskalkuli yaşayan çocuklarda, basit sayı kavramlarını anlamada güçlük yaşamaktadır. Sayıları kavramadan yoksundurlar ve sayısal durumlarla işlem yapmayı öğrenmede güçlük yaşarlar(17).
Diskalkuli bulguları farklı yaş grubundaki çocuklarda değişik şekillerde gözlenmektedir. Bunlar çocuk büyüdükçe daha çok görünür olurlar fakat okul öncesi dönemde de tanılanabilirler. Çocukların yaş grubuna göre gözlenebilen bulgular şöyledir;

Okul öncesi çocuklar;

- Saymayı öğrenmede güçlük yaşamaktadırlar.
- Örüntüleri tamamlamakta zorlanabilir ve maddeleri şekillerine, büyüklüklerine, renklerine göre sınıflandırmada zorluk çekerler.
- Sayma becerisi içeren oyunları oynamaktan çekinirler(21).

Okul çağı çocuklar;

- Sayı ve rakamları tanımakta zorlanırlar. “1+3=4” gibi basit matematik işlemlerini öğrenmekte ve bunları hatırlamakta, “-, +” ve diğer matematik sembollerini tanımada ve doğru kullanmada güçlük yaşarlar.
- Matematik problemlerini çözmek için plan yapmada zorlanabilirler.
- Sağını/solunu söylemede zorlanma ve yetersiz yön duygusu hissedebilirler.
- Telefon numaralarını hatırlamakta ve zamanı söylemekte güçlük yaşamaktadırlar(21).

Yazma Güçlüğü (Disgrafi)

Yazma becerisi el ve göz koordinasyonu vb. motor yetenekleri, sözel ve bilişsel becerileri kapsayan çok karmaşık süreçtir. Öğrenme bozukluğuna sahip çocuklar yaşıtlarına kıyasla farklı yazma performansına sahiptirler. Yazma sırasında yaşanan zorluklar okumayla etkileşim halindedir. Disgrafili çocuklarda okuma sırasında yaşanan problemler yazmada yaşadıkları sorunlara yol açar(22). Yazma bozukluğu kelime ya da harfleri dile getirmek ile birlikte yazılı anlatıma ve ifade etmeye yönelik durumdur. Akranlarıyla kıyaslandığında ters veya yavaş yazma, imla yanlışları, harf ya da sözcük atlama, bazı harf ve sayıyı karıştırma vb. yazım hataları görülmektedir(23).

Yazma güçlüğü olan çocukların yazma becerileri aşağıdaki gibidir:

- Akranlarına göre yazıları zor okumaktadırlar. Sınıf arkadaşlarına göre yazı yazmaları oldukça yavaştır.
- Tahtaya yazılan yazıyı defterlerine geçirmede ya da derste öğrenmenin öğrencilerin yazması için okuduğu parçayı defterlerine yazmada güçlük yaşarlar
- Defterlerine harf yazmaları gerektiği zaman yerlerini karıştırırlar (n-m, d-b, g-ğ). Diğer bir taraftan da rakamları yazarken ters yazabilirler (2-5,6-9).

- Yazı yazarken bazı harf/heceleri atlayabilirler veya ekleme yaparlar.
- Yazı yazarken sözcükler arasında genellikle boşluk bırakmayı unuturlar veya bir sözcüğü parçalara bölerek yazabilirler(24).

Başka Türlü Adlandırılamayan Öğrenme Güçlüğü

Bireyin yaşı, zeka puanı ve yaşına uygun şekilde aldığı eğitime bakıldığında tüm bireysel beceri testinde olan başarısı beklenenden çok düşük olmamasına karşın, akademik başarısını büyük oranda etkileyebilen okuma, yazma, matematik alanındaki sorunları içerir(5).

Sözel Olmayan Öğrenme Güçlüğü

İlk olarak tanımladığından beri Gelişimsel Gerstman Sendromu, Sosyal ve Duygusal Öğrenme Bozukluğu, Sağ Hemisfer Sendromu vb. çeşitli adlandırmalar önerilmekte olup günümüzde en çok Sözel Olmayan Öğrenme Güçlüğü kavramı kullanılmaktadır. Sözel olmayan öğrenme güçlüğü DSM-IV, ICD-10 vb. tanı sınıflamalarında bulunmayan ve genellikle vakaların nöropsikolojik profillerinden temellendirilen tanı grubunu oluşturur. İlk kez 1975yılında Myklebust sözel olmayan öğrenme bozukluğu tanısını koymuştur. Bu bozukluk, çocukların karşılıklı sosyal ilişkilerinde ciddi seviyede etkilendikleri bozukluklardan biridir. Görsel, mekansal becerilerde sorunlar yaşaması çocuklarda sosyal işlevlerin bozulmasına sebep olmaktadır. Bu bozukluk, kuzeyde bulunan ülkelerde dikkat ve motor beceri bozukluğu terimleri ile açıklanmaktadır. Başka değişle bu çocuklar sözel IQ testlerinden Performans IQ testlerine kıyasla daha iyi puana sahiptir. Sözlü olmayan bir güçlük şeklinde açıklansa bile bu çocukların okuduğunu kavramalarında da sorunlar vardır. Sözlü olmayan öğrenme bozukluğu olan çocukların genellikle yaşadığı zorluklar:

- Görsel algı ve görsel bellekte zayıflık,
- İnce ve kaba motor becerilerinde yetersizlik,
- Denge ve dikkat sorunları,
- Sözel olmayan mesajları anlayamama,
- Değişimlere uyum gösterememe,

Bu sorunlar, bu çocukların yeni durumlara uyumlarında ve sosyal ilişkilerinde büyük sorunlara neden olmaktadır(25).

Öğrenme Güçlüğüne Yönelik Diğer Sorunlar

Öğrenme güçlüğü DSM-V' te okul becerilerinde bozukluk olması çerçevesinde ele alınır. Öncelikle zihinsel engel, duyu kusurları veya yaygın gelişimsel bozukluğu olan kişilerin bu sorunlara ek olarak bu tanıyı alabilecekleri, akademik başarısının bu tanılarla açıklanmasının güç olacağı düzeyde az olması halinde öğrenme bozukluğunun ek bir tanı gibi koyulabileceği DSM-V' de belirtilmiştir. Bu özellikler şöyledir(5).

- Benlik saygısının düşüklüğü,
- Moral bozukluğu,
- Sosyal becerilerde eksiklik,
- %40 gibi bir oranda okulu terk etme,
- Yetişkin dönemde işsiz kalma ve sosyal uyumda sorunlar,
- Yetişkinlerde davranış problemleri,

- Karşıt olma ve karşı gelme bozukluğu,
- Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu,
- Distimik bozukluklar ile beraber öğrenme güçlüğü,
- Konuşmanın gelişmesinde gecikme,
- Gelişimsel koordinasyonda bozulmalar,
- Bilişsel süreçlerde zayıflık,
- Genetik yatkınlık

Öğrenme Güçlüğünde Tedavi

Tedavi olmamasına rağmen, öğrenme güçlüğü hayat boyu başarılı bir şekilde yönetilebilir. Bu kişiler, yetenekli öğrenciler olmaya devam edebilir ve güçlü yanlarını geliştirebilirler. Örneğin, disleksi tanısı alan çocuklar fazlasıyla yaratıcıdır ve farklı açılardan düşünebilir. Erken müdahale kilit noktadır. Teşhisin erken konmasıyla yapılan müdahaleler daha etkili olabilir ve bu çocuklar daha az sorun yaşar(26).

Tedavi için FDA (U.S. Food and Drug Administration) onaylı bir ilaç yoktur. Öğrenme güçlüğüne ek olarak farklı tanılar eşlik ediyorsa (DEHB, anksiyete) ilaç önerilebilir(27). Türkiye'de ÖÖG yaşayan çocuklar öncelikle çocuk psikiyatristine yönlendirilir. Teşhiste geç kalınması öğrencilerin erken müdahaleden ve özel eğitim hizmetinden geç yararlanmasına ve bununla birlikte özel eğitim sürecinin uzamasına, giderlerin artmasına neden olur(26). Tanı konduktan sonra çocuğa bireysel eğitim programı belirlenmeli ve özel eğitim desteği verilmelidir. Tanı sonrası ebeveynlerin hem sabırsız oluşu hem de bu durumu hemen sonuçlanacak bir sorun gibi düşünmesi, eğitim sürecini zora sokmaktadır. Tedavi sürecinde ailelerin stres ve kaygı düzeyleri oldukça fazla olmaktadır(28).

Toplumun öğrenme güçlüğü konusundaki bilgisi oldukça kısıtlıdır. Özellikle ebeveynlere bu eğitim sürecinde büyük rol düşmektedir. Aileler öğrenme güçlüğü konusunda bilgilerini artıracak faaliyetlerde bulunmalı ve mümkün olduğunca çok şey öğrenmelidir. Çocuğun en iyi ve rahat öğrendiği yolu bulmasına yardım etmeli ve ev ödevlerini önceliklerinden biri yapmalıdır. Ebeveynler, çocuklarını sosyal ve psikolojik olarak desteklemelidir ve teknolojik imkânlardan faydalanmalıdır(29). Ebeveynlerin, çocuklarına destek verebilmesi için yaşam kalitelerinin yüksek olması gerekir. Ebeveynlerin yaşam kalitesini düşüren problemleri analiz ederek verimli programlar elde edilebilir. Sağlık uzmanları ebeveyn ve çocuk odaklı müdahaleleri eş zamanlı sağlarsa daha verimli sonuçlar elde edecektir(30). Okul sisteminde ve özel eğitim merkezlerinde bu çocukların eğitimi, ailenin yaşam kalitesini göz önünde bulundurarak kapsayıcı ve katılımcı bir bakış açısıyla tasarlanmalıdır(29, 31). Çocuğun gelişiminin kültürel ve bireysel faktörlerden etkilendiği belirlenmiştir(32). Ebeveynlere bütünsel ve bireyselleştirilmiş ihtiyaç değerlendirmesi ve eğitim sağlamak gerekir(33).

Öğrenme Güçlüğü Olan Çocuğa Yönelik Hemşirelik Yaklaşımları

Özel bakım gereksinimi olan çocuğun ebeveynleri, okul öncesi dönem ve okul sürecinde birçok konuda eğitime ve desteğe ihtiyaç duyar. Bu çocuklar için oldukça kritik bir süreçtir, çocukların çoğu için okul, yaşadıkları evleri dışında toplu olarak bulundukları ilk yerdir. Okullar, çocuk için akademik başarıyı kazanmasında ve sağlıklı yaşam alışkanlıkları edinebilmesinde temel

kurumlardır. Eğer bu süreçte çocuğa iyi sağlık bilgisi öğretilirse ve sağlık ile ilgili doğru davranışlar oluşturulursa sağlık hakkında bilinçli bir toplum oluşturulması mümkündür. Okullarda sağlık hizmeti verenler, çocuklardaki sağlık sorunlarını saptamada ve sağlığın geliştirilmesinde önemli role sahiptirler(34).

Hemşire bu çocuklar ve ailesi ile çalıştığı sürece, bakım veren, eğiten, araştıran, danışmanlık yapan, karar verebilen, koruyan, gözlemleyen ve savunucu rollerinin her birini yapmalıdır(35).

Bu bağlamda okul sağlığı hemşiresinin rolleri;

- Fiziksel ihtiyaçlara yönelik roller,
- Psikososyal ihtiyaçlarına yönelik roller,
- Ailenin yaşadıkları problemlere yönelik roller
- Okul ve öğretmenlerin yaşadıkları problemlere yönelik rollerdir.

Fiziksel Gereksinimlere Yönelik Rolleri

Okul sağlığı hemşiresi çocukların yeterli ve dengeli beslenmesi konusunda destek sağlamalıdır. Özel diyete sahip çocukların okul içinde diyetlerine göre beslenmelerini sağlamaya destek olmalıdır. Okulun yemekleri ve kantininde satılan gıdaların çocukların diyetine uygun olup olmadığını değerlendirmelidir ve bu konularda çocukla, aileyle ve okul çalışanlarıyla iş birliği yapmalıdır. Çocuğun tüm öğünlerini vaktinde alabilmesi için desteklemelidir. Beslenme sırasında desteğe ihtiyaç duyan çocuklarda beslenmeye yardımcı olmalıdır. Ağzından sıvı vb. bir şey aktığı zaman kıyafetlerinin kuru kalması hakkında aileye bilgi vermelidir(36).

Hemşire, okulda çocukların ihtiyaçlarına uygun tuvalet ve lavabo bulunmasından sorumludur. Çocuklarda enürezis ve/veya enkoprezis sorunu varsa çocukları yakın bir şekilde takip etmeli, gereken önlemleri almalı ve bakımlarını vermelidir (36). Hemşire solunumla ilişkili problemi olan çocukların bakımı sırasında ortamın uygun havalandırılması ve var ise acil ilaçlarının kullanılmasını sağlayabilmelidir. Örneğin, astımlı çocukta acil ilaçların yakında bulundurulması ve hemşire dışında çocuğun devamlı olarak yakınında olan öğretmen, arkadaş vb. bireylerin bu konularda bilgilendirilmesini sağlamalıdır. Çocuğun hareket ihtiyacı için okulu ve çevreyi öğrencinin rahatça hareket edeceği özel asansör ve yürüyüş rampasının sağlanması gibi konularda okul yönetimiyle iş birliği halinde olmalıdır. Ayrıca hareket kısıtlılığı olan bu çocuklarda kabızlık görülmesine karşı ebeveynleri bilgilendirmelidir(37). Çocukların ilaçlarının okulda verilmesi hemşirenin görevidir. Hemşire çocuğun ilaçlarının doğru kullanımı hakkında ailelere eğitim vermeli ve ilaçların yan etkileri hakkında bilgi vermelidir. Okul sağlığı hemşiresi bu çocuklarda akut/ kronik sağlık problemlerini ve kazalarla karşılaştığı zaman acil müdahaleleri yapabilmelidir(38).

Çocuğun bakımı hakkında çocuğa ve ailesine eğitim ve danışmanlık yapmalıdır. Bu eğitimler çocuğun yaşı ve gereksinimlerine göre belirlenmelidir. Eğitimler büyüme gelişme, bağışıklama, madde bağımlılıkları, adet kanaması/mensturasyon yönetimi, cinsel sağlık, üreme sağlığı, istismar, güvenlik ve ruhsal sorunlar vb. konularda olmalıdır(36).

Duygusal ve Psiko-Sosyal Gereksinimlere Yönelik Hemşirenin Rolleri

Okul sağlığı hemşiresi çocuklardaki davranış ve uyum sorunlarını değerlendirip sorunun sebeplerini araştırarak çözüm yollarını aile ve okulla belirleyerek sağlık çalışanlarından destek alıp çözüme ulaşmalıdır. Bu çocukların çoğu okul içinde dışlanıyor olup psikolojik ve fizyolojik şiddete maruz kalmaktadır. Bu gibi durumlarda kaynaştırma eğitimi alan çocuklar kendilerini ifade ederken zorlanıyor ve okul eğitimine devam ederken zorlanıyorlar(39).

Bu çocukların durumları hakkında, sağlıklı yaşıtlarına bilgi verilmelidir. Böylece çocuğun sınıfta ve okulda kabulü artacaktır. Hemşire özel bakım ihtiyacı olan çocukların aileleri ve sağlıklı çocukların aileleriyle ve öğretmenleriyle iş birliği yapmalıdır(40).

Çocukların Ailelerinin Yaşadığı Sorunlara Yönelik Hemşirenin Rolleri

Çocukların aileleri, vakitlerinin çoğunluğunu okulda çocuklarının ihtiyaçlarını karşılamak için geçirmektedir. Bu durum aileleri zora sokmaktadır. Hemşire çocukların ihtiyaçlarını karşıladığı zaman, ailelerin okulda geçirdiği vakit azalacaktır. Okul sağlığı hemşiresi çocukların fiziksel bakımı, sosyal uyumu, özgüvenin geliştirilmesi vb. konularda ailelere eğitim ve danışmanlık vermelidir(34).

Çocukların Okul ve Öğretmenlerinin Yaşadığı Problemlere Yönelik Hemşirenin Rolleri

Çocukların öğretmenleri ve okul yönetimiyle sürekli etkileşim halinde olmalı ve ihtiyaçları karşılayıp okulu çocuk için çok sevilen bir yer haline gelmesini sağlamalıdır. Okulun fiziki koşullarını değerlendirerek uygun olmayan fiziki ortamı düzenlemede okul yönetimi ile iş birliği yapmalıdır(41). Hemşire öğrenci ve öğretmen arasında iletişimi sağlayıp özel bakıma ihtiyacı olan çocukların da sınıfın bir üyesi olmasını desteklemelidir(40).

Pediatri hemşireleri de, özel sağlık bakımına ihtiyacı olan çocuklara ve ailelerine bakım veren mükemmel profesyonel roller yaratabilir. Ana sorumluluk, temel günlük işlevleri yerine getirebilmeleri ve mutlu, sağlıklı yaşamlar sürdürebilmeleri için çocuklara tıbbi bakım ve gelişim eğitimi vermek olacaktır. Pediatri hemşiresinin bu alandaki rolü sabit değildir. Özel ihtiyacın türü ve kapsamına göre farklı türde sorumluluklar üstlenmek zorunda kalabilirler.

- Çocuk klinikleri, hastaneler, okullar, 5 yaş altı klinikleri, Çocuk rehberlik klinikleri gibi farklı alanlarda çalışan çocuk hemşirelerinin çocuğun durumu hakkında bilgi sahibi olması gerekir.
- Aile üyelerinin benlik saygısını artırmak için ailelerin özel gereksinimli çocuğa bakım verme yeteneğini tanımalı ve desteklemelidirler.
- Aile merkezli bakım, özel gereksinimli bir çocuğun ailesi için çok önemlidir.
- Ebeveynlerin ve çocuğun engelliliğe uyumu, engelliliğin türüne, kaynakların mevcudiyetine ve ailenin desteğine bağlı olacaktır.
- Ebeveynler ve çocuklarla etkileşim, pediatri hemşirelerinin duygularını açığa çıkarmaları ve onlara uygun bakım ve eğitimi vermeleri için çok önemlidir.
- Pediatri hemşiresi, günlük yaşam aktivitelerinde her zaman yardıma ihtiyaç duyma ile bağımsızlık kazanma arasında bir denge bulmalıdır.
- Pediatri hemşiresi, özel gereksinimli çocuğun bakımı ve etkinliklerinin planlanmasında her zaman aileyi dahil etmelidir.

- Pediatri hemşiresi, ailenin güçlü ve zayıf yönlerini gözden geçirmeli ve onları toplulukta/bölgede mevcut olan farklı destek grupları hakkında eğitmelidir.
- Pediatri hemşireleri, hemşirelik bakımının etkinliğini değerlendirmek için gelişim düzeylerini aralıklarla yeniden değerlendirmelidir.
- Yaşa bağlı oyun etkinlikleri ile kaba ve ince motor gelişimi, duyusal ve bilişsel gelişimi güçlendiren etkinlikler teşvik edilir; Çocuğun büyümesini ve gelişimini artırmak için ön tarafa beyaz toplar ve arka tarafa siyah toplar koyulabilir.
- Çocuğun becerilerine uygun oyuncakları seçin; Kavraması kolay bir çıngırak veya yumuşak bir oyuncak verilebilir(42).

SONUÇ

Sonuç olarak öğrenme güçlüğünün erken belirti ve bulgularının tanımlanması ve çocuğun erken müdahale programları ve gerekli sağlık ve eğitim hizmetlerine yönlendirilmesi oldukça önemlidir. Çocukların okula devam etmemeleri suç ve işşizlik oranlarında artışa sebep olarak kişilerin sağlıklı bir kimlik ve uygun bir rol edinme sürecini geciktirebilir veya negatif yönde etkileyebilir. Öğrenme güçlüğünün tanı ve tedavisinde önemli bir yere sahip olan hemşirelerin çocuklar ve ailesiyle çalıştığı süre içinde, bakım veren, eğiten, araştıran, danışmanlık yapan, karar verebilen, koruyan, gözlemleyen ve savunucu rolleri bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Çelik, C. (2019). Özgül öğrenme güçlüğünde zihinsel işlevlerin değerlendirilmesi ve müdahale yöntemlerinin etkililiği. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
2. Özkubat, U. (2019). Öğrenme güçlüğü olan öğrenciler ile düşük ve ortalama başarılı olan öğrencilerin matematik problemi çözerken kullandıkları bilişsel stratejiler ile üstbilişsel işlevler arasındaki ilişkilerin incelenmesi. (Yayınlanmamış yüksek lisans tezi), Gazi Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
3. Demir, B. (2005). Okulöncesi ve ilköğretim birinci sınıfa devam eden öğrencilerde özel öğrenme güçlüğünün belirlenmesi. (Yayımlanmış yüksek lisans tezi). Marmara Üniversitesi, İstanbul.
4. IDEA,2004. https://sites.ed.gov/idea/spp-apr/. Erişim tarihi: 18 Aralık 2022
5. Amerikan Psikiyatri Birliği, (2014). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5),Tanı Ölçütleri Başvuru El kitabı, çev, Köroğlu, E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
6. MEB (2006). Özel Eğitim Hizmetleri Yönetmeliği. 31.05.2006 tarih ve 26184 sayılı Resmî Gazete.
7. Başar M, Göncü A. Öğrenme Güçlüğü Yaşayan Öğrencilerin Eğitiminde Bir Eylem Araştırması. Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 2020 51:327-348.
8. Asfuroğlu BÖ, Fidan ST. Özgül öğrenme güçlüğü. Osmangazi Tıp Dergisi, 2016 38(1), 49-54. doi.org/10.20515/otd.17402.
9. MEGEP, (2014). Çocuk Gelişimi ve Eğitimi. Öğrenme güçlüğü. http://www.megep.meb.gov.tr/. Erişim tarihi: 14 Aralık 2022.

10. Eissa MA. Issues related to identification of children with specific learning disorders (slds): ınsights into dsm-5. International Journal of Psycho-Educational Sciences, 2018 7(1):106-111.
11. American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®), 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
12. Yang L, Li C, Li X, Zhai M, An Q, Zhang Y, Weng X. Prevalence of developmental dyslexia in primary school children: A systematic review and metaanalysis. Brain Sciences, 2022 12(2):240.
13. Millî Eğitim Bakanlığı. (2022). Otizm spektrum bozukluğu olan bireyler "Aileler için rehber kitapçık. Ankara.
14. TÜİK, Çocuklarda Engellilikle İlgili Göstergeler, 2022; URL: https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Saglik-ve-Sosyal-Koruma-101. Ocak 20, 2023.
15. D.D. Hammil, On Defining Learning Disabilities: An Emerging Consensus. J.of Learning Disabilities, 1990, aktaran Duygu Akçay, İlköğretim 1-4 Sınıf Öğretmenlerinin Disleksi İle İlgili Farkındalık Düzeylerinin İncelenmesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Marmara Üniversitesi, İstanbul, 2014, s:7.
16. Hatice Kaplanoğlu, Sınıf Öğretmenlerinin Özgül Öğrenme Güçlüğüne Yönelik Tutumlarının İncelenmesi ve Bilgi Düzeylerinin Saptanması, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Yakın Doğu Üniversitesi, Lefkoşa, 2016, s.35.
17. Mutlu Y. Matematik Öğrenme Güçlüğünü Tanılamada Yeni Bir Model Önerisi: Çoklu Süzgeç Modeli, İlköğretim Online Dergisi, 2017 (16)1153-1173: 1154.
18. Bahar Doğan, "Türkçe ve Sınıf Öğretmenlerinin Okuma Güçlüğüne İlişkin Bilgileri ve Okuma Güçlüğü Olan Öğrencileri Belirleyebilme Düzeyleri", Okuma Yazma Eğitimi Araştırmaları, 2013 1(1)20-33:21.
19. Soykan A. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Özgül Öğrenme Güçlüğü. Ankara Üniversitesi Basımevi.;2005.
20. Butterworth, Developmental Dyscalculia and Basic Numerical Capacities: A Study of 8–9-Year-old Students, London, 2003, aktaran Ayça Akın ve Sinem Sezer, Diskalkuli: Matematik Öğrenme Bozukluğu, Bilim ve Aklın Aydınlığında Eğitim, Bilim ve Aklın Aydınlığında Eğitim Dergisi, 2010 126-127 (41-48): 42.
21. Özel Ege Bilim Sanat Koleji, "Özel Öğrenme Güçlüğü", URL: http://www.bilimokullari.k12.tr/upload/content/files/ozel-ogrenme-guclugu.pdf. 14 Aralık 2022).
22. Feder ve Majnemer, Handwriting development, competency, and intervention. Developmental Medicine & Child Neurology, 2007, aktaran Zülal Çakmak, Rehberlik Araştırma Merkezi Personelinin Öğrenme Güçlüğü Olan Bireylerin Değerlendirilme Süreçlerine İlişkin Görüşleri, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, 2017, s. 4.
23. İpek Erdem, 5-7 Yaş Arası Çocukların Bilişsel Gelişim Düzeylerinin Dikkat Eksikliği ve Özel Öğrenme Güçlüğü Açısından Değerlendirilmesi (İstanbul İlinde Bir Özel Okul Örneklemi), Sosyal Bilimler Enstitüsü, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, 2017, s.27
24. Rehberlik ve Özel Eğitim" KPSS Rehberlik ve Özel Eğitim. Pegem Yayıncılık, Ankara.;2017.

25. Uçgun D.Türkçe Öğretimi Açısından Özel Öğrenme Güçlüğü, TÜBAR;2003: 13
26. Doğan H. Özel öğrenme güçlüğü riski taşıyan 5-6 yaş çocukları için uygulanan erken müdahale eğitim programının etkisinin incelenmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2012, s. 81-116.
27. Amerikan Psikiyatri Birliği-APA. Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5), Tanı ölçütleri başvuru elkitabı. Köroğlu E, Ankara. Hekimler Yayın Birliği.;2013, s.23-115
28. Kempe C, Gustafson S. A Longitudinal Study of Early Reading Difficulties. Scand J Psychol, 2011 52 (3), 242-250.
29. Sakız H, Baş G. Öğrenme güçlüğü yaşayan çocuklarda ve ebeveynlerinde yaşam kalitesi. AÜEBFÖ ED, 2019 20 (1), 53-72.
30. Alias NA, Dahlan A, Azizan A. Hopefulness and the mothers' wellbeing: Children with spld. AjQoL 2018 3(13), 60-68.
31. Şimşek Aybar S. Özel eğitim merkezinde tedavi edilen çocukların anne ve babalarında depresyon ve yaşam kalitesinin analizi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2014, s. 26-43.
32. Cen S, Aytac B. Ecocultural perspective in learning disability: family support resources, values, child problem behaviors. Learn Disabil Q, 2017 40(2): 114-127
33. Chien WT, Lee IY. An exploratory study of parents' perceived educational needs for parenting a child with learning disabilities. Asian Nurs Res 2013 7 (1): 16-25.
34. National Association of School Nurses. School-Nursing-Scopeand- Standards 2011. www.nasn.org. Erişim tarihi: 14 Aralık 2022
35. Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik 2011. T.C. Resmi Gazete 27910.
36. Altay N. Özel gereksinimi olan çocuklarda akut ve kronik sağlık sorunları. Yanardağ M, Yılmaz İ. edititörler. Sağlık ve ilk yardım. Pegem akademi.Ankara.; 2017.
37. Kumar S, Sharma J, Duraiswamy P, Kulkarni S. Determinants for oral hygiene and periontalstatus among mentally disabled children and adolescent. J İndian Soc Pedod Prev Dent, 2008 27:151– 7.
38. Koçoğlu D, Emiroğlu ON. Okul hemşiresinin okul sağlık tarama programlarındaki rolünün değerlendirilmesi. HEMAR-G. 2011 (3):5-19.
39. Olcay Gül S, Vuran S. Normal sınıflara devam eden özel gereksinimli öğrencilerin kaynaştırma uygulamasına ilişkin görüşleri ve karşılaştıkları sorunlar. TEDMEM, 2015 (40):169–95.
40. Nayır F, Karaman-Kepenekçi Y. Kaynaştırma öğrencilerinin haklarına ilişkin sınıf öğretmenlerinin görüşleri. EBAD JESR, 2013 (3):69– 89.
41. Hill NJ, Hollis M. Teacher time spent on student health ıssues and school nurse presence. J Sch Nurs, 2012 (28):181–6.
42. Ashraf M, Choudhary P. Role of pediatric nurse in management of child with special needs. IP J Paediatr Nurs Sci, 2021 4(4):1-3.

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Migren Tipi Baş Ağrısında Major Oksipital Sinir Bloğunun Uyku Ve Yaşam Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation Of The Effect Of Major Occipital Nerve Block On Sleep And Quality Of Life In Migraine Head

Dr. Gökhan KOCADAĞ*

ORCID: 0000-0002-2618-6160

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Resul YILMAZ

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

Dr. Mustafa ÖZDEMİR

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

Dr. Ayşe Seda EREN

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

**Sorumlu yazar / Corresponding author*

ÖZET

Migren toplumda yeti kaybına yol açan en önemli nörolojik bozukluktur. Çalışmamızın amacı Uluslararası Başağrısı kriterleri-3'e göre migren tanısı almış hastalarda, daha önce birçok çalışmayla etkinliği gösterilmiş olan major oksipital sinir bloğunun migrenli hastaların yaşam ve uyku kalitesini nasıl etkilediğini ortaya çıkarmak. Çalışmamıza bire bir görüşme ile 45 hasta dahil edilmiştir. Algoloji polikliniğimize başvurmuş ve migren tanısı alıp, major oksipital blok prosedürü uygulanma kararı alınan hastalara blok öncesinde ve blok prosedürü tamamlandıktan 1 ay sonra polikliniğe kontrole geldiğinde, Pittsburg uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeği anketleri yapıldı. Hastaların tedavi öncesinde ve major oksipital sinir blok prosedürü tamamlandıktan 1 ay sonraki aylık atak sayısı ve atak sırasındaki baş ağrısı şiddeti Numerical Rating Scale (NRS) skorları kaydedildi. Hastalarımız değerlendirilirken olguların antropometrik ölçümleri (yaş, boy, kilo, cinsiyet) ve sosyodemografik özellikleri(sigara kullanım öyküsü, medeni durum, eğitim durumu) değerlendirildi. Çalışmada sosyo-demografik özelliklerine göre kadın cinsiyet, evli, eğitim düzeyi ilkokul, ağrı süresi 10 yıl ve üzeri olan bireyler çoğunluğu oluşturmakta idi. Tedavi sonrası aylık atak sayısı ve NRS değerleri,

öncesine göre azaldı (p<0,05). İlk değerlendirmede bireylerin kötü uyku kalitesine sahip oldukları, tedavi sonrasında ise Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin tüm alt parametrelerinde düzelme olduğu görüldü (p<0,05). SF-36 skalasının tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür (p<0.05). Major oksipital sinir bloğu ağrı tedavisi sağlamanın yanı sıra hem uyku kalitesinin ve uyku parametrelerinin hem de yaşam kalitesinin artırılmasında önemli bir seçenek olarak durmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oksipital blok, Yaşam kalitesi, Uyku kalitesi

ABSTRACT

Migraine is the most important neurological disorder that causes disability in the society. The aim of our study is to reveal how major occipital nerve block, which has been shown to be effective in many studies before, affects the quality of life and sleep of patients with migraine in patients diagnosed with migraine according to the International Headache criteria-3. Forty-five patients were included in our study through one-on-one interviews. Pittsburg sleep quality scale (PUKO) and SF-36 quality of life scale questionnaires were administered to patients who applied to our algology outpatient clinic and were diagnosed with migraine and decided to undergo major occipital block procedure, before the block and 1 month after the block procedure was completed, when they came to the outpatient clinic for control. The number of monthly attacks and the Numerical Rating Scale (NRS) scores of the patients before the treatment and 1 month after the completion of the major occipital nerve block procedure were recorded. While evaluating our patients, anthropometric measurements (age, height, weight, gender) and sociodemographic characteristics (smoking history, marital status, educational status) were evaluated. According to their socio-demographic characteristics, female gender, married, primary school education level, pain duration of 10 years or more constituted the majority in the study. The number of monthly attacks and NRS values decreased after treatment compared to before (p<0.05). It was observed that the individuals had poor sleep quality in the first evaluation, and that all sub-parameters of the Pittsburgh Sleep Quality Index improved after the treatment (p<0.05). A statistically significant difference was observed in all sub-parameters of the SF-36 scale before and after treatment (p<0.05). Major occipital nerve block stands as an important option in increasing both sleep quality, sleep parameters and quality of life, as well as providing pain relief.

Keywords: Occipital block, Life quality, Sleep quality

GİRİŞ

Migren, genel popülasyonda 1 yıllık prevalansı yaklaşık %15 olan, oldukça engelleyici bir birincil baş ağrısı bozukluğudur. Küresel Hastalık Yükü Çalışmasına göre, migren dünya çapında en yaygın ikinci nörolojik bozukluktur ve diğer tüm nörolojik bozuklukların toplamından daha fazla sakatlıktan sorumludur(1).

Migren atakları hastaların %90'ında işlevsel fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Hastaların %50'sini de yatak istirahatine mecbur bırakır(2). Önemli bir halk sağlığı problemi olan migren için akut atakları dindirmek ve önleyici tedaviler amaçlanmaktadır. Bu amaçla migrene spesifik ve nonspesifik birçok farmakolojik ajan bulunmaktadır. Fakat bu tedavilere

yanıt veren hastalar genellikle popülasyonun yarısından azını temsil eder ve yanıt oranları çoğu çalışmada yaklaşık %40-50 aralığındadır. Ayrıca gereken dozlar dayanılmaz yan etkilere yol açabilir(3). Bununla birlikte başarılı önleyici tedavilerin, akut tedaviye yanıtı iyileştirebildiği, sakatlığı azaltabildiği, hastaların yaşam kalitesini ve uyku kalitesini iyileştirebildiği gösterilmiştir.(4, 5). Bundan dolayı alternatif tedavi yöntemleri düşünülmüştür.

Periferik sinir blokları (PNB'ler), çeşitli birincil baş ağrısı bozukluklarının akut ve önleyici tedavisi için onlarca yıldır kullanılmaktadır(6). PNB'ler için en yaygın kullanılan hedef büyük oksipital sinirdir. Biz de çalışmamızda migren tipi baş ağrısında büyük oksipital sinir bloğunun uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek amaçladık.

MATERYAL & METOT

Çalışmamız migren tipi baş ağrısı nedeniyle N.E.U. Meram Tıp Fakültesi Algoloji Bölümü Ağrı Polikliniğine başvuran ve major oksipital blok tedavisi planlanan hastalarda gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Grubu Dâhil Edilme Kriterleri:

18-75 yaş arası hastalar, ICHD-3 e göre migren baş ağrısı (auralı veya aurasız tip) tanısı olan hastalar, en az 1 sefer GON blok yapılmış ve takibinde az 1 sefer kontrole gelmiş hastalar.

Dışlanma kriterleri:

Son 6 ay içinde daha önce botilinum toksini, periferik sinir bloğu veya tetik nokta enjeksiyonu yapılmış olanlar, servikal veya kranial travma, cerrahi öyküsü olanlar, majör psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar, unstabil komorbiditesi (renal, kardiyovasküler, endokrinolojik vb.) bulunanlar, hamile veya laktasyon döneminde olanlar, antikoagülan kullanım öyküsü olanlar, ilaç veya alkol kötüye kullanım öyküsü olanlar, malignite öyküsü olanlar, nöromuskuler disfonksiyonu olanlar, OSAS tanısı olanlar, ICHD-3 e göre yüksek doz medikal tedavi alanlar, lokal anestezi alerjisi olanlar, çalışmaya gönüllü olmayanlar.

Ağrı Polikliniğine başvurmuş ve migren tanısı alıp, major oksipital blok prosedürü uygulanma kararı alınan hastalara blok öncesinde ve blok prosedürü tamamlandıktan 1 ay sonra polikliniğe kontrole geldiğinde, Pittsburg uyku kalitesi ölçeği (PUKÖ) ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeği anketleri yapıldı. Kliniğimiz blok prosedürü, bloğun 1 hafta arayla 3 kez ve bilateral uygulanmasıdır. GONB enjeksiyonları, 5 ml'lik bir enjektörde karıştırılmış 1,5 ml %0,5 bupivakain, 0,5 cc % 2 prilokain, 0,5 cc 2 mg deksametazon içermektedir. Hastaların blok öncesinde ve blok sonrasında aylık atak sayısı ve atak sırasındaki baş ağrısı şiddeti Numeric Rating Scale (NRS) ile kaydedildi. Hastalarımız değerlendirilirken olguların antropometrik ölçümleri (yaş, boy, kilo, cinsiyet) ve sosyodemografik özellikleri (sigara kullanım öyküsü, medeni durum, eğitim durumu, meslek) değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 37 (%82,2) si kadın ve 8 (%17,8) i erkeklerden oluşmak üzere toplam 45 katılımcıdan oluşmaktadır. Tablo 1' de katılımcıların karakteristik özellikleri ve betimleyici istatistikleri gösterilmiştir.

Değişkenler	*İstatistik*
Cinsiyet	**n (%)**
Kadın	37 (82,2)
Erkek	8 (17,8)
Toplam	45 (100)
Sigara Kullanımı	
Var	22 (48,9)
Yok	23 (51,1)
Alkol Kullanımı	
Yok	45 (100)
Eğitim Durumu	
İlköğretim	20 (44,4)
Lise	19 (42,2)
Üniversite	6 (13,3)
Medeni Hali	
Evli	37 (82,2)
Bekar	8 (17,8)
Ağrı Süresi	
0-5 Yıl	5 (11,1)
5-10 Yıl	1 (2,2)
10-20 Yıl	19 (42,2)
20-30 Yıl	20 (44,4)
Ağrının Karakteri	
Zonklayıcı	45 (100)

Tablo 1. Katılımcıların demografik tablosu

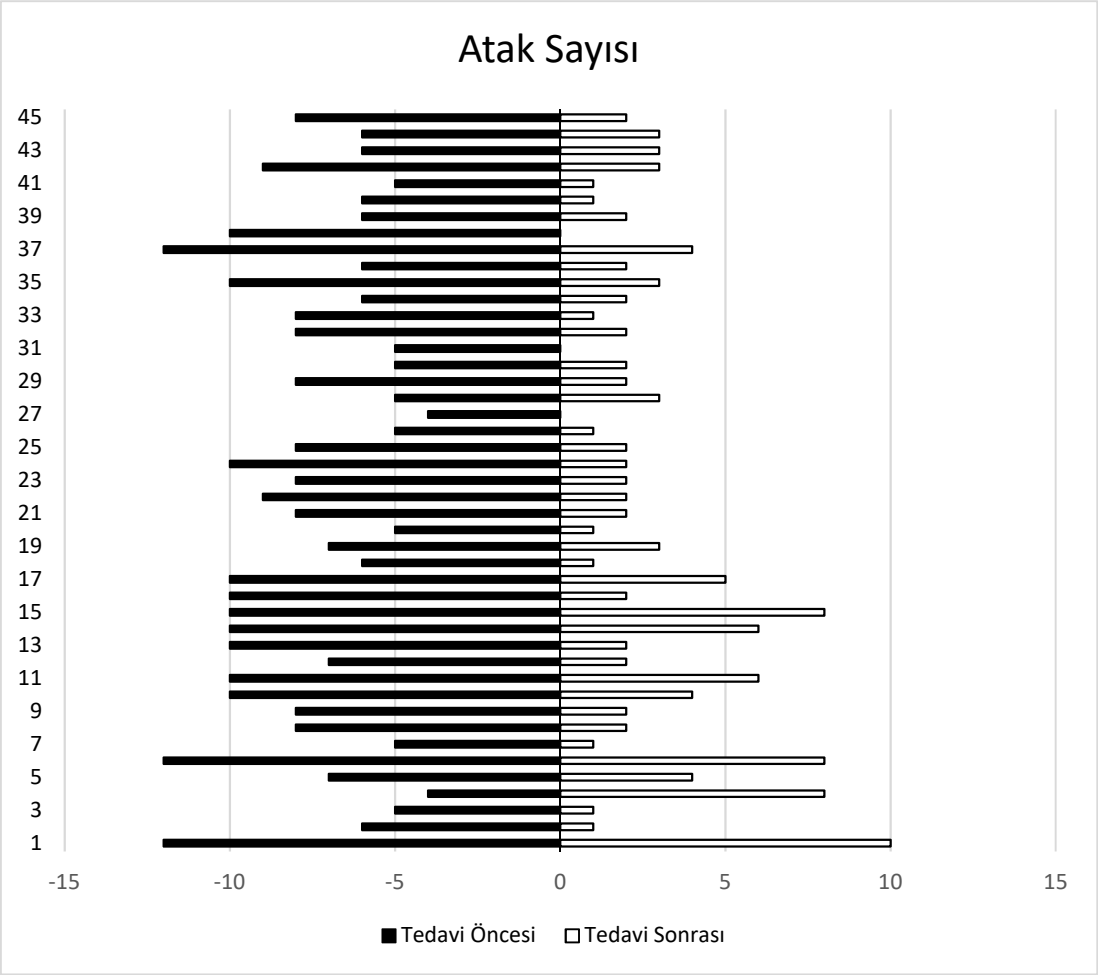
Atak sayısında tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Aylık atak sayısı ve NRS değerleri Tablo 2'te verilmiştir. Aylık Atak Sayısında Şekil 1'de görüldüğü gibi tedavi sonrası, tedavi öncesine kıyasla azalma görülmüştür.

	Tedavi Öncesi	**Tedavi Sonrası**	**p değeri**
Atak Sayısı	7,62± 2,22	2,6± 2,11	**0,001***
NRS	9,11± 1,01	3,57± 1,52	**0,001***

Tablo 2. Aylık atak sayısı ve NRS değerleri

* İstatistiksel anlamlılık değeri 0.05 olarak belirlenmiştir

Ortalama ve standart sapma değerleri belirtilmiştir.



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası aylık atak sayısı

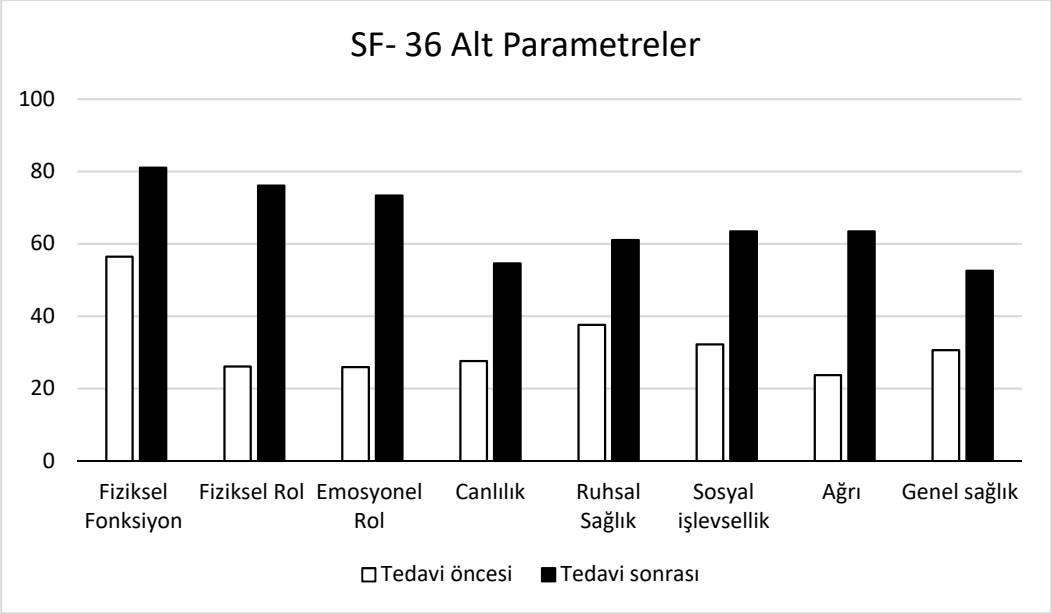
SF-36 skalasının tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$). Tablo 3, SF-36 alt parametrelerine ilişkin ortalama ve standart sapmalar ile istatistiksel olarak anlamlılık düzeylerini göstermektedir.

Değişkenler	**Tedavi öncesi (n=45)**	**Tedavi sonrası (n=45)**	**p değeri**
Fiziksel Fonksiyon	56.44±22.45	81.11±12.42	**0.001***
Fiziksel Rol	26.11±36.91	76.11±36.90	**0.001***
Emosyonel Rol	25.92±38.19	73.33±39.94	**0.001***
Enerji/ Canlılık	27.66±16.63	54.66±16.45	**0.001***
Ruhsal Sağlık	37.60±15.38	61.06±16.30	**0.001***
Sosyal İşlevsellik	32.22±15.87	63.44±15.82	**0.001***
Ağrı	23.72±18.83	63.44±15.82	**0.001***
Genel Sağlık	30.66±14.40	52.55±11.94	**0.001***

Tablo 3. SF-36 Alt parametreleri

* İstatistiksel olarak anlamlılık değeri 0.05 olarak alınmıştır.

Wilcoxon signed rank testi uygulanmıştır.



Şekil 2. SF-36 Alt parametreleri grafiksel gösterimi

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$). Tablo 4' te Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ve standart sapmaları gösterilmiştir.

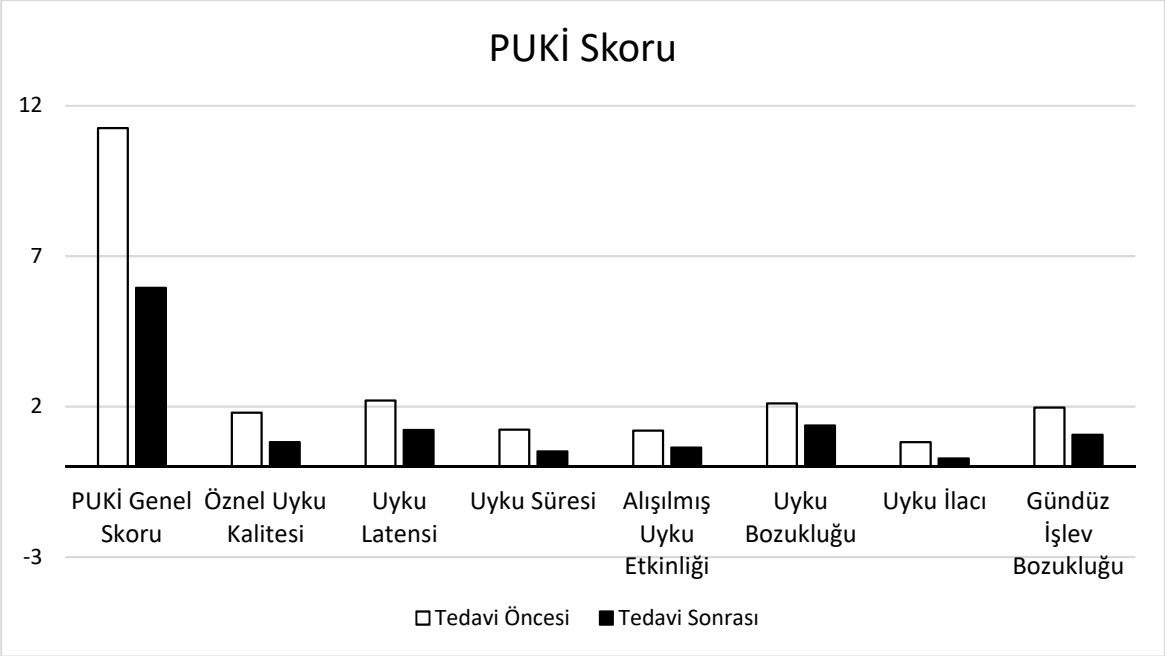
Değişkenler	**Tedavi öncesi (n=45)**	**Tedavi sonrası (n=45)**	**p değeri**
Öznel Uyku Kalitesi	1.80±0.69	0.82±0.53	**0.001***
Uyku Latensi	2.2±0.89	1.22±0.89	**0.001***
Uyku Süresi	1.24±0.88	0.51±0.66	**0.001***
Alışılmış Uyku Etkinliği	1.20±0.86	0.64±0.71	**0.001***
Uyku Bozukluğu	2.11±0.64	1.37±0.74	**0.024***
Uyku İlacı	0.82±.131	0.28±0.72	**0.001***
Gündüz İşlev Bozukluğu	1.97±0.69	1.06±0.49	**0.015***
PUKİ Genel Skoru	11.26±3.83	5.95±2.82	**0.001***

Tablo 4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

* İstatistiksel anlamlılık değeri 0.05 olarak belirlenmiştir.

Wilcoxon signed rank testi uygulanmıştır.

Uyku ile ilgili elde edilen verilerde tedavi öncesi ve sonrası değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p< 0.05$). Şekil 3, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin grafiksel gösterimini sunmaktadır.



Şekil 3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

*İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini gösterir.

TARTIŞMA

Migren önleyici tedavi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açabilir. Bir çalışmada, tek başına veya kombinasyon halinde B-blokerler, trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler, antiepileptik ilaçlar (nöromodülatörler) ve diğer ilaçlardan oluşan kişiselleştirilmiş koruyucu farmakoterapiden önce ve sonra yaşam kalitesini ölçmek için SF-36 kullanılmıştır. 6 aylık tedaviden sonra, 8 SF-36 parametrelerinin 6'sında (fiziksel rol, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık, sosyal işlev ve zihinsel sağlık) anlamlı iyileşmeler görülmüştür(7). Başka bir çalışmada ise Caproni ve arkadaşları, kronik migrenli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, 800 mg/gün sodyum valproat alan hasta grubunu plasebo ile karşılaştırmışlar ve 3. ayın sonunda yaşam kalitesi skorlarının plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır(8). Fakat verilen farmakolojik tedaviyle hastaların yaklaşık üçte ikisinin, baş ağrısı sıklığında yüzde 50'lik bir azalmaya sağlanmaktadır. Ayrıca çoğu zaman, baş ağrısı sıklığını azaltmak için gereken dozlar, belirgin ve dayanılmaz yan etkilere neden olmuştur(9). Bununla birlikte başarılı tedavinin, sakatlığı azaltabildiği, hastaların yaşam kalitesini ve uyku

kalitesini iyileştirebildiği gösterilmiştir(5). Bu durum tedavi seçeneklerini ön plana çıkarmaktadır.

Periferik sinir blokları uzun süredir baş ağrısı tedavisinde kullanılmaktadır ve major oksipital sinir bloğu, migren tedavisinde öne çıkmaktadır(10). Bir çalışmada tekrarlanan GONB ile salin grubuna kıyasla kronik migrenli hastalarda baş ağrısı günlerinin sıklığını ve VAS ağrı düzeylerini önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir(11). Ökmen ve arkadaşları, 60 migrenli GONB'nin etkinliğini araştırmış ve MIDAS, VAS ve atak sayısında azalma olduğunu görerek GON blokajı etkin bulunmuştur(12). Caputi ve arkadaşları supraorbital ve GON bloklarını hastalarında 10 kez tekrarlayarak yaptıkları çalışmalarında ve hastalarının %85'inde başağrısı süresi, frekansında ve şiddetinde 6 ay süre ile azalma olduğunu görmüşlerdir(13). Takmaz ve arkadaşları, migren profilaksi amaçlı haftada bir 3 kez GON blokajı yapmışlardır. Birinci ay da analjezik tüketimi ve total ağrı indeksinde azalma olduğunu görmüşler ve bu iyilik halinin 6 ay boyunca devam ettiği görülmüştür(14). Nitekim bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ortalama atak sayısı 7,62±2.22, tedavi sonrası atak sayısı ise 2,6±2,11 olarak görülmüştür. NRS değerleri Tedavi öncesi 9.11±1.01, tedavi sonrası 3.57±1.52 olarak saptanmıştır.

Ulusoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GONB tedavisinden önce, yaşam kalitesini değerlendirdikleri 24 saatlik migren yaşam kalitesi anketi (MQoLQ) skorları, tedavi sonrası 1. ve 3. aylara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur(15). Bizim çalışmamızda ise SF-36 skalasının tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Migren ve uyku bozuklukları, genel popülasyonda yüksek prevalansı olan yaygın ve sıklıkla külfetli kronik durumlardır(16). Bu bozukluklar sıklıkla bir arada bulunur ve yalnızca tesadüfen meydana gelen bir ilişki olmadığını düşündürmektedir. Seidel ve arkadaşları, migrenlilerde PUKİ skorlarının ve düşük subjektif uyku kalitesinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır(17). Ek olarak bir başka çalışma, migrenlilerin uyku bozukluklarının PUKİ alt başlık soruları olan "30 dakika içinde uykuya dalmak", "gece yarısı veya sabah erken uyanmak" ve "kötü rüyalar" ile ilişkilendirildiğini ortaya koymuştur(18). Yine bazı çalışmalar migrenlilerin uyku kalitesinin migrenli olmayanlara göre daha kötü olduğunu, kötü uyku kalitesinin artan atak sıklığı veya migrenin kronikleşmesi ile ilişkili olduğunu ve önleyici migren tedavilerinin uyku kalitesini iyileştirebileceğini göstermektedir(19). Ulusoy ve arkadaşları, araştırmalarında uyku kalitesi, uyku bozuklukları, eşlik eden depresyon ve anksiyete semptomlarının GON blok tedavisi ile düzeldiğine dikkat çekmiştir(15). Saçmacı ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hastaların 3 aylık GONB tedavisi tamamlandıktan sonra uyku kalitesi analizine baktıklarında, PUKİ genel skoru 7,6 ± 3,6'dan 3,4 ± 2,2'ye düşerek %45'lik bir iyileşmeye işaret ettiği görülmüştür. Benzer şekilde, uyku latensi, alışılmış uyku etkinliği, öznel uyku kalitesi, uyku süresi, uyku bozukluğu, uyku ilacı ihtiyacı ve gündüz işlev bozukluğu parametrelerinin, PUKİ alt grup analizlerinde tedaviden sonra önemli ölçüde düzeldiği görülmüştür(20). Bizim çalışmamızda da PUKİ'nin tüm alt parametrelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. PUKİ genel skoru 11,26±3,83'dan 5,95±2,82'ye düşmüştür. PUKİ genel skorunda %52'lik bir iyileşme olmasına rağmen, tedavi sonrası PUKİ üst sınırı olan 5'in üzerinde 5,95±2,82 olması tedavi öncesi değerlerin, Saçmacı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre daha yüksek PUKİ puanları olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca henüz belirli bir GONB prosedürü olmadığından dolayı iki çalışma

arasındaki metodolojik farkın etkisinin de olabileceğini düşünüyoruz. Serotoninin uyku-uyanıklık döngülerinin kontrolünde ve migren patogenezinde iyi bilinen işlevleri nedeniyle, serotoninerjik yolun bir işlev bozukluğu, potansiyel bir ortak patojenik açıklama olarak önerilmiştir(21). Vigano ve arkadaşları GONB ile tedavi ettikleri hastalarda serotonin düzeylerinin plaseboya kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir(22). Avusturya'da yapılan bir çalışma uyku bozukluklarının yüksek prevalansı ve uyku ile yaşam kalitesi arasındaki yakın bağlantı göz önüne alındığında, uyku kalitesini yaşam kalitesinin önemli bir göstergesi olarak görülebileceğini iddia etmiştir(23). Bu bilgiler ışığında GONB tedavisinin çalışma sonuçlarımızda görüldüğü üzere migren atak sayısı ve atak sırasındaki ağrı şiddetini azaltması ve serotonin düzeylerini artırarak yaşam ve uyku kalitesini artırdığı görüşündeyiz.

SONUÇ

GONB, koruyucu tedavilere yanıt vermeyen, baş ağrısının sıklığı ve şiddeti nedeniyle yaşam kalitesi olumsuz etkilenen migren hastalarında ciddi yan etkileri olmayan etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Hastalara ağrı tedavisi sağlamanın yanı sıra hem uyku kalitesinin ve uyku parametrelerinin hem de yaşam kalitesinin artırılmasında önemli bir seçenek olarak durmaktadır. Bununla birlikte, daha net sonuçlar elde etmek ve patofizyolojiyi aydınlatmak için büyük ölçekli, plasebo kontrollü, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. 2019;18(5):459-80.
2. Goldstein J, Hoffman H, Armellino J, Battikha J, Hamelsky S, Couch J, et al. Treatment of severe, disabling migraine attacks in an over-the-counter population of migraine sufferers: results from three randomized, placebo-controlled studies of the combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine. Cephalalgia. 1999;19(7):684-91.
3. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. The New England journal of medicine. 2002;346(4):257-70.
4. Freitag FG. The cycle of migraine: patients' quality of life during and between migraine attacks. Clinical therapeutics. 2007;29(5):939-49.
5. Aydinlar EI, Dikmen PY, Kosak S, Kocaman AS. OnabotulinumtoxinA effectiveness on chronic migraine, negative emotional states and sleep quality: a single-center prospective cohort study. The journal of headache and pain. 2017;18(1):1-10.
6. Wolff HG. Wolff's headache and other head pain: Oxford University Press, USA; 2008.
7. Bordini CA, da Silva HM, Garbelini RP, Teixeira SO, Speciali JG. Effect of preventive treatment on health–related quality of life in episodic migraine. The Journal of Headache and Pain. 2005;6(5):387-91.

8. Caproni S, Bianchi E, Cupini LM, Corbelli I, Beghi E, Calabresi P, et al. Migraine-specific quality of life questionnaire and relapse of medication overuse headache. BMC neurology. 2015;15:85.
9. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine — Current Understanding and Treatment. New England Journal of Medicine. 2002;346(4):257-70.
10. Shauly O, Gould DJ, Sahai-Srivastava S, Patel KM. Greater Occipital Nerve Block for the Treatment of Chronic Migraine Headaches: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plastic and Reconstructive Surgery. 2019;144(4):943-52.
11. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. Acta neurologica Scandinavica. 2017;136(2):138-44.
12. Okmen K, Dagistan Y, Dagistan E, Kaplan N, Cancan E. Efficacy of the greater occipital nerve block in recurrent migraine type headaches. Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2016;50(3):151-4.
13. Caputi CA, Firetto V. Therapeutic blockade of greater occipital and supraorbital nerves in migraine patients. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 1997;37(3):174-9.
14. Akın Takmaz S, İnan N, Üçler S, Akif M, İnan L, Başar H. Greater occipital nevre block in migraine headache: preliminary results of 10 patients. Agri. 2008;20(1):47-50.
15. Ulusoy EK, Bolattürk ÖF. The effect of greater occipital nerve blockade on the quality of life, disability and comorbid depression, anxiety, and sleep disturbance in patients with chronic migraine. Neurological Sciences. 2020;41(7):1829-35.
16. Stang PE, Crown WH, Bizier R, Chatterton ML, White R. The family impact and costs of migraine. Am J Manag Care. 2004;10(5):313-20.
17. Seidel S, Hartl T, Weber M, Matterey S, Paul A, Riederer F, et al. Quality of sleep, fatigue and daytime sleepiness in migraine - a controlled study. Cephalalgia. 2009;29(6):662-9.
18. Lin YK, Lin GY, Lee JT, Lee MS, Tsai CK, Hsu YW, et al. Associations Between Sleep Quality and Migraine Frequency: A Cross-Sectional Case-Control Study. Medicine. 2016;95(17):e3554.
19. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. The Journal of Headache and Pain. 2020;21(1):126.
20. Saçmacı H, Aktürk T, Tanık N, İnan LE. Clinical success of greater occipital nerve blockade in improving sleep quality of chronic migraineurs: a prospective observational study. Sleep and Breathing. 2021;25(2):1003-10.
21. Messina A, Bitetti I, Precenzano F, Iacono D, Messina G, Roccella M, et al. Non-rapid eye movement sleep parasomnias and migraine: a role of orexinergic projections. Frontiers in Neurology. 2018;9:95.
22. Viganò A, Torrieri MC, Toscano M, Puledda F, Petolicchio B, Sasso D'Elia T, et al. Neurophysiological correlates of clinical improvement after greater occipital nerve (GON) block in chronic migraine: relevance for chronic migraine pathophysiology. J Headache Pain. 2018;19(1):73.
23. Zeitlhofer J, Schmeiser-Rieder A, Tribl G, Rosenberger A, Bolitschek J, Kapfhammer G, et al. Sleep and quality of life in the Austrian population. Acta neurologica Scandinavica. 2000;102(4):249-57.

Total Abdominal Histerektomi Yapılan Hastalarda Farklı Volümlerde Uygulanan Erektör Spina Düzlem Bloğunun Postoperatif Opioid Tüketimi ve Analjezi Üzerine Etkinliğinin Karşılaştırılması: Randomize, Prospektif, Çift Kör Çalışma

Comparison of Efficacy of Erector Spina Plane Block Applied in Different Volumes on Postoperative Opioid Consumption and Analgesia in Patients Undergoing Total Abdominal Hysterectomy: Randomized, Prospective, Double-Blind Study

Dr. Hasan ÇEKDEMİR*

ORCID: 0000-0002-0647-1423

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

Doç. Dr. Şule ARICAN

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Resul YILMAZ

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Gülçin BÜYÜKBEZİRCİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Konya, Türkiye

**Sorumlu yazar / Corresponding author*

ÖZET

Bu araştırma total abdominal histerektomi (TAH) geçiren hastalarda etkinliği kanıtlanmış olan erektör spina düzlem bloğunun (ESPB) farklı volümlerde uygulanmasının postoperatif opioid tüketimi ve ağrı üzerine etkisi araştırıldı. Çalışmanın birincil amacı postoperatif ilk 24 saatte toplam morfin tüketimi olacaktır. İkincil amacı; 5 farklı zaman noktasında (postoperatif 30.dakika, 2.saat, 6.saat, 12.saat ve 24.saat) NRS skorları ve postoperatif ilk 24 saatte toplam kurtarma analjezik gereksinimi olacaktır. Çalışmaya 18-65 yaş arası Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel statüsü I-III olan, elektif TAH geçirecek olan hastalar dahil edildi. Hastalar iki gruba randomize edildi. Preoperatif bilateral ESPB %0,25 lik bupivakain

hidroklorür 20 ml ile yapılanlar Grup I'i; 30 ml ile yapılanlar Grup II'yi oluşturdu. Hastaların postoperatif NRS değerleri ve morfin tüketimleri kaydedildi. NRS 4 ve üstü değerde ise yetersiz analjezi olarak kabul edildi ve kurtarıcı analjezik uygulandı. Değerlendirilen gruplarda Grup II hastalarda Grup I hastalara göre postoperatif NRS skorları daha düşük ve istatiksel olarak anlamdı fark bulundu(p<0,05). Postoperatif değerlendirilen zamanlarda morfin tüketimi Grup II de Grup I den daha az ve istatiksel olarak anlamlı fark bulundu(p<0,05). Tutulan dermatom sayıları Grup II de daha fazla iken istatistiksel olarak anlamlı idi(p<0,05). Postoperatif bulantı kusma ve kurtarıcı analjezik ihtiyacı açısından da anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05). TAH cerrahisi geçiren hastalarda aynı konsantrasyonda farklı volümlerde uygulanan ESPB opioid tüketimi ve postoperatif analjezi üzerinde fark oluşturmuştur. Optimal doz konsantrasyon ve hacim değerlerin bulunabilmesi için daha geniş kapsamlı, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler; Total abdominal histerektomi, Erektör Spina Düzlem Bloğu, Volüme, Postoperatif Analjezi

ABSTRACT

In this study, the effect of the application of erector spina plane block in different volumes on postoperative opioid consumption and pain in patients undergoing total abdominal hysterectomy was investigated. The primary objective of the study will be total morphine consumption in the first 24 hours postoperatively. Secondary purpose; There will be resting and dynamic NRS scores, intraoperative remifentanil consumption, and total rescue analgesic requirement in the first 24 hours postoperatively at 5 different time points (postoperative 30th minute, 2nd hour, 6th hour, 12th hour, and 24th hour). Patients aged 18-65 years, with the American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I-III and undergoing elective TAH surgery were included in the study. Patients were randomized into two groups. Group I of patients who underwent preoperative bilateral erector spina plane block with 20 ml of %0.25 bupivacaine; Patients with %0,25 30 ml bupivacaine formed Group II. NRS values of the patients and morphine consumption were recorded. An NRS of 4 and above was considered insufficient analgesia and rescue analgesic was administered.In the evaluated groups, postoperative NRS scores were lower and statistically significant difference was found in Group II patients compared to Group I patients (p<0.05). Morphine consumption was found to be less in Group II than Group I at the times evaluated postoperatively, and there was a statistically significant difference (p<0.05). While the number of dermatomes involved was higher in Group II, it was statistically significant (p<0.05).There was no significant difference in terms of postoperative nausea, vomiting and need for rescue analgesics (p>0.05). In patients undergoing TAH surgery, erector spina plane block applied in different volumes at the same concentration made a difference on opiod consumption and postoperative analgesia.More comprehensive, prospective, randomized and controlled studies are needed to find optimal dose concentration and volume values.

Keywords;Total abdominal hysterectomy, Erector Spina Plane Block, Volume, Postoperative Analgesia

GİRİŞ

Akut postoperatif ağrı, cerrahi geçirmiş bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen dokunun iyileşmesi ile azalan bir ağrı olarak tanımlanır(1).

Ağrı kontrolündeki farmakolojik tedavi modalitelerindeki gelişmelere rağmen, postoperatif ağrı yönetimindeki eksiklikler hala önemli bir sorundur(2). Yetersiz tedavi edilen postoperatif ağrı; hastaların hastane veya yoğun bakım ünitelerinde kalış sürelerinin uzamasına, kronik ağrı gelişmesine ve hastaların yaşam kalitesinin azalmasına sebep olmaktadır(3).Histerektomi sezaryenden sonra ikinci en yaygın obstetrik cerrahidir. Histerektomiye genellikle orta ila şiddetli postoperatif ağrı eşlik eder(4).Opioidler, dezavantajlarına dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen, postoperatif ağrı tedavisinin temel basamağı olmaya devam etmektedir(5).Kullanılan opioid miktarını azaltmak ve etkin analjezi sağlamak için kullanılan bölgesel analjezi teknikleri, ameliyat sonrası opioid koruyucu analjezinin bir bütünü haline gelmektedir(6).

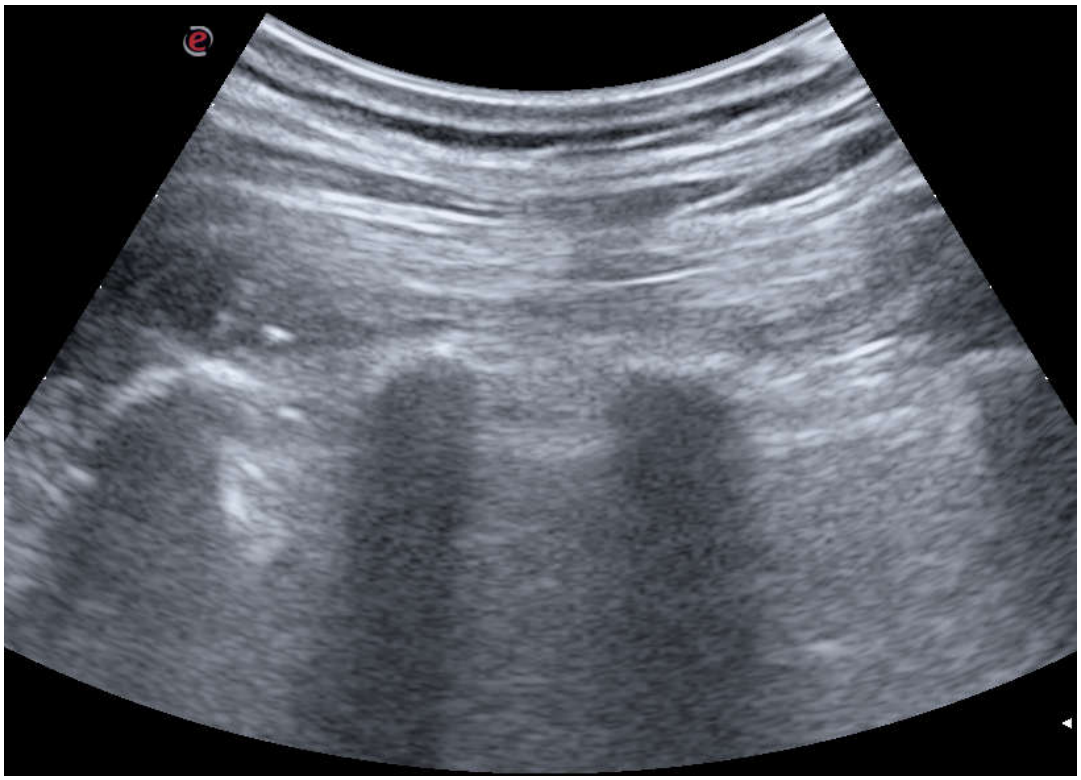
TAH ameliyatı sonrası postoperatif analjezi için ESPB kullanımının etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(7, 8), ancak bildiğimiz kadarıyla TAH'de farklı volümlerde lokal anestezik kullanılarak uygulanan ESPB' nin klinik ve postoperatif ağrıya etkisinin karşılaştırıldığı çalışma mevcut değildir.

Çalışmamızın birincil amacı, TAH' de, aynı konsantrasyon ve farklı volümde lokal anestezik ile uygulanan ESPB' nin postoperatif ilk 24 saatteki toplam opioid tüketimi; ikincil amacı farklı zamanlarda bakılan ağrı skorlarının değerlendirilmesi, kurtarıcı analjezik ihtiyacı ve bulantı kusma üzerine etkilerinin kıyaslanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde prospektif, randomize, kontrollü, çift kör olarak tasarlandı. Çalışmamız fakülte Etik Kurul Onayı (2021/629 sayılı karar), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun 01.12.2021 tarih, E-66175679-514.05.01-609037 evrak sayılı başvurumuza onayı ve çalışmaya katılan tüm olguların yazılı onayı alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya 18-65 yaş arası Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel statüsü I-III olan, elektif TAH cerrahisi geçirecek olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada iki grup vardır. Preoperatif bilateral ESPB %0,25 lik bupivakain hidroklorür 20 ml ile yapılanlar Grup I'i; 30 ml ile yapılanlar Grup II'yi oluşturdu. Tüm hastalara aynı şekilde genel anestezi ve cerrahi uygulandı. Operasyon öncesi tüm hastalara postoperatif ağrı şiddetini değerlendirecekleri 11 puanlı sayısal derecelendirme ölçeği ve hasta kontrollü analjezi(PCA) cihazını nasıl kullanacakları anlatıldı. Hastalara intraoperatif analjezik olarak standart 0,1 mg/kg morfin iv uygulandı. Hastalara antiemetik olarak 0,1 mg/kg ondansetron yapıldı. Ameliyat bitiminde hastalar anestezi sonrası bakım ünitesine(PACU) alındı. Burada postoperatif analjezi için iv PCA cihazı kullanılmak üzere hastalara verildi ve derlendikten sonra ilgili kliniğe devredildi.

ESPB T8-T9 vertebra seviyesinden bilateral olarak yapıldı. Blok yapıldıktan 20 dakika sonra bilateral T8-T9 dermatom seviyesinin altında ve üstünde sıcak-soğuk duyusu kaybı blok başarısı olarak kabul edildi. Bloğun başarısız olduğu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Cerrahi kesi yapılacak bölgenin altında ve üstünde bloke edilen dermatom sayıları not edildi.



Şekil 1. Erektör spina kası ve transvers prossesin USG görüntüsü

Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde NRS ve VRS kullanıldı. Hastaların postoperatif 30.dakika, 2.saat, 6.saat, 12.saat ve 24.saatteki NRS değerleri ve morfin tüketimleri kaydedildi. Postoperatif kurtarma analjezisi hastaların istirahat NRS değerlerine göre uygulandı. NRS>4 ise yetersiz analjezi olarak kabul edildi ve kurtarıcı analjezik uygulandı. Postoperatif ilk 24 saatteki toplam kurtarıcı analjezik ihtiyacı da not edildi. Postoperatif 24 saatlik periyotta bulantı-kusma olup olmadığı da kaydedildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde TAH cerrahisi geçiren 80 hasta dahil edildi.

	Grup		**P değeri**
	Grup I (n=40) Ort + SS	**Grup II (n=40) Ort + SS**	
Yaş(yıl)	47,05 ± 6,99	47,78 ± 5,54	0,609
Boy (cm)	163,4 ± 4,63	165,22 ± 5,66	0,119
Ağırlık (kg)	73,38 ± 6,94	76,05 ± 6,20	0,073
Vücut Kitle İndeksi (kg/m2)	27,46 ± 2,01	27,88 ± 2,153	0,369
Cerrahi Süre (dk)	118,13 ± 36,35	118,48 ± 29,39	0,962

Tablo 5.Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması

ASA / Gruplar	**Grup I**	**Grup II**	**P Değeri**
	(n=40)	**(n=40)**	
ASA 1 n(%)	14 (%35)	14 (%35)	0,822
ASA 2 n(%)	18 (%45)	20 (%50)	
ASA 3 n(%)	8 (%20)	6 (%15)	
Cerrahi Neden / Gruplar			
Kanama n(%)	18 (%45)	18 (%45)	0,829
Pelvik Ağrı n(%)	14 (%35)	12 (%30)	
Kanama ve Pelvik ağrı n(%)	8 (%20)	10 (%25)	

Tablo 6.Grupların ASA skorlarının ve cerrahi nedenlerinin karşılaştırılması

Dermatom Yayılımı Üst Sınır	**Gruplar**		**P Değeri**
	Grup I (n=40)	Grup II (n=40)	
T7	18 (%45)	30 (%75)	**0,023***
T8	20 (%50)	9 (%22,5)	
T9	2 (%5)	1 (%2,5)	

Tablo 3.ESPB sonrası dermatom yayılımı üst sınırları

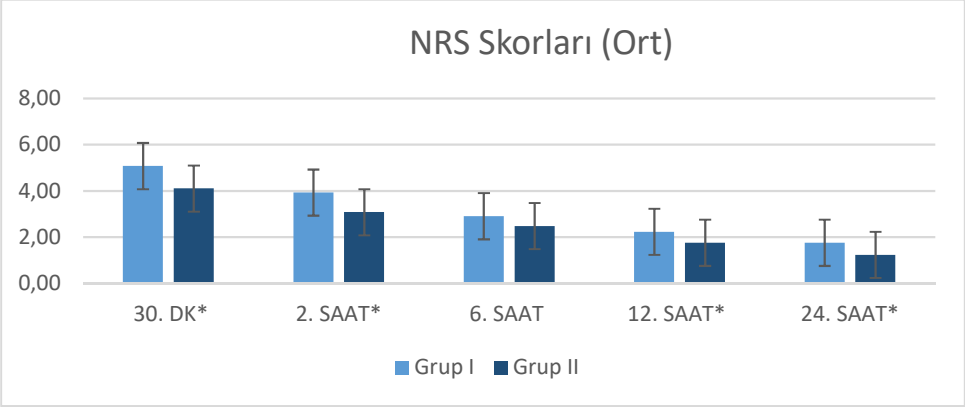
Dermatom Yayılımı Alt Sınır	**Gruplar**		**P Değeri**
	Grup I (n=40)	Grup II (n=40)	
T10	1 (%2,5)	2 (%5)	**0,020***
T11	18 (%45)	7 (%17,5)	
T12	18 (%45)	20 (%50)	
L1	3 (%7,5)	11 (%27,5)	
Tutulan Dermatom Sayısı	3,97 ± 0,89	4,72 ± 0,93	**0,001***

Tablo 4.ESPB sonrası dermatom yayılımı alt sınırları

Hastaların demografik verileri Tablo1 ve Tablo2'de verilmiştir. Hastalara yapılan ESPB sonrası dermatom yayılımlarının alt ve üst sınırları karşılatırılması ve toplam dermatom tutulumu Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmiştir. Blok gelişen toplam dermatom sayıları Grup II de Grup I den daha fazla ve istatiksel olarak anlamlı olarak bulundu(p<0,05). T8-9 seviyesini orjin olarak ele aldığımızda (blok yapılan seviye), dermatomal tutulum üst sınırı daha yukarıda; dermatomal tutulum alt sınırı daha aşağıda olan hasta sayısının Grup II de Grup I den daha fazla olduğu ve bunun istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü(p<0,05)

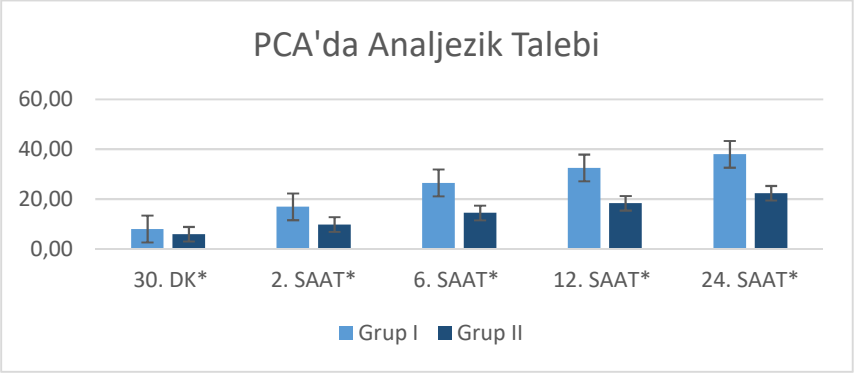
	Grup		**P Değeri**
NRS/Gruplar	**Grup I** **Ort ± SS**	**Grup II** **Ort ± SS**	
NRS 30. Dk Skoru	5,08 ± 1,70	4,10 ± 1,44	**0,007***
NRS 2. Saat Skoru	3,92 ± 1,63	3,07 ± 1,07	**0,008***
NRS 6. Saat Skoru	2,90 ± 1,23	2,47 ± 1,06	0,103
NRS 12. Saat Skoru	2,22 ± 1,12	1,75 ± 0,87	**0,037***
NRS 24. Saat Skoru	1,75 ± 1,12	1,22 ± 1,05	**0,034***

Tablo 5.Grupların postoperatif NRS skorlarının karşılaştırılması

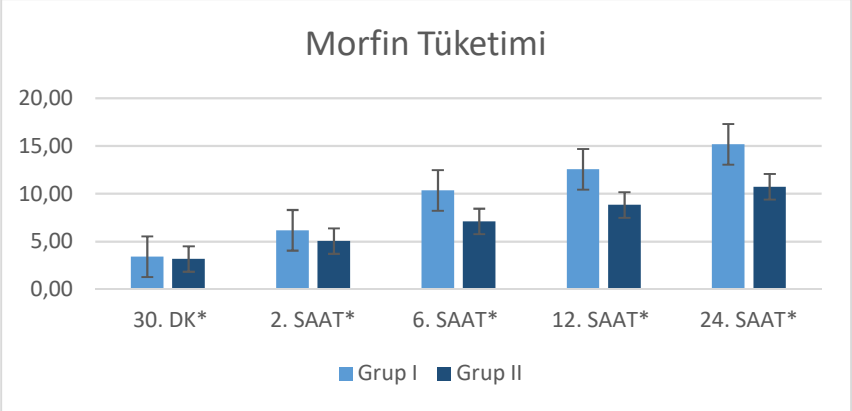


Şekil 2.Farklı zamanlarda değerlendirilen NRS skorunun gruplara göre dağılımı

Hastaların postoperatif NRS skorları Tablo 5'te verilmiştir. 5 farklı zamanda değerlendirilen NRS ağrı skorlarının Grup II hastalarda Grup I hastalara göre ortalama olarak daha düşük gözlenirken post operatif 30.dk, 2. saat, 12. saat ve 24. saat NRS skorları karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi(p<0,05). Postoperatif 6. saat NRS skor ortalamaları Grup II'de Grup I'den daha düşük olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi(p>0,05).



Şekil 3.Hastaların PCA analjezi taleplerinin gruplardaki dağılımı



Şekil 4.Hastaların opioid tüketimlerinin gruplardaki dağılımı

Grup I'deki hastaların Grup 2'deki hastalara göre kontrol edilen 5 farklı zamanın tamamında daha fazla analjezik gereksinimi duyduğunu ve morfin tüketiminin fazla olduğunu gösterilmiştir. Bulunan sonuçlarda ortaya çıkan fark tüm değerlendirilen zamanlarda istatiksel olarak anlamlı olarak ortaya çıkmıştır($p<0,05$).

TARTIŞMA

TAH cerrahisinde ESPB'nin farklı volümlerde uygulanması ile yüksek volüm ile ESPB uygulanan grupta daha düşük NRS skorları ve postoperatif morfin tüketimi söz konusudur.

Hastalar genellikle abdominal cerrahiden sonra belirgin ağrı yaşarlar ve birincil ağrı kaynağı karın ön duvarı ve karın iç organlarıdır(8). Histerektomi sonrası kronik ağrı oranının %5-32 arasında değiştiği bildirilmektedir(9). Yapılan çalışmalar ESPB'nin, postoperatif opioid tüketimini önemli ölçüde azalttığını ve multimodal opioid koruyucu analjezi protokollerinin bir bileşeni olabileceğini göstermektedir(8).

Histerektomi vakalarında da postoperatif analjezi amaçlı olarak ESPB kullanılmış ve faydası gösterilmiştir. Hamed ve arkadaşları yaptığı 2019 yılında yayınlanan çalışmada(8) TAH geçiren hastalarda ESPB nin etkinliğini araştırılmış. Sonuç olarak ESPB yapılan grupta postoperatif opioid tüketiminin önemli ölçüde azaltıldığı gösterilmiştir. Yine Altınpulluk ve ark. vaka serisi

ve kadavra incelemesinden oluşan bir çalışmada(7) olgulara ESPB uygulamış ve postoperatif NRS skorlarını düşük olarak görmüşlerdir. Yapılan kadavra çalışmalarında ESPB ile epidural, peri-paravertebral yayılım ile hem somatik hem visseral analjezi sağlanabileceği öngörüsünde bulunmuşlardır.

Çalışmamızın, daha önce TAH vakalarında etkinliği kanıtlanan blok yönteminin optimal lokal anestezik dozu, konsantrasyonu ve hacminin belirlenmesi üzerine katkısı olacağını düşünüyoruz.

Adhikary ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada(10) ESPB ve epidural analjeziyi karşılaştırmışlardır. Çalışmada ESPB nin epidural analjeziye göre ağrı skorlarını ve postoperatif opioid tüketimini daha fazla azalttığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada epidural analjeziye bağlı ortaya çıkan ve hasta işlevselliğini etkileyen yan etkilerin (hipotansiyon, motor blokaj, hematom, apse) ESPB de daha az gözlendiği gösterilmiştir. ESPB, geleneksel paravertebral bloklardan ve epidural anesteziden daha basit ve daha güvenli bölgesel anestezi teknikleri sağlayabilse de, tek veya çok düzeyli paravertebral yayılım elde etmek için gereken optimal enjeksiyon hacmi bilinmemektedir(11). Yapılan çalışmalar ESPB'den sonra oluşan paravertebral yayılım hacme bağlı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda 20 ml ve 30 ml lik enjeksiyonun karşılaştırılması yapılmış olup literatürde bununla ilgili klinik çalışmalar sınırlıdır.

Choi ve ark. (12) yaptıkları kadavra çalışmasında toplamda 7 kadavraya hem 10 ml hem 30 ml (farklı taraflara) hacimle metilen mavisi içeren enjeksiyon ile ESPB uygulanmış. Çalışma sonucunda 10 ml lik enjeksiyon kullanılan tarafta paravertebral yayılım gözlenmezken 30 ml lik enjeksiyon kullanılan tarafta hem paravertebral yayılım hem kraniokadual olarak daha fazla yayılım gözlenmiş. Ancak 20 ml lik bir enjeksiyondan çok daha farklı bir paravertebral yayılım olmayabileceğini öngörmüşler.

Çalışmamızda yayılım dermatom tutulumuyla değerlendirilmiş ve 30 ml ile ESPB yapılan grupta yayılımın daha fazla olduğu gözlenmiş ve istatiksek olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Azevedo ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları kadavra çalışmasında lumber ESPB nin yayılımı değerlendirilmiş.20 ml 30 ml ve 40 ml lik enjeksiyonlar kadavralara uygulanmış. Tüm enjeksiyon yapılan bölgelerde kraniokaudal yayılım gözlenmiş. Volüm miktarı arttıkça yayılımın arttığı tesbit edilmiş. 20 ml enjeksiyon yapılan çalışmalarda paravertebral yayılım gözlenmezken 30 ml ve 40 ml lik enjeksiyonlarda paravertebral yayılım gözlenmiş.

Schwartzmann ve arkadaşlarının paylaştığı olguda(13) ise ESPB nin paravertebral ve epidural yayılımı incelenmiş.38 yaşındaki kadın hastaya T10 seviyesinden 29.7 ml %0,25 konsantrasyonda bupivakain 0,3 ml kontrast madde ile ESPB uygulanmış, blok sonrası T5 -T12 düzeyinde paravertebral ve kraniokaudal yayılım gösteren MRI görüntüleri elde edilmiş. Çalışmamızda ise 20 ml ve 30 ml lik enjeksiyon hacimlerinde ESPB uygulanmış ve önceki yapılan çalışmalarla uyumlu 30 ml ile ESPB uygulanan grupta olarak daha fazla dermatom tutulumu ve yayılım gözlenmiştir. Çalışmamızda postoperatif kontrolünü yaptığımız tüm zamanlarda 30 ml ile ESPB yaptığımız grup II hastalarında 20 ml ile ESPB yaptığımız grup I hastalarından daha düşük ağrı skorları elde etmiştik.

Yapılan kadavra çalışmalarında paravertebral boşluk etrafındaki doku bütünlüğündeki postmortem değişiklikler, difüzyonu etkileyebileceği, canlı deneklerde, inspirasyon ve ekspirasyon sırasındaki göğüs hareketi, paravertebral veya interkostal boşluklara gecikmiş enjektat difüzyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca kadavra çalışmaları kullanılacak bupivakain dozunun optimizasyonu ve hastalar üzerine etkisi hakkında bilgi vermemektedir. Her ne kadar kadavra çalışmaları optimal doz, hacim ve konsantrasyon belirleme yol gösterse de bununla ilgili yapılan klinik çalışma sayısı sınırlıdır.

Altıparmak ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada(14) meme cerrahisinde farklı konsantrasyonda (%0,25 ve %0,375) ve aynı hacimde (20 ml) bupivakain ile ESPB blok uygulamış. Çalışma sonucunda, daha yüksek konsantrasyonda bupivakain ile gerçekleştirilen ESPB grubunda, postoperatif opioid tüketimini önemli ölçüde az olarak tespit edilmiş. Bizim çalışmamız ile benzer sonuçları olan çalışmada kullanılan lokal anestezik dozu arttırıldığında daha düşük ağrı skorları elde edilmiştir. Altıparmak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yayılımın değerlendirilememesi hacmin ağrı skorlarına etkisini karşılaştırmak için yeterli bilgiyi vermemektedir.

Abdella ve arkadaşları ise 2022 yılında yayınlanan çalışmasında(15) ise meme cerrahisinde bupivakain dozunu sabit tutarak farklı hacim ve konsantrasyonlarda ESPB nin etkinliğini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada toplamda 60 hasta 3 gruba ayrılmış. Yüksek hacimli ESPB (%0,125 40 ml bupivakain) yapılan hastaları Grup 1'i, düşük hacimli ESPB (%0,25 20 ml bupivakain) yapılan hastalar Grup 2'yi ve sadece genel anestezi verilip ESPB yapılmayan hastalar Grup 3 ü oluşturmuş. Ayrıca ESPB hacmine düşük doz kontrast madde de ilave edilerek blok sonrası BT ile yayılım değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda Grup 1 ve Grup 2 de ağrı skorları Grup 3'e göre düşük gözlenmiş.Grup1 de yayılımın Grup 2'den daha fazla olduğu ancak Grup 1 ve Grup 2 arasında ağrı skorları açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuş.Bizim çalışmamızda ise konsantrasyonları sabit tutularak farklı hacimlerde ESPB uygulamış ve dolayısıyla kullanılan lokal anestezik dozu artmıştır. Abdella ve arkadaşlarının iki farklı hacim uygulanan gruplarda ağrı skorları açısından fark bulmaması, bizim çalışmamızda ise istatiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkması ağrı skorlarındaki değişimin ESPB de hacimden daha çok lokal anestezik dozuna bağımlı olduğu sonucunu çıkartılabilir. Aynı zamanda Altıparmak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (%0,25 lik ve %0,375 lik 20 ml) hacim sabit tutulsa da konsantrasyon arttırılmasına bağlı olarak kullanılan lokal anestezik dozunun artması ve karşılaştırılan iki grup arasında ağrı skorları açısından istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmesi bizim çalışmamızı desteklemektedir.

SONUÇ

TAH cerrahisi geçiren hastalarda aynı konsantrasyonda farklı volümlerde uygulanan ESPB opiod tüketimi ve postoperatif analjezi üzerinde fark oluşturmuştur.Yapılan kadavra çalışmalarına, klinik çalışmalara ve bizim çalışmamıza bakıldığında 20 ml altında ESPB nin paravertebral yayılım için yetersiz olabileceği, daha yüksek hacimlerde yapılan ESPB nin yayılımı arttırdığı ancak, analjezik etkinliği arttırmak için hacim ile beraber kullanılan lokal anestezik dozunun arttırılması gerektiği sonucunu çıkartabiliriz.Optimal doz konsantrasyon ve hacim değerlerin bulunabilmesi için daha geniş kapsamlı, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. REISLI R, AKKAYA ÖT, Arıcan Ş, Can ÖS, Çetıngök H, Güleç MS, et al. Akut postoperatif ağrının farmakolojik tedavisi: Türk Algoloji-Ağrı Derneği klinik uygulama kılavuzu. Ağrı. 2021;33(1):1-51.
2. Buvanendran A, Fiala J, Patel KA, Golden AD, Moric M, Kroin JS. The incidence and severity of postoperative pain following inpatient surgery. Pain medicine. 2015;16(12):2277-83.
3. Anesteziyoloji T, Derneği R. Anestezi uygulama kılavuzları. Postoperatif Ağrı Tedavisi. 2006:2-18.
4. Kamel AAF, Amin OAI, Ibrahem MAM. Bilateral Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block Versus Transversus Abdominis Plane Block on Postoperative Analgesia after Total Abdominal Hysterectomy. Pain Physician. 2020;23(4):375-82.
5. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. European Journal of Anaesthesiology| EJA. 2016;33(3):160-71.
6. Woodhouse A, Mather LE. The effect of duration of dose delivery with patient-controlled analgesia on the incidence of nausea and vomiting after hysterectomy. British journal of clinical pharmacology. 1998;45(1):57-62.
7. Altinpulluk EY, Ozdilek A, Colakoglu N, Beyoglu CA, Ertas A, Uzel M, et al. Bilateral postoperative ultrasound-guided erector spinae plane block in open abdominal hysterectomy: a case series and cadaveric investigation. Romanian journal of anaesthesia and intensive care. 2019;26(1):83.
8. Hamed MA, Goda AS, Basiony MM, Fargaly OS, Abdelhady MA. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy: a randomized controlled study original study. Journal of pain research. 2019;12:1393.
9. Theunissen M, Peters ML, Schepers J, Maas JW, Tournois F, van Suijlekom HA, et al. Recovery 3 and 12 months after hysterectomy: epidemiology and predictors of chronic pain, physical functioning, and global surgical recovery. Medicine. 2016;95(26).
10. Adhikary SD, Pruett A, Forero M, Thiruvenkatarajan V. Erector spinae plane block as an alternative to epidural analgesia for post-operative analgesia following video-assisted thoracoscopic surgery: A case study and a literature review on the spread of local anaesthetic in the erector spinae plane. Indian journal of anaesthesia. 2018;62(1):75-8.
11. El-Boghdadly K, Pawa A. The erector spinae plane block: plane and simple. 2017. p. 434-8.
12. Choi Y-J, Kwon H-J, O J, Cho T-H, Won JY, Yang H-M, et al. Influence of injectate volume on paravertebral spread in erector spinae plane block: an endoscopic and anatomical evaluation. PLoS One. 2019;14(10):e0224487.
13. Schwartzmann A, Peng P, Maciel MA, Forero M. Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. 2018;65(10):1165-6.
14. Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Uysal A, Turan M, Gümüş Demirbilek S. Comparison of the effects of modified pectoral nerve block and erector spinae plane block on postoperative opioid consumption and pain scores of patients after radical mastectomy surgery: A prospective, randomized, controlled trial. Journal of clinical anesthesia. 2019;54:61-5.

15. Abdella AMMR, Arida EEAEM, Megahed NA, El-Amrawy WZ, Mohamed WMA. Analgesia and spread of erector spinae plane block in breast cancer surgeries: a randomized controlled trial. BMC anesthesiology. 2022;22(1):1-15.

SÖZLÜ BİLDİRİ/ORAL PRESENTATION

Determination of Phase-Solubility Diagram of Rapamycin-Cyclodextrin Inclusion Complexes

Rapamisin-Siklodekstrin İnklüzyon Komplekslerinin Faz Çözünürlük Diyagramlarının Belirlenmesi

Res. Asst. PhD Sedat ÜNAL

ORCID: 0000-0002-1518-010X

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Erciyes University, Kayseri, Türkiye

Osman DOĞAN*

ORCID: 0000-0003-2314-6793

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Türkiye

Enes Sefa AYDIN

ORCID: 0009-0003-2908-6055

Faculty of Pharmacy, Erciyes University, Kayseri, Türkiye

**Sorumlu yazar*

ÖZET

Başlangıçta immünosupresif bir ajan olarak araştırılan sirolimus olarak da bilinen rapamisin, günümüzde anti-kanser, anti-inflamasyon dahil olmak üzere çok sayıda amaç için kullanılmaktadır. Ancak rapamisinin yüksek lipofilik yapısı nedeniyle tedavide kullanımı kısıtlıdır. Rapamisinin çözünürlüğü yaklaşık 2.6µg/mL'dir. Siklodekstrinler (CD'ler), çözünürlük problemini çözmek ve biyoyararlanımı arttırmak için yaygın olarak kullanılan ilaç taşıyıcılarıdır. CD'ler, α(1→4) glikosidik bağlarla bağlanan d-glukopiranoz alt birimlerinden oluşan bir siklik oligosakarit grubudur. CD'lerin hidrofobik iç yapıları ve hidrofilik yüzeyleri nedeniyle lipofilik molekülleri taşıyabilir ve dağıtabilirler. Sülfobütil eter-β-CD'ler (SBE-β-CD), hidroksipropil-β-siklodekstrin (HP-β-CD) ve metil-β-siklodekstrin (M-β-CD) en etkili β-CD türevleri arasındadır. Bu çalışmada her bir β-CD türevi için faz çözünürlük diyagramı elde edilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda M-β-CD, SBE-β-CD ve HP β-CD distile suda çözüldü. Farklı miktarlarda Mβ-CD, SBE-β-CD ve HPβ-CD içeren 10 mL distile suya fazla miktarda rapamisin ilave edildi. Çözünmüş rapamisin konsantrasyonu, UV spektrofotometre kullanılarak analiz edilmiştir ve sonuçlara göre her bir CD için faz çözünürlük eğrisi çizilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rapamisin, Siklodekstrin, Faz-Çözünürlük

Abstract

Rapamycin also known as sirolimus initially investigated as immunosuppressive agent has been currently used in a large number of aims including anti-cancer, anti-inflammation. However, the use of rapamycin in treatment is restricted because of its high lipophilic structure. The solubility of rapamycin is approximately 2.6 µg/mL. Cyclodextrins (CDs) are commonly used drug carriers to solve solubility problem and enhance the bioavailability. CDs are a group of cyclic oligosaccharides comprising of d-glucopyranose subunits linked by α (1→4) glycosidic bonds. Because of hydrophobic interior and hydrophilic surface of CDs, they can carry and

delivery lipophilic molecules. Sulfobutyl ether-β-CDs (SBE-β-CD), hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD) and methyl-β-cyclodextrin (M-β-CD) are among the most effective β-CD derivatives. In this study, phase solubility diagram was obtained for each β-CD derivative. Different concentrations of M-β-CD, SBE-β-CD and HP β-CD were dissolved in distilled water. An excess amount of rapamycin was added to 10 mL of distilled water containing different amounts of Mβ-CD, SBE-β-CD and HPβ-CD. Dissolved rapamycin concentration was analysed by using UV spectrophotometer. According to the results, the phase solubility curve for each CD was plotted.

Key words: Rapamycin, Cyclodextrin, Phase-Solubility

INTRODUCTION

Rapamycin also known as sirolimus is a large carboxylic lactone-lactam macrolide produced by Streptomyces hygroscopic collected from Easter Island (1). Initially, centre of attention of studies regarding rapamycin was its antifungal properties. Shortly afterwards, results pointed out that rapamycin possess anti-cancer and immunosuppressive activity by inhibiting the mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway (2). mTOR, member of phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (PIKK) family, regulates the homeostasis by directly affecting metabolism, protein synthesis, lipid synthesis, autophagy (3). Therefore, rapamycin is used for many different purposes. Although rapamycin appears to be a very promising therapeutic agent, some challenges limit its clinical applicability. Rapamycin is a highly lipophilic drug and its solubility in water is approximately 2.6 µg/mL. Because of its high lipophilicity, rapamycin is broadly distributed throughout the body resulting in undesirable effects (4). In addition to these, rapamycin has demonstrated low bio availability and high affinity to blood cells (5). Given all drawbacks, it is obvious that effective nanocarrier platform is required to enhance the efficiency of rapamycin.

Recently, numerous drug carriers have attracted remarkable attention especially in order to increase oral bioavailability in the development of nanotechnological approaches because of their unique physicochemical structures. CDs inclusion complexes stand out as an ideal strategy to overcome problems mentioned above particularly oral bioavailability. (6). CDs have hydrophobic interior and hydrophilic surface resulting in higher solubility in water and greater encapsulation of wide range of lyophilic molecules with specific size and shape (7). Although CDs might have various glucopyranose units, the most widely used types of CDs are α, β and γ cyclodextrins, containing of 6, 7, 8 glucopyranose units, respectively. Among several type of CDs, β-CD and its derivatives have been widely preferred owing to their low price, readily available, suitable cavity size for guest molecules and they can also increase in vivo bioavailability and stability of guest molecules (8). However, natural CDs cannot be used in practical application efficiently due to their lower solubility in water. Therefore, novel types of CDs have been developed by modifying natural CDs to cope with solubility problem (9). According to search in SciFinder, there are approximately more than 8000 derivatives of β-CD (10). Modified β-CDs have been utilized in several fields. SBE-β-CD, HP-β-CD and M-β-CD are the most favourable derivates of β-cyclodextrin in the pharmaceutical field since they have the ability to dissolve and stabilize the drug molecule more effectively (11).

In this study, we examined the effects of derivatives of β-CD on complexation with rapamycin and phase solubility diagram.

MATERIAL & METHOTD

Determination of maximum wavelength and calibration curve of Rapamycin

Rapamycin was prepared in ethanol at 0.5 mg /mL concentration and maximum absorbance of rapamycin was determined at 277-278 nm wavelength. At this wavelength, different concentrations of rapamycin ranging between 2-30 µg mL was analysed.

Phase Solubility

The phase-solubility study was carried out by the method reported by Higuchi and Connors. Different concentrations (0%, 5%,…, 35% and 40%) of M-β-CD, SBE- β-CD and HP β-CD were dissolved in distilled water. An excess amount of rapamycin was added to 10 mL of distilled water containing different amounts of M-β-CD, SBE- β-CD and HP β-CD. The volumetric flasks were placed and agitated at the 37 °C in shaking water bath for 72 hours. The temperature was selected as 37 °C to increase the complexation coefficient and to mimic the physiological temperature. After 72 hours, the excess amount of rapamycin was ultra-centrifugated at 25 °C for 45 min at 12000 g and the solutions were filtered using membrane filter (pore size 0.45 µm) and analysed by UV spectrophotometry at 247 nm. The phase solubility curves were obtained by plotting the total concentration of dissolved rapamycin.

RESULTS

In the calibration line made with serial solutions of rapamycin in the concentration range of 0.5-25 µg/ml, calibration curve which has a good correlation coefficient was plotted (r^2=0.9994). Line equation was obtained as y=0,0302x -0,0031. Results showed that validation of UV spectrophotometric quantification of rapamycin was accurate and precise.

Each cyclodextrin-rapamycin inclusion complex prepared with different concentrations were read by using UV- spectrophotometry at 247 nm. As shown in Figure 1, in phase solubility studies conducted with M-β-CD and HP β-CD, increase in concentration of cyclodextrin resulted in the increase in dissolved rapamycin. On the other hand, although the concentration of SBE- β-CD was risen, it did not affect the concentration of dissolved rapamycin.

DISCUSSION

Rapamycin is an effective anticancer agent widely used in treatment. In order to deal with obstacles which stem from high lipophilic properties of rapamycin, cyclodextrin derivatives were utilized. With regard to M-β-CD and HP β-CD, they have ability to increase the dissolved rapamycin concentration efficiently by entrapping drug molecules in interior cavity of CDs. However, SBE-β-CD was not as effective as other CD derivatives. While it enhanced the solubility of rapamycin until 20% SBE-β-CD concentration, after this concentration, rapamycin solubility started to decrease. In other words, while M-β-CD and HP β-CD has A_L phase-solubility diagram, SBE-β-CD has B_S phase-solubility diagram. When the literature is examined, it is clear that CD concentration does not increase the solubility of drug molecules in a constant way. A number of factors are likely to influence the interaction between drug molecules and CD (12). Moreover, due to the price of rapamycin, the limited amount of

rapamycin needed to be used. Further steps can be carried out by using high amount of CD to elucidate the effect of CD on rapamycin solubility.

REFERENCES

1. Abraham, R. T., & Wiederrecht, G. J. (1996). Immunopharmacology of rapamycin. Annual review of immunology, 14, 483–510. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.14.1.483

2. Selvarani, R., Mohammed, S., & Richardson, A. (2021). Effect of rapamycin on aging and age-related diseases-past and future. GeroScience, 43(3), 1135–1158. https://doi.org/10.1007/s11357-020-00274-1

3. Benjamin, D., Colombi, M., Moroni, C., & Hall, M. N. (2011). Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors. Nature reviews. Drug discovery, 10(11), 868–880. https://doi.org/10.1038/nrd3531

4. Haeri, A., Osouli, M., Bayat, F., Alavi, S., & Dadashzadeh, S. (2018). Nanomedicine approaches for sirolimus delivery: a review of pharmaceutical properties and preclinical studies. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 46(sup1), 1–14. https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1408123

5. Khonsari, F., Heydari, M., Dinarvand, R., Sharifzadeh, M., & Atyabi, F. (2022). Brain targeted delivery of rapamycin using transferrin decorated nanostructured lipid carriers. BioImpacts : BI, 12(1), 21–32. https://doi.org/10.34172/bi.2021.23389

6. Mura P. (2015). Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state: A review. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 113, 226–238. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.01.058

7. Kicuntod, J., Khuntawee, W., Wolschann, P., Pongsawasdi, P., Chavasiri, W., Kungwan, N., & Rungrotmongkol, T. (2016). Inclusion complexation of pinostrobin with various cyclodextrin derivatives. Journal of molecular graphics & modelling, 63, 91–98. https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2015.11.005

8. Lima, P. S. S., Lucchese, A. M., Araújo-Filho, H. G., Menezes, P. P., Araújo, A. A. S., Quintans-Júnior, L. J., & Quintans, J. S. S. (2016). Inclusion of terpenes in cyclodextrins: Preparation, characterization and pharmacological approaches. Carbohydrate polymers, 151, 965–987. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.06.040

9. Devasari, N., Dora, C. P., Singh, C., Paidi, S. R., Kumar, V., Sobhia, M. E., & Suresh, S. (2015). Inclusion complex of erlotinib with sulfobutyl ether-β-cyclodextrin: Preparation, characterization, in silico, in vitro and in vivo evaluation. Carbohydrate polymers, 134, 547–556. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.08.012

10. Řezanka, M. (2019). Synthesis of substituted cyclodextrins. Environmental Chemistry Letters, 17(1), 49-63.

11. Al-Heibshy, F. N. S., Başaran, E., Öztürk, N., & Demirel, M. (2020). Preparation and in vitro characterization of rosuvastatin calcium incorporated methyl beta cyclodextrin and Captisol® inclusion complexes. Drug development and industrial pharmacy, 46(9), 1495–1506. https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1810264

12. Saokham, P., Muankaew, C., Jansook, P., & Loftsson, T. (2018). Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes. Molecules (Basel, Switzerland), 23(5), 1161. https://doi.org/10.3390/molecules23051161

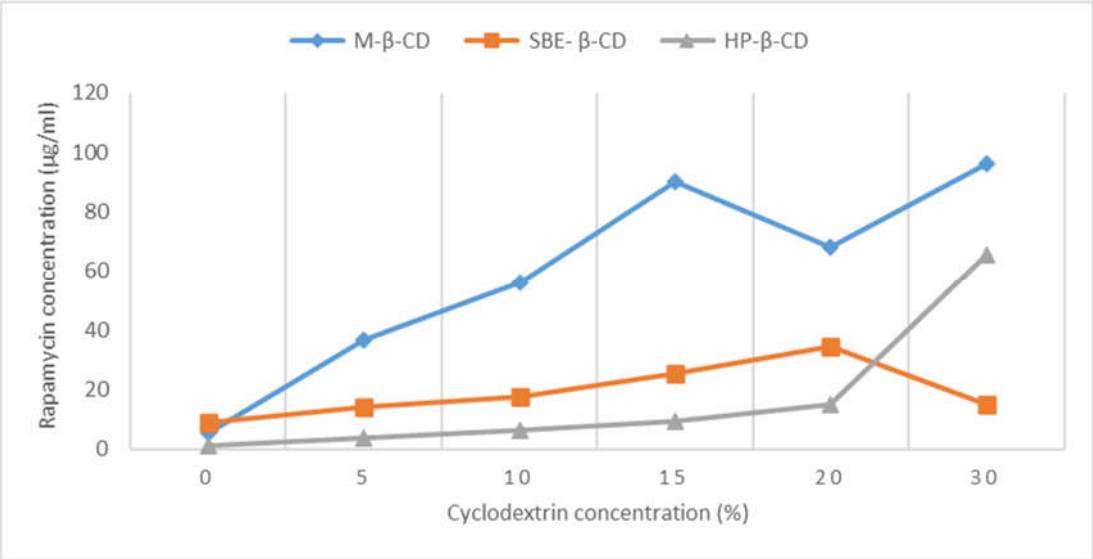


Figure 1. Phase-solubility diagram for rapamycin-CD derivatives inclusion complexes.

Table 1. Effect of SBE-β-CD concentration on rapamycin solubility.

Cyclodextrin	Cyclodextrin concentration	Solubility of rapamycin (µg/mL)
SBE-β-CD	0%	1.42
	5%	14.30
	10%	17.80
	15%	25.55
	20%	34.50
	30%	14.90

Table 2. Effect of HP-β-CD concentration on rapamycin solubility.

Cyclodextrin	Cyclodextrin concentration	Solubility of rapamycin (µg/mL)
HP-β-CD	0%	1.42
	5%	3.87
	10%	6.39
	15%	9.23
	20%	15.03
	30%	65.69

Table 3. Effect of M-β-CD concentration on rapamycin solubility.

Cyclodextrin	Cyclodextrin concentration	Solubility of rapamycin (μg/mL)
M-β-CD	0%	1.42
	5%	36.60
	10%	56.10
	15%	89.90
	20%	68.05
	30%	96.20