



ICOMESS



ICOMESS
ANKARA



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies Full Text Booklet

Ali Bilgili
Zeynel Karacagil





ICOMESS

**2ndInternational Congress of Medical and Health
Sciences Studies
Full Text Booklet**

13-14 Dec 2023

Ankara/Turkey

BIDGE Publications

2ndInternational Congress of Medical and Health Sciences Studies Full Text Booklet

ISBN: 978-625-6488-60-1

Editors

Ali Bilgili, Zeynel Karacagil

Page Layout: Gözde YÜCEL

1st Edition: BIDGE Publications,

Publication Date: 15.12.2023

All rights of this work are reserved. It cannot be reproduced in any way without the written permission of the publisher and editor, except for short excerpts to be made for promotion by citing the source.

Certificate No: 71374

Copyright © BIDGE Publications

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara



SCIENTIFIC COMMITTEE

Dr. Abdelkarim Bellil – University Of Chadli Ben Jdid
Dr. Abdulkadir Yektaş – Siirt Üniversitesi
Dr. Abdunnasir Yıldız – Dicle University
Dr. Ahmet Şahiner – Süleyman Demirel University
Dr. Ali Bumin – Ankara University
Dr. Ayşegül Küçük – Kütahya Sağlık Bilimleri University
Dr. Cemil Çolak – İnönü University
Dr. Derviş Özdemir – Atatürk University
Dr. Dilaver Tengilimoğlu – Atılım University
Dr. Dilek Arsoy – Near East University
Dr. Dilek Özcengiz – Çukurova University
Dr. Ebru Karadağ Sari – Kafkas University
Dr. Elahe Reyhani – Zanjan Medical Science University
Dr. Elif Onur – Sanko University
Dr. Elsevar Asadov – Nahcivan Devlet Üniversitesi
Dr. Elvin Aliyev – Lenkeran Devlet Üniversitesi
Dr. Erdoğan Ekiz – Westminster International University İn Tashkent
Dr. Ertan Kara – Çukurova University
Dr. Eyyup Ecevit – Erciyes University
Dr. Ferhan Soyuer – Antalya Bilim University
Dr. Filiz Mediha Namdar Pekiner – Marmara University
Dr. Füsün Zeynep Akçam – Süleyman Demirel University
Dr. Gökçen Yüksel – University Of Pedagogy Freiburg
Dr. Gülşen Vural – Gazi University
Dr. Habibe Özmen – Fırat University
Dr. Hay Güm – Yozgat Bozok University
Dr. Haydar Özpınar – İstanbul Aydın University
Dr. İbrahim Halil Kiliç – Gaziantep University
Dr. Junus Ganiev – Kırgızistan-Türkiye Manas University
Dr. Kamala Gahramanova – Bakü Devlet Üniversitesi
Dr. Kürşat Karacabey – Aydın Adnan Menderes University
Dr. Liubovi Çimpoeş – Komrat Devlet University
Dr. Lütviyye Asgerzade – Azerbaycan Milli İlimler Akademisi
Dr. Mehmet Armağan Osmanağaoğlu – Karadeniz Teknik University
Dr. Mehmet Şükrü Gülay – Burdur Mehmet Akif Ersoy University
Dr. Michel Bozdemir – İnalcö

Dr. Muharrem İnce – Munzur University
Dr. Mukhtar Ahmad Bhat – Jamia Millia İslamia New Delhi India
Dr. Mustafa Toprak – American University İn Cairo
Dr. Nedim Samancı – Tekirdağ Namık Kemal University
Dr. Okan Baldil – Universidade De Coimbra
Dr. Onur Özlü – Tobb Ekonomi Ve Teknoloji University
Dr. Osman Çubuk – Hitit University
Dr. Osman Erkmek – İstanbul Gedik University
Dr. Osman Yılmaz – Dokuz Eylül University Tıp Fakültesi
Dr. Özgür Karcioglu – Sağlık Bilimleri University
Dr. Özlem İzci Ay – Mersin University
Dr. Özlem Yayintaş – Çanakkale Onsekiz Mart University
Dr. Öztürk Emiroğlu – Varşova University
Dr. Petek Piner Benli – Çukurova University
Dr. Recep Akkaya – Cumhuriyet University
Dr. Rehat Faikoğlu – Beykent University
Dr. Rengin Kosif – Kırıkkale University
Dr. Semir Genkci – Pamukkale University
Dr. Susanne Becker – İu International University
REVIEWER COMMITTEE
Dr. Ali Osman Arslan – Bolu Abant İzzet Baysal University
Dr. Asli Akdeniz Kudubeş – Bilecik Şeyh Edebali University
Dr. Aybala Tazeoğlu – Osmaniye Korkut Ata University
Dr. Ayla Ünver Alçay – İstanbul Aydın University
Dr. Ayşe Ebru Borum – Balıkesir University
Dr. Ayşegül Yılmaz – Selçuk University
Dr. Bengü Depboylu – Aydın Adnan Menderes University
Dr. Dilek Güneş – Fırat University
Dr. Elif Funda Şener – Erciyes University
Dr. Emrullah Söğütöden – Bolu Abant İzzet Baysal University
Dr. Ezgi Şahin – İstanbul Atlas University
Dr. Fatma Birgili – Muğla Sıtkı Koçman University
Dr. Fatma Yılmaz Kurt – Çanakkale Onsekiz Mart University
Dr. Fatoş Uncu – Fırat University
Dr. Fazlı Yanık – Trakya Üniversitesi
Dr. Feride Yazar – Pamukkale University
Dr. Filiz Özyiğit – Bandırma Onyedil Eylül University

Dr. Gülcan Bahçecioğlu Turan – Fırat University
Dr. Hacer Azak – Karamanoğlu Mehmetbey University
Dr. Haydar Hoşgör – Uşak University
Dr. İlker Ateş – Ankara University
Dr. İnci Kesilmiş – Osmaniye Korkut Ata University
Dr. İskender Güler – Amasya University
Dr. Mesut Aydın – Van Yüzüncü Yıl University
Dr. Metin Leblebici – İstanbul Medeniyet University
Dr. Murat Özdal – Atattürk University
Dr. Mustafa Boğan – Düzce University
Dr. Mustafa Özer Ulukan – Muayenehane
Dr. Mustafa Özer Ulukan – Muayenehane
Dr. Naim Deniz – Biruni University
Dr. Nurten Taşdemir – Zonguldak Bülent Ecevit University

Dr. Öner Gümüş – Kütahya Dumlupınar University
Dr. Özden Tari – Çukurova University Eczacılık Fakültesi
Dr. Özlem Doğan Yükseköl – Fırat University
Dr. Reyhan Aydın Doğan – Karabük University
Dr. Rukiye Höbek – Yozgat Bozok University
Dr. Sadi Elasan – Van Yüzüncü Yıl University
Dr. Sakine Firincik – Karabük University
ORGANIZING BOARD
Dr. Ali Bilgili – Ankara University
Dr. Asuman Arkaş ALKLAY -Dicle University
Arş. Gör. Agit ŞİMŞEK-İnönü University
Arş. Gör. Çiğsem Yağmur YÜKSEL-Çukurova University
Öğr. Gör. Edanur Tar BOLACALI-Ahi Evran University



Contents

Covid-19 Pandemisinde Ppd Testi Kullanım Sıklığındaki Değişiklikler.....	10
Aliye Gamze ÇALIŞ	10
Nursel Türkoğlu SELÇUK	10
ChatGPT, Bard ve Yeni Bing Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği Sınavından Geçebilir Mi?	14
Bahanur MALAK AKGÜN.....	14
Synthesis of Novel Thiazole Derivatives and Investigation of Their Monoamine Oxidase Enzyme Inhibitory Potentialsrs	21
Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN	21
Berkant KURBAN	21
Serkan LEVENT	21
Derya OSMANİYE	21
Synthesis of Novel Chalcone Derivatives as Anticholinesterase Enzyme Inhibitors	28
Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN.....	28
Berkant KURBAN	28
Serkan LEVENT	28
Yusuf ÖZKAY	28
Synthesis of New Chalcone-Piperazine Derivatives and Investigation of Their AChE Inhibitor Activities	36
Berkant KURBAN.....	36
Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN.....	36
Serkan LEVENT.....	36
Derya OSMANİYE	36
Investigation of Anticancer Effects of New Piperazine Derivatives.....	42
Berkant KURBAN.....	42
Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN.....	42
Serkan LEVENT.....	42
Zafer Asım KAPLANCIKLI	42
Demonstration of Liver Fiber Areas on Different Days.....	48
Berna ÖZDENOĞLU KUTLU.....	48
Serpil ÜNVER SARAYDIN	48
11 haftalık, rüptüre skar ektopik gebeliği: Akut batın tablosu	54



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

DERYA BURKANKULU	54
Multipl Skleroz Hastalarında Öz-Yönetim Kavramı ve Hemşirelik	61
Dilan DENİZ AKAN	61
Palyatif Bakımdan Bir Kesit: Son Dönem Böbrek Hastalıkları	67
Duygu AKBAŞ UYSAL	67
Fisun ŞENUZUN AYKAR	67
Sağlık Çalışanları Üzerinde Yapılan Sanatsal Uygulamalar: Sağlıkta Sanatın Kullanımı	72
Fatma AVSAR.....	72
Kubra TOPCU	72
Düşük Doz ve Yüksek Doz Gonadotropinler ile Ovulasyon İndüksiyonu Yapılan Kötü Over Yanıtlı Hastalarda Luteinize Granüloza Hücrelerinde Survivin ve HIF-1 α Gen Ekspresyonunun Araştırılması (Asistan Tezi).....	80
Gunel ALIYEVA.....	80
Ayça Nazlı AKAR.....	80
Zeki Semih ULUDAĞ.....	80
Serpil TAHERİ.....	80
Yılmaz ŞAHİN	80
Ercan Mustafa AYGEN.....	80
Fasioskapulohumeral Musküler Distrofide PNF'in Etkisi: Vaka Çalışması	95
Hüseyin Emre YURTERİ.....	95
Buse YILMAZ.....	95
Ömer Faruk ÖZÇELEP	95
Infectious Diseases Occurring After Natural Disasters: A Public Health Problem	101
Ipek ADA ALVER	101
Childhood Vaccinations and the Path Followed in Children with Missing Vaccinations in Turkey	114
Ipek ADA ALVER	114
Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Kullanılan Miyokard Koruma Yöntemleri ve Kardiyopleji Solüsyonları.....	123
Mehmet Burak COŞKUN.....	123
Kadir EĞİ	123
Özgür YÜKSEKDAĞ	123



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

The Effect of Game-Based Values Education on Negative Behaviors in Secondary School Students: Evidence-Based School Health Initiative	131
Şule AY	131
Fatma AVSAR.....	131
Hilal INAN	131
Mine ZENGİN	131
Şahaadet KISLAK	131
Huzursuz Bacak Sendromunda Nöralterapinin Tedavideki Rolü	139
İrfan KOCA	139
Recep DOKUYUCU	139
The Effect of Alpha-Lipoic Acid on Urotensin-II Levels in an Experimental Osteonecrosis Model	143
İrfan KOCA	143
Recep DOKUYUCU	143
Deneylerde Hayvan Kullanımı Üzerine: Gerekliklik, Mevzuat ve Etik farkındalık.....	148
Erkan ATÇI	148
Oya ÖGENLER.....	148
Selda OKUYAZ	148



**2ndInternational
Congress of Medical and
Health Sciences Studies**

ISBN: 978-625-6488-60-1

FULL PAPERS



Covid-19 Pandemisinde Ppd Testi Kullanım Sıklığındaki Değişiklikler

Aliye Gamze ÇALIŞ¹

Nursel Türkoğlu SELÇUK²

Öz

Tüberküloz; Mycobacterium tuberculosis'in sebep olduğu bir hastalık olup; günümüzde halen ciddi bir halk sağlığı problemidir. Tüberkülozun erken tanısı, tedavisi ve yayılımının önlenmesi oldukça önemlidir. Tüm dünyada latent tüberküloz prevalansının %33 civarında olduğu düşünülmektedir. Latent tüberküloz vakaları immunsuprese oldukları dönemde aktif tüberküloza dönüşebilmektedirler. Bu nedenle immunsupresif tedavi alması planlanan, organ nakli yapılacak hastalara veya işe alınacak bireylere latent tüberkülozu saptamak için PPD testi uygulanmaktadır. Covid-19 pandemisi ile beraber PPD testi istem sıklığı ve istenilen hasta grubunda değişiklik olup olmadığını saptamak için 2019 ve 2021 yılları PPD istemleri değerlendirildi.

2019 ve 2021 yıllarına ait Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nden istenilen PPD istemleri retrospektif olarak değerlendirildi.

2019 yılında toplamda 930 PPD istemi mevcut iken Covid-19 pandemisinin hüküm sürdüğü 2021 yılında 169 istem saptandı. Bunlardan immunsupresif tedavi öncesi PPD istemi 2019'da 260 iken 2021'de bu sayı %85 azalarak 41'e kadar gerilemiştir. Benzer şekilde hastanemizde işe başlarken kurum hekimliğinden yapılan PPD istemi 2021'de %84'lük bir düşüş göstermiştir. İş yeri hekimliğinden yönlendirilen PPD istemi; 2019'da 160 iken 2021'de 26'ydı.

PPD testi latent tüberkülozu saptamamıza yardımcı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olup pek çok farklı sebeple sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak yaşadığımız Covid-19 pandemi sürecinde PPD istem sıklığı anlamlı olarak azalmıştır. Bu nedenle latent tüberküloz vakalarının tanısında gecikmeler yaşanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ciddi bir salgın olan Covid-19 ile mücadele ederken bir diğer halk sağlığı sorunu olan tüberküloz tanısına gerekli önemi vermeli, tetkik etmeyi unutmamalıyız.

Anahtar Kelimeler: ppd , latent tüberküloz, Covid-19 pandemisi Use during The Covid-19 Pandemic

¹ Uzm. Dr , Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Orcid: 0000-0002-1629-7852

² Uzm. Dr , Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Orcid: 0000-0001-9928-0222

GİRİŞ

Tüberküloz Mycobacterium tuberculosis'in sebep olduğu, dünyada sık görülen enfeksiyonlardan birisidir (1). Tüberküloz enfeksiyonu latent veya aktif hastalık şeklinde olabilmektedir (2). Latent enfeksiyonların saptanması için tüberkülin cilt testi (ppd) kullanılmaktadır. Bu çalışmada Covid-19 pandemisi nedeniyle ppd testi kullanım sıklığının değişimini göstermeyi amaçladık.

YÖNTEM

2019 ve 2021 yıllarına ait Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nden istenilen PPD istemleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Ppd testi endikasyonları (1);

1-Bağıışıklığı baskılayacak tedavi öncesi (organ nakli, kemik iliğı nakli, anti-TNF tedavisi)

2-Sağıık çalışanlarının işe giriş muayeneleri olarak belirlendi.

Elde edilen verilerin Microsoft excel tabanı ile temel istatistiksel analizleri yapıldı.

BULGULAR

2019 yılında toplamda 930 PPD istemi mevcut iken Covid-19 pandemisinin hüküm sürdüğü 2021 yılında 169 istem saptandı. 2019 verilerinde istemlerden 471'i kadın, 459'u erkek olup ortalama yaş 43,60 yıldı. 2021 yılında yapılan istemlerden ise 94'ü kadın , 75'i erkek olup ortalama yaş 42,56 yıldı. Ortalama yaşlar arasında yıllara göre fark saptanmazken, istem sayılarında pandemi döneminde belirgin bir düşüş olduğu gözlenmiştir.

Bunlardan immunsupresif tedavi öncesi PPD istemi 2019'da 260 iken 2021'de bu sayı %85 azalarak 41'e kadar gerilemiştir. Benzer şekilde hastanemizde işe başlarken kurum hekimliğinden yapılan PPD istemi 2021'de %84'lük bir düşüş göstermiştir. İş yeri hekimliğinden yönlendirilen PPD istemi; 2019'da 160 iken 2021'de 26'ydı (Tablo 1-Ppd istem sıklığındaki değişim ve hastaların demografik verileri).

Tablo 1-Ppd istem sıklığındaki değişim ve hastaların demografik verileri

	2019 ppd istemi	2021 ppd istemi
Cinsiyet		
K	471	94
E	459	75
İmmunsupresif tedavi öncesi	260	41
İşe giriş muayenesi	160	26

Alt gruplar incelendiğinde en büyük düşüşün immünsüpresif tedavi planlanan hasta grubunda olduğu görülmüştür. 2019da romatoloji polikliniğinden yönlendirilen anti-TNF öncesi ppd istem sayısı 68 iken, bu sayı 2021'de 7'ye gerilemiştir. Benzer şekilde organ nakli kliniğince istenilen ppd test sayısı yıllara göre sırasıyla 99 ve 9, hematoloji polikliniğince kemik iliğı transplantasyonu öncesi istenilen ppd test sayısı 66 ve 18 olarak saptanmıştır. Bu sayılardaki düşüşlerin anlamlı olduğu, hastaların pandemi döneminde hastaneye daha az başvurması sebebiyle kronik hastalıklar için yapılması gereken tetkiklerin daha az yapıldığı ve



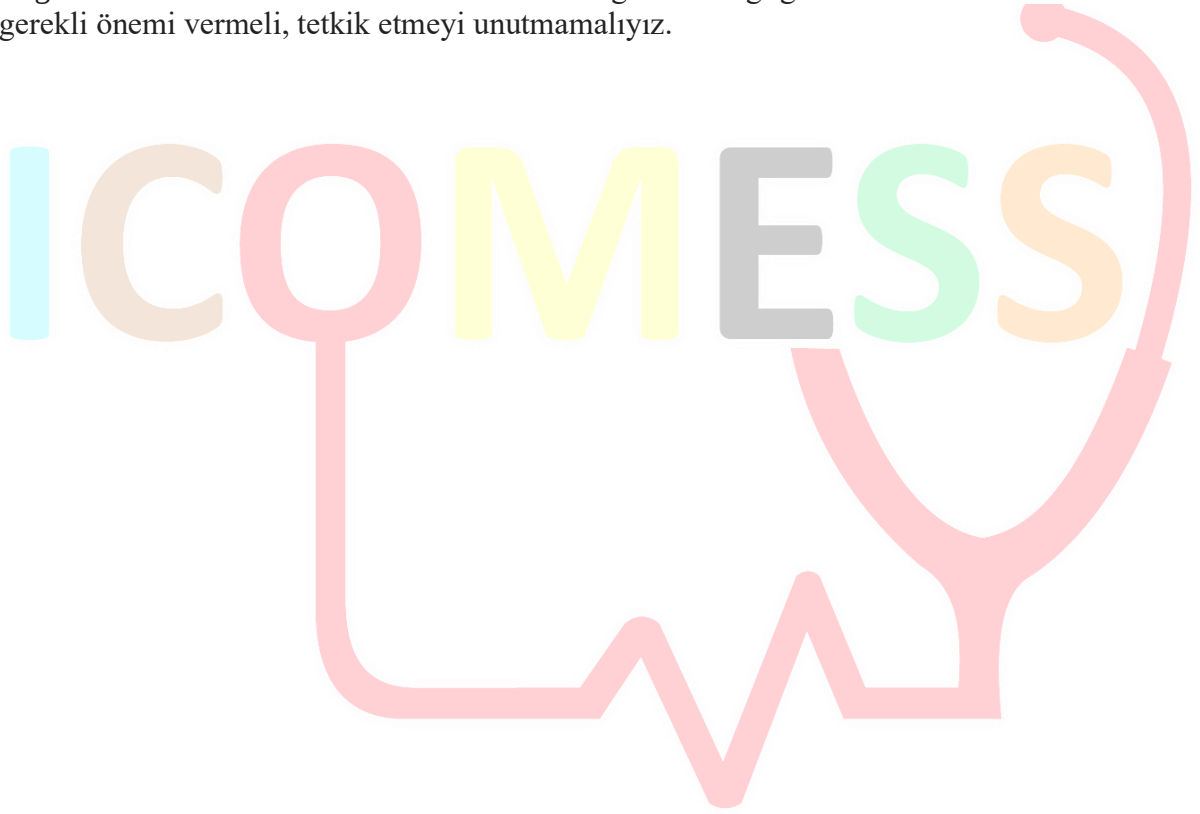
2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

latent tüberküloz gibi önemli halk sağlığı problemi olabilecek etkenlerin Covid-19 pandemisinden daha geri plana düştüğü düşünülmüştür.

SONUÇ

PPD testi latent tüberkülozu saptamamıza yardımcı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olup pek çok farklı sebeple sıklıkla kullanılmaktadır. Pozitif saptadığımız testler sonucunda hastalarımıza uygun profilaktik tedavilerin başlanması, tedavi devamının izlenmesi ve tedavinin olası komplikasyonlarının yönetimi etkin bir şekilde sağlanmaktadır(3). Bu süreçte en önemli görev göğüs hastalıkları uzmanlarına düşmekte olup ilgili bölümlerce refere edilen hastaların ppd test sonuçlarına göre takip veya tedavi planı yapılmalıdır. Ancak yaşadığımız Covid-19 pandemi sürecinde PPD istem sıklığı anlamlı olarak azalmıştır. Bu nedenle latent tüberküloz vakalarının tanısında gecikmeler yaşanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ciddi bir salgın olan Covid-19 ile mücadele ederken bir diğer halk sağlığı sorunu olan tüberküloz tanısına gerekli önemi vermeli, tetkik etmeyi unutmamalıyız.





2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

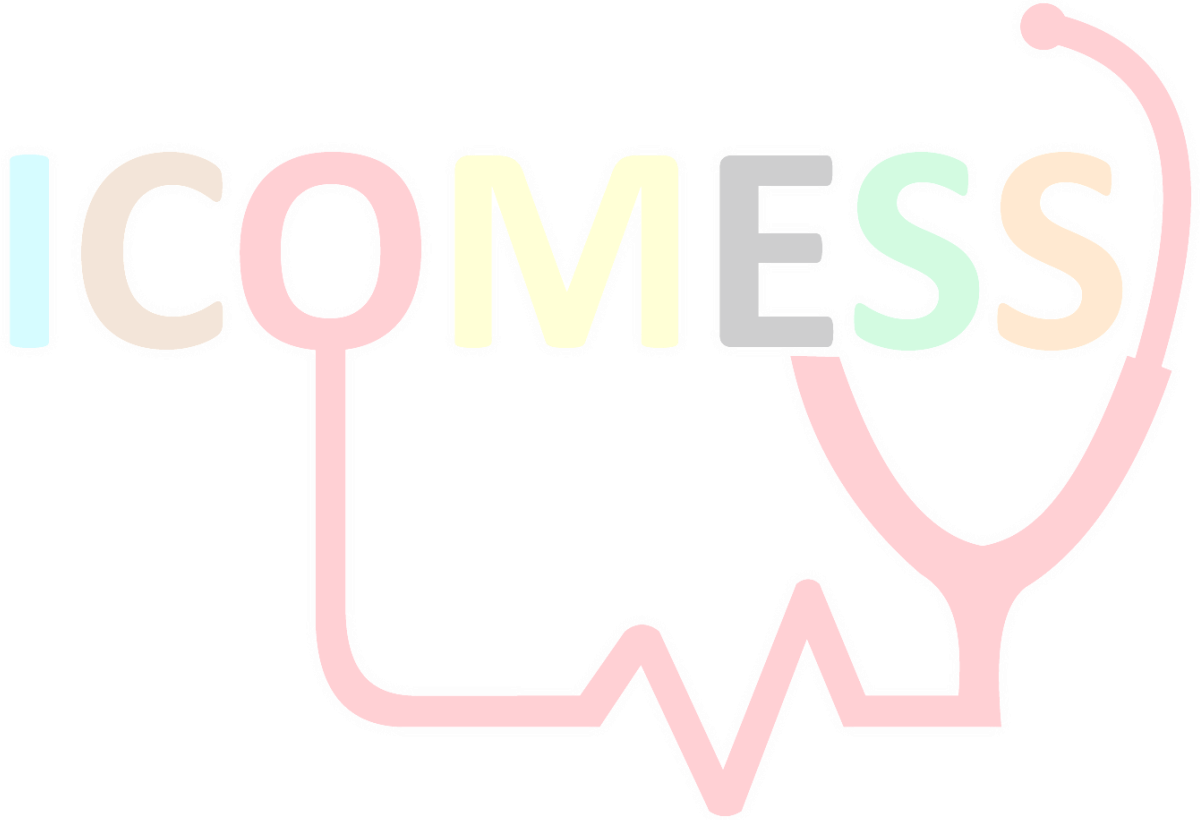
ISBN: 978-625-6488-60-1

KAYNAKÇA

1- Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı Ankara, Mayıs 2019, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129

2- De Lima Corvino DF, Shrestha S, Hollingshead CM, et al. Tuberculosis Screening. [Updated 2023 Nov 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

3- Menzies D. Screening for Latent Tuberculosis Infection. JAMA Netw Open. 2023 May 01;6(5):e2312114.



ChatGPT, Bard ve Yeni Bing Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği Sınavından Geçebilir Mi?

Bahanur MALAK AKGÜN¹

Öz

ChatGPT'nin, Bard'ın ve Yeni Bing'in Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınav performanslarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Tanımlayıcı, kesitsel ve karşılaştırmalı tasarımda yapılan bu çalışma, 04.11.2023 ve 05.11.2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Yazar tarafından hazırlanan çoktan seçmeli 5 seçenekli 25 soru ChatGPT-3.5, Bard ve Yeni Bing programlarına sorulmuştur. Verilen yanıtlar yazarın oluşturduğu tabloya işlenmiştir.

ChatGPT dört soruya, Bard üç soruya, Yeni Bing iki soruya yanlış cevap vermiştir. ChatGPT ve Bard hemşirenin, hastalara hastalığıyla baş etme yeteneklerini artırmada ya da yeni baş etme becerilerini kazandırmada ve olası problemleri önlemede yardım ettiği psikoterapötik girişimleri psikososyal girişimler olarak yanlış yanıtlamıştır. “Hemşire, anoreksiya nervozalı bir hastanın bakım planına hangi girişimleri dahil etmelidir?” sorusuna ChatGPT ve Yeni Bing “hastanın yemek sırasında mahremiyet sağlanmalıdır” seçeneğinin, Bard ise “hasta ile yiyecek ve kilo üzerine konuşmalar yapılmalıdır” seçeneğinin doğru olduğunu belirtmiştir. Bu soruya üç üretken yapay zeka da yanlış yanıt vermiştir.

ChatGPT, Bard ve Yeni Bing 25 soruluk Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınavından başarıyla geçmiştir. Bu çalışmayla hem üretken yapay zekanın tanıtımı hem de hemşirelik eğitimi üzerindeki olası etkileri ve hemşirelik eğitimcilerinin bu konuda neler yapabileceği vurgulanmıştır. İlk olarak ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınavına hazırlanan hemşirelik öğrencilerinin başarılarını arttırmaları için bu üç üretken yapay zeka programını kullanmaları önerilmektedir. İkinci olarak ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliğiyle ilgili farklı soru tiplerinin yer aldığı üretken yapay zeka programlarının yanıtlarının karşılaştırıldığı başka araştırmaların yapılması önerilmektedir. Üçüncü olarak üretken yapay zekanın dikkatli, bireysel ve mesleki sorumluluk bilinciyle ve etik ilkelere uyacak şekilde kullanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: ChatGPT, Bard, Yeni Bing, ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği, hemşirelik öğrencisi

¹ Doç. Dr., Ardahan Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü, e-posta: bahanumalakakgun@ardahan.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7151-0145

GİRİŞ

Hemşirelik eğitimi, teknoloji ilerledikçe ve teknolojiye erişilebilirlik arttıkça bu değişikliklere uyum sağlama eğiliminde olmalıdır (Allen ve Woodnutt, 2023). Bu doğrultuda hemşire eğitimciler, hemşirelik eğitiminde en son gelişmeleri takip etmeli ve bu gelişmelere uyum sağlama konusunda istekli olmalıdır. Özellikle üretken yapay zeka (generative artificial intelligence) programları kendi yeteneklerinin hemşirelik eğitiminde nasıl değerlendirileceği konusunda biz hemşire eğitimcilerini düşünmeye zorlamadan önce üretken yapay zeka yeteneklerini değerlendirme hususunda daha özgün yollar bulmalıyız. Arama motoru ve sohbet robotu (chatbot) özellikleri taşıyan üretken yapay zeka dil modelleri olan ChatGPT, Open AI (OpenAI, 2023); Yeni Bing, Microsoft (Microsoft Bing, 2023); Bard Google (Google Bard, 2023) tarafından piyasaya sırasıyla 30 Kasım 2022, 21 Mart 2023 ve 4 Mayıs 2023 tarihlerinde sürülmüştür. ChatGPT, başlangıçta GPT-3.5 sürümünü temel alırken, 14 Mart 2023'te GPT-4 sürümünü yayınlamıştır (OpenAI, 2023). Bu programların ikna edici bir şekilde iki insan konuşmasına benzeyen yeni içerikler üretebildikleri ve kullanıcılarıyla sohbet gerçekleştirebildikleri bilinmektedir. Birçok dilde kullanım olanağı sunmalarıyla birlikte bu programların Türkçe sürümleri de mevcuttur ve ücretsiz (ChatGPT-4 hariç) olarak kullanılabilirler (OpenAI, 2023; Google Bard, 2023; Microsoft Bing, 2023).

ChatGPT, Google arama motoru ile karşılaştırıldığında ChatGPT'nin sağlık sorularına daha kapsamlı ve detaylı yanıtlar verebildiği belirtilmiştir. Ancak ChatGPT, referans içermemesi ve internet bağlantısı eksikliği nedeniyle güncel olmayan yanıtlar sunmasıyla eleştirilmiştir. Bu sınırlılıklarına rağmen üretken yapay zeka alanında hızlı gelişmelerin beklenildiği, ChatGPT'nin paradigma değişikliğine neden olacağı, üretken yapay zekanın hastaların bilgiye erişiminde devrim yaratacağı (Hopkins vd., 2023) ve birer sağlık okuryazarlık aracı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Yıldız, 2023). Beklenen hızlı gelişmelerin sonucunda uygulamada en son sürüm olan ChatGPT-4, ChatGPT-3,5'ten daha iyi performans göstermiştir. ChatGPT, yalnızca 2021'e kadar var olan veriler çerçevesinde eğitilmiş olup, 2021'den sonraki güncel verileri kullanıcılarına sunamamaktadır (OpenAI, 2023). ChatGPT (OpenAI, 2023) ve Bard (Google Bard, 2023) oluşturdukları metin içeriklerinde referanslar sunamamaktadırlar. Bu nedenle şeffaflıkları sınırlı olan üretken yapay zeka programlarıdır. ChatGPT'nin ve Bard'ın aksine Yeni Bing oluşturduğu içerik için aktif olarak internette arama yapmakta ve oluşturduğu içerikler için ilgili kaynakları referans gösterme özelliğine sahiptir. Böylece Yeni Bing, sunduğu bilgiler için referanslar sağlamak ve güncel bilgileri içermektedir (Microsoft Bing, 2023). Yeni Bing'in geliştirilme sürecinde veri doğruluğunu ve program performans yeteneğini geliştirmek için GPT-4 teknolojisi kullanılmıştır (Laukkonen, 2023). Bard'ın üstünlüğü ise, güncellik alanında belirmiş ve Bard internetten anlık veri çıkarmasıyla öne çıkmıştır (Google Bard, 2023).

Geleneksel ders kitaplarının yanı sıra üretken yapay zeka, tıbbi konuları açıklayarak geleneksel öğrenmeye değerli bir katkı sağlamakta ve öğrencilere belirli tıbbi sorulara hızlı çözümler elde etme fırsatı sunmaktadır. Bu özelliği öğrencilerin sınavlara hazırlanmalarında da önemli bir rol oynayacak gibi görünmektedir. Üretken yapay zeka öğrenciler tarafından belirli tıbbi sorular hakkında hızlı bir şekilde bilgi almak ve dolayısıyla öğrenmeyi basitleştirmek için kullanılabilir. Örneğin Yeni Bing'in kaynaklardan alıntı yapma yeteneği, öğrencilerin kapsamlı araştırma yapmasını kolaylaştıracaktır (Lecler vd., 2023). Özellikle sağlık bilimleri öğrencileri için bu teknoloji, sağlık soruları aracılığıyla mesleki bilgilere hızlı ve kolay bir şekilde ulaşılmasını sağlamaktadır. Bunun için üretken yapay zeka, öğrencilere ayrıntılı bilgiler sunarak web tabanlı eğitim asistanları olarak kullanılabilir (Kasneci vd., 2023).

ChatGPT, piyasaya sunulduğundan bu yana sağlık alanında birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır (Sallam, 2023; Allen ve Woodnutt, 2023; Irwin vd., 2023; Frith, 2023; Abdulai ve Hung, 2023; Ahmed, 2023). Bard'ın Google arama motoruna, ChatGPT'nin de Yeni Bing arama motoruna entegre olmasıyla gelecekte tıbbi amaçlı sohbet robotları olarak kullanımlarının artacağı öngörülmektedir. Üretken yapay zekanın tıbbi uygulamalarda hastalar için bir dijital sağlık okuryazarlık aracı ve hekimler için tıbbi karar verme süreçlerinde bir karar destek asistanı olarak kullanılmalarını uzman incelemeleriyle değerlendirmek ve karşılaştırmak oldukça önemlidir (Yıldız, 2023). Bu şekilde ChatGPT ile Bard'ın sağlık (Ali vd., 2023; Moons ve Van Bulck, 2023; Noda vd., 2023; Rahsepar vd., 2023) ve eğitim (Plevris vd., 2023; Yıldız, 2023) konularında ürettikleri içerikleri karşılaştıran çalışmalar literatürde ilgi alanı haline gelmiştir. Bard için yapılan çalışmalar nispeten azdır ve ağırlıklı olarak ChatGPT ile karşılaştırması ile ilgilidir (Ali vd., 2023; Moons ve Van Bulck, 2023; Noda vd., 2023; Rahsepar vd., 2023). Yeni Bing'in performansını değerlendiren ve diğer üretken yapay zeka programları ile karşılaştırmasını gerçekleştiren çalışma sayısı oldukça azdır (Roos vd., 2023). Plevris ve arkadaşları (2023) çalışmalarında ChatGPT-4'ün matematik ve mantık sorularına, ChatGPT-3.5'ten daha iyi yanıtlar verdiğini (bu sorular çevrimiçi olarak bulunamıyor sadece web sitesinde bulunabilir), Bard'ın en iyi performans sıralamasında üçüncü sırada yer aldığını açıklamışlardır. Çevrimiçi olarak yayınlanan sorularda en iyi performans Bard'dan elde edilmiştir (Plevris vd., 2023).

Literatürden anlaşılabileceği üzere ChatGPT'nin, Bard'ın ve Yeni Bing'in sağlıkla ilgili sorulara ürettikleri içeriklerin güvenilirliğini ve doğruluğunu değerlendirmek oldukça önemli bir konu haline gelmiştir. Oysa literatürde üretken yapay zeka programlarının Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınavlarındaki performanslarını inceleyen bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu nedenle çalışmada ChatGPT'nin, Bard'ın ve Yeni Bing'in Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınav performanslarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında araştırma soruları şunlardır;

1. ChatGPT, Bard ve Yeni Bing Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınav sorularını doğru yanıtlayabilir mi?
2. ChatGPT, Bard ve Yeni Bing Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınavından geçebilir mi?
3. Hangi üretken yapay zeka programı Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınav sorularını daha doğru yanıtlar?

YÖNTEM

Tanımlayıcı, kesitsel ve karşılaştırmalı tasarımda yapılan bu çalışma, 04.11.2023 ve 05.11.2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. ChatGPT-3.5, Bard ve Yeni Bing olarak adlandırılan üretken yapay zeka programları çalışmanın amacı doğrultusunda veri toplama araçları olarak seçilmiştir. Yazar tarafından hazırlanan çoktan seçmeli 5 seçenekli 25 Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği ile ilgili sorular üretken yapay zeka programlarına sorulmuştur. Üretken yapay zeka programlarının verdiği yanıtlar yazarın oluşturduğu tabloya işlenmiştir.

GPT-4 sürümü ücretli olduğu için ChatGPT kullanımında GPT-3.5 kullanılmıştır (OpenAI, 2023). Yeni Bing kullanımında yaratıcı mod üzerinden soruların yanıtlanması istenmiştir. Yeni Bing kullanıcılarına yaratıcı, dengeli ve duyarlı olarak adlandırılan üç farklı modda yanıt verme özelliğine sahiptir. Yaratıcı mod, çalışma amacıyla uyumlu olduğu için bu mod seçilerek

çalışma işlemleri gerçekleştirilmiştir. Yaratıcı modda, arama sonuçları sadece sunulmuyor aynı zamanda kullanıcıların isteklerine göre çeşitli türlerde içerik üretilabiliyor ve içerikler kaynaklandırılabilir (Microsoft Bing, 2023).

BULGULAR

ChatGPT dört soruya, Bard üç soruya, Yeni Bing iki soruya yanlış cevap vermiştir. Bulgulara göre ChatGPT % 84, Bard % 88, Yeni Bing % 92 oranında başarılı olmuştur. ChatGPT ve Bard hemşirenin, hastalara hastalığıyla baş etme yeteneklerini artırma ya da yeni baş etme becerilerini kazandırmada ve olası problemleri önlemede yardım ettiği psikoterapötik girişimleri, psikososyal girişimler olarak yanlış yanıtlamıştır. “Hemşire, anoreksiya nervozalı bir hastanın bakım planına hangi girişimleri dahil etmelidir?” sorusuna ChatGPT ve Yeni Bing “hastanın yemek sırasında mahremiyet sağlanmalıdır” seçeneğinin, Bard ise “hasta ile yiyecek ve kilo üzerine konuşmalar yapılmalıdır” seçeneğinin doğru olduğunu belirtmiştir. Bu soruya üç üretken yapay zeka program da yanlış yanıt vermiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

ChatGPT, Bard ve Yeni Bing çoktan seçmeli 5 seçenekli 25 sorudan oluşan Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınavından başarıyla geçmiştir. Performansları karşılaştırıldığında en iyi performansı sırasıyla Yeni Bing (% 92 oranında başarılı), Bard (% 88 oranında başarılı) ve ChatGPT-3.5 (% 84 oranında başarılı) göstermiştir. Literatürde çalışma bulgularına benzer sonuçlar elde edildiği anlaşılmaktadır. ChatGPT, Amerika Birleşik Devletleri Tıbbi Ruhsatlandırma Sınavı’ndaki soruları % 60 oranında doğrulukla (sınavı geçme eşiği) yanıtlamış ve tıp eğitimi alanında dikkatleri üzerine çekmiştir (Gilson vd., 2023). ChatGPT-4’ün, ChatGPT-3.5’tan ve Bard’dan Nöroşirürji Sözlü Kurul Hazırlık Sorularını yanıtlama performansının daha iyi olduğu bildirilmiştir (Ali vd., 2023). Bir başka çalışmada da GPT-4’ün, GPT-3.5’a ve Bard’a göre önemli ölçüde Nefroloji kurulu sınav sorularını yanıtlamada daha yüksek performans gösterdiği açıklanmıştır (Noda vd., 2023). ChatGPT-3.5 ve Bard tarafından akciğer kanserinin önlenmesine ilişkin oluşturulan yanıtların doğruluğunun ve tutarlılığının karşılaştırması yapılmış; ChatGPT-3.5’un doğru veya kısmen doğru yanıt verme ihtimalinin Bard’a göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Rahsepar vd., 2023). Johnson ve arkadaşlarının (2023) gerçekleştirdikleri çalışmalarında kanser hastalığı ile ilgili yanlış bilgileri saptamak için kanser ile ilgili bilgilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle Ulusal Kanser Enstitüsü’nün ve ChatGPT’nin kansere ilişkin yanıtları karşılaştırılmıştır. Her iki kaynağın da sorulara toplam doğru yanıt verme oranlarının yüzde yüze yakın ve yanıtların okunabilirlik düzeylerinin birbirine yakın olduğu bildirilmiştir (Johnson vd., 2023). ChatGPT’nin sirozla ilgili sorulara verdiği yanıtların % 70’ten fazla doğruluk içerdiği ve kapsamlı bilgi sergilediği de tespit edilmiştir (Yeo vd., 2023).

Genel olarak üretken yapay zekanın İngilizce dilinde diğer dillere göre daha iyi performans gösterdiği bilinmekle birlikte (Kung vd., 2023; Gilson vd., 2023; Mbakwe vd., 2023) 2022 yılı Alman Devlet Tıp Sınavları’nda GPT-4, Yeni Bing ve GPT-3.5-Turbo’nun performansları değerlendirilmiş, karşılaştırılmış ve tıp öğrencilerinin sınav performanslarına göre değerlendirilmiştir. GPT-4, soruların % 88.1’ini doğru yanıtlayarak en yüksek performansı

göstermiş ve onu performanslarıyla Yeni Bing (% 86) ve GPT-3.5-Turbo (% 65.7) izlemiştir. Öğrencilerin ortalama doğru cevap oranı % 74.6 olarak belirlenmiştir. Bu orana göre GPT-4 ve Yeni Bing, her iki Alman Devlet Tıp sınavında öğrencilerden önemli ölçüde daha iyi performans göstermiştir. Medya soruları hariç tutulduğunda Yeni Bing (% 90.7) en yüksek performansı göstermiş ve onu GPT-4 (% 90.4) ve GPT-3.5-Turbo (% 68.2) izlemiştir. 2022 sonbahar Alman Devlet Tıp sınavında GPT-4'ün ve Yeni Bing'in performansında önemli bir düşüş yaşandığı belirtilmiştir. Bu düşüşün nedeni medyayla ilgili soruların bu sınavda daha fazla olmasına ve zor soruların sayısındaki artışa bağlanmıştır (Roos vd., 2023). Japon Ulusal Hemşire Sınavı sorularına da üretken yapay zekanın yüksek oranda doğru yanıtlar verdiği belirlenmiştir. Üretken yapay zeka, bu sınavdaki psikoloji, iletişim, hemşirelik ile ilgili soruları doğru yanıtlamada iyi performans göstermiştir (Taira vd., 2023). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da ChatGPT-3.5, ChatGPT-4 ve Bard sağlık sorularını doğru, güncel ve yeterince kapsamlı yanıtlayabilmiştir. Bu çalışmada Bard'ın, ChatGPT-3.5'un ve ChatGPT-4'ün bu sağlık sorularını yanıtlamada başarılı olduğu sonucuna varılmıştır. ChatGPT-4'ün yanıtlarının en kapsamlı, doğru ve güncel olduğu belirtilmiştir. Güncellik ve kapsamlılık alanlarında ChatGPT-4, ChatGPT-3.5'ten üstünlük göstermiştir. Bard programı da ChatGPT-3.5'e göre soruları daha iyi yanıtlamıştır (Yıldız, 2023).

Literatürden anlaşılabileceği üzere bu çalışmanın ChatGPT'nin, Bard'ın ve Yeni Bing'in Türkçe ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınav sorularına verdiği yanıtların güvenilirliğinin ve doğruluğunun değerlendirilmesine ve karşılaştırılmasına yönelik ilk çalışma olması çalışmanın özgünlüğünü göstermektedir. Bu çalışmayla hem üretken yapay zekanın tanıtımı hem de hemşirelik eğitimi üzerindeki olası etkileri ve hemşirelik eğitimcilerinin bu programlardan nasıl yararlanabileceği vurgulanmıştır. Gelecekte üretken yapay zekanın sürekli geliştirilmesi, daha yaygın ve ücretsiz kullanımının olmasıyla birlikte insanlar daha güvenilir, kapsamlı, doğru ve güncel sağlık bilgilerine ulaşabileceklerdir (Yıldız, 2023). Gelecekte ChatGPT, Bard ve Yeni Bing daha da geliştirilecek, iyileştirilecek ve böylece profesyonellere ve öğrencilere daha iyi birer performans sunabileceklerdir. ChatGPT-3.5'un yeteneklerinin yerine geçen ChatGPT-4, Bard ve Yeni Bing daha gelişmiş araçlar piyasaya sürülmeye devam ediyor ve eğitim, teşhis, tedavi ve ilaçların açıklanması, iletişim gibi birçok klinik durumda kullanılması bekleniyor. Ancak hemşire eğitimciler, öğrenciler, hemşireler ve yapay zeka arasındaki rollerin bölünmesi, karar verme sorumlulukları ve klinik uygulamada bu programlar uygulandığında hastalar için riskler gibi etik konularda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulacak gibi görülmektedir. İlk olarak ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliği sınavına hazırlanan hemşirelik öğrencilerinin başarılarını arttırmaları için bu üç üretken yapay zeka programını kullanmaları önerilmektedir. İkinci olarak ruh sağlığı ve psikiyatri hemşireliğiyle ilgili farklı soru tiplerinin yer aldığı üretken yapay zeka programlarının yanıtlarının karşılaştırıldığı başka araştırmaların yapılması önerilmektedir. Üçüncü olarak üretken yapay zekanın dikkatli, bireysel ve mesleki sorumluluk bilinciyle ve etik ilkelere uyacak şekilde kullanması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

Abdulai, A. F., & Hung, L. (2023). Will ChatGPT undermine ethical values in nursing education, research, and practice. *Nurs. Inq.*, e12556–e12556. <https://doi.org/10.1111/nin.12556>

Ahmed, S. K. (2023). The impact of ChatGPT on the nursing profession: Revolutionizing patient care and education. *Annals of Biomedical Engineering*, 1-2. <https://doi.org/10.1007/s10439-023-03262-6>

Ali, R., Tang, O. Y., Connolly, I. D., Fridley, J. S., Shin, J. H., Zadnik Sullivan, P. L., Cielo, D., Oyelese, A. A., Doberstein, C. E., Telfeian, A. E., Gokaslan, Z. L., & Asaad, W. F. (2023). Performance of ChatGPT, GPT-4, and Google Bard on a Neurosurgery Oral Boards Preparation Question Bank. *Neurosurgery*, 2023, 10.1227/neu.0000000000002551. Advance online publication. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002551>

Allen, C., & Woodnutt, S. (2023). Guest editorial: Can ChatGPT pass a nursing exam? *International Journal of Nursing Studies*, 145, 104522. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2023.104522>

Frith, K. H. (2023). ChatGPT: Disruptive educational technology. *Nursing Education Perspectives*, 44(3), 198-199. doi: 10.1097/01.NEP.0000000000001129

Gilson, A., Safranek, C. W., Huang, T., Socrates, V., Chi, L., Taylor, R. A., et al. (2023). How does ChatGPT perform on the United States Medical Licensing Examination? The implications of large language models for medical education and knowledge assessment. *JMIR Med Educ*, 8(9), e45312. doi: 10.2196/45312

Google Bard, (2023). *Chat based AI tool from Google, Powered by PaLM 2*. Retrieved from: 12.12.2023, Google'in Üretken Yapay Zeka Chat Aracı - Google Bard

Hopkins, A. M., Logan, J. M., Kichenadasse, G., Sorich, M. J. (2023). Artificial intelligence chatbots will revolutionize how cancer patients access information: ChatGPT represents a paradigm-shift. *JNCI Cancer Spectr*, 7(2), pkad010. doi:10.1093/jncics/pkad010

Irwin, P., Jones, D., & Fealy, S. (2023). What is ChatGPT and what do we do with it? Implications of the age of AI for nursing and midwifery practice and education: An editorial. *Nurse Education Today*, 127, 105835. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2023.105835>

Johnson, S. B., King, A. J., Warner, E. L., Aneja, S., Kann, B. H., Bylund, C. L. (2023). Using ChatGPT to evaluate cancer myths and misconceptions: artificial intelligence and cancer information. *JNCI Cancer Spectr*, 7(2), pkad015. doi:10.1093/jncics/pkad015

Kasneci, E., Sessler, K., Küchemann, S., Bannert, M., Dementieva, D., Fischer, F., et al. (2023). ChatGPT for good? On opportunities and challenges of large language models for education. *Learn Individ Differ*, 103, 102274. doi:10.1016/j.lindif.2023.102274

Kung, T. H., Cheatham, M., Medenilla, A., Sillos, C., De Leon, L., Elepaño, C., et al. (2023). Performance of ChatGPT on USMLE: Potential for AI-assisted medical education using large language models. *PLOS Digit Health*, 2(2), e0000198. doi: 10.1371/journal.pdig.0000198

Laukkonen, J. (2023). *What is Microsoft's Bing AI chatbot? Lifewire*, Retrieved from: 06.12.2023, <https://www.lifewire.com/what-is-bing-ai-chatbot-7371141>

Lecler, A., Duron, L., Soyer, P. (2023). Revolutionizing radiology with GPT-based models: current applications, future possibilities and limitations of ChatGPT. *Diagn Interv Imaging*, 104(6), 269-274. doi: 10.1016/j.diii.2023.02.003

Mbakwe, A. B., Lourentzou, I., Celi, L. A., Mechanic, O. J., Dagan, A. (2023). ChatGPT passing USMLE shines a spotlight on the flaws of medical education. *PLOS Digit Health*, 2(2), e0000205. doi: 10.1371/journal.pdig.0000205

Microsoft Bing, (2023). *Bing with ChatGPT 4*. Retrieved from: 12.12.2023, GPT-4 özellikli Bing Sohbet

Moons, P., & Van Bulck, L. (2023). Using ChatGPT and Google Bard to improve the readability of written patient information: A proof of concept. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, zvad087. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvad087>

Noda, R., Izaki, Y., Kitano, F., Komatsu, J., Ichikawa, D., Shibagaki, Y. (2023). Performance of ChatGPT and Bard in self-assessment questions for nephrology board renewal. *medRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2023.06.06.23291070>

Open AI®. *ChatGPT 3.5 sürümü*. Retrieved from: 12.12.2023, <https://openai.com/>

Plevris, V., Papazafeiropoulos, G., & Rios, A. J. (2023). *Chatbots put to the test in math and logic problems: A preliminary comparison and assessment of ChatGPT-3.5, ChatGPT-4, and Google Bard*. *arXiv preprint arXiv:2305.18618*. Retrieved from: 06.12.2023, <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2305/2305.18618.pdf>

Rahsepar, A. A., Tavakoli, N., Kim, G. H. J., Hassani, C., Abtin, F., & Bedayat, A. (2023). How AI Responds to Common Lung Cancer Questions: ChatGPT vs Google Bard. *Radiology*, 307(5), e230922. <https://doi.org/10.1148/radiol.230922>

Roos, J., Kasapovic, A., Jansen, T., & Kaczmarczyk, R. (2023). Artificial intelligence in medical education: Comparative analysis of ChatGPT, Bing, and medical students in Germany. *JMIR Medical Education*, 9(1), e46482. doi: 10.2196/46482

Sallam, M. (2023). ChatGPT utility in healthcare education, research, and practice: Systematic review on the promising perspectives and valid concerns. *Healthc (Basel, Switzerland)*, 11(6). doi:10.3390/healthcare11060887

Taira, K., Itaya, T., & Hanada, A. (2023). Performance of the large language model ChatGPT on the national nurse examinations in Japan: evaluation study. *JMIR Nursing*, 6, e47305. doi: 10.2196/47305

Yeo, Y. H., Samaan, J. S., Ng, W. H., Ting, P. S., Trivedi, H., Vipani, A., Ayoub, W., Yang, J. D., Liran, O., Spiegel, B., & Kuo, A. (2023). Assessing the performance of ChatGPT in answering questions regarding cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2023-02. <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0089>

Yıldız, M. S. (2023). *Comparing response performances of Chatgpt-3.5, Chatgpt-4 and Bard to health-related questions: Comprehensiveness, accuracy and being up-to-date*. Retrieved from: 06.12.2023, <https://ssrn.com/abstract=4503443> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4503443>

Synthesis of Novel Thiazole Derivatives and Investigation of Their Monoamine Oxidase Enzyme Inhibitory Potentials

Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN¹

Berkant KURBAN²

Serkan LEVENT³

Derya OSMANİYE⁴

Abstract

Monoamine Oxidase (MAO) is a FAD-containing flavoenzyme found in the mitochondrial outer membrane of various cells. MAO exists as two isoenzymes, named MAO-A and MAO-B enzymes, which are distinguished from each other by their different three-dimensional structure, substrate and inhibitor selection properties. These isoenzymes play an important role in the degradation of monoamines and thus in the inactivation of neurotransmitters. Therefore, specific MAO enzyme inhibitors are used as drugs in the treatment of various neurodegenerative and neurological disorders. Depression is a frequently seen psychiatric disease today and it still continues to be an important health problem despite the new drugs developed for its treatment. Parkinson's disease is a chronic, progressive, neurodegenerative movement disorder. Although it is not a completely preventive treatment for Parkinson's Disease, various improvements in the symptoms of the disease can be achieved with various drug or surgical treatment methods. While MAO-A inhibitors find use in the treatment of neurological disorders such as depression and anxiety, MAO-B inhibitors are used in the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases. MAO inhibitors appear to be an effective option for patients with treatment-resistant depression. Moreover, they have contributed to the development of other enzyme inhibitors as therapeutic agents for the treatment of Parkinson's disease and Alzheimer's disease, as well as the development of molecules that harbor different inhibitory functions. For these reasons, there is a need to develop new, potent MAO inhibitors without side effects in the treatment.

In recent studies, it has been shown that various thiazole derivatives have very strong inhibitory effects on MAO enzymes. Within the scope of this project, it was planned to synthesize new compounds containing thiazole group. The structures of the compounds were

¹ Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN, Associate Professor Doctor, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, bsaglik@anadolu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-0151-6266;

² Berkant KURBAN, Research Assistant, Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, berkantkurban@anadolu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-1595-3870;

³ Serkan LEVENT, Lecturer, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, serkanlevent@anadolu.edu.tr, Orcid: 0000-0003-3692-163X;

⁴ Derya OSMANİYE, Assistant Professor Doctor, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, dosmaniye@anadolu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-0499-436X.



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

elucidated by ^1H and ^{13}C NMR, mass spectroscopic methods. The inhibitory effects of the final compounds on MAO enzymes was investigated. In addition, the binding profiles of the compounds whose activity was determined on the related enzymes was examined by molecular modeling studies.

Keywords: Thiazole Ring, Monoamine Oxidase, Enzyme Inhibition, Molecular Docking.



1. Introduction

The enzyme monoamine oxidase (MAO) is mostly found in the outer mitochondrial membrane of cells, whether they are neuronal or not. Its main function is to oxidatively degrade endogenous monoamines, which include tyramine, adrenaline, dopamine, serotonin, and noradrenaline. There are two different types of MAO enzymes in the human system: MAO-A and MAO-B. These enzymes are essential for regulating intracellular amine storage, neurotransmitter levels, and amine metabolism (Volz et al., 1998; Shulman et al., 2013). The purpose of monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) is to stop neurotransmitters from being deaminated or broken down. In the treatment of anxiety disorders, Parkinson's disease, depression disorders, and Alzheimer's disease, they are often used. MAOIs reduce symptoms related to these disorders by blocking MAO action, which raises brain levels of monoamine neurotransmitters (Holschneider et al., 2001; Yamada et al., 2004).

Increasing dopaminergic levels and treating problems are the main goals of PD therapy. This includes non-dopaminergic medications like anticholinergics as well as dopaminergic medications like L-dopa, dopamine agonists, MAO-B inhibitors, and COMT inhibitors for the dopaminergic system. The goals of these therapies are to reduce symptoms and maximize dopamine function. Because both AD and PD include malfunctioning of the cholinergic and dopaminergic systems, medication research efforts have focused on blocking the enzymes MAO and ChE in order to restore neurotransmitter levels (Mathew et al., 2019).

Thiazole pharmacophore structure is one of the important groups in medicinal chemistry. These groups can generally be selected and used in studies for the treatment of depression and Parkinson's diseases. Based on the above observations, a new series of thiazole derivatives were synthesized and their MAO enzymes inhibitory activities were investigated in order to obtain new biologically active compounds.

2. Experimental

2.1. Chemistry

2.1.1. General procedure for the synthesis of the compounds

Synthesis of 1-(3-morpholinopropyl)-3-phenylthiourea (**1**)

3-Morpholinopropan-1-aminium (0.0693 mol) refluxed with phenylisothiocyanate (0.0693 mol) in ethanol (50 mL) for 6 hr. At the end of the reaction, ethanol was evaporated, and the precipitated product was purified via recrystallization to obtain 1-(3-morpholinopropyl)-3-phenylthiourea.

Synthesis of target compounds (**2a-2e**)

From the molecule **1** (1-(3-morpholinopropyl)-3-phenylthiourea), 0.00107 mol of bromo acetophenone derivatives were refluxed for 4-8 hours. After the reaction was complete, the mixture was cooled to 0°C to obtain the pure products of **2a-2e**.

N-isopropyl-3-(3-morpholinopropyl)-4-phenylthiazol-2(3H)-imine (**2a**)

Yield: 81 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (6H, d, *J*=6.12 Hz, -CH₃), 1.86 (2H, b, CH₂), 2.28-2.54 (6H, b, -CH₂+Morpholine), 3.54 (4H, b, Morpholine), 3.65 (1H, m, -CH), 4.47 (2H, b, -CH₂), 6.42 (1H, s, Thiazole), 7.39 (2H, m, monosubstitutedbenzene), 7.54 (3H, m, monosubstitutedbenzene). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.78, 23.71, 45.55, 52.97, 54.45, 54.60, 66.19, 102.06, 129.33, 129.54, 130.64, 137.05, 142.99, 163.29.

N-isopropyl-3-(3-morpholinopropyl)-4-(*p*-tolyl)thiazol-2(3H)-imine (**2b**)

Yield: 78 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (6H, d, *J*=6.12 Hz, -CH₃), 1.86 (2H, b, CH₂), 2.28-2.54 (6H, b, -CH₂+Morpholine), 3.54 (4H, b, Morpholine), 3.65 (1H, m, -CH), 4.48 (2H, b, -CH₂), 6.39 (1H, s, Thiazole), 7.30 (4H, dd, *J*₁=7.91 Hz, *J*₂=17.74 Hz, disubstitutedbenzene). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.78, 23.71, 45.55, 52.97, 54.45, 54.60, 66.19, 102.06, 129.33, 129.54, 130.64, 137.05, 142.99, 163.29.

N-isopropyl-4-(4-methoxyphenyl)-3-(3-morpholinopropyl)thiazol-2(3H)-imine (2c)

Yield: 77 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.59 (6H, d, *J*=5.91 Hz, -CH₃), 1.84 (2H, b, CH₂), 2.29 (4H, b, Morpholine), 2.54 (2H, b, -CH₂), 3.56 (4H, b, Morpholine), 3.87 (3H, s, -CH₃), 4.46 (2H, b, -CH₂), 6.37 (1H, s, Thiazole), 7.02 (2H, d, *J*=8.67 Hz, disubstitutedbenzene), 7.31 (2H, d, *J*=8.64 Hz, disubstitutedbenzene). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.75, 23.75, 45.59, 53.03, 54.51, 55.56, 66.29, 114.64, 131.02.

4-(2-(isopropylimino)-3-(3-morpholinopropyl)-2,3-dihydrothiazol-4-yl)benzonitrile (2d)

Yield: 80 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (6H, d, *J*=4.96 Hz, -CH₃), 2.11 (2H, b, CH₂), 2.67 (6H, b, -CH₂+Morpholine), 3.52 (1H, b, -CH), 3.77 (4H, b, Morpholine), 4.17 (2H, b, -CH₂), 6.36 (1H, s, Thiazole), 7.61 (2H, d, *J*=7.99 Hz, disubstitutedbenzene), 7.86 (2H, d, *J*=8.09 Hz, disubstitutedbenzene). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.18, 23.50, 44.85, 52.80, 54.49, 55.41, 65.32, 117.66, 130.07, 133.14.

4-(4-fluorophenyl)-*N*-isopropyl-3-(3-morpholinopropyl)thiazol-2(3H)-imine (2e)

Yield: 85 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.57 (6H, d, *J*=5.09 Hz, -CH₃), 1.95 (2H, b, CH₂), 2.53 (6H, m, -CH₂+Morpholine), 3.52 (1H, b, -CH), 3.65 (5H, b, -CH+Morpholine), 4.36 (2H, b, -CH₂), 6.38 (1H, s, Thiazole), 7.25 (2H, m, disubstitutedbenzene), 7.43 (2H, m, disubstitutedbenzene). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.86, 23.61, 45.24, 52.97, 54.77, 65.84, 16.54, 116.80, 131.67.

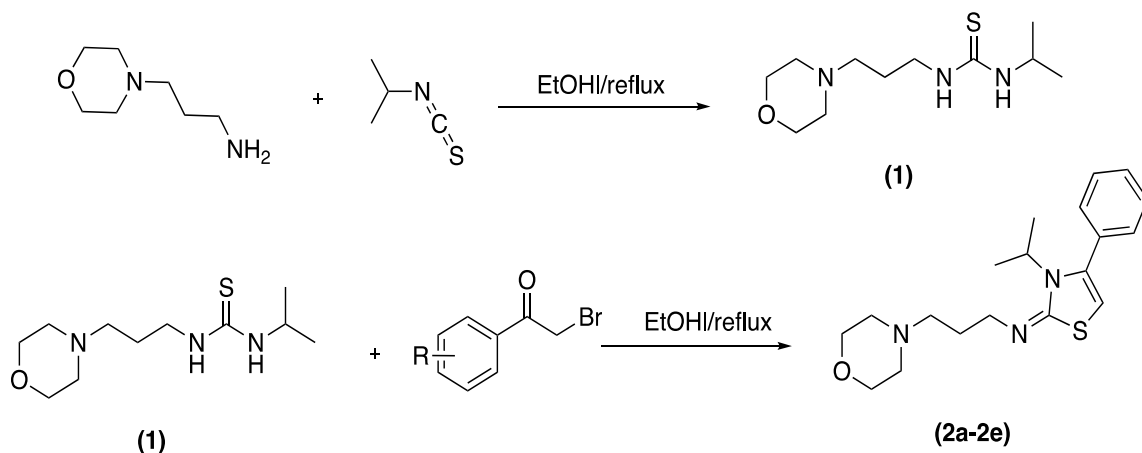
2.2. Biological Activity Studies

The synthesized compounds (2a-2e) were assessed for their *in vitro* MAO-A and MAO-B enzyme inhibitory potencies using a modified fluorometric spectrophotometric technique. Commercial suppliers of the supplies and reagents for the enzyme inhibition assay were Fluka (Steinheim, Germany) and Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). We followed the protocol for MAO enzymes inhibition that we had previously documented in our research publications (Can et al., 2017; Can et al., 2018; Evren et al., 2022; Tok et al., 2021).

3. Results and Discussion

3.1. Chemistry

The outline synthesis of the target derivatives 2a-2e was given in Scheme 1. First, 3-morpholinopropan-1-aminium was refluxed with phenyl isothiocyanate to obtain compound (1). The precipitate (1) was dried and refluxed with a series of 2-bromoacetophenone derivatives in ethanol for about 6 hr. After cooling the reaction, the precipitate of a series derivatives was filtered and obtained purely. The structures of the synthesized compounds were elucidated by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and mass spectroscopy data.



Compounds	R ₁
2a	-H
2b	4-CH ₃
2c	4-OCH ₃
2d	4-CN
2e	4-F

Scheme 1. Synthesis way of the compounds 2a-2e.

3.2. Biological activity

The biological activity results of the obtained compounds were given in **Table 1**. According to the results, the all obtained compounds showed inhibitory activity on both enzymes at varying rates. The calculated IC₅₀ values of the compounds against the MAO-A enzyme are as follows, respectively: 0.104±0.004 μM, 0.120±0.005 μM, 0.058±0.002 μM, 0.089±0.004 μM and 0.154±0.006 μM. The calculated IC₅₀ values of the compounds against the MAO-B enzyme are as follows, respectively: 0.113±0.005 μM, 0.174±0.007 μM, 0.069±0.002 μM, 0.078±0.003 μM and 0.218±0.010 μM. According to these results, compounds **2c** and **2d** were found to be the most effective derivatives in the series against MAO-A and MAO-B isoenzymes.

Table 1: % inhibition and IC_{50} values of the synthesized compounds.

Compounds	IC_{50} (μ M) hMAO-A	IC_{50} (μ M) hMAO-B
2a	0.104 $\pm$ 0.004	0.113 $\pm$ 0.005
2b	0.120 $\pm$ 0.005	0.174 $\pm$ 0.007
2c	0.058 $\pm$ 0.002	0.069 $\pm$ 0.002
2d	0.089 $\pm$ 0.004	0.078 $\pm$ 0.003
2e	0.154 $\pm$ 0.006	0.218 $\pm$ 0.010
Moclobemide	6.061 $\pm$ 0.262	-
Selegiline	-	0.044 $\pm$ 0.003

4. Conclusion

Within the scope of this study, 5 new thiazole-derived compounds were synthesized. The structures of the obtained compounds were confirmed by NMR and HRMS spectra. The effects of the resulting compounds on MAO enzymes were evaluated by the fluorometric method. As a result of activity studies, it was observed that the compounds had MAO-A and MAO-B enzyme inhibitory activity at various levels. compounds **2c** and **2d** were found to be the most effective derivatives in the series against MAO-A and MAO-B isoenzymes.

5. Acknowledgments

This full paper has presented as an oral presentation at “2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies (ICOMESS 2023)” held in Ankara, Turkey on 13rd-14th December 2023.

References

- Can, Ö. D., Osmaniye, D., Özkay, Ü. D., Sağlık, B. N., Levent, S., Ilgın, S., ... & Kaplancıklı, Z. A. (2017). MAO enzymes inhibitory activity of new benzimidazole derivatives including hydrazone and propargyl side chains. *European journal of medicinal chemistry*, 131, 92-106.
- Can, N. Ö., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B. N., Korkut, B., Atlı, Ö., ... & Kaplancıklı, Z. A. (2018). Design, synthesis and biological assessment of new thiazolylhydrazine derivatives as selective and reversible hMAO-A inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 144, 68-81.
- Evren, A. E., Nuha, D., Dawbaa, S., Sağlık, B. N., & Yurttaş, L. (2022). Synthesis of novel thiazolyl hydrazone derivatives as potent dual monoamine oxidase-aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 229, 114097.
- Holschneider, D. P., Chen, K., Seif, I., & Shih, J. C. (2001). Biochemical, behavioral, physiologic, and neurodevelopmental changes in mice deficient in monoamine oxidase A or B. *Brain research bulletin*, 56(5), 453-462.
- Mathew, B., Parambi, D. G., Mathew, G. E., Uddin, M. S., Inasu, S. T., Kim, H., ... & Carradori, S. (2019). Emerging therapeutic potentials of dual-acting MAO and AChE inhibitors in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archiv der Pharmazie*, 352(11), 1900177.
- Shulman, K. I., Herrmann, N., & Walker, S. E. (2013). Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS drugs*, 27, 789-797.
- Tok, F., Uğraş, Z., Sağlık, B. N., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A., & Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B. (2021). Novel 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazole derivatives as MAO-B inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*, 112, 104917.
- Volz, H. P., & Gleiter, C. H. (1998). Monoamine oxidase inhibitors: a perspective on their use in the elderly. *Drugs & aging*, 13, 341-355.
- Yamada, M., & Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, 25(1-2), 215-221.

Synthesis of Novel Chalcone Derivatives as Anticholinesterase Enzyme Inhibitors

Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN¹

Berkant KURBAN²

Serkan LEVENT³

Yusuf ÖZKAY⁴

Abstract

Alzheimer's disease (AH) is the most common of the dementia-type diseases and it is not known exactly what the cause of the disease is. Currently, there is no treatment that can stop the degenerative process or prevent its progression. Alzheimer's disease; As it causes cognitive, emotional and behavioral disorders, it reduces the quality of life of the person himself and his environment. With the development of modern medicine, this disease has become a serious problem all over the world due to the prolongation of human life and the increase in the elderly population day by day. With the increase in the disease, the country's economies are negatively affected by this situation in terms of patient care and health expenses. Existing drug treatments could not go beyond palliative treatment and drug researches in this field are still continuing rapidly.

In recent studies, the anticholinesterase enzyme inhibition effects of various chalcone derivatives was demonstrated. Within the scope of this study, it was planned to synthesize new compounds bearing the chalcone group in its structure. The structures of the compounds were elucidated by ¹H and ¹³C NMR, mass spectroscopic methods. The inhibitory effect of the final compounds on cholinesterase enzymes was investigated by using modified Ellman' spectroscopy technique. In addition, the binding profiles of the compounds whose activity was determined on the related enzymes was examined by molecular modeling studies.

Keywords: Chalcone Derivatives, Cholinesterase, Enzyme Inhibition, Molecular Docking.

¹ Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN, Associate Professor Doctor, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, bnsaglik@anadolu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-0151-6266:

² Berkant KURBAN, Research Assistant, Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, berkantkurban@anadolu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-1595-3870:

³ Serkan LEVENT, Lecturer, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, serkanlevent@anadolu.edu.tr, Orcid: 0000-0003-3692-163X:

⁴ Yusuf ÖZKAY, Professor Doctor., Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, yozkay@anadolu.edu.tr, Orcid: 0000-0001-5948-1855.

1. Introduction

Amyloid plaques and neurofibrillary tangles are two neuropathological lesions that are indicative of Alzheimer's disease (Danysz et al., 1998). This is the reason behind prodromal Alzheimer's disease, also known as progressive amnesic condition of the pre-dementia stage (Lancelot et al., 1998). Alzheimer's disease is characterized by difficulty in speaking, writing, planning, comprehending visual imagery, and carrying out routine duties. Memory alterations are followed by changes in personality (Kornhuber et al., 1994). Cellular pathology and cognitive tests can confirm the diagnosis in patients exhibiting these distinctive symptoms. A complete medical history and physical examination are also necessary for the diagnosis of Alzheimer's disease, as it cannot be determined by a single test. Alzheimer's disease is confirmed by observable amyloid plaques and shrinking brain size as a result of neuronal and synaptic loss (Howard et al., 2012).

Regrettably, Alzheimer's disease currently has no effective treatment. The current therapies are palliative measures that slow the disease's development by raising acetylcholine (ACh) concentrations. Acetylcholine levels dropping when cholinergic neurons die is one of the key characteristics of Alzheimer's disease (Olin et al., 2001). The FDA-approved cholinesterase inhibitors donepezil, galantamine, and rivastigmine are used to treat AD. These medications not only have little impact in delaying the onset of Alzheimer's disease, but they also have negative side effects such as bradycardia, decreased appetite, vomiting, and cramping in the muscles (Olin et al., 2001).

Chalcone pharmacophore structure is one of the important groups in medicinal chemistry. These groups can generally be selected and used in studies for the treatment of Alzheimer's disease. Based on the above observations, a new series of chalcone derivatives were synthesized and their anticholinesterase activities were investigated in order to obtain new biologically active compounds.

2. Experimental

2.1. Chemistry

2.1.1. General procedure for the synthesis of the compounds

N-(4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)acetamide synthesis (1)

In methanol, potassium hydroxide (100 mmol, 5.6 g) was dissolved. The solution was supplemented with 100 mmol of 3-dimethoxyacetophenone and 100 mmol of 4-acetamidobenzaldehyde, weighing 16.3 g, and allowed to mix at room temperature. After 48 hours of stirring the reaction mixture, the colorful precipitate that developed was filtered out. The crude substance was crystallized from ethanol after drying.

Synthesis of 3-(4-aminophenyl)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one (2)

After dissolving *N*-(4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)acetamide (1) (70 mmol) in 50 mL of ethanol, 10 mL of HCl was added. After 12 hours of reflux boiling the reaction mixture, cold water was introduced to the experimental medium and NH₃ was used to neutralize the reaction. After filtering, washing with water, drying, and crystallizing from ethanol, the precipitated substance was removed.

Synthesis of 2-chloro-N-(4-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)acetamide (3)

200 mL of THF was used to dissolve 3-(4-Aminophenyl)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one (**2**) (50 mmol), which was then added to an ice bath that was set up on a magnetic bottom heating stirrer. To this solution, TEA (33 mmol, 4.63 mL) was added. After being dissolved in 10 mL THF, 33 mmol of chloroacetyl chloride (2.63 mL) was added to a dropping funnel. Dropwise additions of chloroacetyl chloride solution were made to the 3-(4-aminophenyl)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one (**2**) solution, with constant stirring. An additional hour was spent on the reaction once the dripping operation was finished. Ice water was added to the leftover residue after THF was extracted under low pressure, and the resulting solidified product was then filtered. After being thoroughly cleaned with water, the crude product was dried and crystallized from ethanol.

Synthesis of target compounds (4a-4j)

The proper dithiocarbamate derivative (1 mmol) was added after compound **3** (1 mmol) and potassium carbonate (1 mmol, 0.138 g) were dissolved in acetone. For twelve hours, the reaction mixture was maintained at 40°C under reflux. Acetone was evaporated in an open container under a fume hood once the reaction's termination was identified by TLC control. After that, the residue was filtered and cleaned with water. The ethanol-derived crude product was dried and crystallized.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl pyrrolidine-1-carbodithioate (**4a**)

Yield: 75 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₆N₂O₄S₂: 471.1407; found: 471.1403.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl piperidine-1-carbodithioate (**4b**)

Yield: 85 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₈N₂O₄S₂: 485.1563; found: 485.1568.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl 4-methylpiperidine-1-carbodithioate (**4c**)

Yield: 70 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₃₀N₂O₄S₂: 499.1720; found: 499.1713.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl 4-methylpiperazine-1-carbodithioate (**4d**)

Yield: 77 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₉N₃O₄S₂: 500.1672; found: 500.1672.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl 4-ethylpiperazine-1-carbodithioate (**4e**)

Yield: 82 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₃₁N₃O₄S₂: 514.1829; found: 514.1820.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl 4-trifluoromethylpiperazine-1-carbodithioate (**4f**)

Yield: 88 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₀N₃O₄F₂S₂: 630.1703; found: 630.1697.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl 4-methoxyphenylpiperazine-1-carbodithioate (**4g**)

Yield: 74 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₃N₃O₅S₂: 296.6004; found: 296.6000.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl 4-nitrophenylpiperazine-1-carbodithioate (**4h**)

Yield: 79 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₃₄N₂O₄S₂: 575.2033; found: 575.2023.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl benzylpiperidine-1-carbodithioate (**4i**)

Yield: 84 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₃₇N₃O₄S₂: 568.2298; found: 568.2288.

2-((4-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl 4-cyclohexylpiperazine-1-carbodithioate (**4j**)

Yield: 80 %, HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₃₇N₃O₄S₂: 568.2298; found: 568.2288.

2.2. Biological Activity Studies

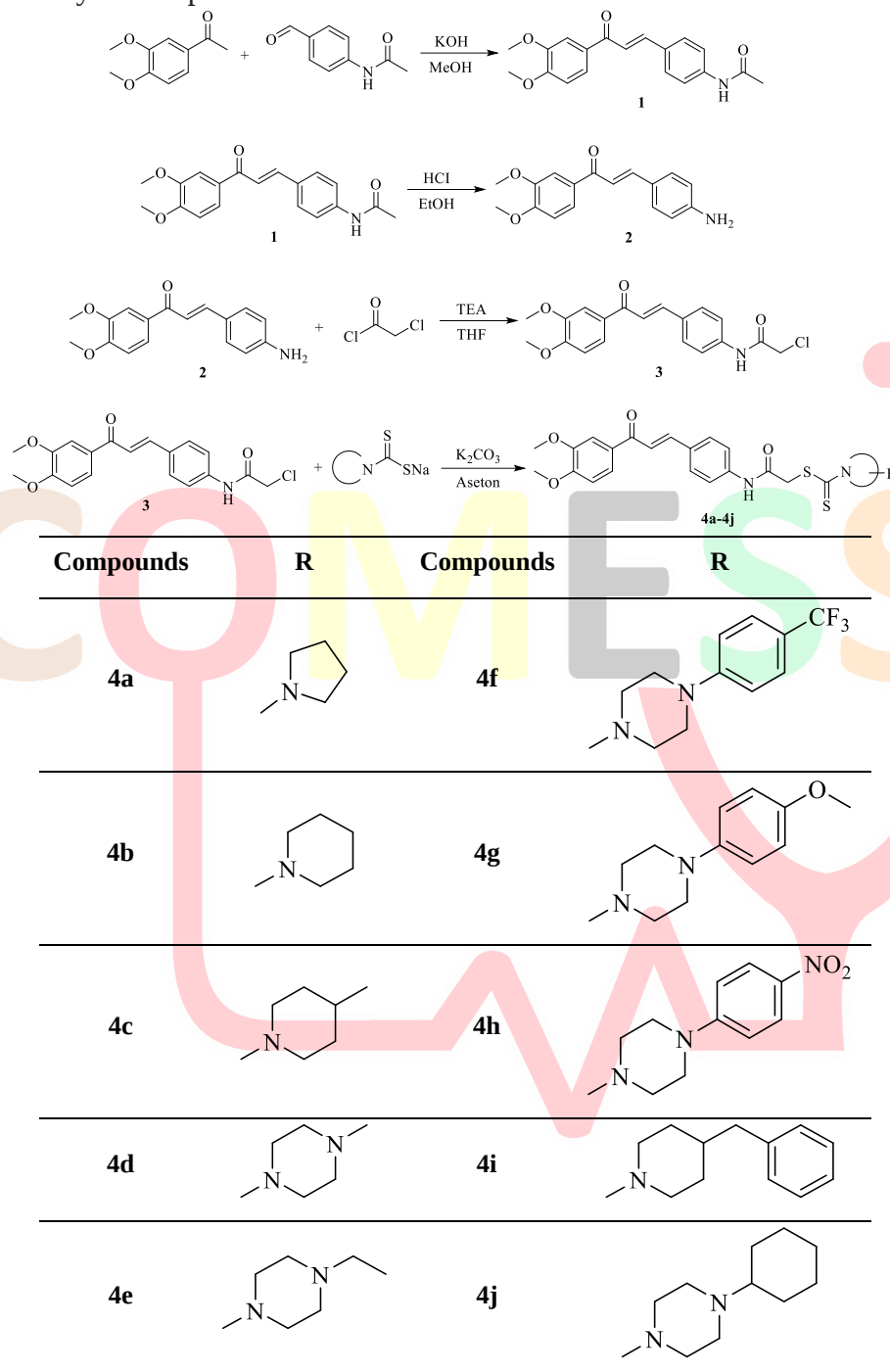
The synthesized compounds (**4a-4J**) were assessed for their *in vitro* AChE and BChE enzyme inhibitory potencies using a modified Ellman's spectrophotometric technique (Ellman et al., 1961). Commercial suppliers of the supplies and reagents for the enzyme inhibition assay were Fluka (Steinheim, Germany) and Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). We followed the protocol for cholinesterase enzyme inhibition that we had previously documented in our research publications (Saglik et al., 2016; Demir Ozkay et al., 2016; Demir Ozkay et al., 2017; Hussein et al., 2018; Tok et al., 2019).

3. Results and Discussion

3.1. Chemistry

To obtain the final compounds prepared to examine cholinesterase enzyme inhibitor activities, firstly, compound (**1**) was obtained by the chalcone reaction of 3',4'-dimethoxyacetophenone and 4-acetamidobenzaldehyde. As a result of the treatment of this obtained compound with HCl, the primary amine group was introduced into the structure and compound (**2**) was obtained. In the 3rd synthesis step, compound (**3**) was obtained by

performing an acetylation reaction. In the last reaction step, compound (3) was reacted with various dithiocarbamate derivatives for the synthesis of target compounds (4a-4j). The synthesis pathway of compounds was summarized in **Scheme 1**.



Scheme 1. Synthesis way of the compounds 4a-4j.

3.1. Biological activity

The biological activity results of the obtained compounds were given in Table 1. According to the results, none of the compounds showed remarkable activity on BChE enzyme.

On the other hand, it can be seen that all tested compounds show higher AChE inhibition potency than BChE. At the 10^{-3} M concentration, all derivatives displayed more than 50% inhibition. At the 10^{-4} M concentration, compounds **4d**, **4e** and **4g** could show more than 50% activity. So, only these compounds could pass the second step of enzyme inhibition assay by using its further concentrations (ranging from 10^{-5} M to 10^{-9} M concentrations). The IC_{50} values of the compounds **4d**, **4e** and **4g** were calculated as follow respectively: 0.129 ± 0.005 μ M, 0.075 ± 0.003 μ M and 0.285 ± 0.012 μ M. The compound showed AChE enzyme inhibition profile with IC_{50} value of 0.1856 ± 0.006 μ M. Compound **4e** was found as the most active derivative in the series.

Table 1: % inhibition and IC_{50} values of the synthesized compounds.

Compounds	AChE % Inhibition		AChE IC_{50} (μ M)	BChE % Inhibition		BChE IC_{50} (μ M)
	10^{-3} M	10^{-4} M		10^{-3} M	10^{-4} M	
4a	65.336 ± 1.262	46.384 ± 0.632	>100	28.812 ± 0.901	21.436 ± 0.863	>1000
4b	69.174 ± 1.048	43.156 ± 0.751	>100	29.574 ± 0.857	20.112 ± 0.757	>1000
4c	72.459 ± 2.309	40.229 ± 0.847	>100	32.191 ± 1.185	24.630 ± 0.931	>1000
4d	89.267 ± 1.866	86.976 ± 2.041	0.129 ± 0.005	36.228 ± 1.097	23.247 ± 0.874	>1000
4e	92.502 ± 2.348	87.338 ± 1.655	0.075 ± 0.003	31.764 ± 0.936	20.797 ± 0.963	>1000
4f	79.848 ± 1.505	39.518 ± 0.724	>100	29.633 ± 0.875	24.014 ± 0.830	>1000
4g	87.246 ± 1.902	80.346 ± 1.142	0.285 ± 0.012	25.308 ± 0.721	19.875 ± 0.757	>1000
4h	80.666 ± 1.867	43.957 ± 0.726	>100	37.851 ± 0.940	29.349 ± 0.968	>1000
4i	83.112 ± 1.614	40.346 ± 1.051	>100	34.975 ± 0.837	26.868 ± 0.809	>1000
4j	75.474 ± 1.484	41.487 ± 1.233	>100	30.469 ± 1.088	23.533 ± 0.821	>1000
Donepezil	99.156 ± 1.302	97.395 ± 1.255	0.0201 ± 0.0010	-	-	-
Tacrine	-	-	-	99.827 ± 1.378	98.651 ± 1.402	0.0064 ± 0.0002

4. Conclusion

Within the scope of this study, 10 new chalcone-derived compounds were synthesized. The structures of the obtained compounds were confirmed by NMR and HRMS spectra. The effects of the resulting compounds on ChE enzymes were evaluated by the Ellman method. As a result of activity studies, it was observed that the compounds had AChE and BChE enzyme inhibitory activity at various levels. The most active compound among the compounds was



2ndInternational Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

compound **4e**, which showed inhibitory activity on the AChE enzyme with an $IC_{50}=0.075\pm0.003\ \mu M$ value.

5. Acknowledgments

This full paper has presented as an oral presentation at “2ndInternational Congress of Medical and Health Sciences Studies (ICOMESS 2023)” held in Ankara, Turkey on 13rd-14th December 2023.



References

Danysz, W., & Parsons, C. G. (1998). Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacological reviews*, 50(4), 597-664.

Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7(2), 88-95.

Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., ... & Phillips, P. (2012). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 893-903.

Hussein, W., Sağlık, B. N., Levent, S., Korkut, B., Ilgın, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2018). Synthesis and biological evaluation of new cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Molecules*, 23(8), 2033.

Lancelot, E., & Beal, M. F. (1998). Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Progress in brain research*, 116, 331-347.

Olin, J., & Schneider, L. (2002). Galantamine for Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD001747-CD001747.

Özkay, Ü. D., Can, Ö. D., Sağlık, B. N., Çevik, U. A., Levent, S., Özkay, Y., ... & Atlı, Ö. (2016). Design, synthesis, and AChE inhibitory activity of new benzothiazole-piperazines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(22), 5387-5394.

Özkay, Ü. D., Can, Ö. D., Sağlık, B. N., & Turan, N. (2017). A benzothiazole/piperazine derivative with acetylcholinesterase inhibitory activity: Improvement in streptozotocin-induced cognitive deficits in rats. *Pharmacological Reports*, 69(6), 1349-1356.

Sağlık, B. N., Ilgın, S., & Özkay, Y. (2016). Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 1026-1040.

Transm, J. N. (1994). Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J Neural Transm*, 43, 91-104.

Tok, F., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2019). Synthesis and biological evaluation of new pyrazolone Schiff bases as monoamine oxidase and cholinesterase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 84, 41-50.

Synthesis of New Chalcone-Piperazine Derivatives and Investigation of Their AChE Inhibitor Activities

Berkant KURBAN¹

Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN²

Serkan LEVENT³

Derya OSMANİYE⁴

Abstract

Neurodegenerative illnesses have a high death rate and lower quality of life, particularly Alzheimer's disease (AD). Because the pathogenesis of AD is still poorly understood and treatment for AD has not yet reached the required level, advancements in the treatment of AD and other neurodegenerative disorders are crucial. AD is the most prevalent neurodegenerative illness we come across. Additionally, AD ranks lower than causes like cancer and disorders of the cardiovascular system among all causes of death, and it is without a doubt the neurodegenerative disease that kills the most people. The World Health Organization projects that, by 2050, there will be 139 million people suffering from dementia, primarily from AD. It is believed that when cholinergic activity decreases, the amount of acetylcholine (ACh) also decreases, which causes learning and memory problems in the person. Therefore, increasing the ACh concentration has been proposed as a way to once again increase cholinergic activity. Inhibitors of the acetylcholinesterase (AChE) enzyme, which breaks down ACh, are used to raise ACh levels. Since piperazine's hydrophobic nature helps the structure it is a part of cross the blood-brain barrier, it is widely employed in studies on the treatment of AD, Parkinson's disease, and other neurodegenerative illnesses.

Within the scope of this study, the synthesis of new piperazine derivatives, elucidation of their structures, and investigation of their AChE enzyme inhibitor activities were carried out. Molecular docking studies were performed to evaluate the AChE enzyme inhibition potential of the active derivatives.

Keywords: Chalcone, Piperazine, AChE.

¹ Research Assistant, Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry Orcid: 0000-0002-1595-3870.

² Associate Professor, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orcid: 0000-0002-0151-6266.

³ Lecturer, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orcid: 0000-0003-3692-163X.

⁴ Dr., Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orcid: 0000-0002-0499-436X.

Introduction

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disorder whose pathophysiology has not been fully elucidated. AD, which is considered the main cause of dementia, causes more deaths compared to other neurodegenerative disorders. Although the pathophysiology of the disease has not yet been fully elucidated, there are several accepted approaches, including: cholinergic hypothesis, amyloid hypothesis, neurodegenerative tauopathies and oxidative stress hypothesis. In 1982, the cholinergic hypothesis emerged as a result of the work of Bartus et al. It is the hypothesis on which the FDA-approved drug molecules Donepezil, Rivastigmine and Galantamine, which are actively used in the treatment of AD, are based and it differs from other hypotheses due to its feature. This hypothesis is based on the observation of a decrease in the cholinergic system in individuals with AD. It is thought that with a decrease in cholinergic activity, decreased ACh level and consequently learning and memory problems occur in the individual. For this reason, increasing the amount of ACh has been proposed as a solution to increase cholinergic activity again. In order to increase the amount of ACh, the AChE enzyme responsible for its degradation is utilized. Acetylcholinesterase (AChE) is an extremely important neurotransmitter that is thought to have an important role in many neurodegenerative disorders. It is believed that when cholinergic activity decreases, the amount of acetylcholine (ACh) also decreases, which causes learning and memory problems in the person. Therefore, increasing the ACh concentration has been proposed as a way to once again increase cholinergic activity. Inhibitors of the AChE enzyme, which breaks down ACh, are used to raise ACh levels. Nowadays, acetylcholinesterase inhibitors such as Donepezil and Rivastigmine are actively used in the treatment of AD. The basis of these treatments is based on restoring the cholinergic system by suppressing acetylcholinesterase (Ahmad & Anderson, 2021; Bartus et al., 1982; Craig et al., 2011; Hampel et al., 2018; Mathew et al., 2021).

With two secondary nitrogen atoms, piperazine is a ring structure that is a member of the 6-membered diazocyclo alkane class. Because of its non-planar, flexible shape, piperazine forms hydrogen bonds with target enzymes. The structure of many pharmacological active compounds from various indication groups includes piperazine. Since piperazine's hydrophobic nature helps the structure it is a part of cross the blood-brain barrier, it is widely employed in studies on the treatment of AD, Parkinson's disease, and other neurodegenerative disorders (Carradori & Silvestri, 2015; Mathew et al., 2021).

In this study, it was aimed to design, synthesize and characterize new and unique compounds containing piperazine rings and to examine their inhibitory activities against the AChE enzyme. In this direction, four different piperazine derivative compounds were synthesized. Later, their structures were elucidated by ¹H-NMR and ¹³C-NMR. Then, the AChE enzyme inhibitor potential of the four piperazine derivative compounds obtained was investigated by in vitro experiments.

Methods

Chemistry

All reagents used were obtained from industrial suppliers and were used without any purification process. Nuclear magnetic resonance, or ¹H-NMR Bruker Bioscience, Billerica, MA, USA; Bruker DPX 300 FT-NMR spectrometer; Bruker DPX 75 MHz spectrometer for ¹³C-NMR. The unit of expression for the coupling constants (J) was Hertz (Hz). TLC was used to examine the purities of compounds **2a–2d** using silica gel 60 F254 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

General procedure for the synthesis of the compounds.

Synthesis of 1-(4-(Piperazin-1-yl)phenyl)ethan-1-one Derivatives.

For thirty-six hours, potassium carbonate and 1-(4-Fluorophenyl)ethan-1-one and secondary amine derivatives were refluxed in DMF. The mixture was put into ice water to stop the reaction. After filtering, washing with water, drying, and crystallizing from ethanol, the precipitated product was obtained.

General procedure for synthesis of target compounds (2a-2d).

Ethanol was used to dissolve 1-(4-(Piperazin-1-yl)phenyl)ethan-1-one derivatives. KOH was then added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for twenty minutes. After this period was completed, Aldehyde derivatives were added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After termination of the reaction, the precipitated product was separated, dried, and then recrystallized from ethanol.

1-(4-(4-Allylpiperazin-1-yl)phenyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one (2a).

Yield: 79 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.97 (4H, m, piperazine), 3.43 (2H, d, J=6.51 Hz, allyl-CH₂), 3.76 (4H, m, piperazine), 4.30 (6H, d, J=7.53 Hz, -OCH₃), 5.59 (2H, m, Allyl-CH₂), 6.26 (1H, m, allyl-CH), 7.28 (2H, d, J=8.80 Hz, disubstituebenzene), 7.60 (1H, s, trisubstituebenzene), 7.60 (2H, m, trisubstituebenzene), 7.78 (1H, d, J=15.55 Hz, chalcone-CH), 8.11 (1H, d, J=15.52 Hz, chalcone-CH), 8.36 (2H, d, J=8.89 Hz, disubstituebenzene). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 47.67, 53.06, 56.28, 62.09, 110.38, 111.42, 113.88, 118.87, 120.31, 123.13, 128.65, 128.80, 130.94, 134.95, 143.66, 149.50, 151.37, 154.38, 188.51.

1-(4-(4-Allylpiperazin-1-yl)phenyl)-3-(3,5-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (2b).

Yield: 82 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.02 (4H, m, piperazine), 3.50 (2H, d, J=6.59 Hz, allyl-CH₂), 3.77 (4H, m, piperazine), 4.33 (6H, d, J=7.60 Hz, -OCH₃), 5.60 (2H, m, Allyl-CH₂), 6.28 (1H, m, allyl-CH), 7.33 (2H, d, J=8.76 Hz, disubstituebenzene), 7.66 (1H, s, trisubstituebenzene), 7.72 (2H, m, trisubstituebenzene), 7.89 (1H, d, J=15.49 Hz, chalcone-CH), 8.12 (1H, d, J=15.51 Hz, chalcone-CH), 8.38 (2H, d, J=8.90 Hz, disubstituebenzene). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 52.04, 55.01, 56.28, 62.09, 110.38, 114.78, 119.87, 120.31, 123.13, 127.69, 128.01, 137.16, 143.66, 149.50, 151.37, 153.88, 188.10.

3-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-(4-(4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one (2c).

Yield: 80 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.65 (2H, b, -CH₂), 2.67 (4H, m, piperazine), 3.40 (3H, s, -CH₃), 3.43 (4H, m, piperazine), 3.58 (2H, m, -CH₂), 3.96 (6H, d, J=7.44 Hz, -OCH₃), 6.26 (1H, m, allyl-CH), 6.91 (2H, m, disubstituebenzene), 6.95 (1H, s, trisubstituebenzene), 7.17 (1H, d, J=1.92 Hz, trisubstituebenzene), 7.25 (1H, dd, J₁=1.71 Hz, J₂=8.29 Hz, trisubstituebenzene), 7.44 (1H, d, J=15.54 Hz, chalcone-CH), 7.76 (1H, d, J=15.56 Hz, chalcone-CH), 8.01 (2H, d, J=9.01 Hz, disubstituebenzene). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 47.67, 53.06, 56.28, 62.09, 110.38, 111.42, 113.88, 118.87, 120.31, 123.13, 128.65, 128.80, 130.94, 134.95, 143.66, 149.50, 151.37, 154.38, 188.51.

3-(3,5-dihydroxyphenyl)-1-(4-(4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one (2d).

Yield: 79 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.02 (4H, m, piperazine), 3.60 (2H, d, *J*=6.90 Hz, allyl-CH₂), 3.87 (4H, m, piperazine), 4.48 (6H, d, *J*=7.45 Hz, -OCH₃), 5.56 (2H, m, Allyl-CH₂), 6.48 (1H, m, allyl-CH), 7.45 (2H, d, *J*=8.92 Hz, disubstituebenzene), 7.78 (1H, s, trisubstituebenzene), 7.96 (2H, m, trisubstituebenzene), 8.01 (1H, d, *J*=15.62 Hz, chalcone-CH), 8.24 (1H, d, *J*=15.62 Hz, chalcone-CH), 8.40 (2H, d, *J*=8.78 Hz, disubstituebenzene). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 49.04, 53.23, 57.43, 64.24, 72.88, 102.78, 112.33, 121.21, 123.13, 127.22, 128.01, 130.65, 137.16, 144.46, 149.50, 151.67, 154.38, 189.1.

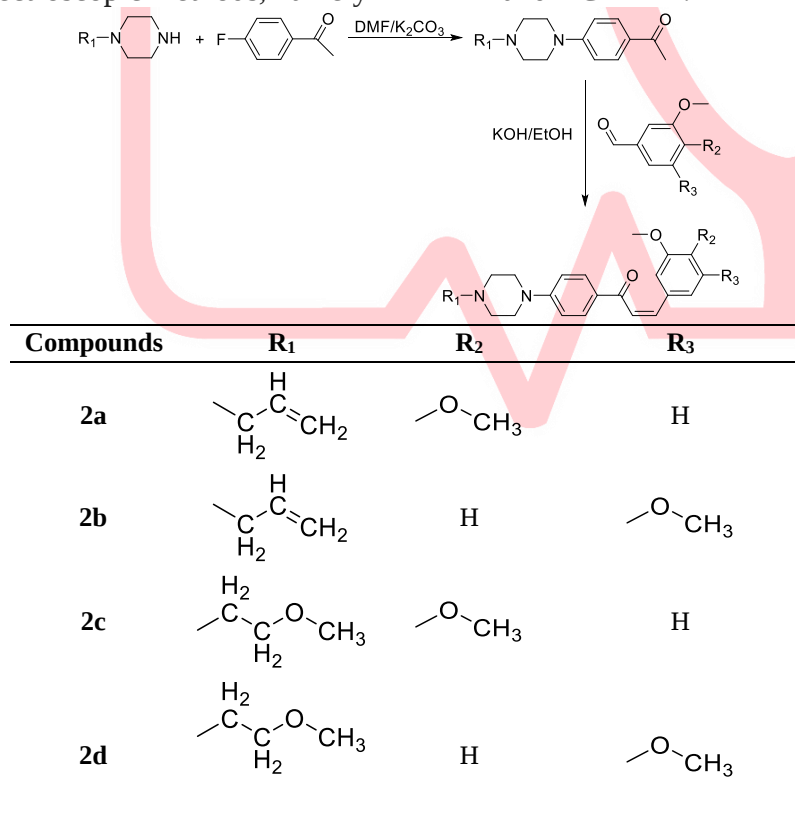
Cholinesterase Enzymes Inhibition Assay

The synthesized compounds (2a–2d) were assessed for their in vitro AChE and BChE enzyme inhibitory potencies using a modified Ellman's spectrophotometric technique (Ellman et al., 1961). Commercial suppliers of the supplies and reagents for the enzyme inhibition assay were Fluka (Steinheim, Germany) and Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). We followed the protocol for cholinesterase enzyme inhibition that we had previously documented in our research publications (Demir Özkay et al., 2016; Sağlık et al., 2022).

Result and Discussion

Chemistry

Compounds 2a-2d were synthesized as outlined in **Scheme 1**. The target compounds obtained by ring closure reaction. The structures of the gained compounds were demonstrated by means of spectroscopic methods, namely ¹H-NMR and ¹³C-NMR.



Cholinesterase Enzymes Inhibition Assay

Fluorometric ChE enzyme inhibition assay was used to investigate the ChE inhibition potential of the synthesized compounds. The two-stage experimental protocol was performed by applying two different concentrations of the compounds. Inhibition percentages of reference drugs and synthesized compounds at 10^{-3} and 10^{-4} M concentrations were determined; Based on this, the IC_{50} values of the compounds were found.

Table 1. % Inhibition of the synthesized compounds and Donepezile against AChE and BChE enzymes.

Compound	AChE IC_{50} (μ M)	BChE IC_{50} (μ M)
2a	0.154 $\pm$ 0.007	>1000
2b	0.180 $\pm$ 0.007	>100
2c	0.060 $\pm$ 0.003	>1000
2d	0.094 $\pm$ 0.003	>1000
Donepezile	0.0201 $\pm$ 0.0014	-
Tacrin	-	0.0064 $\pm$ 0.0002

Conclusion

The designed piperazine derivative compounds were successfully synthesized. Then, their characterization was carried out with 1H -NMR and ^{13}C -NMR. ChE enzyme inhibitory activities were examined in in vitro studies and it was observed that the obtained compounds selectively inhibited the AChE enzyme. Compound **2c** and compound **2d** had IC_{50} = 0.060 $\pm$ 0.003 μ M and IC_{50} = 0.094 $\pm$ 0.003 μ M inhibition values, respectively, against the AChE enzyme. Compound **2c** and compound **2d** did not show significant activity against the BChE enzyme. Compound **2c** came to the fore with its activity against the AChE enzyme.

References

- Ahmad, F. B., & Anderson, R. N. (2021). The Leading Causes of Death in the US for 2020. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 325, Issue 18, pp. 1829–1830). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5469>
- Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B., & Lippa, A. S. (1982). The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction. *Science*, 217(4558), 408–414. <https://doi.org/10.1126/science.7046051>
- Carradori, S., & Silvestri, R. (2015). New Frontiers in Selective Human MAO-B Inhibitors. In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 58, Issue 17, pp. 6717–6732). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/jm501690r>
- Craig, L. A., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(6), 1397–1409. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.03.001>
- Demir Özkay, Ü., Can, Ö. D., Sağlık, B. N., Acar Çevik, U., Levent, S., Özkay, Y., Ilgın, S., & Atlı, Ö. (2016). Design, synthesis, and AChE inhibitory activity of new benzothiazole–piperazines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(22), 5387–5394. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.10.041>
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7(2), 88–95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9)
- Hampel, H., Mesulam, M.-M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917–1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
- Mathew, B., Oh, J. M., Baty, R. S., Batiha, G. E.-S., Parambi, D. G. T., Gambacorta, N., Nicolotti, O., & Kim, H. (2021). Piperazine-substituted chalcones: a new class of MAO-B, AChE, and BACE-1 inhibitors for the treatment of neurological disorders. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(29), 38855–38866. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13320-y>
- Sağlık, B. N., Levent, S., Osmaniye, D., Evren, A. E., Karaduman, A. B., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2022). Design, Synthesis, and In Vitro and In Silico Approaches of Novel Indanone Derivatives as Multifunctional Anti-Alzheimer Agents. *ACS Omega*, 7(50), 47378–47404. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06906>

Investigation of Anticancer Effects of New Piperazine Derivatives

Berkant KURBAN¹

Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN²

Serkan LEVENT³

Zafer Asım KAPLANCIKLİ⁴

Abstract

Cancer is a major public health problem worldwide. Cancer is currently one of the most serious diseases and is the second leading cause of death for people living in the USA today. The frequency of cancers seen in male and female patients is different. For example, prostate, bronchial, lung and colorectal cancers in men account for almost half (48%) of all cases. In women, lung cancer, breast cancer and colorectal cancers account for more than half (51%) of them. The interesting thing is that prostate cancer accounts for almost a quarter of cases in men, while breast cancer accounts for almost a third of cases in women. Due to the blood vessels formed during the angiogenesis process, the nutrients and oxygen required for tumor growth are provided. Therefore, angiogenesis is very important for cancer disease because of its importance for tumor growth. More recently, with the development of targeted therapy and immunotherapy, mortality reductions have been observed in many cancers, especially lung cancer. Anticancer compounds are used in cancer treatments with different variations. Compounds containing piperazine stand out with their high antiproliferative activities. Today, there are compounds such as rociletinib, abemaciclib, bosutinib, dexrazoxane, dasatinib and imatinib that are FDA approved and contain piperazine.

In this study, new piperazine derivatives were synthesized, their structures were elucidated, and their anticancer activities were investigated. Molecular docking studies were performed to evaluate the anticancer potential of active derivatives.

Keywords: Anticancer, HT-29, Piperazine.

¹ Research Assistant, Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry Orcid: 0000-0002-1595-3870.

² Associate Professor, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orcid: 0000-0002-0151-6266.

³ Lecturer, Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orcid: 0000-0003-3692-163X.

⁴ Prof. Dr., Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Orcid: 0000-0003-2252-0923.

Introduction

Cancer stands out among today's diseases in many ways. The reason for this is the frequency of the disease, the inability to fully discover radical treatments, and the mortality of the disease. Cancer is currently one of the most serious diseases and is the second leading cause of death for people living in the USA today. The frequency of cancers seen in male and female patients is different. For example, prostate, bronchial, lung and colorectal cancers in men account for almost half (48%) of all cases. In women, lung cancer, breast cancer and colorectal cancers account for more than half (51%) of them. The interesting thing is that prostate cancer accounts for almost a quarter of cases in men, while breast cancer accounts for almost a third of cases in women. When we evaluate the cancers among themselves, lung cancers and colorectal cancers stand out in both genders, while breast cancers in women and prostate cancers in men also attract attention. Studies are being carried out to see anticancer activity by designing different compound structures. Due to the blood vessels formed during the angiogenesis process, the nutrients and oxygen required for tumor growth are provided. Therefore, angiogenesis is very important for cancer disease because of its importance for tumor growth. It is clear that tumor growth can be prevented by blocking angiogenesis. Proangiogenic regulators include transforming growth factor- β (TGF- β), platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), angiopoietins, integrins, and matrix metalloproteinases (MMPs). The most significant and well-known of these proangiogenic regulators is VEGF, particularly its particular receptor tyrosine protein kinase, vascular endothelial growth factor 2 (VEGFR-2; also referred to as KDR or FLK1) (Kiani Shahvandi et al., 2022; Siegel et al., 2022, 2023; Wang et al., 2021).

When the studies in the literature were examined, it was seen that the presence of the piperazine ring positively affected the anticancer activity of the compounds. For this reason, the compounds designed and synthesized in this study were developed based on the piperazine ring. With two secondary nitrogen atoms, piperazine is a ring structure that is a member of the 6-membered diazocyclo alkane class. Because of its non-planar, flexible shape, piperazine forms hydrogen bonds with target enzymes. The structure of many pharmacological active compounds from various indication groups includes piperazine (Mathew et al., n.d.; Osmaniye et al., 2018).

Within the scope of this study, it was aimed to design, synthesize, characterize and examine the anticancer activities of new and unique compounds containing piperazine ring. In this direction, four different piperazine derivative compounds were synthesized. Then, their structures were elucidated by $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$, and their anticancer potential was investigated with the help of the MTT cytotoxicity process.

Methods

Chemistry

All reagents used were obtained from industrial suppliers and were used without any purification process. $^1\text{H-NMR}$ (nuclear magnetic resonance) Bruker DPX 300 FT-NMR spectrometer; $^{13}\text{C-NMR}$, Bruker DPX 75 MHz spectrometer (Bruker Bioscience, Billerica, MA, USA). The coupling constants (J) were expressed in Hertz (Hz). The purities of compounds **3a-3d** were checked by TLC on silica gel 60 F254 (Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

General procedure for the synthesis of the compounds.

Synthesis of 2-Chloro-N-(p-tolyl)acetamide.

Chloroacetyl chloride was added dropwise to a mixture of *p*-toluidine and triethylamine in tetrahydrofuran in an ice bath. After completion of the reaction, tetrahydrofuran was removed with negative pressure, and the precipitated product was washed with water to remove the resulting salt.

Synthesis of Sodium 4-substituepiperazine-1-carbodithioate Derivatives.

Carbon disulfide diluted with ethanol was added dropwise to the ethanol mixture consisting of piperazine derivatives and NaOH in an ice bath. After 2 hours, upon completion of the reaction, the precipitated product was separated by filtration and finally washed with diethylether and dried.

General procedure for synthesis of target compounds (3a-3d).

2-Chloro-N-(*p*-tolyl)acetamide and Sodium 4-substituepiperazine-1-carbodithioate derivatives were mixed in acetone for 4 hours. After completion of the reaction, acetone was evaporated under reduced pressure. The product was washed with water to remove the salt it contained.

2-Oxo-2-(p-tolylamino)ethyl 4-cyclohexylpiperazine-1-carbodithioate (3a).

Yield: 82 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (4H, m, Cyclohexyl), 1.65 (2H, m, Cyclohexyl), 1.83 (4H, m, Cyclohexyl), 2.31 (3H, s, -CH₃), 2.35 (1H, b, Cyclohexyl), 2.69 (4H, b, piperazine), 3.97 (2H, b, piperazine), 4.24 (2H, s, -CH₂), 4.37 (2H, b, piperazine), 7.14 (2H, m, disubstituebenzene), 7.41 (2H, d, *J*=8.51 Hz, disubstituebenzene), 9.03 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.93, 25.73, 26.16, 28.90, 40.23, 42.89, 48.44, 51.05, 53.09, 63.27, 119.80, 129.39, 133.83, 135.44, 166.89, 195.30.

2-Oxo-2-(p-tolylamino)ethyl 4-(4-methoxyphenyl)piperazine-1-carbodithioate (3b).

Yield: 78 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (3H, s, -CH₃), 3.20 (4H, b, piperazine), 3.79 (3H, s, -CH₃), 4.13 (2H, b, piperazine), 4.27 (2H, s, -CH₂), 4.54 (2H, b, piperazine), 6.90 (4H, m, disubstituebenzene), 7.15 (2H, m, disubstituebenzene), 7.43 (2H, m, disubstituebenzene), 8.97 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.93, 40.33, 50.51, 52.40, 55.59, 114.62, 119.00, 119.83, 120.20, 129.42, 129.65, 133.93, 135.37, 144.33, 154.69, 166.70, 196.04.

2-oxo-2-(p-tolylamino)ethyl 4-(4-nitrophenyl)piperazine-1-carbodithioate (3c).

Yield: 79 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (3H, s, -CH₃), 2.33 (4H, d, *J*=9.40 Hz, piperazine), 4.20 (2H, s, piperazine), 4.27 (2H, s, -CH₂), 4.57 (2H, b, piperazine), 6.81 (4H, d, *J*= 9.41 Hz, disubstituebenzene), 7.15 (2H, m, disubstituebenzene), 7.42 (2H, m, disubstituebenzene), 8.19 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.02, 40.30, 45.70, 49.08, 112.34, 119.81, 120.19, 126.09, 129.46, 129.65, 135.61, 153.66, 166.48, 186.05.

2-oxo-2-(p-tolylamino)ethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperazine-1-carbodithioate (3d).

Yield: 74 %. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.33 (4H, d, *J*=9.96 Hz, piperazine), 4.20 (2H, s, piperazine), 3.48 (3H, m, -CH₃), 4.17 (2H, m, piperazine), 4.27 (2H, s, -CH₂), 4.54 (2H, b,

piperazine), 6.92 (2H, d, $J = 8.64$ Hz, disubstituebenzene), 7.15 (2H, m, disubstituebenzene), 7.43 (2H, m, disubstituebenzene), 7.54 (2H, d, $J = 8.59$ Hz, disubstituebenzene), 8.89 (1H, s, -NH). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.93, 40.32, 42.90, 47.14, 49.59, 51.64, 119.83, 120.20, 122.73, 126.70, 129.44, 129.65, 134.02, 135.30, 151.95, 166.50, 196.42$.

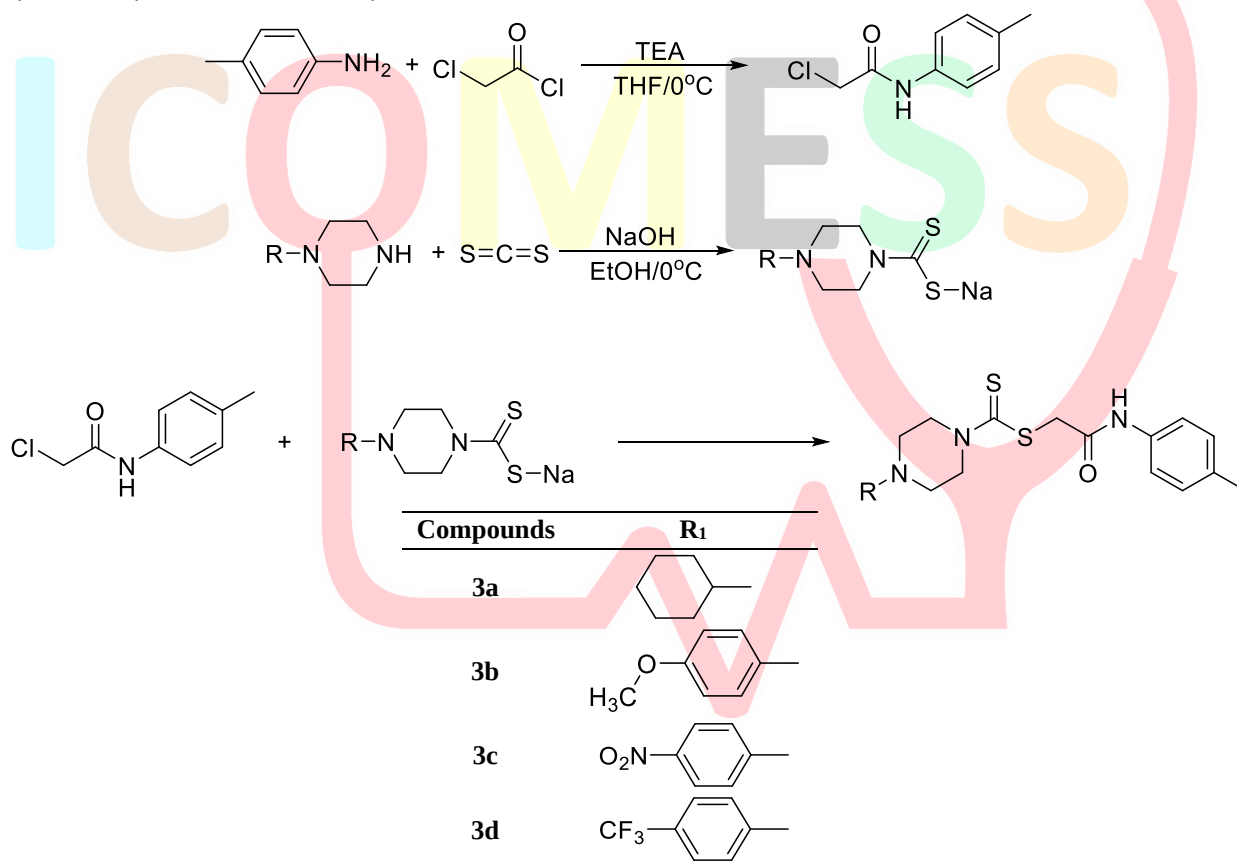
Citotoxicity Assay

The MTT test is a cytotoxicity assay that is used to identify living cells by the color change of the formed formazan salt. Cytotoxicity tests were performed using HT-29 cell lines in accordance with the MTT procedure previously specified by our team.

Result and Discussion

Chemistry

Compounds **2a-2d** were synthesized as outlined in **Scheme 1**. The target compounds obtained by ring closure reaction. The structures of the gained compounds were demonstrated by means of spectroscopic methods, namely ^1H -NMR and ^{13}C -NMR.



Citotoxicity Assay

The experimental results were evaluated after the 24-hour MTT process applied to the compounds. All compounds had IC_{50} values below 100 μM . Compounds **3a**, **3b**, **3c** and **3d** had $\text{IC}_{50} = 73.192 \pm 3.674 \mu\text{M}$, $\text{IC}_{50} = 11.340 \pm 0.931 \mu\text{M}$, $\text{IC}_{50} = 74.999 \pm 0.135 \mu\text{M}$ and $\text{IC}_{50} = 5.868 \pm 0.381 \mu\text{M}$ values, respectively, against the HT-29 cell line. Among the compounds

obtained, the most effective compound was compound **3d**. The results of this step were given in **Table 1**.

Table 1. *Anticancer activity of obtained compounds*

Compound	HT-29 IC ₅₀ (μM)
3a	73.192 ±3.674
3b	11.340±0.931
3c	74.999±0.135
3d	5.868±0.381

Conclusion

The designed piperazine derivative compounds were successfully synthesized. Then, their characterization was carried out with ¹H-NMR and ¹³C-NMR. Anticancer activities were examined in *in vitro* studies. When the data obtained as a result of the cytotoxicity experiments are examined, it is seen that compound **3b** and compound **3d** come to the fore. Compound **3b** and compound **3d** had IC₅₀ = 11.340±0.931 μM and IC₅₀ = 5.868±0.381 μM values, respectively, against the HT-29 cell line. These values are promising for future studies. Compound **3d** came to the fore with its activity against the HT-29 cell line.

References

- Kiani Shahvandi, M., Soltani, M., Moradi Kashkooli, F., Saboury, B., & Rahmim, A. (2022). Spatiotemporal multi-scale modeling of radiopharmaceutical distributions in vascularized solid tumors. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18723-6>
- Mathew, B., Oh, J. M., Baty, R. S., Gaber, & Batiha, E.-S., Grace, D., Parambi, T., Gambacorta, N., Nicolotti, O., & Kim, H. (n.d.). *Piperazine-substituted chalcones: a new class of MAO-B, AChE, and BACE-1 inhibitors for the treatment of neurological disorders*. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13320-y>/Published
- Osmaniye, D., Levent, S., Karaduman, A. B., Ilgin, S., Zkay, Y., & Kaplancikli, Z. A. (2018). Synthesis of new benzothiazole acylhydrazones as anticancer agents. *Molecules*, 23(5). <https://doi.org/10.3390/molecules23051054>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Wang, R., Liu, H., You, Y. Y., Wang, X. Y., Lv, B. B., Cao, L. Q., Xue, J. Y., Xu, Y. G., & Shi, L. (2021). Discovery of novel VEGFR-2 inhibitors embedding 6,7-dimethoxyquinazoline and diarylamide fragments. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127788>

Demonstration of Liver Fiber Areas on Different Days

Berna ÖZDENOĞLU KUTLU

Serpil ÜNVER SARAYDIN

Abstract

The liver is an organ defined as the critical center for many physiological processes. These physiological processes; macronutrient metabolism, blood volume regulation, immune system support, endocrine control of growth signaling pathways, lipid and cholesterol homeostasis, and degradation of xenobiotic compounds, including many existing drugs. Our aim in this study is to determine whether there are any differences between the reticular and collagen fiber areas in liver tissue taken from rats on different days during the neonatal period. In our study, 7 and 30 day old Wistar albino female rats, weighing approximately 30-120 grams, were used. Tissue samples taken from animals were fixed in 10% buffered neutral formalin solution and then embedded in paraffin. Then, 3 μ m thick sections were taken from the paraffin blocks. In the liver tissue samples taken, picosirius red method was used to show collagen fibers, and silver precipitation method was used to show reticular fibers. For microscopic evaluation, the sections taken were evaluated under a light microscope and photographs were taken from appropriate areas. When liver samples from 7- and 30-day-old animals were compared, several differences were found. It was determined that 30-day-old liver tissue showed a regional increase in collagen and reticular fiber compared to 7-day liver tissue samples.

Keywords: Liver, Rat, Reticular fiber, Collagen fiber.

GİRİŞ

Karaciğer, karın boşluğunun sağ üst tarafında, diyafragma ile sağ alt kostaların altında yerleşim gösteren, area nuda bölgesi dışında peritonla sarılı olarak bulunan bir organdır. Vücudun en büyük bezi olarak görev yapan karaciğer iç ve dış salgı olaylarında da görev yapmaktadır. Peritonun hemen altında organı tamamen saran fibröz bağ doku özelliğinde Glisson kapsülü bulunmaktadır. Kapsülden içeriye doğru uzanan Tip I ve III kolajen lifler organı bölümlere ayırır (Aktümsek., 2004:366-370). Karaciğer üzerinde kollojen üretimi ile ilgili olarak, endotel hücreleri, hepatositler ve uydu hücrelerinin, insan karaciğerindeki ekstrasellüler matriks bileşenlerinin üretiminde yer aldığı belirtilmektedir. Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde kritik ve merkezi bir rol oynayan karaciğerde, diyabet gibi çeşitli hastalık durumlarında glikojen ve lipid metabolizmasını etkileyen yapısal ve fonksiyonel bozukluklar meydana gelmektedir (Ahmed vd.,2014:1472-6882-14-243). Kollajen, kondroblast, osteoblast ve fibroblastlardan sentezlenmektedir. Organizmada en fazla bulunan tip I kollajendir. Kollajen lifler esnek olmamalarına rağmen eğilip bükülebilme özelliğine sahiptirler Holmes vd., 2018:107-142). Retiküler lifler ise tip III kollajenden meydana gelen oldukça ince liflerdir. Dallanarak geniş gözenekli ağ oluştururlar. Küçük kan damarları etrafında ince ağlar halinde bulunabilirler. Ayrıca, sinir telleri, akciğerlerin ince bölmeleri, yağ hücreleri çevresi ve bağ dokusu ile diğer dokular arasındaki sınır alanlarında da yer alabilmektedir (Kuşku Çabuk vd., 2020:1571-6).

YÖNTEM

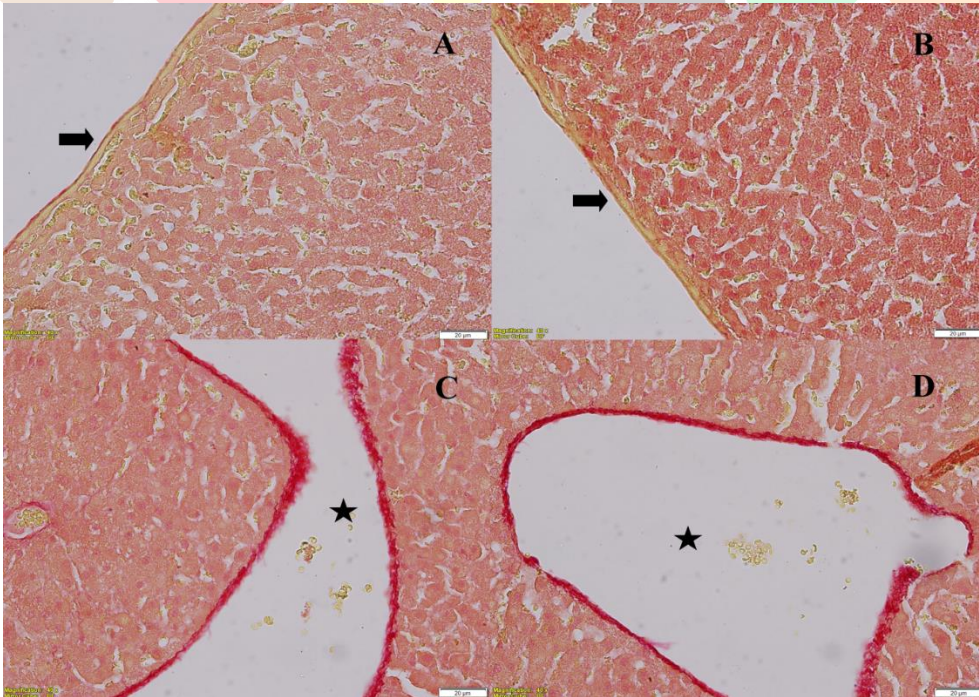
Çalışmamızda, ağırlıkları yaklaşık 30-120 gr arasında değişen 7 ve 30 günlük wistar albino cinsi dişi rat kullanıldı. Hayvanlar standart pellet yem ve çeşme suyu ile beslendi. Hayvanlardan, 7 ve 30 günün sonunda karaciğer doku örnekleri alındı. Doku örnekleri %10 tamponlanmış nötral formalin çözeltisinde tespit edildikten sonra farklı konsantrasyonlarda alkoller ile dehidrasyon ve ksilol ile şeffaflandırma işlemi yapılarak devamında parafin bloklara gömüldü. Daha sonra parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan karaciğer dokusu örneklerinde kollajen lifleri gösterebilmek amacıyla picrosirius red, retiküler lifleri gösterebilmek amacıyla ise gümüş çöktürme yöntemi uygulandı. Mikroskopik değerlendirme için alınan kesitler ışık mikroskopta değerlendirilip, uygun alanlardan fotoğraflar çekildi.

BULGULAR

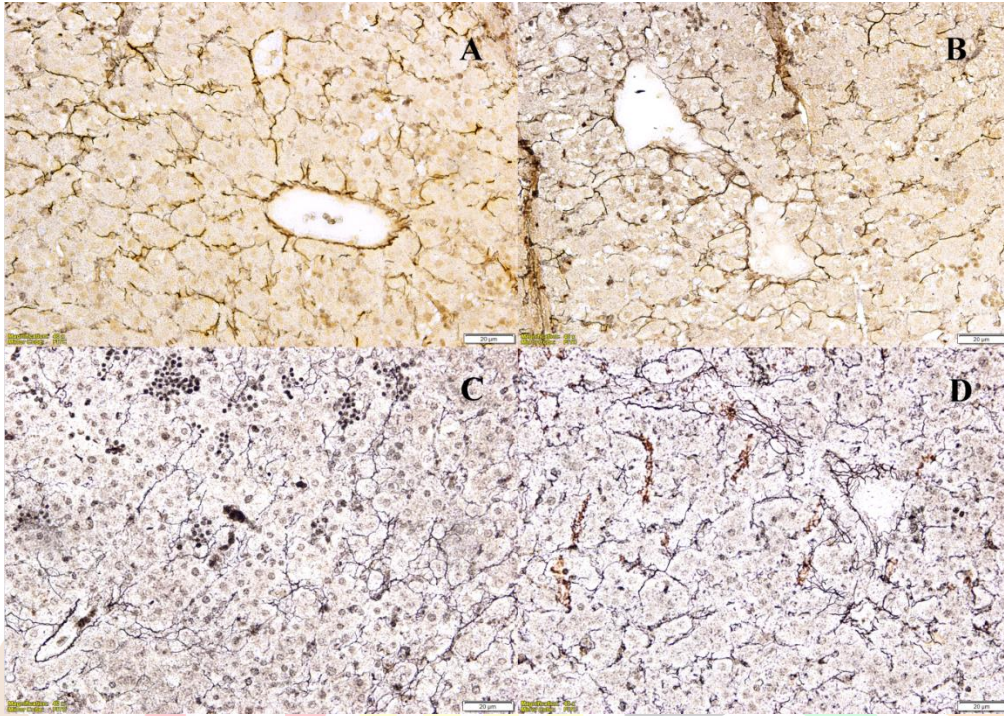
7 günlük ve 30 günlük karaciğer doku örnekleri karşılaştırıldığında, iki grup arası çeşitli farklılıklar bulundu. 30 günlük karaciğer dokusunun 7 günlük dokuya oranla kollajen ve retiküler lif dağılımı açısından farklı alanlarda artış gösterdiği belirlendi. Kollajen lif dağılımının artış gösterdiği alanlar kapsül ve vena centralis bölgeleri olarak belirlendi (Şekil 1,2). Retiküler liflerin ise daha çok sinüzoid duvarlarında yoğunlaştığı dikkat çekti (Şekil 3,4).



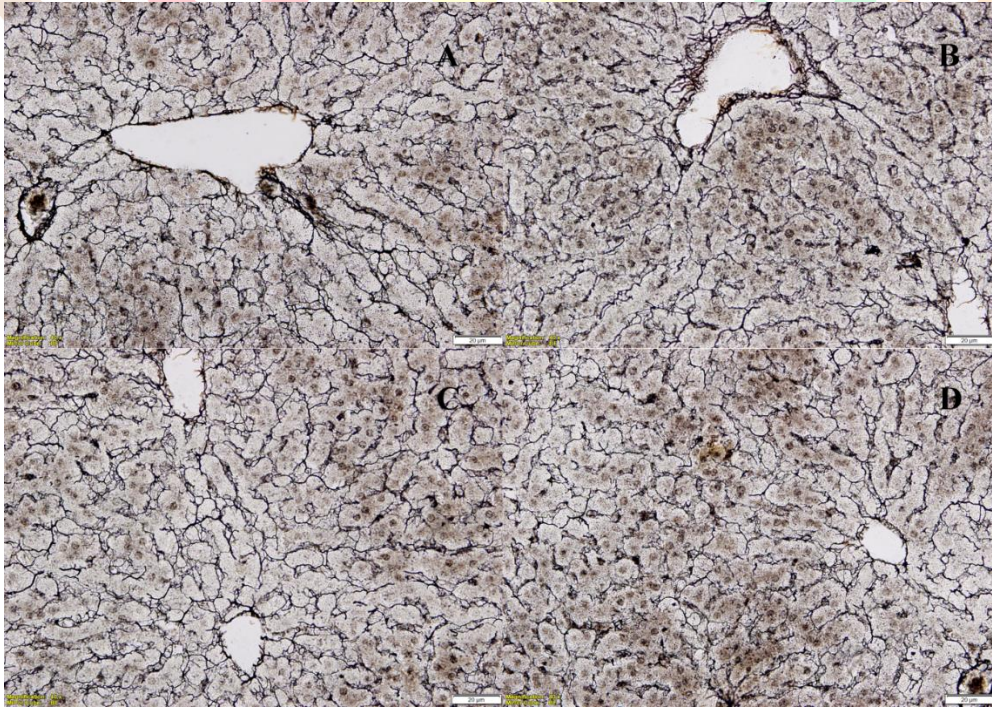
Şekil 1. 7 günlük karaciğer grubunda kollajen lif dağılımı. Kapsül (→), vena centralis (★).
A,B,C,D) 40 X.



Şekil 2. 30 günlük karaciğer grubunda kollajen lif dağılımı. Kapsül (→), vena centralis (★).
A,B,C,D) 40 X.



Şekil 3. 7 günlük karaciğer grubunda retiküler lif dağılımı. A,B,C,D) 40 X.



Şekil 4. 30 günlük karaciğer grubunda retiküler lif dağılımı. A,B,C,D) 40 X.

TARTIŞMA

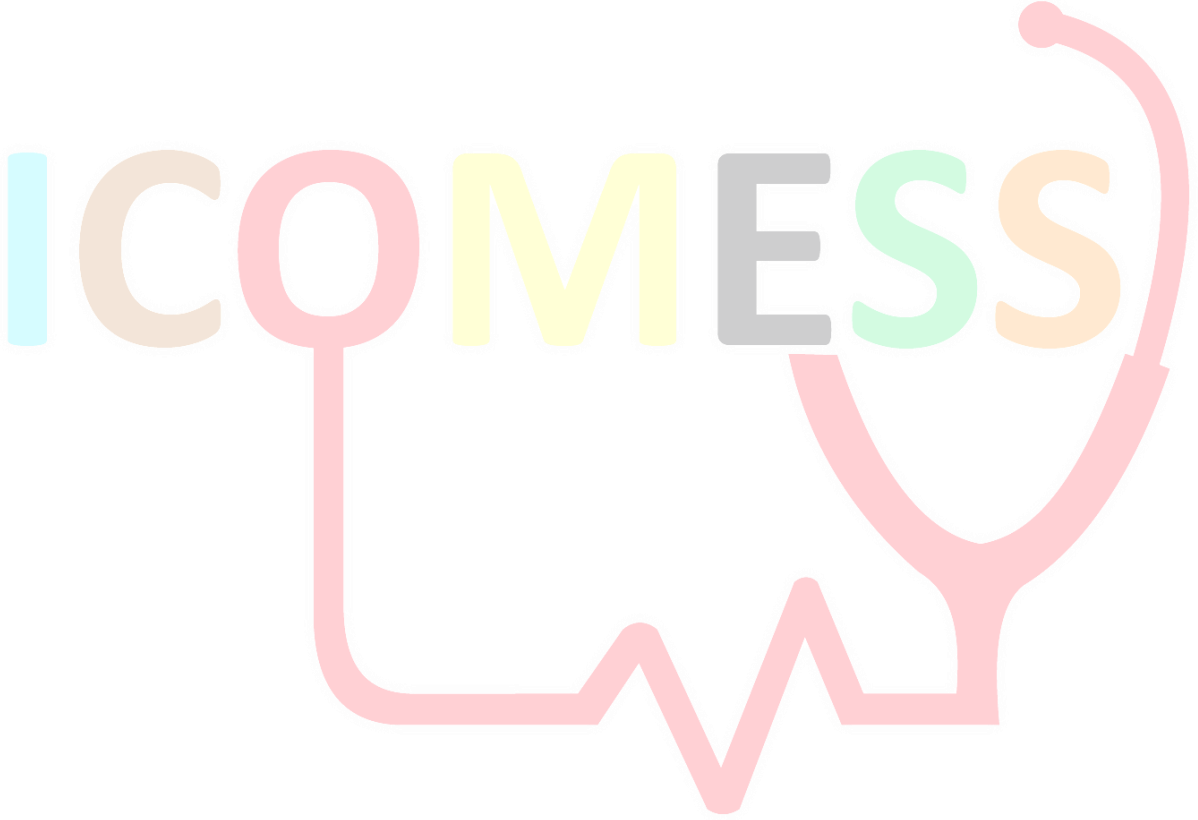
Karaciğer, biyokimyasal olayların düzenlenmesinde, metabolik ve inflamatuvar olayların etkisinde, canlıların büyümesi ve verimliliği için oldukça önemli görevleri olan bir



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

organdır. Kollajen lifler, karaciğeri dışardan saran bağ dokudan oluşan Glisson kapsülde, vena centralis duvarında ve portal aralığa ait alanlarda bulunmaktadır (Gordillo vd., 2015:2094–2108). Tip III kollajen lifler olan, retiküler lifler ise ışık mikroskopunda gümüş çöktürme yöntemi ile siyah veya kahverengi renkte görünürler. Retiküler lifler karaciğerde, diğer doku ve organlarda elastikiyeti sağlamak üzere özelleşmiş yapılardır (Hashizaki vd., 2023: 13:14:1153941). Çalışmamızda, kollajen liflerin kapsül ve vena centralis duvarında yoğunlaştığı izlenirken, retiküler liflerin ise daha çok, Glisson kapsülde, sinüzoid ve vena centralis duvarında birbirleriyle anastomozlaşan üç boyutlu ağ yapısı oluşturdıkları belirlendi. Ayrıca, 30 günlük hayvanda kollajen ve retiküler lif yoğunluğunun 7 günlük hayvana oranla bölgesel alanlarda artmış olduğunu belirledik. Dolayısıyla, çalışmamızda karaciğer dokusundaki, kollajen ve retiküler lif dağılımının yaşa oranla değişkenlik gösterebildiği belirlenmiş oldu.



KAYNAKÇA

Ahmed D, Kumar V, Verma A, Gupta PS, Kumar H, Dhingra V, Mishra V, Sharma M. (2014). Antidiabetic, renal/hepatic/pancreas/cardiac protective and antioxidant potential of methanol/dichloromethane extract of Albizzia Lebbeck Benth. Stem bark (ALEx) on streptozotocin induced diabetic rats. BMC complement Altern Med.

Aktümsek, A. (2004). Anatomi ve Fizyoloji, 2. Baskı, 366-370, Nobel Yayınları, İstanbul.

Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. Development. 2015;142:2094–2108.

Hashizaki T, Nishimura Y, Kinoshita T, Kohei K, Kawanishi M, Umemoto Y, Tajima F. (2023). Case report: Rehabilitation course in thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulín fibrosis/renal failure, and organomegaly syndrome complicated by cerebral infarction in the left parabolic coronary region. Front Neurol: 13:14:1153941.

Holmes DF, Lu Y, Starborg T, Kadler KE. (2018). Collagen Fibril Assembly and Function. Curr Top Dev Biol: 130:107-142.

Kuşku Çabuk F, Sar M, Canoğlu D, Dural C, Güneş ME. (2020). Reticulin staining pattern in the differential diagnosis of benign parathyroid lesions. J Endocrinol Invest: 43:1571–6.



11 haftalık, rüptüre skar ektopik gebeliği: Akut batın tablosu

DERYA BURKANKULU

ÖZET

Sezaryen skar gebeliği, ektopik gebeliğin nadir görülen bir tipidir ve gebeliğin sezaryen skarında myometrium içerisinde gelişmesiyle oluşur. Potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Erken tanı konularak süratle tedavi edilmezse uterin rüptür, kanama ve maternal ölüm görülebilir. Sezaryen skar gebeliği için, dilatasyon ve küretaj, lokal veya sistemik methotrexate, laparotomi veya laparoskopi ile trofoblastik dokunun eksizyonu ve uterin arter embolizasyonu gibi birçok tedavi şekli mevcuttur. Bu yazıda, histerektomi yapılmadan uterin tampon uygulanarak tedavi edilen sezaryen skar gebeliği olgusunu sunmayı amaçladık.

Şiddetli karın ve kasık ağrısı şikayeti ile başvuran, 90 günlük adet rötari olan hasta hospitalize edildi. Muayene ve ultrasonografi ile kerr insizyonda skar gebeliği tespit edilen hasta, operasyona alındı.

37 yaşında, gravida 5, partus 2, abortus 2 olan hasta, 90 günlük adet rötari olan, şiddetli kasık, karın ve göğüs ağrısı ile dış merkeze başvurmuş. Şikayetlerinin giderek artması ve genel durumunun bozulması üzerine İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, jinekoloji ve obstetri acil birimine başvurmuş. Yapılan ultrasonografide, geçirilmiş sezaryen skar bölgesine uyan lokalizasyonda, uterin anterior yüzde, serviko istmik bileşkede uterus serozasına protrüde olmuş baş-popo mesafesi: 41 mm, 11+0 hafta, fetal kalp atışı pozitif fetus görüldü. Uterin kavite ve servikal kanalın boş olduğu tespit edildi. Batın içinde, karaciğer, dalak loju, diafram altında yaygın serbest sıvı saptandı. Ekplorasyonda batın içi yaygın kanama izlendi ve kanama boşaltıldı. Uterus ön yüzünde, eski insizyon skar alanından rüptüre olmuş, kese ile birlikte canlı fetus alındı. Plasenta internal servikal osa implante halde idi. Çıkarılabildiği kadar plasental materyal çıkarıldı. Mesane ileri derecede sezaryen skar hattına yapışık halde idi, mesane reddedildi. Uterus sol altında internal servikal os kenarına yapışık trofobastik dokular penset ve peam yardımıyla çıkarılabildiği kadarıyla eksize edildi. Geride kalan alana kanama durdurucu kare sütür ve zet sütür konuldu. Kanamanın artarak devam etmesi üzerine konulan süturlar geri alındı. 1 metre uzunluğunda uzun tampona 2 ampul transamin konularak rüptüre uterin insizyonel skarlı alanlar yarım daire şeklinde düzeltilip 1 nolu vikrille kilitli kontinue kapatıldı. Batına 1 adet lastik dren yerleştirildi. Batın 4 litre izotonik ile yıkanıp kapatıldı.

Sezaryen doğum geçmişi olan tüm kadınlar, gecikmiş adet ve pozitif gebelik testini takiben sezaryen gebelik nedeniyle dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Birçok sezaryen gebelik tedavisi yöntemi bildirilmiştir, ancak bu konuda en uygun yaklaşım halen tartışmalıdır. Skar gebeliğinin yönetimi ve takibi her hastaya özel olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sezaryen skar gebeliği, ektopik gebelik, akut batın, ilk trimester kanaması.

GİRİŞ

Sezaryen skar gebeliği (SSG), ektopik gebeliklerin nadir türlerinden biridir. SSG insidansı 1/1800– 1/2200 olarak bildirilmiştir (1). Ancak artan sezaryen oranları ve yardımcı üreme teknikleri nedeniyle insidansı gittikçe artmaktadır. Uterin rüptür ve şiddetli hemoraji gibi şiddetli gebelik komplikasyonlardan kaçınmak için erken tanı önem kazanmaktadır. Tanı konulamayan veya tanının geciktiği vakalarda, maternal morbidite artmakta, kanama, uterin rüptür gibi komplikasyonların ortaya çıkması nedeni ile histerektomi yapılması gerekebilmektedir (1). Tanı genellikle; boş uterus kavitesi ve boş servikal kanal, istmusun anteriorunda bulunan gestasyonel kese ve geç gebelik haftalarında renkli doppler ultrasound ile fonksiyonel trofoblastik/plasental sirkülasyon gibi kriterleri gösteren ultrason ile konulmaktadır (2,3).

Mesane invazyonu olası bir komplikasyondur. Morbid yapışık plasenta ise, anormal plasentasyon spektrumunun bir diğer ucunda yer almaktadır. Ayrıca, sezaryen bölgesinde miyometriyumda fokal incelleme alanı izlenir. Gebelik sezaryen skar hattına doğru genişleyebilir ve eğer gebelik viabl ise abdominal organlara yerleşebilir. Plasental invazyon derinliğini değerlendirmek için manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılabilir (4). Gebeliğin 35. haftasına ulaşan sadece bir hasta bildirilmiştir. Bu olguda sezaryen ameliyatı sırasında masif hemoraji ve dissemine intravasküler koagülopati (DİK) komplikasyonu gelişmiş ve yaşamının kurtarılması amacıyla histerektomi yapılmıştır (5). Hemodinamik olarak stabil hastalarda optimal SSG tedavisine yönelik bir kılavuz bulunmamaktadır. Literatürde, sistemik metotreksat, lokal metotreksat, kombine intrakardiyak potasyum klorür enjeksiyonu ile birlikte sistemik metotreksat, bilateral uterin arter embolizasyonu (UAE) ve kombine UAE ve lokal metotreksat dahil birçok geleneksel tedavi yöntemi açıklanmıştır. Uterin arter embolizasyonu, dirençli kanamalarda endike olabilir (6-9). Vajinal yoldan potasyum klorür enjeksiyonları, fetal kardiyak aktivite pozitifse ultrason eşliğinde iğne ile gerçekleştirilebilir (10–13).

Bizim vakamızda hemodinamik anstabil akut batın tablosundaki hastada histerektomi yapmadan farklı bir yöntemle tedavi edilen sezaryen skar gebeliği olgusunu bildirdik.

Olgu

Sezaryen skar gebeliği, ektopik gebeliğin nadir görülen bir tipidir ve gebeliğin sezaryen skarında myometrium içerisinde gelişmesiyle oluşur. Potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Erken tanı konularak süratle tedavi edilmezse uterin rüptür, kanama ve maternal ölüm görülebilir. Sezaryen skar gebeliği için, dilatasyon ve küretaj, lokal veya sistemik methotrexate, laparotomi veya laparoskopi ile trofoblastik dokunun eksizyonu ve uterin arter embolizasyonu gibi bir çok tedavi şekli mevcuttur. Bu yazıda, histerektomi yapılmadan uterin tampon uygulanarak tedavi edilen sezaryen skar gebeliği olgusunu sunmayı amaçladık.

Şiddetli karın ve kasık ağrısı şikayeti ile başvuran, 90 günlük adet rötarı olan hasta hospitalize edildi. Muayene ve ultrasonografi ile kerr insizyonda skar gebeliği tespit edilen hasta, operasyona alındı.

37 yaşında, gravida 5, partus 2, abortus 2 olan hasta, 90 günlük adet rötarı olan, şiddetli kasık, karın ve göğüs ağrısı ile dış merkeze başvurmuş. Şikayetlerinin giderek artması ve genel durumunun bozulması üzerine İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, jinekoloji ve obstetri acil birimine başvurmuş. Yapılan ultrasonografide, geçirilmiş sezaryen skar bölgesine uyan lokalizasyonda, uterin anterior yüzde, serviko istmik bileşkede uterus serozasına protrüde olmuş baş-popo mesafesi: 41 mm, 11+0 hafta, fetal kalp atışı pozitif fetus görüldü. Uterin kavite ve servikal kanalın boş olduğu tespit edildi. Batın

içinde, karaciğer, dalak loju, diafram altında yaygın serbest sıvı saptandı. Ekplorasyonda batin içi yaygın kanama izlendi ve kanama boşaltıldı. Uterus ön yüzünde, eski insizyon skar alanından rüptüre olmuş, kese ile birlikte canlı fetus alındı. Plasenta internal servikal osa implante halde idi. Çıkarılabildiği kadar plasental materyal çıkarıldı. Mesane ileri derecede sezaryen skar hattına yapışık halde idi, mesane reddedildi. Uterus sol altında internal servikal os kenarına yapışık trofobastik dokular penset ve peam yardımıyla çıkarılabildiği kadarıyla eksize edildi. Geride kalan alana kanama durdurucu kare sütur ve zet sütur konuldu. Kanamanın artarak devam etmesi üzerine konulan süturlar geri alındı. 1 metre uzunluğunda uzun tampona 2 ampul transamin konularak rüptüre uterin insizyonel skarlı alanlar yarım daire şeklinde düzeltilip 1 nolu vikrille kilitli kontinue kapatıldı. Batına 1 adet lastik dren yerleştirildi. Batin 4 litre izotonik ile yıkanıp kapatıldı.

37 yaşında, gravida 5, partus 2, abortus 2 olan hasta, 90 günlük adet rötarı olan, şiddetli kasık, karın ve göğüs ağrısı ile dış merkeze başvurmuş. Şikayetlerinin giderek artması ve genel durumunun bozulması üzerine İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, jinekoloji ve obstetri acil birimine başvurmuş. Hastanın 14 yıllık evli olduğu, birincisi 11 yıl önce ve ikincisi 7 yıl önce olmak üzere iki kez sezaryen operasyonu geçirdiği öğrenildi. İki kere de 10 hafta altı erken intrauterin kayıp nedenli tıbbi tahliye geçmişi vardı. Yapılan ultrasonografide, geçirilmiş sezaryen skar bölgesine uyan lokalizasyonda, uterin anterior yüzde, serviko istmik bileşkede uterus serozasına protrüde olmuş baş-popo mesafesi: 41 mm, 11+0 hafta, fetal kalp atışı pozitif fetus görüldü. Uterin kavite ve servikal kanalın boş olduğu tespit edildi. Batin içinde, karaciğer, dalak loju, diafram altında yaygın serbest sıvı saptandı. Hasta sezaryen skar gebeliği ve komplikasyonları hakkında bilgilendirildi. Hemodinamik unstabil olan hastaya acil laparotomi kararı alındı. Phannelstiel insizyon ile batına girildi. Ekplorasyonda batin içi yaygın kanama izlendi ve kanama boşaltıldı. Uterus ön yüzünde, eski insizyon skar alanından rüptüre olmuş, kese ile birlikte canlı fetus alındı. Hastaya 3 adet damar yolu açıldı. Hızlıca hemogram çalışıldı. Hemoglobin değeri 5g/dl gelen hastaya acilen 5 ünite eritrosit süspansiyonu ve 5 ünite taze donmuş plazma hazırlanıp intraoperatif verildi. Plasenta internal servikal osa implante halde idi. Çıkarılabildiği kadar plasental materyal çıkarıldı. Mesane ileri derecede sezaryen skar hattına yapışık halde idi, mesane reddedildi. Uterus sol altında internal servikal os kenarına yapışık trofobastik dokular penset ve peam yardımıyla çıkarılabildiği kadarıyla eksize edildi. Geride kalan alana kanama durdurucu kare sütur ve zet sütur konuldu. Kanamanın artarak devam etmesi üzerine konulan süturlar geri alındı. Hastaya 2 flakon pastörize insan fibrinojen verildi. 1 gram intra venöz (IV) transamin 10 dakikada verildi. Intramusküler 6 adet K vitamini yapıldı. Eritrosit süspansiyonları sonrası IV kalsiyum glukonat desteği verildi. Servikal ostaki stenozdan dolayı foley takılamadı. 1 metre uzunluğunda uzun tampona 2 ampul transamin konularak rüptüre uterin insizyonel skarlı alanlar yarım daire şeklinde düzeltilip 1 nolu vikrille kilitli kontinue kapatıldı. Batına 1 adet dren konuldu. Batin 4 litre izotonik ile yıkanıp kapatıldı. Postoperatif hemoglobin 5 gram/dl ve platelet değeri 36 bin olması sebebiyle 5 ünite daha eritrosit süspansiyonu verildi. 5 ünite taze donmuş plazma ve 8 ünite kriyoprespitat IV yoldan verildi. 48 saat sonra hasta genel anestezi altında hegar bujileri ile dikkatli servikal dilatasyonu takiben uterin kavite içindeki tampon yavaşça çekildi. Kanama izlenmedi. Postoperatif takiplerinde 2 saat aralıklarla batin ultrasonografi yapıldı. Takip eden muayenelerde batin içi serbest sıvı saptanmadı. Vital bulgularından nabızları 140 atım/dakika olması ve %100 oksijene rağmen saturasyonları düşen hastada akciğer ödemi tespit edilmesi üzerine IV furosemid 2x1 tedavisi 3 gün boyunca verildi. Postoperatif 7 güne kadar drenden hergün 1000 cc seröz mayi gelişi izlendi. Postop 4. günde

karın ağrısı tarifleyen ve gaz-gayta çıkışı olmayan hastaya ayakta direkt batın grafisi çekildi. İleus tespit edildi. Genel cerrahi ile konsülte edilerek multidisipliner tedavisi düzenlendi. Dengeli potasyum içeren elektrolitli serum verildi. Oral alımı kapatıldı. Orta basınçlı rektal lavman günde 2 kere yapıldı. Saatte bir mobilizasyon önerildi. 72 saatin sonunda ileus tablosu düzelen hasta postop 10 gününde dreni çekilip şifa ile eksterne edildi.

TARTIŞMA

Sezaryen skar gebeliği, ektopik gebeliğin nadir görülen ama sıklığı giderek artan ve maternal morbiditeler arasında fertilitite kaybı, yaşamı tehdit eden kanamave maternal ölümün yer aldığı bir durumdur (8–13).

Sezaryen skar gebeliği ilk kez 1978’de bildirilmiştir (14). O zamandan günümüze kadar bildirilen olguların sayısı son 10 yılda daha belirgin olmak giderek artış göstermektedir (15).

Bizim vakamızda, 90 gün adet gecikmesi olup, şiddetli karın ve kasık ağrısı şikayeti ile başvuran hastada, 11+0 hafta skar ektopik gebeliği tespit edildi ve hemodinamik olarak instabil olan hastada histerektomi yapılmasına gerek kalmadan, ektopik gebelik ürünü eksize edilebilmiştir.

Literatüre bakıldığında, Rotas ve ark. (6)sezaryen skar gebeliine sahip elli yedi hastanın bulgularını incelemişler ve %36.8 inin asemptomatik olduğunu, %38.6 sının ağrısız vajinal kanama, %24.6 sının da abdominal ağrı ile başvurduğunu, ortalama gebelik yaşınının da 7.5±2.5 hafta olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bağlamda bazı otörler, sezaryen doğum esnasında uterusun tek kat kapatılması uterin rüptürü ve gelecekte sezaryen skar gebeliği için bir faktör olabileceğini ve uterusun iki katmanlı kapatılmasının ise skar gebelikleri gibi komplikasyonlardan korunmak için güvenli olabileceğini belirtmektedir (16). Bununlar birlikte çoğul gebelikler ve sefalo-pelvik uyumsuzluk SSG’nin gerçekleşmesine yönelik risk faktörleri olabilmektedir (17).

SSG’nin yönetimi için özel bir kılavuz mevcut değildir, farklı SSG’lerinin, medikalden cerrahiye veya bazen bunların kombinasyonuna kadar uzanan farklı tedavi yöntemleri, farklı yazarlar tarafından önerilmiştir. Tedavi yöntemi, klinik tabloya ve tedavi eden klinisyenin beceri ve deneyimine göre seçilir. Wang ve ark., 71 hastayı, küretajın dahil olduğu veya olmadığı metotoksat tedavisi (lokal veya IM) ile tedavi etmişler ve her ikisinde de SSG’nin çoğunluğunu başarıyla tedavi edilebileceği, ancak kombinasyonun daha iyi sonuçlara sahip olduğu sonucuna varmışlardır (18). Salomon ve ark. ilk kez USG rehberliğinde potasyum klorür (KCL) enjeksiyonu ile başarıyla tedavi ettikleri ilk heterotopik gebelik vakasını bildirmişlerdir (19). Li ve ark., ise 124 SSG’yi değerlendirmiş ve üç farklı yöntemle tedavi etmiştir. Histeroskopi ile uterin arter embolizasyonunun etkili yöntem olduğu sonucuna varmış ancak tüm bu vakalarda hastalar erken aşamada başvurmuştur (20). Bazı olgularda ektopik gebelik tedavisinde cerrahi rezeksiyon ve eski sezaryen doğum defektinin onarılması mantıklı seçeneklerdir. Hastalarımızda histerektomiye ihtiyaç duymasak da, histerektomi ilk tedavi sonrasında şiddetli hemoraji için bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca histerektomi yapılmayan vakalarda, hastalara daha sonraki gebeliklerde anormal plasantasyon hakkında da bilgi verilmelidir. Bu konuda literatürdeki bir diğer örnek ise Wu ve ark., çalışmasıdır. Otörler, skar gebeliği olan 15 olguda ultrason kılavuzlu tahliye sırasında veya sonrasında hemorajiyi önlemek için Cook servikal olgunlaşma balonundan faydalanmıştır (21). Bizim olgumuzda ise servikal stenoz nedenli foley katater takılamadı. Uterin sol yan duvar serviks bileşkesine implante dokular kısmen eksize edildikten sonra tampon uygulanarak hemostaz sağlandı. Yine 48 saat sonra genel anestezi altında servikal dilatasyonu takiben intrauterin tampon çıkarılıp

kanama durduruldu. Singh K ve ark., tarafından da aynı tedavi yaklaşımı benimsenmiş ve uterus kurtarılabilmektedir (22).

Sezaryen sıklığı bugünkü yüksek düzeylerinde kaldığı sürece sadece kanama, yara yeri enfeksiyonu gibi erken dönem komplikasyonlar değil; batin içi yapışıklıklar, plasenta implantasyon anomalileri ve sezaryen skar gebeliği gibi uzun dönem komplikasyonlarıyla daha sık karşılaşılacaktır. Hatta bazı yazarlar kendi çalıştıkları kliniklerde sezaryen skar gebeliğinin servikal gebeliklerden daha sık görüldüğünü belirtmektedirler (23).

Sonuç

Sezaryen doğum geçmişi olan tüm kadınlar, gecikmiş adet ve pozitif gebelik testini takiben sezaryen gebelik nedeniyle dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Sezaryen skar gebeliklerinde birçok tedavi yöntemi bildirilmiştir, ancak bu konuda en uygun yaklaşım halen tartışmalıdır. Skar gebeliğinin yönetimi ve takibi her hastaya özel olmalıdır. Sezaryen skar gebeliğinin çoklu tedavi seçenekleri kullanılarak da olsa uterusu koruyucu şekilde tedavisi, ancak erken tanı ve dikkatli takibi ile mümkün olmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Fylstra DL. Ectopic pregnancy within a cesarean scar: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:537–43.
2. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Caesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:220–7.
3. Marcus S, Cheng E, Goff B. Extrauterine pregnancy resulting from early uterine rupture. *Obstet Gynecol* 1999;94:804–5.
4. Fylstra DL, Pound-Chang T, Miller MG, Cooper A, Miller KM. Ectopic pregnancy within a cesarean delivery scar: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:302–4.
5. Herman A, Weinraub Z, Avrech O, Maymon R, Ron-El R, Bukovsky Y. Follow up and outcome of isthmic pregnancy located in a previous caesarean section scar. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:839–41.
6. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006;107:1373–81.
7. Li N, Zhu F, Fu S, Shi X. Transvaginal ultrasound-guided embryo aspiration plus local administration of low-dose methotrexate for cesarean scar pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:209–13.
8. Einkenkel J, Stumpp P, Kosling S, Horn LC, Hockel M. A misdiagnosed case of cesarean scar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:178–81.
9. Vial Y, Petignat P, Hohlfeld P. Pregnancy in a cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:592–3.
10. Doubilet PM, Benson CB, Frates MC, Ginsburg E. Sonographically guided minimally invasive treatment of unusual ectopic pregnancies. *J Ultrasound Med* 2004;23:359–70.
11. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;68:1759–62.
12. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of “2-dose” regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2007;87:250–6.
13. Rodi IA, Sauer MV, Gorrill MJ, Bustillo M, Gunning JE, Marshall JR, et al. The medical treatment of unruptured ectopic pregnancy with methotrexate and citrovorum rescue: preliminary experience. *Fertil Steril* 1986;46:811–3.
14. Larsen JV, Solomon MH. Pregnancy in a uterine scar sacculus: an unusual cause of postabortal haemorrhage. *S Afr Med J* 1978;53(4):142–3.
15. Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, Schneider D, Herman A. Ectopic pregnancies in a Caesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. *Hum Reprod Update* 2004;10(6):515–23.
16. Vachon-Marceau C, Demers S, Bujold E, Roberge S, Gauthier RJ, Pasquier JC, et al. Single versus double-layer uterine closure at cesarean: impact on lower uterine segment thickness at next pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217: 65. e1–65.e5.
17. Shi M, Zhang H, Qi SS, Liu WH, Liu M, Zhao XB, et al. Identifying risk factors for cesarean scar pregnancy: a retrospective study of 79 cases. *Ginek Pol* 2018;89:195
18. Wang JH, Xu KH, Lin J, Xu JY, Wu RJ. Methotrexate therapy for cesarean section scar pregnancy with and without suction curettage. *FertilSteril*. 2009 Oct;92(4):1208–13.
19. Salomon LJ, Fernandez H, Chauveaud A, Doumerc S, Frydman R. Successful management of a heterotopic Caesarean scar pregnancy: potassium chloride injection with preservation of the intrauterine gestation: Case report. *Human Reproduction*. 2003 Jan 1;18(1):189–91.



2ndInternational Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

20. Li YR, Xiao SS, Wan YJ, Xue M. Analysis of the efficacy of three treatment options for cesarean scar pregnancy management. J ObstetGynaecol Res. 2014 Nov;40(11):2146-51.
21. Wu C, Li Y, Ye W, Ma W, Zhao D. Cook Cervical Ripening Balloon successfully prevents excessive hemorrhage combined with ultrasound-guided suction curettage in the treatment of cesarean scar pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2017;43:1043– 7.
22. Singh K, Soni A, Rana S. Ruptured ectopic pregnancy in caesarean section scar: a case report. Case Rep Obstet Gynecol. 2012;2012:106892.
23. Shih JC. Cesarean scar pregnancy: diagnosis with three-dimensional (3D) ultrasound and 3D power Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23 (3):306-7.



Multipl Skleroz Hastalarında Öz-Yönetim Kavramı ve Hemşirelik

Dilan DENİZ AKAN¹

Öz

Merkezi sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalığı olan multipl skleroz (MS); genç yetişkinlerde kronik, ilerleyici ve travmatik olmayan nörolojik sakatlığın önde gelen nedenidir. En sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olan MS, dünya çapında yaklaşık 2,5 milyon kişiyi etkilemekte ve bu sayıya her yıl yeni tanılar eklenmektedir. MS, yaşam boyu sakatlıklara yol açabilen, etkilenen bireyin verimliliğini azaltabilen, hasta ve ailesinin yaşam kalitesini düşürebilen, sağlık bakım maliyetlerine ciddi yük getirebilen bir hastalıktır. MS tanısı alan hastalarda motor, duyuşsal, serebellar ve görsel semptomların yanı sıra bilişsel ve davranışsal bozukluklar da oldukça yaygındır. MS için kesin bir tedavi planı yoktur; Mevcut tedavi yöntemleri semptomları hafifletmeye ve hastalığın ilerlemesini geciktirmeye odaklanmaktadır. Ancak bu yöntemlerin etkinliği hastanın tedavi sürecine kendi katılımıyla yakından ilgilidir. Bu nedenle MS tanısı alan hastaların öz yönetiminin bakımın kritik bir bileşeni olduğu düşünülmektedir. Öz-yönetim, “bir bireyin kronik bir durumla ilişkili semptomları, hastalığın sonuçlarını ve sağlığı iyileştirmek, geliştirmek, sürdürmek ve psikolojik refahı sağlamak için yaşam tarzı değişikliklerini yönetme yeteneği” olarak tanımlanmaktadır. MS'e bağlı semptomların azaltılmasında etkili bir yaklaşım olarak ifade edilen öz yönetimin temel amacı; hastalığı kontrol altına almak amacıyla kişisel bakım davranışlarını gerçekleştirecek özgüven ve becerilerin kazanılmasıdır. Bu çalışmada, MS hastalarında öz yönetim kavramının gelişimi ve hemşirenin rolü tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, hasta, öz yönetim, hemşire, sağlık.

¹ Arş. Gör. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-8258-8658, E-mail: deniz.dilan91@gmail.com

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin demiyelinizasyonu ve nörodejenerasyonu ile karakterize kronik, ilerleyici ve otoimmün bir nörolojik hastalıktır (Öztürk vd., 2017; Efendi vd., 2022). En sık görülen nörolojik bozukluklardan biri olan MS, dünya çapında yaklaşık 2,5 milyon insanı etkilemektedir ve bu sayıya her yıl yeni tanılar eklenmektedir (Langer-Gould vd., 2022).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, MS prevalansının ABD ve Avrupa’da 112/100.000 oranıyla en yüksek; Afrika ve Batı Pasifik’te 5/100.000 oranıyla en düşük olduğu rapor edilmektedir (Multiple Sclerosis International Federation, 2020; Walton, 2020). Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise, Orta Karadeniz Bölgesi’nde MS prevalansı 43/100.000 olarak bildirilirken; İstanbul’da 101/100.000, Edirne’de ise 34/100.000 olarak bildirilmiştir (Çelik vd., 2011).

Multipl sklerozda, lezyonların merkezi sinir sistemindeki konumuna bağlı olarak organlarda duyu bozuklukları, cinsel fonksiyon bozuklukları, depresyon ve ataksi gibi çok çeşitli hastalık belirtileri görülebilmektedir. MS’nin klinik seyri çeşitli olmasına rağmen, vakaların çoğunluğu, akut atakları tam veya kısmi iyileşme dönemlerinin takip ettiği, tekrarlayan-düzelen bir seyir göstermektedir. Henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, MS etiyojisinde otoimmunitiyi harekete geçiren hem genetik hem çevresel faktörlerin rol aldığı kabul edilmektedir (Amato vd., 2018, Hemmati ve Raiesi, 2019).

Multipl skleroz, yaşam boyu sakatlıklara neden olabilen, etkilenen bireyin üretkenliğini düşüren, hasta ve ailesinin yaşam kalitesini azaltan, sağlık bakım maliyetlerine ciddi yük getiren bir hastalıktır (AlJumah vd., 2020; Hauser ve Cree, 2020). MS tanılı hastalarda motor, duysal, serebellar ve görsel semptomların yanı sıra bilişsel ve davranışsal bozukluklar da oldukça yaygın olarak görülmektedir. MS’nin kesin bir tedavi planı yoktur; mevcut tedavi yöntemlerinin hedefi ise atak sayısını azaltmak, semptomları hafifletmek ve hastalığın ilerlemesini engellemektir (Salimzadeh vd., 2019). Ancak bu yöntemlerin etkinliği hastanın tedavi sürecine kendi katılımıyla yakından ilişkilidir. Bu nedenle, MS tanılı hastalarda öz-yönetim bakımın kritik bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (Erbay vd., 2020).

Literatürde farklı tanımları olmakla beraber en kapsamlı haliyle öz-yönetim, “bireyin kronik bir duruma bağlı olarak ortaya çıkan semptomları, sağlığın iyileştirilmesi, geliştirilmesi, korunması ve psikolojik iyilik halinin sağlanması için hastalığın sonuçlarını ve yaşam tarzı değişikliklerini yönetme yeteneği” şeklinde tanımlanmaktadır (Wilski ve ark., 2020). Kronik hastalıkların etkin bir şekilde yönetiminde önemli olduğu düşünülen öz-yönetimin basamakları altı başlık altında gruplandırılmaktadır. Bunlar; (i) problem çözme, (ii) karar verme, (iii) kaynak kullanımı, (iv) uzun vadeli bir hasta-klinisyen ortaklığının oluşturulması, (v) eylem planlaması ve (vi) kendine uyarlamadır. Öz-yönetimin önemli bileşeni ise, kendi kendini izlemedir. Öz yönetim programları, MS gibi farklı kronik rahatsızlıkları olan hastalarda sıklıkla kullanılan sağlığı geliştirme stratejileri arasında yer almaktadır.

Multipl skleroz ile ilişkili semptomların azaltılmasında etkili bir yaklaşım olarak ifade edilen öz-yönetimde temel hedef; hastalığı kontrol etmek için özgüvenin sağlanması, günlük yaşamda hastalığıyla ilgili karşılaştığı sorunlarda ihtiyaçlarını belirleyebilmesi ve kişisel bakım davranışlarının gerçekleştirilmesine yönelik becerilerin kazandırılmasıdır (Salimzadeh vd., 2022). Literatürdeki çalışmalar, öz-yönetim ile hastaların yaşam kalitesinde artış, sakatlık oranında azalma, semptomlarda hafifleme ya da giderilme ve daha düşük tedavi maliyetleri arasında pozitif yönde ilişki olduğunu bildirmektedir (Salimzadeh vd., 2022). MS’nin başarılı öz yönetimi; kişinin hastalık, semptomlar ve tedaviler hakkında eğitilmesini, sağlık durumunun

izlenmesini, sağlıklı yaşam tarzı tercihleri yapmayı, kısa ve uzun vadeli öz yönetim hedeflerinin belirlenmesini, psikolojik sağlığı yönetebilmeyi, destek ağlarının geliştirilmesini, kapsamlı planlamayı, yorgunluğun azaltılmasını ve MS ile başa çıkma becerilerinin geliştirilmesini kapsamaktadır (Erbay vd., 2020).

Öz-yönetim müdahalelerinde kullanılabilecek yöntemler; genel olarak küçük grup görüşmeleri, internet temelli teknolojiler ve basılı materyallerdir. Öz-yönetim müdahalelerinde hasta gruplarına yardımcı olmak için, sağlık profesyonellerinin hasta ihtiyaçları doğrultusunda bireyselleştirilmiş değerlendirme yapmaları, uygun takibi sunmaları ve sağlık profesyoneli-hasta koordinasyonunun iyi sağlanması gerekmektedir (Gönen Şentürk, 2021). MS hastalarının öz-yönetim becerilerinin geliştirilmesinde hemşireler kilit rol oynamaktadır. Hasta ile en çok vakit geçiren grup olması açısından hemşirelerin, hastaya sağlanan danışmanlık hizmetleri ile hastaların öz-yönetim becerilerinin artırılmasında etkin rol oynayabileceği tahmin edilmektedir.

Multipl Skleroz Hastalarında Öz-Yönetimin Geliştirilmesinde Hemşirenin Rolü

Multipl skleroz, kronik olması, tam iyileşme sağlanabilen bir hastalık olmaması, öngörülemeyen doğası, engellilik durumu ve yüksek semptom yükü nedeniyle uyum problemlerine neden olmaktadır. MS’de uyumun artırılması ve semptom kontrolünün sağlanmasında öz-yönetim stratejilerinin etkili olacağı düşünülmektedir (Erbay vd., 2020).

En geniş tanımıyla kronik bir durumun belirtilerini, semptomlarını ve sonuçlarını yönetme becerisi olarak tanımlanan öz-yönetim, aynı zamanda, kronik hastalıklarda yaşanan semptomlar, tedavi, fiziksel/psikolojik sonuçlar ve yaşam değişiklikleri ile başa çıkabilme potansiyeli olarak da ifade edilmektedir (Engin ve Durmuş, 2023). Bir öz-yönetim programı, kronik hastalığı olan bireylerin hastalık sürecini etkileyen faktörleri kontrol altına almasına, semptomları kendi kendine izlemesine, hastalık sürecini ve komplikasyonlarını yönetmek için uygun kararlar vermesine, çok boyutlu çözüm stratejileri geliştirip uygulamasına kadar bir dizi düzenli aktiviteyi içermektedir. Yapılan çalışmalar, kronik hastalıkları olan bireylerin öz-yönetim becerilerinin geliştirilmesine yönelik çalışmaların hastaların yaşam kalitesini, sağlık algısını, depresyon belirtilerini ve tedaviye uyumunu olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (Aytap ve Özer, 2021; Kang vd., 2021). Sağlık bakım profesyonelleri içerisinde en büyük ve güvenilir gruplardan biri olan hemşirelerin, öz-yönetim sürecinde kilit role sahip olduğu belirtilmektedir.

Hemşire liderliğinde gerçekleştirilecek öz-yönetim programlarının, kanıta dayalı olması, hasta merkezli olması ve bakımın kalitesini artırması hedeflenmelidir. Hemşirelerin, öz-yönetim programı geliştirirken dikkat etmesi gereken durumlar; hastanın taburculuk sonrası düzenli ve sık aralıklarla takibini sağlamak, hastaya uygun bireyselleştirilmiş bütüncül bakım planları hazırlamak, hasta ve bakım vericilerini sürece dahil etmek, hastanın ihtiyaçları doğrultusunda hazırlanmış yaşam tarzı değişikliklerini içeren eğitimi (doğru beslenme, düzenli egzersiz, semptom kontrolü, ilaç rejiminin doğru yönetimi, sağlık kontrollerinin aksatılmaması, sosyal ve ruhsal ihtiyaçlara uyuma yönelik) hastaya sunmak ve yazılı bir kopyasını hastaya vermek, yaşam tarzı değişikliklerini uygulayabilmesi için hastayı teşvik ve motive etmek, hastayı psikolojik ve sosyal destek açısından değerlendirmek ve gerektiğinde desteklemektir (Küçükçarakurt ve Cengiz, 2023).

Başarılı bir MS öz-yönetiminin sağlanabilmesi için hastaya bakım veren ekip üyelerinin işbirliği içerisinde olması oldukça önemlidir. Ayrıca aile üyelerinin ya da hastaya bakım veren kişinin programa dahil edilmesi gerekmektedir. Öz-yönetim programının başarıya ulaşması için iyi bir öğretim yaklaşımı oluşturmak, öz-yönetim stratejileri kurmak, bu stratejilerin tutarlı

kullanımını vurgulamak, yaşam tarzı önerileri sağlamak, hastanın kendi kendini değerlendirme becerilerini geliştirmek, güçlendirme çalışmaları yapmak ve çevresel desteğin sağlanması için planlamalar yapmak gerekmektedir (Engin ve Durmuş, 2023).

Öz-yönetim stratejileri, hasta ihtiyaçlarına göre hazırlanan eğitim programının gerçekleştirilmesi, motivasyonel görüşme teknikleri ile hastanın mevcut değişiklikleri uygulayabilme ve sürdürebilmesi için teşvikinin sağlanması, benzer sorunları yaşayan bireyler ile bir araya gelerek akran desteğinin sağlanması ile hastalıklarını izleme ve yönetim planında kullanabilecekleri semptom günlüğünün tutulmasıdır (Gönen Şentürk, 2021). Başarılı bir öz-yönetim stratejisi geliştirilebilmesi için, hasta ile uyumlu bir bağlantı kurulması, sosyal desteğin iyi olması ve fiziksel çevre koşullarının uygun olması gerekmektedir. Buna karşın, bilgi eksikliği ve sosyal/fiziksel engellerin başarılı bir öz-yönetim stratejisinin önünde önemli bir engel oluşturduğu bildirilmektedir (Grady ve Gough, 2014). Multipl skleroz hastalarında öz-yönetimi etkileyen faktörler; MS tipi, yaş, eğitim düzeyi, MS prognozu, tedavi planı, semptom yükü, ekonomik veya sosyal nedenler olarak sıralanmaktadır. Hemşire, hastanın öz-yönetim becerilerini geliştirirken bu faktörleri göz önünde bulundurmalı, uygun girişimler planlamalı ve hasta eğitimi planlarken hastanın eğitim düzeyi ve ihtiyaçlarına uygun bir eğitim hazırlamalıdır.

Kronik hastalıklara sahip hastalarda değerlendirme, sadece hastanın bilgi ve inancına göre değil; aynı zamanda motivasyon, algıda yetkinlik ve belirli bir davranışı değiştirmeye hazır olma durumu da değerlendirilerek yürütülmelidir. Eylem planı hasta merkezli olmalıdır; yani hastanın hedefleri, engelleri belirlemeli ve gösterdiği gelişmeyi düzenli olarak değerlendirerek, gerektiğinde programda yapılacak değişikliklerle öz yönetim davranışını sürdürmeyi amaçlamalıdır (Gönen Şentürk, 2021).

Özetle; MS hastalarının öz-yönetim becerilerinin geliştirilmesinde hemşirenin oldukça önemli bir rolünün olduğu, bu amaçla hastanın ihtiyaçları doğrultusunda geliştirilecek eğitim programı oluşturulması, hastanın ihtiyaçlarına göre motivasyonlarını arttıracak motivasyonel görüşmeler planlanması, akran desteğinin sağlanabilmesi için aynı durumu yaşayan hastalarla bir araya gelebilecekleri programlar (akran görüşmeleri) hazırlanması, hastaların hastalıklarını izlemelerine ve yönetim planında kullanılabilecek bilgileri üretmelerine yardımcı olmak için semptom günlüğü tutmaları ve bu uygulamaları gerçekleştirebilecek MS konusunda deneyim kazanmış uzman hemşirelerin hastanelerde istihdam edilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Öztürk, S., Aytaç, G., Kızılay, F., & Sindel, M. (2017). Multipl Skleroz. Akdeniz Tıp Dergisi, 3(3), 137-147 . <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd/issue/67019/1047136>
2. Efendi, H., Ünal, A., Akçalı, A., Altunan, B., Bingöl, A., Altunrende, B., Köseoğlu, M., Deringöl, D., Uzunköprü, C., Eğilmez, C., Balcı, F. B., Akman, G., Tarhan, K. G., Gündoğdu, A. A., Ertürk, S., & Beckmann, Y. (2022). The effect of cognitive performance on self-management behavior of multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 63, 103880. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103880>
3. Langer-Gould, A. M., Gonzales, E. G., Smith, J. B., Li, B. H., & Nelson, L. M. (2022). Racial and Ethnic Disparities in Multiple Sclerosis Prevalence. Neurology, 98(18), e1818–e1827. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000200151>
4. Çelik Y, Birgili Ö, Kiyat A, Güldiken B, Özkan H, & Yilmaz H. (2011). Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne City, Turkey. Balkan Med J, (2), 193-196.
5. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Edition. 2020 (Erişim Tarihi: 28.11.2023) <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
6. Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 26(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
7. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, et al. (2018). Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. Mult Scler, 24(5), 590-603.
8. Hemmati Maslarpak, M., & Raiesi, Z. (2014). Effect of a self-management and follow-up program on self-efficacy in patients with multiple sclerosis: a randomized clinical trial. Nursing and Midwifery Studies, 3(4), e25661. <https://doi.org/10.17795/nmsjournal25661>
9. AlJumah, M., Bunyan, R., Al Otaibi, H. et al. Rising prevalence of multiple sclerosis in Saudi Arabia, a descriptive study. BMC Neurol, 20, 49 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12883-020-1629-3>
10. Hauser, S. L., & Cree, B. A. C. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. The American Journal of Medicine, 133(12), 1380–1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
11. Salimzadeh, Z., Damanabi, S., Kalankesh, L. R., & Ferdousi, R. (2019). Mobile Applications for Multiple Sclerosis: a Focus on Self-Management. Acta informatica medica : AIM : journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH, 27(1), 12–18. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.12-18>
12. Erbay, Ö., Usta Yeşilbalkan, Ö., Yüceyar, N., Baklan, M., Karadakovan, A., & Tekindal, M. A. (2020). Validity and Reliability Study of the Turkish Version of Multiple Sclerosis Self-Management Scale. The Journal of neuroscience nursing. Journal of the American Association of Neuroscience Nurses, 52(3), 122–127. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000507>

13. Wilski, M., Kocur, P., Broła, W., & Tasiemski, T. (2020). Psychological factors associated with self-management in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(1), 50–57. <https://doi.org/10.1111/ane.13236>
14. Salimzadeh, Z., Damanabi, S., Ferdousi, R. et al. (2022). A mobile app (IDoThis) for multiple sclerosis self-management: development and initial evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*, 22, 328. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-02078-z>
15. Gönen Şentürk, S. (2021). Kronik hastalıkların yönetiminde öz yönetim stratejilerinin önemi ve hemşirenin rolü. *Eurasian JHS*. 4(1), 9-13.
16. Engin, E., Durmuş, T. (2023). Bipolar bozuklukta öz yönetim ve psikiyatri hemşireliği. *EGEHFD*, 39(2), 271-277.
17. Aytap, F., Özer, Z. (2021). Kronik Hastalığı Olan Bireylerde Depresyon Riski ile Hastalık Öz Yönetimi Arasındaki İlişki ve Etkileyen Faktörler. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 15(2), 212–222. <https://doi.org/10.21763/tjfmpe.788814>
18. Kang, E. K., Kim, S., Rhee, Y. E., Lee, J., & Yun, Y. H. (2021). Self-management strategies and comorbidities in chronic disease patients: associations with quality of life and depression. *Psychology, Health and Medicine*, 26(8), 1031–1043. <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1838585>
19. Küçükarakurt, G., & Cengiz, Z. (2023). Kronik hastalıklarda öz yönetim desteğinin önemi ve hemşirenin rolü. *Gevher Nesibe Tıp ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8 (4), 1036–1043. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10048419>
20. Grady, P. A., & Gough, L. L. (2014). Self-Management: A Comprehensive Approach to Management of Chronic Conditions. *Am J Public Health*, 104(8), 25–31. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302041>

Palyatif Bakımdan Bir Kesit: Son Dönem Böbrek Hastalıkları

Duygu AKBAŞ UYSAL¹

Fisun ŞENUZUN AYKAR²

Özet

Palyatif bakım yaşamı tehdit eden kronik hastalıkların artmasıyla hasta ve aileler için özellikle ihtiyaç haline gelmiş multidisipliner bir bakım anlayışını içeren bir disiplindir. Modern palyatif bakım kavramında yaşamı tehdit eden hastalıkların erken teşhis döneminde palyatif bakım kavramlarının uygulanması varsayılsa da palyatif bakım kliniklerinin büyük bir kısmı aktif olarak yaşamın son evresinde olan hastaların ve ailelerin bakımı ve yas sürecinin planlanması ile ilgili uygulamaları içermektedir. Palyatif bakımda kastedilen yaşamı tehdit eden hastalık birçok kronik hastalık biçimini içerebilir. Yaşam kalitesini bozan, tedavi süreci uzun ve yorucu olan, hayatta kalma beklentisi düşük olan; akut veya kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar da palyatif bakım merkezlerinde tedavi görmesi gereken hasta gruplarıdır. Geçmiş yıllarda kronik böbrek hastalığına yönelik verilen palyatif bakım hizmetleri yetersiz olmuştur. Hastaların semptomlarının yönetilememesi ve hastaların sık hospitalizasyonu palyatif bakıma gereksinimin arttığının altını çizmiştir. Tüm bunların yanı sıra yeni bir ölümcül hastalık tanısı alan veya hastalık prognozunun kötüye gitmesi nedeniyle diyalizden çıkan hastaların palyatif bakımda tedavi görmesi gündeme gelmiştir. Bunun yanında tanı aldığı günden itibaren diyaliz tedavisine başlamayı hiç kabul etmemiş hastalar da olabilir ve onlar da palyatif bakıma ihtiyaç duyabilir. Bu yüzden tüm bunlar göz önüne alınarak günümüzde artık ilerlemiş kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar için palyatif bakımın gerekliliği uzmanlarca kabul edilmiştir

Anahtar Kelimeler: palyatif bakım, son dönem böbrek hastalığı, semptom yönetimi

¹ Öğr.Gör, İzmir Kavram Meslek Yüksek Okulu, Diyaliz, Orcid: 0000-0002-7076-9339

² Prof.Dr, İzmir Tınaztepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Hemşireliği, Orcid: 0000-0002-3466-4943

Giriş

Palyatif Bakım

Kronik böbrek hastalığı böbrek yapı ve fonksiyonlarında üç aydan fazla sürede görülen değişim ve bunun glomerüler filtrasyon hızına yansımalarıyla evrelendirilmektedir. Glomerul filtrasyon hızındaki bu evrelendirme de evre 4 ve evre 5 ileri dönem böbrek yetmezliğini ifade etmektedir. Son dönem böbrek hastalığı, kronik böbrek hastalığının son aşamasıdır ve yaşam kalitesi beraberinde yaşam beklentisinin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir(Lanini 2022;3923).

Genel ve Palyatif Bakım Popülasyonunda Böbrek Yetmezliği Görülme Sıklığı

Böbrek hastalığı prevalansı özellikle yaşlılar ve komorbiditesi olan hastalar arasında oldukça yüksektir. Palyatif bakım hasta popülasyonunun da büyük çoğunluğunu yaşlı ve kronik hastalığa sahip bireyler oluşturdukları için bu grupta son dönem böbrek hastalarına rastlamak oldukça yüksektir. Palyatif bakım hastalarının yaklaşık dörtte üçünde böbrek yetmezliği tanısı bulunmaktadır. Ancak bu popülasyonun çoğu diyalize girmemektedir. Bu durumda bu hasta grubu için yaşam sonu tedavi ve bakım hizmetlerinin geliştirilmesi ihtiyacını gündeme getirmektedir(Kane vd 2013; 818).

Hastaların diyaliz tedavisine başlama yaşı ortalama 65 olarak bildirilmektedir. 65-69 yaş arasındaki bir diyaliz hastasının diyaliz tedavisine başlamasıyla birlikte hayatta kalma süresi 3,9 yıl artarken kendi sağlıklı yaşatlarının yaşam süresi 17 yıl daha fazla olmaktadır. Bu kısıtlı ulaşılabilen kanıtlar göstermiştir ki 75 yaşında diyalize başlayan komorbiditesi olan bireyler için diyaliz tedavisi yaşam süresini uzatmak için avantaj sağlamamaktadır(Douglas vd 2014; 224).

Son Dönem Böbrek Hastalığında Semptom Kontrolü

Böbrek hastalarının semptom tanılmasının yapıpı yönetilmesi oldukça önemlidir. İdeal semptom yönetimi için hastaların günlük olarak semptom değerlendirme araçlarıyla değerlendirilmesi gerekmektedir(Traue ve Ross 2005;505). Palyatif bakım kliniklerinde sıklıkla semptom değerlendirme aracı olarak Edmonton Semptom Değerlendirme ölçeği kullanılmaktadır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda palyatif tedavi alan ileri evre böbrek hastalıklarında sık görülen semptomlar; nefes darlığı, enerji eksikliği, uyuşukluk, ağız kuruluğu, ağrı, uyku bozuklukları, huzursuz bacaklar, kaşıntı, cilt kuruluğu ve kabızlık olarak bildirilmiştir(Akyol 2013;31).

Hastalarda en sık karşılaşılan sendromlardan bir tanesi de kırılgeçlilik sendromudur. Kırılgeçlilik yaşlı çok yönlü olarak değerlendirilmesi gereken özel bir grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Organ fonksiyonlarında bozulmayla geriatri hasta grubunda sıklıkla rastlanılan kırılgeçlilik sendromu diyaliz hastalarının %67 sinde karşımıza çıkmaktadır. Kırılgeçlilik sendromu için İstemsiz kilo kaybı, kemik dansitesi azlığı, yavaş yürüme, halsizlik, bitkinlik ve düşük düzeyde fiziksel aktivite hastalık bulguları olarak değerlendirilmektedir. Bu klinik tabloya sahip palyatif bakım diyaliz hastalarında genelde konservatif tedavi önerilmektedir(Villa vd 2015;17).

Konservatif tedavi hidroelektrolit dengesizliği, asit-baz bozuklukları, azotemi ve anemi gibi son dönem böbrek yetmezliğinde görülen semptomların yönetiminde farmakolojik ve davranışsal yaklaşımları içermektedir(Werb 2011;299). Geriatrik hastalar, özellikle demans ve kırılgeçlilikten etkileniyorlarsa konservatif tedavi için en uygun olan hastalardır(Chan vd 2018;809).

Renal Replasman Tedavisi

Hemodiyaliz, son dönem böbrek hastalığında irreversible hasarda böbrek fonksiyonunu düzenlemek için yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalarında palyatif bakımın rolü, hayatta kalmanın ötesinde kalan yaşamın kalitesinin artırılmasını hedeflemektedir. Palyatif diyaliz; geleneksel diyaliz yeterliliğinin temsil edildiği biyokimyasal parametreleri hedef değere getirmek yerine nefes darlığı gibi öncelikli semptomları hafifletmeyi amaçlamaktadır (Cohen vd 2006;976). Palyatif diyalizde hastaya özel diyaliz reçetelerinin kullanılması, ultrafiltrasyon hızı veya diyalitik klirens değerlendirmelerinin diğer hasta gruplarına göre çok daha hassas olarak ayarlanması gerekmektedir (Mechler ve Liantonio 2019;417). Palyatif diyaliz kavramı, belirli bir fizyolojik evredeki hasta alt grupları için önerilmiştir. Bu amaçla da kişiselleştirilen hemodiyaliz reçeteleri hasta, aile ve diyaliz personeli arasında entegrasyonun sağlanmasına rehberlik etmektedir. Palyatif diyaliz, daha az diyaliz veya diyalizden çekilme anlamına gelmemektedir. Aslında daha kapsamlı klinik kontrol ve kan basıncı kontrolü uygulamasını içermektedir, böylece bakım her hastaya uygun şekilde uyarlanabilmektedir (Cohen vd 2006;976).

Diğer renal replasman tedavi seçeneği olan periton diyalizi hem hemodiyaliz hem de konservatif tedaviye göre hastalarda avantajlı bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Palyatif bakım hastalarının klinik tablosunda gördüğümüz hemodinami instabiliteleri, hipotansif durumlar hastaların hemodiyalizini engelleyebilmektedir (François ve Bargman 2014; 447). Bu nedenle daha az kısıtlanmış ve daha yönetilebilir diyetlere izin veren daha az invazif bir tedavi olarak periton diyalizi iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Periton diyalizinin, yavaş ve sürekli solüt temizliği sağlayarak iyi bir ultrafiltrasyonla böbrek fonksiyonlarını koruyan bir tedavi seçeneği sunması avantajlı bir üstünlük sağlamaktadır. Ayrıca periton diyalizi semptom yükünü ağırlaştıran metabolik asidozun ve aşırı sıvı birikiminin önüne geçmektedir (François ve Bargman 2014; 447).

Özellikle palyatif bakım grubundaki kırılğan hastalar genellikle periton diyalizi daha iyi tolere etmekte ve yaşam kalitelerini artırmaktadırlar (François ve Bargman 2014; 447).

İleri Seviye Bakım Planı

Palyatif bakım diyaliz hastalarında ileri seviye bakım; ileriye yönelik bakım planlaması, hasta ve ailesine psikososyal ve manevi bakımda destek, diyalizin kısıtlanması/ sonlandırılması hakkında karar vermede etik yaklaşımları içeren kapsamlı bir bakım planını içermektedir. İleri bakım planlaması, birey ile sağlık uzmanı arasında gelecekteki ihtiyaçlar hakkında görüşme sürecini oluşturmaktadır (Russon ve Mooney 2010; 279). Bir hastanın ileri seviye bakımında yaşam sonu bakımında önceliklerini belirlemesine yardımcı olmak, aileye destek olmak, hastayı ve aileyi ölüm sürecine hazırlamak ve bu konulardaki isteklerini yerine getirmek yer almaktadır. Hastalar kendi istekleriyle ya da tıbbi durumları gereği diyalizden çekilmeye karar verdiğinde palyatif ekibi hastaya hastanın bakım almak istediği yerde bakım vermeyi sürdürmelidir. Hem hastalar hem de aileleri tarafından oldukça karmaşık olan bu sürecin yönetilmesinde palyatif bakım ekibinin destek sağlaması son derece önemli olmaktadır (Poppel vd 2003;322).

Palyatif bakımdaki son dönem böbrek hastalıkları için kapsamlı semptom yönetiminin sağlanmasında özellikle, hastaların ağrı yönetimi konusunda farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak desteklenmesi, üremik semptomlarının gelişmesinin öngörülmesi ve tedaviye hazırlık süreci oldukça önemli olmaktadır (Russon ve Mooney 2010; 279).

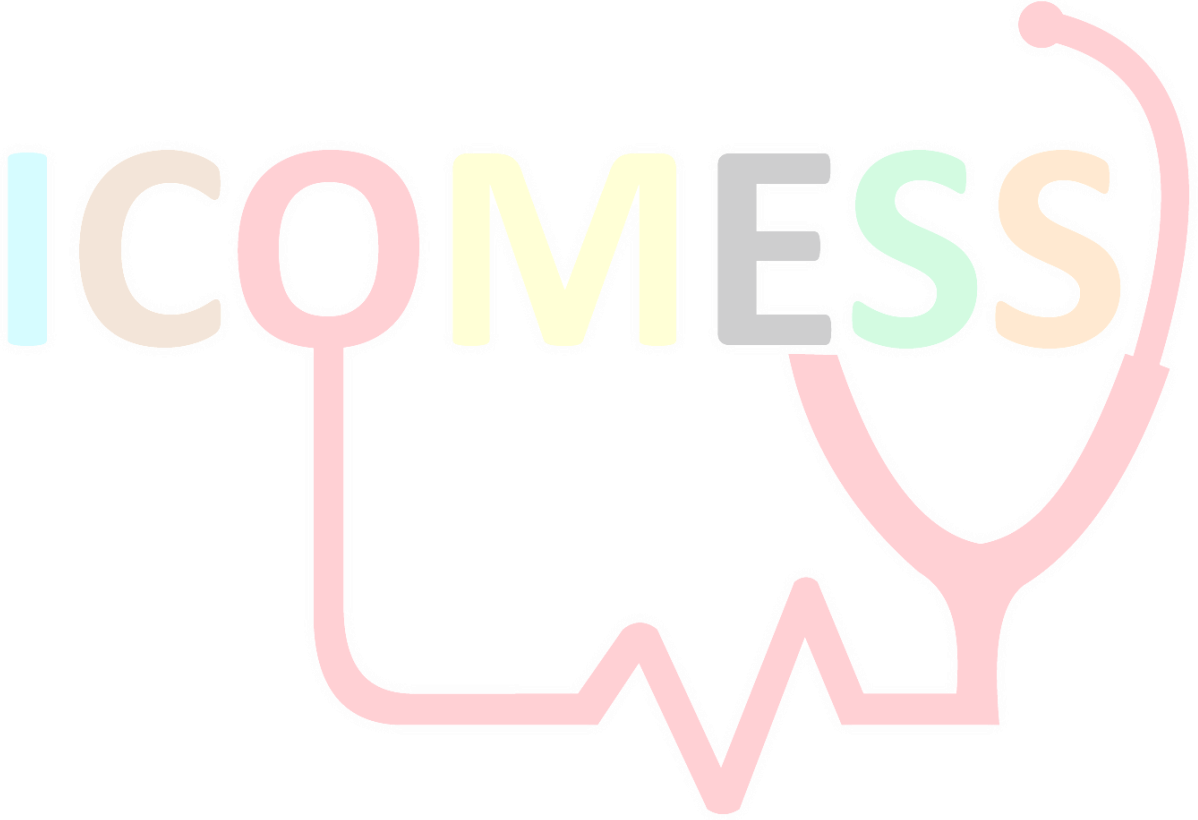
Sonuç



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

Palyatif bakım hizmetleri ülkemizde daha çok kanser hastalarının bakım sürecine odaklanmaktadır. Literatürü incelediğimizde dünyanın bir çok yerinde de aynı problemin gündemde olduğunu görmekteyiz son dönem böbrek hastaları palyatif bakım hizmetlerinden yeteri kadar yararlanamamaktadır (Fassett vd 2011;8). Bunlardan yola çıkarak palyatif bakım hastalarının son dönem böbrek hastalıklarına daha çok entegre edilmesi, ekibin konuyla ilgili farkındalık kazanması ve programlı eğitimler alması önerilmektedir.



Kaynakça

1. Akyol A. Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi 2013; 2(1):31-41
2. Chan, K. Y., Yap, D. Y., Yip, T., Sham, M. K., Lui, S. L., & Chan, T. M. (2018). Palliative care consultation in advanced chronic kidney disease with pain. *Journal of Palliative Medicine*, 21(6), 809-814.
3. Cohen, L. M., Moss, A. H., Weisbord, S. D., & Germain, M. J. (2006). Renal palliative care. *Journal of palliative medicine*, 9(4), 977-992.
4. Douglas, C. A. (2014). Palliative care for patients with advance chronic kidney disease. *JR Coll Physicians Edinb*, 44(3), 224-31.
5. Fassett, R. G., Robertson, I. K., Mace, R., Youl, L., Challenor, S., & Bull, R. (2011). Palliative care in end-stage kidney disease. *Nephrology*, 16(1), 4-12.
6. François K, Bargman JM. Evaluating the benefits of home-based peritoneal dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014 Dec 4;7:447-55
7. Kane, P. M., Vinen, K., & Murtagh, F. E. (2013). Palliative care for advanced renal disease: a summary of the evidence and future direction. *Palliative Medicine*, 27(9), 817-821.
8. Lanini, I., Samoni, S., Husain-Syed, F., Fabbri, S., Canzani, F., Messeri, A., ... & Villa, G. (2022). Palliative care for patients with kidney disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11(13), 3923.
9. Poppel, D. M., Cohen, L. M., & Germain, M. J. (2003). The renal palliative care initiative. *Journal of palliative medicine*, 6(2), 321-326.
10. Russon L, Mooney A. Palliative and end-of-life care in advanced renal failure. *Clin Med (Lond)*. 2010 Jun;10(3):279-81.
11. Villa, G., Samoni, S., Maggio, P. D., Spinelli, A., Rosa, S. D., Tartaglia, F. O., ... & DE gaudio, A. R. (2015). Palliative care for nephropathic patients. *Palliative medicine and hospice care*, 1, 16-23
12. Werb, R. (2011). Palliative care in the treatment of end-stage renal failure. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 38(2), 299-309.
13. Mechler, K., & Liantonio, J. (2019). Palliative care approach to chronic diseases: end stages of heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, liver failure, and renal failure. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 46(3), 415-432.
14. Traue, D. C., & Ross, J. R. (2005). Palliative care in non-malignant diseases. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 98(11), 503-506.

Sağlık Çalışanları Üzerinde Yapılan Sanatsal Uygulamalar: Sağlıkta Sanatın Kullanımı

Fatma AVSAR¹

Kubra TOPCU²

Abstract

Art in health has been used for health protection, promotion and treatment. It is widely used in health fields such as cancer diseases, post-traumatic treatments, mental illnesses, and assisted reproductive treatments. There is a lot of evidence in the literature that healthcare professionals use art for therapeutic purposes. The number of studies using art on healthcare professionals is limited. This study was conducted to critique the impact of art on health workers and their practices. The study was prepared in review research type. In the literature review, the studies accessed with keywords scanned in "PubMed", "Google Scholar", "Web of Science" and "Science Direct" databases were examined. Talking about art positively affects mental health and increases the inner peace and insight of healthcare professionals. Art increases the team communication of healthcare professionals and their communication with patients. Since art improves the senses, it enables early and rapid detection of health problems. Art increases the clinical skills of health workers. When the sensitivity of sound is increased, the ability to detect intestinal, lung and heart dysfunctions increases. Healthcare professionals interested in the arts create a more organized environment, which reduces malpractice. Dance and movement initiatives increase professional satisfaction in health professionals and reduce burnout and co-sensory fatigue. Visual arts reduce stress, anxiety and hopeless feelings. Playing an instrument reduces anxiety and depression levels and the frequency of psychosomatic symptoms. Considering the time constraints of healthcare workers, art can be used in any field and any environment. It is seen in the literature that the interest in art in health has increased in recent years, but it was determined that more artistic practices on health workers were needed. Healthcare workers should be supported in terms of artistic practices, and related activities can be organized in institutions.

Keywords: art and health, art therapy, health professionals

¹ Assist. Prof. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa University, Public Health Nursing, fatma.avsar@gop.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7576-1902

² Master Degree Student, Tokat Gaziosmanpaşa University, Institute of Postgraduate Education, Department of Public Health Nursing, gulkubra60@gmail.com, Orcid: 0000-0001-7410-2438

Giriş

Sanat birçok türü olan, sağlığı etkileyen geniş bir kavramdır. Sağlık araştırmalarında sanatın beş formda incelenebileceği önerilmiştir. Birincisi müzik, dans, tiyatro, şarkı söyleme ve film etkinliklerini içeren performans sanatlarıdır. İkincisi el sanatları, resim, fotoğrafçılık, heykel ve tekstil etkinliklerini içeren görsel tasarım ve zanaatıdır. Üçüncüsü müzelere, galerilere, sanat sergilerine, konserlere ve tiyatroya gitmek, topluluk etkinlikleri, kültürel festivaller ve fuarlara katılma etkinliklerini içeren kültür kategorisidir. Dördüncüsü yazma, okuma ve edebiyat festivallerine katılma etkinliklerini içeren edebiyat kategorisidir. Beşincisi ise animasyonlar, film yapımı ve bilgisayar grafikleri içeren çevrimiçi, dijital ve elektronik sanatlar kategorisidir. Bu kategoriler hem aktif hem alıcı katılımını sağlar (Davies, 2012).

Sağlık alanında sanat terapisi tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Sanat terapisi, bu konuda uzmanlaşmış profesyonel kişiler tarafından bireylerin zihinsel ve fiziksel sağlığını geliştiren ve tedavi edici olarak kullanımıdır. Amerikan sanat terapisi derneği sanat terapisini her yaştan bireyin aktif sanat yapma ve yaratıcı sürecini sağlığı iyileştirmek ve gelişmek için kullanımı olarak tanımlamaktadır (<https://arttherapy.org/about-art-therapy/> Erişim tarihi: 29.11.2022). Sanat terapisine, sanat materyalleri (resim, seramik, heykel; geleneksel el sanatları, ebru, halı, çini; işitsel, hareket ve dans içeren müzik; tiyatro, sinema...) kullanılarak yapılan alternatif tedavi yöntemlerinden biri de denebilir (Yazkaç ve Özkan, 2018). Sanat terapisinin birçok özelleşmiş türü vardır. Bunlar; müzik terapisi, görsel sanatlar / resim sanatı terapisi, dans/hareket terapisi, şiir terapisi, dışa vurumcu sanat terapisi olarak sıralanabilir (Bostancıoğlu ve Kahraman, 2017). Ülkemizde müzik terapi sağlık bakanlığı tarafından geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliğinde yer almaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2014). Sanatın insan hayatına birçok etkisi vardır. Sanat, duygusal, entelektüel ve manevi hayatı geliştirmeye yardım edebilir, aynı zamanda öz farkındalık, iç görü kazanmayı sağlayabilir (Arantzamendi ve ark., 2021; Çakmak, Biçer ve Demir, 2020). Sanat, bireyin yaşantısını düzenlemesine, dünyasını anlamlandırmasına, duygularını dışa vurmasına ve problem çözme becerisini artırmaya yardımcı olabilir (Bostancıoğlu ve Karaman, 2017). Sanat, akıl yürütme ve hayal gücünün gelişimine fayda sağladığı gibi yaparken düşünmeyi, bilgi edinmeyi, keşfetmeyi ve soru sormayı da sağlayabilir (Bilir, 2019; Bostancıoğlu ve Kahraman, 2017). Sanat; anlam arayışı, bireysel gelişim, daha iyi hissetme gibi amaçlara ve ihtiyaçlara hizmet edebilir. Resim, heykel veya sanatın diğer disiplinleri etkili ve güçlü birer iletişim yoludur. Çakmaktaş (2016) ın yaptığı yüksek lisans tezinde sanatın iletişimi güçlendireceği ve bu durumun sağlık hizmetinin kalitesini artıracağı vurgulanmıştır. Sağlık profesyonellerinden bakım verdikleri kişilerle sağlıklı iletişim kurmaları beklenir. Sağlığını kaybetmiş insanların kendini ifade gücü azalabilir veya yok olabilir. Böyle durumlarda sanat, iletişimde güçlü bir dışavurum aracı olarak kullanılabilir. Sanat hem sağlık çalışanlarının kendi aralarındaki iletişim problemlerini çözmeye hem de hastalarla olan iletişimlerini artırmaya yarayabilir. Sanat, kronolojik olarak değişen geniş duygu durumlarını, en derin üzüntüden en üst mutluluğa, en ağır travmalardan en iyi hissedilen zamanları bugüne getirebilir. Buna göre sanat; ifade etmenin en içsel, çoğu vakit sözcükleri kullanmadan yapılan bir yolu olarak değerlendirilebilir (Leckey, 2011).

Fancourt ve Finn (2019) tarafından hazırlanan WHO raporunda sanatın insan sağlığı üzerinde çok boyutlu etkisi gruplandırılmıştır. Sanat, psikolojik olarak; öz yeterliliği artırır, başetmeyi sağlar, duygu regülasyonunu sağlar. Fizyolojik olarak; stres hormonlarının (adrenalin, noradrenalin, kortizol gibi) salınımını azaltır, immun sistem fonksiyonlarını artırır, kardiyovasküler düzensizlikleri azaltır. Sosyal olarak; yalnızlığı ve izolasyonu azaltır, sosyal

desteği artırır, sosyal davranışları artırır. Davranışsal olarak; egzersizi artırır, sağlık davranışlarının uyumu sağlar, becerileri artırır.

WHO, (2019) raporda sanat sağlık hizmetlerinde sağlığı koruma, geliştirme ve tedavi amacıyla kullanıldığı vurgulanmıştır. Raporda sanatın sağlık üzerindeki etkileri iki tema altında gruplandırılmıştır. Birincisi **sağlığı koruma hastalıkları önleme ve geliştirmedir**. Bu temada sanatın sağlığın sosyal belirleyicilerini (bireysel, sosyoekonomik ve çevresel özellikler, yaşam tarzı, ulaşım ve sosyal hizmetler ile ilgili belirleyiciler) etkilediği belirtilmiştir. Sosyal uyum ve sosyal eşitsizliklere sanat yardımı ile müdahale edilebilir. Sanatın çocuk gelişimini desteklediği belirtilmiştir. Anne bebek bağlanması, dil ve konuşma bozuklukları, eğitim düzeyi gibi konularda sanat etkili olabilir. Sanatın sağlığı geliştirici davranışları teşvik ettiği belirtilmiştir. Sağlıklı yaşam ve iletişimi güçlendirebilir. Ulaşılması zor gruplarla etkileşimi sağlayabilir. Sanatın hastalıkları önlemeye yardımcı olduğu ve sağlığı desteklediği de belirtilmiştir. Sanat akıl sağlığını koruyabilir, bilişsel düşüşü engelleyebilir, travma sonrası oluşan sorunları önleyebilir ve esenliği sağlayabilir. Aynı zamanda sağlık çalışanlarının ve bakım vericilerin üzerinde de etkilidir. Sanat klinik becerileri artırabilir ve sağlık anlayışını güçlendirebilir. İkinci tema ise **hastalıkların yönetimi ve tedavisidir**. Bu temada sanatın zihinsel hastalık yaşayan insanlara yardım edebildiğini (perinatal ve hafif-orta-şiddetli akıl hastalığı, travma ve istismar), akut rahatsızlıkları olan insanlara bakım desteği sağlayabileceğini (prematüre bebekler, yatan hastalar, cerrahi invaziv olan hastalar ve yoğun bakım hastaları), nörogelişimsel ve nörolojik bozukluğu olan insanları desteklemeye yardımcı olabileceğini (otizm, serebral palsi, bunama ve inme), bulaşıcı olmayan hastalıkların yönetimine yardımcı olabileceğini (kanser, diyabet, akciğer ve kalp hastalıkları) ve yaşam sonu bakımı destekleyebileceği (palyatif ve kayıp dönemi) belirtilmiştir.

Yapılan bir sistematik derlemede sanatın tedavi yöntemi olarak kullanıldığı birçok alan özetlenmiştir. Derlemede sanat kanser hastalıkları, travma sonrası tedaviler, akıl hastalıkları, yardımcı üreme tedavileri, psikiyatri vb. sağlık alanlarında yaygın olarak kullanıldığı tespit edilmiştir (Çakmak ve ark., 2020). Vural ve Salderay (2022) yaptığı araştırmada sanatla tedavinin her yaşta sağlıklı, engelli ve hasta bireylere uygulanabilecek olan bir tedavi çeşidi olduğu, hastanelerde ve okullarda uygulanabilen, hastayı motive ettiği gibi doğru yöntem ve süreçlerde kullanıldığında kalıcı iyileşmeyi dahi sağlayabilen, bireyin baş etmek zorunda olduğu uzun ve ağırlı iyileşme sürecini eğlenerek, öğrenerek ve kendi öz kabulünü sağlayarak daha kolay atlatabilmesini, hastaların hastalığı algılamalarında, hayatı anlamlandırılmalarında, ilişkilerini olumlu yönde değiştirmelerinde ve hastalığı yenme süreçlerinde olumlu gelişmeler sağlayabilen ve bedensel/zihinsel birçok rahatsızlık alanında etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Sağlıkta sanat, sağlığı koruma, geliştirme ve tedavi amacıyla kullanılmıştır. Kanser hastalıkları, travma sonrası tedaviler, ruh hastalıkları, yardımcı üreme tedavileri gibi sağlık alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Alan yazında sanatın sağlık çalışanları tarafından tedavi amaçlı kullanıldığına dair birçok kanıt vardır. Sağlık çalışanları üzerinde sanatın kullanıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışma sanatın, sağlık çalışanlarının üzerindeki etkisi ve yapılan uygulamaları derlemek amacıyla yapılmıştır

Yöntem

Çalışma derleme araştırma türünde hazırlanmıştır. Alan yazın taramasında “Pubmed”, “Google Scholar”, “Web Of Science” ve “Science direct” veri tabanlarında taranan anahtar kelimelerle ulaşılan çalışmalar incelenmiştir.

Bulgular

Sağlık hizmetlerinin gelişmesinde önemli rol oynayan sağlık çalışanları büyük fedakarlık yaparak görevlerini yerine getirmektedirler. Sağlık çalışanları ağır iş gücü ve stres altında görevlerini yerine getirirken olumsuz duygulara ve tutumlara kapılabilirler (Özçelik ve Avcı, 2022). Sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının yüksek stres yaşadıkları ortaya konulmuştur (Çamkerten ve ark., 2020). Bir başka çalışma da ise ağır iş yükünün işten ayrılma niyetini artırdığı ve yaşam doyumunu düşürdüğü tespit edilmiştir (Çalışkan ve Bekmezci, 2019). Sağlık çalışanlarının iş yaşamında karşılaştıkları zorluklar mesleki tükenmişliği tetikleyebilir. Mesleki tükenmişlik sağlık çalışanlarının yaşam kalitesinin düşmesine sebep olabilir (Uzun ve Tortumlu, 2022). Sağlık hizmetlerinin yürütülmesi, birey aile ve toplum sağlığını geliştirilmesinden ve bir çok çalışmadan sorumlu olan sağlık çalışanlarının, görev ve sorumluluklarını yerine getirebilmeleri için sağlıklı olmaları gereklidir (Uğurlu, 2002). İş yüklerinin fazlalığı, ekip üyelerinin sayısının yetersizliği, sağlıktaki sistemsel eksiklikler, ücretlerin yetmemesi, karmaşık rol ve görev paylaşımları, belirsizlikler, yönetimsel ödüllendirme sisteminin olmaması, mesleksi imaj ve özgüven eksikliği gibi etmenler nedeniyle iş ortamında yoğun baskı altında kalınmakta ve stress ortaya çıkmaktadır. Sağlık profesyonellerinin hasta ve hasta yakınlarına sundukları hizmetin kalitesini arttırabilmeleri, sürdürülebilirliğini sağlayabilmeleri ve kendi sağlıklarını koruyabilmeleri için stres kaynaklarını iyi tanıyabilmeleri ve onlara karşı sağlıklı baş etme yöntemleri geliştirebilmeleri oldukça önemlidir (Canbaz vd., 2005). Bu baş etme yöntemlerinden biri de sanat ve sanat terapisi (Altınçapa vd., 2018). Sağlık çalışanlarının zaman kısıtını göz önünde bulundurursak, sanat her alanda ve her ortamda kullanılabilir (Hsu ve ark., 2021). Sağlığı teşvik etmek ve sağlık davranışlarını geliştirmek için sanat her alanda olmalıdır (Fancourt ve Finn, 2019).

Sanatın sağlık çalışanları üzerine etkisi gözardı edilemeyecek kadar önemli ve etkilidir. Sanat, sağlık çalışanlarının sağlığı tanımalarını sağlar. Edebiyatta, müzikte, sinemada geçen hastalık, sağlık ve tedavi süreçlerinden toplumun sağlığını tanımaya yardım eder. Sanat aynı zamanda sağlık çalışanlarının klinik becerilerini geliştirmesini sağlar. Müzikle uğraşmak, enstrüman kullanmak, resim çizimi yapmak gibi sanatsal faaliyetler el becerilerinin geliştirmesine yardımcı olur. Sanat, görsel hafızayı kuvvetlendirdiği için hastayı yada bireyi kapsamlı ve bütüncül gözlem yapma yeteneğini artırır. Tanıları bulmasını kolaylaştırır. Sese olan duyarlılık artar böylece bağırsak, akciğer, kalp disfonksiyonlarını tespit yeteneğini artırır. Düzenli yapılan grup çalışmaları, sanat aktiviteleri sağlık çalışanlarının hızlı karar verme ve sorunları hızlı tespit etme yeteneklerini artırdığı için bulaşıcı hastalıklara neden olan etkeni erken tespiti ve böylece enfeksiyonlara erken müdahaleyi sağlar. Hatta salgınları önlemede fayda sağlar. Duyuların daha aktif kullanımıyla etkenin erken tespit etmedilmesini sağlar. Sanatla ilgilenen sağlık çalışanları daha düzenli çevre oluşturur bu da hataları azaltır. Malpraktisleri azaltır. Sanat bakım vericileri destekler. Müzik ve hareket, empati gelişimini sağlar, ruh halini iyileştirir, yoğun stres düzeyini düşürür, kontrastasyon ve verimliliği artırır. Hikayeler ve günlük yazmak, sağlık çalışanlarının çalışma saatleri içinde yaşadığı duygusal zorlukları karşılamasını destekler (WHO, 2019).

Sağlık Çalışanları Üzerinde Yapılan Uygulamalar

Çolak (2018)'in dans ve hareket terapi yöntemlerini kullanılarak yaptığı bir çalışmada hemşirelerin mesleki tatmin, tükenmişlik ve eşduyumu yorgunluğu düzeylerine etkisi incelenmiş sonucunda dans ve hareket terapi yönteminin etkili olduğunu, hemşirelerin ortalama mesleki

tatmin düzeyini arttırdığı, tükenmişlik ve eşduyum yorgunluğu düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir. Huss ve Sarid (2014), sağlık çalışanları üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada işle ilgili stres düzeyinin görsel sanat terapi yöntemiyle azaldığı saptanmıştır. Yaşanılan stresi görsele dökerek rahatlama yaşadıkları belirtilmiştir. Mercer ve arkadaşlarının (2010) tıp öğrencilerinin üzerinde stres ve kaygı düzeylerinin azalması doğrultusunda görsel günlük tutmanın etkilerine bakmaları sonucu stres, kaygı ve umutsuz duygu düzeylerinde genel bir azalma olduğu saptamıştır. Hsu ve arkadaşlarının (2021) kırsal kesimde çalışan sağlık çalışanları üzerinde yaptıkları girişimsel bir çalışmada Zentangle (tekrarlayan desenler çizme ve boyama sanatı) sanatının stres düzeyinde azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Arantzamendi ve arkadaşları (2021) palyatif bakım çalışanları ile yaptığı odak grup çalışmasında sanatla ilgili konuşmanın çalışanların ruhsal sağlığını pozitif yönde etkilediği, iç huzurlarını, iç görüşlerini artırdığı belirlenmiştir. Ploukou ve arkadaşlarının (2018) onkoloji servisinde çalışan hemşireler üzerinde yapmış oldukları çalışmada hemşirelerin müzik enstrümanları çalmasına anksiyete ve depresyon düzeylerinin ve psikosomatik semptomlarının sıklığının azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Altınçapa ve arkadaşlarının (2018) hemşirelik öğrencilerinin üzerinde yapmış oldukları çalışmada sanat terapinin hemşirelik son sınıf öğrencilerinin stresle başa çıkma düzeylerine etkisine bakılmış, çalışmanın öğrencilerin stres kaynaklarını tanımlamaya, strese karşı duygularını fark edebilme, ifade edebilme ve yeniden anlamlandırmaya yardımcı olduğu; grup içi iletişimi kuvvetlendirdiği, öğrencilere farklı bir bakış açısı kazandırarak, yaratıcı ve eleştirel düşüncenin geliştirilmesine destek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Cigerci ve arkadaşlarının (2016) doktor ve hemşireler üzerinde müzik terapiye ilişkin görüşleri araştırılan tanımlayıcı tipte bir çalışmada sağlık çalışanlarının müzik terapiyi bildiklerini, müzik terapi eğitimi almadıkları ve müzik terapiye karşı olumlu görüşleri olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çelebioğlu ve arkadaşlarının (2021) hemşirelik son sınıf öğrencileri üzerinde yapmış oldukları betimleyici tipteki bu çalışmada müzik terapinin hastalıklarla baş etmeye yardımcı bir yöntem olduğu, rahatlatıcı, anksiyeteyi azaltıcı etkilerinin olduğu konusunda hem fikir oldukları sonucuna ulaşılmıştır. Şen ve Kayabaş (2022) 'ın Covid 19 pandemi sürecinin, çalışan doktorlarının ve hemşirelerinin müzik beğenileri üzerindeki etkisi duygusal olarak etkilenildiği, işitsel dünyasının ve müzik beğenilerinin değiştiği sonucuna ulaşmıştır.

Sonuç

Sanat potansiyel olarak hem zihinsel hem de fiziksel sağlığı etkileyebilmektedir. Bireyin içgörü ve öz farkındalık kazanmasına yardımcı olabilir. Sağlık ve refahı desteklemek için sanattan yararlanılabilir. Sanat, insanı fiziksel, psikolojik, sosyal ve davranışsal olarak etkileyebilmektedir. Sanat sağlık hizmetlerinde sağlığı koruma, geliştirme ve hastalığı önleme ve tedavi amacıyla kullanılmıştır (WHO,2019). Sanat, sağlık çalışanları ve bakım alıcılar arasında etkili bir iletişim aracıdır. Yapılan araştırmalarda sağlık çalışanlarının çalışma alanından kaynaklı yüksek stres ve kaygı yaşadığı, mesleki tükenmişliğin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği görülmüştür (Özçelik ve Avcı, 2022; Uzun ve Tortumlu, 2022). Sanat çalışanlar için bir baş etme yöntemi olarak kullanılabilir. Ayrıca sanat uygulamaları sağlık çalışanlarının klinik becerilerinin artmasına, toplumu tanımasına ve bakım vericiyi desteklemesine yardımcı olabilir (WHO,2019).

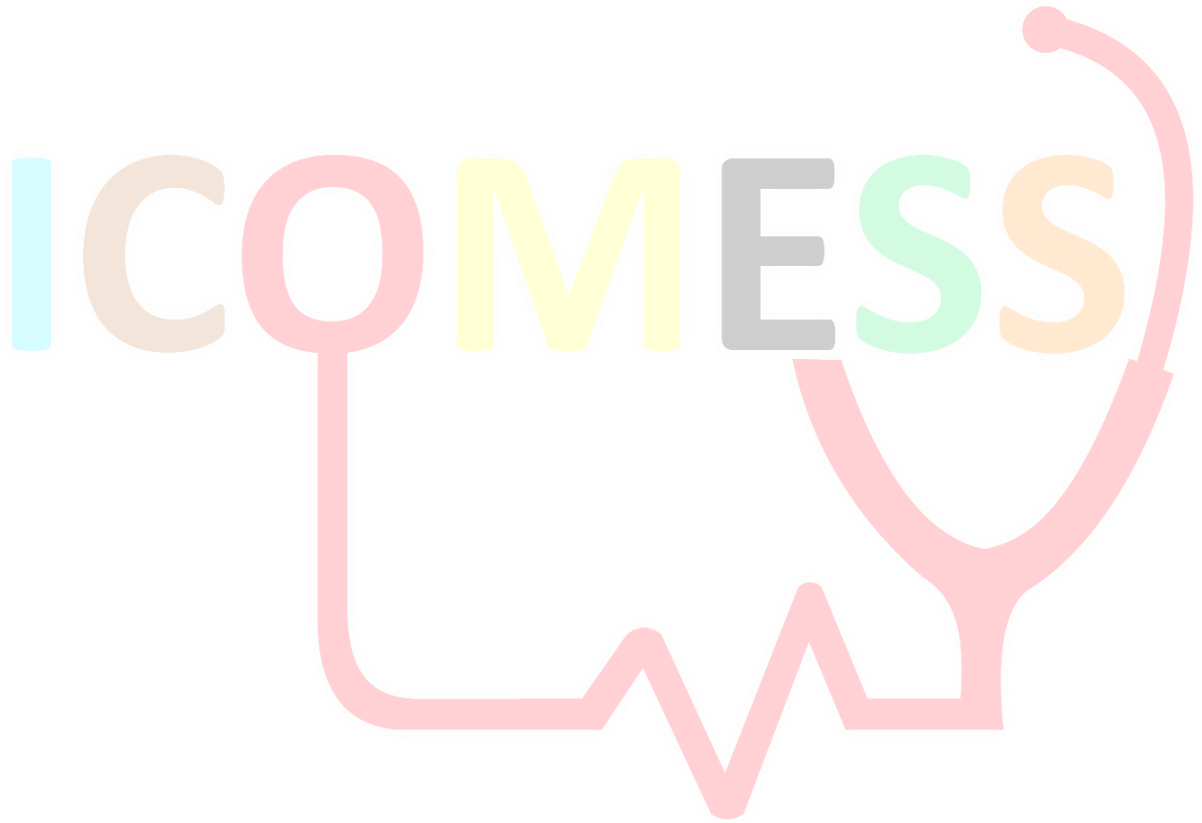
Son yıllarda Türkiye’de sağıkta sanata yönelik ilginin arttığı görülmektedir; ancak sağlık personeline uygulama çalışması konusu ile ilgili çalışmalar yetersiz kalmaktadır. Yapılan çalışmalarda sağlık çalışanları üzerinde yapılan sanatsal girişimlerin yetersiz olduğu ve daha çok girişimin yapılması gerektiği vurgulanmıştır (Arantzamendi ve ark., 2021; Hsu ve ark.,



2ndInternational Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

2021). Sanat etkinliklerinin düzenlenmesi, kurumlarda bununla ilgili düzenlemeler yapılması, araştırmaların ve çalışmaların geniş çaplı yapılması önerilmektedir.



KAYNAKÇA

Altınçapa, B., Kaya, B.Y.A., ve Eren, N. (2018). Inter-Model Dışavurumcu Grup Sanat Terapisinin Hemşirelik Son Sınıf Öğrencilerinin Stresle Başa Çıkma Düzeylerine Etkisi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1), 11-19.

Amerikan Sanat Terapi Derneği (AATA) <https://arttherapy.org/about-art-therapy/> (Erişim Tarihi: 29.11.2022).

Arantzamendi, M., Sapeta, P., Collette, N., Sesma, A. B., Pérez-Solero, M. T. T., Echarrri, F. I., & Centeno, C. (2021). Insight and Inner Peace in Palliative Care Professionals after an Art Therapy Workshop Focused on Personal Self-Care: A Preliminary Experience. *Palliative medicine reports*, 2(1), 34-39.

Bilir, A. Sanat Yoluyla Düşünme: Su Örneği. *Sanat Ve Tasarım Dergisi*, 9(1), 116-127.

Bostancıoğlu, B., ve Kahraman, M.E. (2017). Sanat Terapisi Yönteminin Ve Tekniklerinin Sağlık-İyileştirme Gücü Üzerindeki Etkisi. *Beykoz Akademi Dergisi*, 5(2), 150-162.

Çakmak, Ö., Biçer, İ., ve Demir, H. (2020). Sağlıkta Sanat Terapisi Kullanımı: Literatür Taraması. *Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi*, 2(2), 12-21.

Çakmaktaş, F. M. (2016). Sanatta Sağaltım Ve Güncel Sanat Terapisi (Master's Thesis, Işık Üniversitesi).

Çalışkan, A. ve Bekmezci M. (2019). Aşırı iş yükünün işten ayrılma niyetine etkisinde iş tatmini ve yaşam tatmininin rolü, sağlık kurumu çalışanları örneği. *Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 11(31), 381-431.

Çamkerten, S., Tatar, A. ve Saltukoğlu, G. (2020). Sağlık çalışanlarının stres düzeylerinin incelenmesi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 7(4), 257-265.

Canbaz S, Sünter T, Dabak Ş ve diğ. Hemşirelerde Tükenmişlik Sendromu, İş Doyumu Ve İşe Bağlı Gerginlik. *Hemşirelik Forumu Dergisi* 2005; 4: 30-34.

Çelebioğlu, A., Çelebioğlu, M. O., & Yazıcı, T. Hemşirelik Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Müzik Terapi Konusundaki Bilgi Ve Görüşleri. 7. *Uluslararası Müzik Ve Dans Kongresi*, 50.

Ciğerci, Y., Hatice, K. U. R. T., & Çelebi, Ş. (2016). Tamamlayıcı Bakım Ve Alternatif Tedavi Yöntemi Olan Müzik Terapiye İlişkin Sağlık Profesyonellerinin Görüşleri. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Akademik Müzik Araştırmaları Dergisi*, 2(4), 13-26.

Çolak, Y. (2018). Dans ve Hareket Terapisi Yöntemlerinin Kullanımının, Hemşirelerin Mesleki Tatmin, Tükenmişlik ve Eşduyum Yorgunluğu Düzeylerine Etkisinin İncelenmesi.

Davies CR, Rosenberg M, Knuiman M, Ferguson R, Pikora T, Slatter N. Defining arts engagement for population-based health research: art forms, activities and level of engagement. *Arts Health*. 2012;4(3):203–16. doi: <https://doi.org/10.1080/17533015.2012.656201>.

Fancourt D, Finn S. What is the evidence on the role of the arts in improving health and well-being? A scoping review [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019. (Health Evidence Network synthesis report, No. 67.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553773/>

Hsu, M., Wang, C., Tzou, S. J., Pan, T. C., & Tang, P. L. (2021). Effects of Zentangle art workplace health promotion activities on rural healthcare workers. *Public Health*, 196, 217-222.

Huss, E., ve Sarid, O. (2014). İşle İlgili Stresi Azaltmanın Bir Yolu Olarak Görsel Olarak Dönüştürülmüş Sanat Eseri Ve Güdümlü İmgeler: Nicel Bir Pilot Çalışma. *Psikoterapide Sanat Dergisi*, 41 (4), 409-412.

- Leckey, J. (2011). Yaratıcı Faaliyetlerin Zihinsel Refah Üzerindeki Terapötik Etkinliği: Literatürün Sistematik Bir İncelemesi. *Psikiyatri Ve Ruh Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 18 (6), 501-509.
- Mercer, A., Warson, E. ve Zhao, J. (2010). Görsel Günlük Kaydı: Tıp Öğrencilerinde Stres, Kaygı ve Duygulanım Düzeylerini Etkilemeye Yönelik Bir Müdahale. *Psikoterapide Sanat Dergisi*, 37 (2), 143-148.
- Özçelik, R. ve Avcı, K. (2022). COVID-19 salgınının sağlık çalışanlarının mental sağlık durumuna etkisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 5(1), 50-61.
- Ploukou, S., & Panagopoulou, E. (2018). Playing music improves well-being of oncology nurses. *Applied nursing research: ANR*, 39, 77-80. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2017.11.007>
- Şen, Me, & Kayabaş, H. Covid-19 Pandemi Sürecinin Sağlık Çalışanlarının Müzik Beğenileri Üzerindeki Etkileri. *İnönü Üniversitesi Kültür Ve Sanat Dergisi*, 8 (1), 77-84.
- T.C. Sağlık Bakanlığı: Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. (2014) <https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/TR,24681/muzikterapi-uygulamasi-hakkinda-bilgilendirme.html> (Erişim Tarihi: 29.11.2022)
- Uğurlu, N., (2002). Hemşirelerde Kontrol Odağı İnancı İle Stresle Başa Çıkma Stratejileri Ve Psikolojik Belirti Gösterme Durumları Arasındaki İlişkiler. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Uzun, K., & Tortumlu, M. (2022). Mesleki Tükenmişliğin Sağlık Çalışanlarının Yaşam Doyumu Üzerindeki Etkisinde Psikolojik Sağlamlığın ve Umudun Aracı Rolünün İncelenmesi. *Humanitas: International Journal of Social Sciences*, 10(20).
- Vural, H., & Salderay, B. Görsel Sanatlar Eğitiminin Tedavideki Yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hastane Okulu Uygulama Örneği. *Türkiye Bilimsel Araştırmalar Dergisi*, 7(1), 16-36.
- Yazkaç, P., & Özkan, Y. (2018). Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Hastaları Üzerinde Sanatla Terapi Çalışmalarının Olumlu Etkisi Üzerine DeneySEL Bir Çalışma. *Sosyal Araştırmalar ve Davranış Bilimleri Dergisi*, 4(6), 191-210.

Düşük Doz ve Yüksek Doz Gonadotropinler ile Ovulasyon İndüksiyonu Yapılan Kötü Over Yanıtlı Hastalarda Luteinize Granüloza Hücrelerinde Survivin ve HIF-1 α Gen Ekspresyonunun Araştırılması (Asistan Tezi)

Gunel ALIYEVA¹

Ayça Nazlı AKAR²

Zeki Semih ULUDAĞ³

Serpil TAHERİ⁴

Yılmaz ŞAHİN⁵

Ercan Mustafa AYGÜN⁶

Abstract

The aim of this study is to investigate the expression levels of survivin, HIF-1 α , SMAD5, OXSR1, eNOS, TERT genes in granulosa cells during controlled ovarian hyperstimulation (KOH) with low-dose and high-dose gonadotropins (Gn) in patients with poor ovarian response.

The study included 36 patients with poor ovarian response and 16 patients with normal ovarian response, who used high (group 1, n:11) and low dose gonadotropin (Gn) (group 2, n:9). Patients with poor ovarian reserve were identified according to the Bologna criteria. In all groups, Survivin, HIF-1 α , OXSR1, TERT and SMAD5 gene expression levels were evaluated.

While there was no difference between the 1st and 2nd group patients in the number of antral follicles, hCG day progesterone, number of aspirated follicles and number of collected oocytes, it was found to be significantly higher in patients with normal ovarian response than in the other groups (respectively $p<0.001$, $p=0.047$, $p=0.001$, $p=0.02$). The survivin gene expression levels were compared in patients receiving high-dose and low-dose Gn therapy, and the expression rates were median (min-max) in the high-dose, low-dose, and control groups, respectively 0,32 (0,12-0,85), 0,22 (0,04-1,07), 0,26 (0-0,84) it was found as. The difference $p=0.989$ was not statistically significant. Even when patients with poor ovarian response were taken as a single group, there was no statistically significant difference in survivin gene expression compared to the control group $p=0.898$.

The expression of HIF-1 α , OXSR1 and SMAD5 genes in granulosa cells did'nt give statistically significant results among the 3 groups compared (respectively $p=0.75$, $p=0.987$, $p=0.73$). TERT and eNOS expression was'nt achieved in granulosa cells in both patients with poor ovarian response and normal ovarian response.

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

³ Kayseri Memorial Hastanesi, Tüp Bebek Ünitesi

⁴ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı

⁵ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

⁶ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

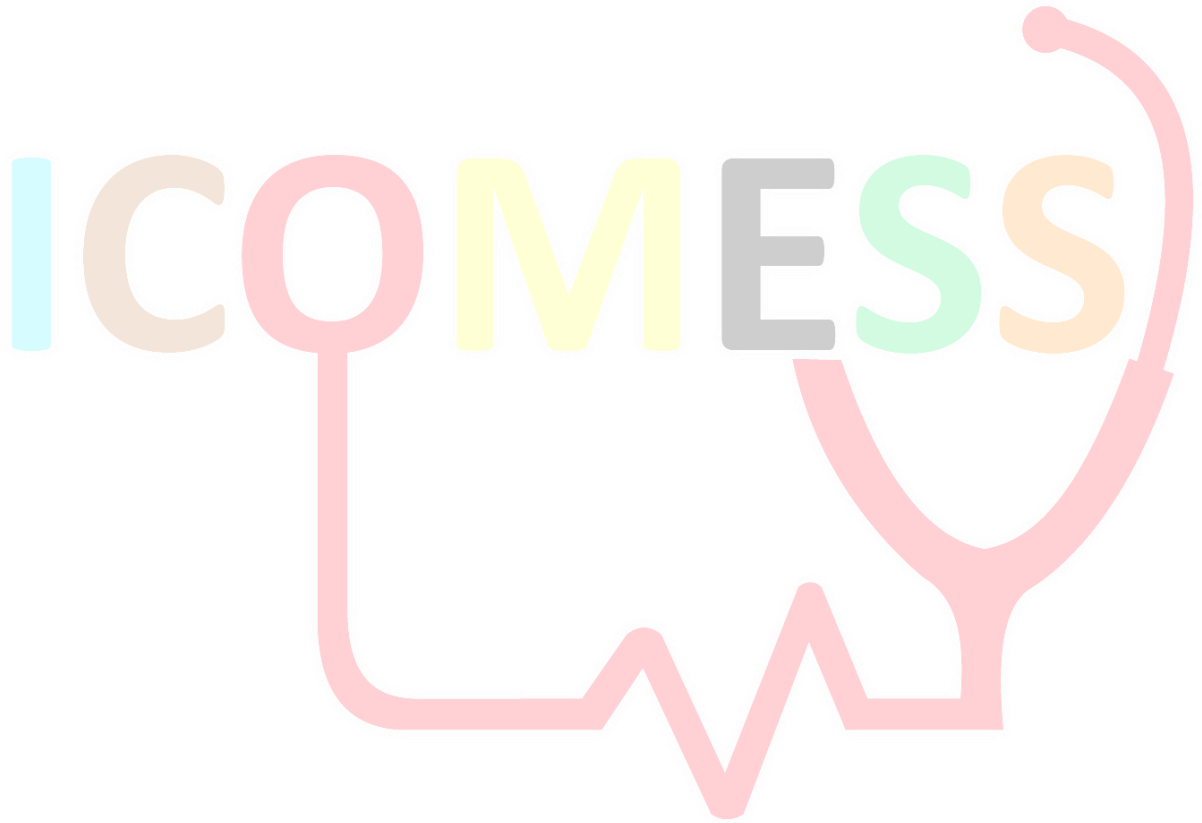


2ndInternational Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

Survivin gene expression could not be associated with ovarian response in any way, both in patients with different ovarian reserve and in patients with poor ovarian response who received different stimulation protocols. This study, due to the fact that we are dealing with a specific patient population, with a narrow sample size has been carried out. On this subject, new studies are needed, including high responders and with a larger sample size.

Keywords: Poor ovarian response, Survivin, HIF-1 α , SMAD5, OXSR1, TERT



GİRİŞ

Kötü over yanıtı (Poor Ovarian Respons, POR), son yirmi yıldır çok sayıda randomize çalışmanın konusu olmuştur. Stimülasyona kötü over yanıt veren kadınları tanımlamak için ilk sistematik girişim 2011 yılında the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) tarafından yayınlanmış ve ‘Bologna kriterleri’ olarak adlandırılmıştır (Ferraretti vd., 2011: 16) Bologna kriterlerine göre, aşağıdaki 3 maddeden 2 sine sahip olmak, POR tanımı için yeterli kabul edilmektedir (Ferraretti vd., 2011: 1621). Ortalama maternal yaş (≥ 40 yıl) veya herhangi bir başka risk faktörü, daha önce uygulanan tedaviye POR geliştirmek (siklus iptali veya klasik protokol ile ≤ 3 oosit gelişmesi), anormal bir over rezerv testi (ORT) (antral follikül sayısı [AFS]) $< 5-7$ follikül veya anti-Müllerian hormon (AMH) $< 0.5-1.1$ ng/ml. Yaş faktörü ve anormal ORT yokluğunda ise, daha önce maksimum stimülasyon sonrasında iki kez POR geliştirmiş olması da hastanın kötü over yanıtı olarak tanımlanması için yeterli olarak kabul edilmektedir (Bologna kriterlerinin 4. özelliği olarak kabul edilmektedir) (Ferraretti ve Gianaroli, 2014 Mayıs: 1842-43).

Apoptozis, ovaryan folliküler atrezi ve luteal regresyon ile ilişkili hücrel bir mekanizmadır. Bir follikül popülasyonundaki granüloza hücrelerinin yüksek oranda atreziye uğraması, follikülü apoptotik hücre ölümüne karşı son derece duyarlı bir hale getirmektedir (Glamoclija vd., 2005: 426). Granüloza hücrelerindeki apoptozis, In vitro fertilizasyon (IVF) sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Apoptotik granüloza hücrelerinin artmış sayısı, boş follikül, az sayıda ve kötü kalitede oosit elde edilmesi, kötü kalitede embriyo oluşumu ve kötü fertilizasyon sonuçları ile de ilişkilidir (Varras vd., 2012: 2). Survivin diğer adıyla baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5 (BIRC5), apoptozis inhibitör proteinlerinin (AIPs) en küçük üyesidir ve caspas inhibitör fonksiyonu için esansiyeldir (Jiang vd., 2014: 1). Yapılan çalışmalar, survivin’in görevlerinin sadece apoptozisin inhibisyonu ile sınırlı olmadığını aynı zamanda, mitotik bölünmede de bir kontrol noktası olduğunu ortaya koymuştur. Survivin, embriyonik ve fetal dokudan da eksprese edilmiş olup, bir çok kanser ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (Jiang vd., 2014: 1).

Apoptozis, hipoksiye bir cevap olarak da artabilmektedir. Hipoksinin şiddeti, hücreleri ölmeye veya hipoksiye adapte olup hayatta kalmaya zorlamaktadır (Greijer ve Wall, 2004:1009). Hipoksik hücrelerden salınan hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1); vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiopoetin 1 (ANGPT1) ve ANGPT2, plasental büyüme faktörü (PGF) ve trombosit aracılı büyüme faktörü B’nin (PDGFB) de dahil olduğu anjiogenik büyüme faktörlerini kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive etmekte ve anjiogenezise yol açan endotel hücrelerini stimüle etmektedir. Heterodimerik bir protein olan HIF-1, HIF-1 α ve HIF-1 β denilen iki subünitten oluşmaktadır (Manalo vd., 2005: 659).

Oksidatif stres yaşla birlikte azalan fertilitiyi modüle eder. Birçok çalışmada infertilite ve fertilitenin değerlendirilmesinin patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Oxidative stress responsive 1 (OXSR1) gen ürünü Serin/Treonin protein kinaz ailesi üyesidir. Çevresel strese cevapta kinazların downstreamini regüle eder ve aktin hücre iskeletinin regülasyonunda rol alır. Ayrıca bu gen oksidatif stres nedeniyle gerçekleşen hücre ölümü ve proliferasyonunun kontrolünde önemli rol oynar (Stiegler vd., 2013: 2). Literatürde OXSR1 geni ile granüloza hücreleri ve infertilite arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma bu tarihe kadar yapılmamıştır.

Nitrik Oksit (NO), memeli vücudundaki yararlı veya zararlı birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynayan önemli bir sinyal molekülüdür. Uygun dozlarda NO üretimi, birçok organın zarar görmesinin engellenmesinde (karaciğerin iskemik hasardan korunması

gibi) önemlidir.. Bu molekül çok sayıda nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin yardımıyla arjinin ve oksijenden veya inorganik nitrat gruplarının indirgenmesiyle nitrovazodilatör ilaç moleküllerinden sentezlenmektedir. NO'yu sentezleyen Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS3) enzimi teka, granüloza hücrelerinde ve oositin yüzeyinde foliküler gelişim boyunca sentezlenir ve birçok biyolojik süreçte önemli rollere sahiptir (Agarwall vd., 2005: 8).

SMAD aile üyesi-5 (SMAD5) geni ise granüloza hücrelerinin gelişiminde rol aldığından fonksiyonunu direkt olarak etkileyebilir. SMAD5 geni Bone morfogenetik protein (BMP), sinyal yolağının anahtar genlerinden birtanesidir ve bu sinyal yolağı apoptozis mekanizmasında görev alır. SMAD5'in ovaryan granüloza hücrelerinde gerçekleşen apoptozisteki rolünü araştırmak için yapılan bir çalışmada, SMAD5 mRNA'sı kullanılarak kültüre edilmiş granüloza hücrelerinde bu gen inhibe edilmiştir. SMAD5 inhibisyonu ile birlikte Fas, FasL, kaspaz 8 ve 3 gibi apoptozisin arttığına işaret eden genlerin ekspresyonlarının arttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar granüloza hücrelerinde apoptozisin regülasyonunda SMAD5'in önemli rol oynadığını göstermiştir (Nie vd., 2015:1).

Literatürde foliküler gelişim boyunca granüloza hücrelerinin kök hücre popülasyonundan köken aldığı birçok çalışmada rapor edilmektedir. Granüloza hücrelerinin kök hücre karakteristiği göstermelerinin ana kanıtı ise telomer bölgeleri ve telomeraz enzimidir. Hücreler bölündükçe her bölünmede telomer bölgeleri telomeraz enzimi tarafından sentezlense de hücre yaşlandıkça bu bölgeler kısalır. Telomeraz enzimi Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT) ve Telomeraz RNA (TERC) olmak üzere iki alt üniteden oluşur. TERT geni telomeraz enziminin aktivitesinin primer regülatörüdür. Ayrıca TERT geni, Telomeraz enziminin aktivasyonunun mekanizmasında görev almasının yanında, telomeraz enziminden bağımsız olarak apoptozisin regülasyonunda görev alır. Artan apoptozis ile azalan TERT geni ekspresyonu ile koreledir ([Chronowska, 2012: 595-96], [Russo vd., 2006:443-44]).

Bu çalışmanın amacı kötü over yanıtı infertil hastalarda granüloza hücrelerinde survivin, HIF-1 α , SMAD5, OXSR1, eNOS, TERT gen ekspresyonlarını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezinde Şubat 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında, İVF/İntra Sitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI)-Embriyo Transferi (ET) için kontrollü over hiperstimulasyonu (KOH) uygulanan, POR olduğu kabul edilen 20 kadın ve normal over yanıtı (Normal Ovarian Responders, NOR) 16 kadından oluşmaktadır. Tüm hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır. Çalışma için, Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul onayı alınmıştır (22.01.2016/48) ve Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; ileri maternal yaş (>40 yıl) ya da zayıf ovaryan yanıt için diğer risk faktörlerini taşıması daha önceki İVF denemesinde zayıf ovaryan yanıt öyküsünün olması (konvansiyonel ovaryan hiperstimulasyon yöntemleri ile 3'den az oosit elde edilmiş olması), anormal ovaryan rezerv testi olmasıdır (Ferraretti vd., 2011: 1621).

Tüm hastalara gonadotropinlerle kontrollü ovaryan hiperstimulasyon uygulandı. POR olarak kabul edilen 11 kadına yüksek doz (menstrual siklusun 3. Günü subkutan (sk) 375 IU follikül stimulan hormon (FSH) +75 IU Lüteinizan Hormon (LH) sk başlandı, dominant follikül çapı >14 mm ve veya estradiol (E2) 400 pg/ml olduğunda human Chorionic Gonadotropin (hCG) gününe kadar 0.25 mg/gün sk Gonadotropin Releasing Hormone GnRH antagonisti eklendi), yine POR olduğu kabul edilen 9 kadına da mild protokol (menstrual siklusun 2. gününden başlayarak 5 gün süreyle oral 100 mg Klomifen sitrat (Clomifen Citrate,

CC) başlandı. Siklusun 6. günü 187.5 IU/gün sk rekombinant FSH (rFSH) +75 IU/gün rekombinant LH (rLH) başlandı ve dominant follikül çapı >14 mm veya E2 >400 pg/ml olduğunda hCG gününe kadar 0.25 mg/gün GnRH antagonisti eklendi) uygulandı. NOR 16 kadından oluşan kontrol grubuna ise sk 225 IU FSH + 75 IU LH sk uygulandı. Follikül boyutunu takip etmek amacıyla günlük transvajinal (TV) ultrasonografi (USG) yapıldı. İki ya da daha fazla, çapı >18 mm follikül saptandığında ovulasyonu uyarmak amacıyla hCG (Ovitrelle 250 mcg enjektör, Serono) yapıldı.

hCG yapıldıktan 36 saat sonra TV USG eşliğinde yumurta toplama (oocyte pick-up, OPU) işlemi aynı kişiler tarafından gerçekleştirildi. OPU işleminden 2-5 gün sonra ET gerçekleştirildi. Transferden sonraki 14. günde kanda kantitatif beta-hCG ölçümü yapıldı. Test sonucunun pozitif olduğu durumda gebeliğin sağlıklı olup olmadığını değerlendirmek için 2 gün sonra test tekrarı yapıldı. Sağlıklı bir artış gözlenen hastalar 15 gün sonra USG kontrolüne çağırıldı. USG kontrolünde endometrial kavitede fetal kardiyak aktivite izlenen olgular klinik gebelik olarak değerlendirildi.

OPU işlemi yapıldıktan sonra granüloza hücreleri hyaluronidaz içeren modifiye insan tubal sıvısı ortamında oositten açığa çıkarıldı. Granüloza hücrelerinden RNA izolasyonları yapıldı, elde edilen RNA örneklerinden cDNA sentezi yapıldı ve sentezlenen cDNA -20 derecede saklandı. Çalışmanın sonunda cDNA örneklerinden Real Time PCR ile genlerin ekspresyonu belirlendi.

Granüloza Hücrelerinden RNA İzolasyonu

1. Ependorf tüp içine alınan follikül sıvısı üzerine 800µl Trizol eklendi.
2. Daha sonra aynı tüp içerisine 0,8 µl glikojen eklendi ve enjektör yardımı ile hücreler homojenize edildi
3. 5 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra üzerine 160 µl kloroform eklenmiştir ve 15 sn kuvvetli şekilde vortekslendi.
4. 5 dk oda sıcaklığında bekletildi ve 12.000 g' de 20 dk +4°C de santrifüj edildi. Santrifüj sonunda oluşan aköz faz yeni bir tüpe alındı.
5. Alınan aköz faz miktarı kadar (1:1) tüpün içerisine isopropanol eklendi ve vortekslendi. Örnekler 5dk oda sıcaklığında bekletildi. Sonrasında 12.000 g' de 10 dk +4' C de santrifüj edildi.
6. Santrifüj sonunda oluşan süpernatant atıldı. Pellet üzerine yıkama işlemi için 1000 µl %75' lik etanol eklendi ve kısa bir vortex yapıldı. Sonrasında 7500 g' de 5 dk +4' C de santrifüj edildi.
7. Santrifüj sonunda süpernatant atıldı. Pellet üzerine tekrar 1000 µl %75' lik etanol eklendi ve kısa bir vortex yapıldı. Tekrar 7500 g' de 5 dk +4' C de santrifüj edildi. Santifüj sonunda üstte olan supernatant kısım atıldı.
8. Geriye kalan dipteki pellet kısım tüpün ağzı açık bir şekilde oda sıcaklığında 10dk bekletildi. Etanolün uçması sağlanmıştır. Sonrasında pellet üzerine 60 µl Nükleaz Free Water eklendi ve resüspanse edildi.
9. Nanodrop cihazında RNA konsantrasyonu ölçüldü ve çalışılncaya kadar örnekler -80°C 'ye kaldırıldı.

cDNA Eldesi

Çalışmaya başlamadan önce hastalara ait bütün RNA örnekleri numaralandırıldı. PCR tüpleri üzerine bu numaralar yazıldı. cDNA sentezi için ROCHE marka Transcriptor High Fidelity cDNA sentezKit (Katalog No: 05091284001) kullanıldı.

(**NOT:** cDNA sentezi yapabilmek için RNA konsantrasyonları 10ng – 100ng arasında olmalıdır). cDNA sentezi ROCHE marka Transcriptor High Fidelity cDNA Kit protokolüne göre yapıldı. Ekspresyon aşamasında aşağıdaki basamaklar uygulandı.

Reaksiyon Mixinin hazırlanması

	Her bir örnek için (hasta sayısı X tablodaki miktarlar)
Random Primer	1 µl
Oligo Primer	1 µl
dH ₂ O	4,4 µl
RNA	5 µl

Hazırlanan miks çok kısa süre vortekslendikten sonra, tekrar çok kısa süre santrifüj edildi. Ardından her bir PCR tüpüne 6,4 µl miks mikropipet aracılığı ile dağıtıldı. Daha sonra her bir tüpün üzerine 5'er µl RNA örneği eklendi ve hazırlanan tüpler PCR cihazına konuldu. PCR işlemi, 65 °C'de 10 dakika devam etti.

Mix Hazırlanışı

	Her bir örnek için (hasta sayısı X tablodaki miktarlar)
Reaction Buffer	4 µl
Protector RNase Inhibitör	0,5 µl
Deoxynucleotid mix	2 µl
DTT	1 µl
Revers Transkriptaz	1,1 µl

PCR sonunda çıkan ürünler üzerine hazırlanan 2. Mix daha önceki tüpler üzerine 8,6 µl dağıtıldı. Ardından da tekrar PCR cihazına konuldu.

PCR Programının devamı;

29 °C	10 dakika
48°C	60 dakika
85°C	5 dakika
4°C	∞

PCR sonunda elimizde 20µl cDNA ürünü oluşmuştur.

Preamplifikasyon Aşaması

PreAmplifikasyon için Roche marka cDNA Pre-AMP Master Kit (Katalog No: 06720455001) kullanıldı. Elde Ettğimiz cDNA' lar 1:5 oranında RNase Free Water ile

solandırıldı. Ekspresyon için çalışılacak olan her bir gen yeni bir ependorf tüpte %10 seyretildi. Sonrasında seyreltilen herbir genden 1,4 µl alındı ve ependorf tüpe primermix hazırlandı.

		Primer mix
Primerler	%10 Actin	1,4 µl
	%10 Birc5	1,4 µl
	%10 OXSR1	1,4 µl
	%10 Hif1α	1,4 µl
	%10 Tert	1,4 µl
	%10 Nos3	1,4 µl
	%10 Smad5	1,4 µl
Pre-AMP Master Mix	5 µl	
dH₂O	5,2 µl	
cDNA	5 µl	

Miks hazırlandıktan sonra vortekslendi ve kısa santrifüj yapıldı. Ardından herbir PCR tüpüne 20 µl miks dağıtıldı. Daha sonra üzerlerine 5 µl cDNA eklendi ve PCR cihazına konuldu.

PCR Programı;

95 °C	1 dakika	13 döngü
95 °C	15 saniye	
60 °C	4 dakika	
4 °C	∞	

PCR sonunda 25µl PreAMP cDNA ürünü elde edildi.

Real-Time PCR

Real Time PCR’da belirlenen genlerin mRNA ekspresyonlarını belirleyebilmek için Roche marka LightCycler® 480 Probes Master Kit (Katalog No: 04707494001) kullanıldı. Daha önceden elde ettiğimiz PreAMP cDNA ürünleri 1/40 oranında sulandırıldı.

	Her bir örnek için (hasta sayısı X tablodaki miktarlar)
Probes Master	10µl
Primer Prob	1µl
dH₂O	4µl
PreAMP cDNA örneği(1/40)	5µl
Toplam Hacim	20µl

PreAMP cDNA ürün hariç diğer malzemeler (hasta sayısı X tablodaki miktarlar) 1,5ml'lik ependorf tüpe konuldu ve reaksiyon miksi hazırlandı. Hazırlanmış olan miks 96'lık plate içine 15'er µl dağıtıldı. Daha sonra üzerlerine hastalara ait PreAMP ürünlerden 5 µl eklendi. Ardından plate üzeri seffaf kapatıcı ile kapatılıp kısa santrifüj yapıldı. Daha sonra Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazına yerleştirildi.

House-keeping gen olarak β-Actin kullanıldı. Bütün örnekler manipasyondan dolayı doğabilecek hataları önleyebilmek için her bir örnek çift çalışıldı.

Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR Programı;

Pre-İnkübasyon	95 °C 10 dakika	
Amplifikasyon	95 °C 10 saniye 60 °C 30 saniye 72 °C 1 saniye	45 Döngü
Soğutma	40 °C 30 saniye	

Analiz

Elde edilen CT değerleri Roche LightCycler® 480 II Real Time PCR cihazında normalize edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 36 siklus dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 13'ünde (%36,1) ET yapılamadı. Bu oran 1. grupta 6/11 (%54,5), 2. grupta 4/9 (%44,4) kontrol grubunda ise 3/16 (%18,7) idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Grupların kullanılan r-FSH dozu ve stimülasyon süreleri, HCG günü E2 ve P açısından karşılaştırılması. Aspire edilen folikül sayısı, Toplanan oosit sayısı, Matür oosit sayısının gruplara göre dağılımı tablo 2'de verilmiştir.

ET gerçekleştirilen 23 siklusa toplam gebelik oranı %39,1 (s=9) olarak tespit edildi. Bu hastaların 3'nün (%13) β hCG değerleri tekrar düşüş gösterdi ve biyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi. Anembriyonik gebelik oranı 1/23 (%4,34) olarak bulundu. ET gerçekleştirilen sikluslarda toplam 9 (%39,1) klinik gebelik elde edildi. Klinik gebelik gelişen bir hastada (%4,34), 8. gebelik haftasında rutin kontrol esnasında, fetal polün 8 hafta ile uyumlu olduğu ve fetal kalp atışının durduğu gözlemlendi. Hasta missed abort tanısı ile kürete edildi. Yüksek doz tedavi alan grupta hiçbir hastada gebelik elde edilemezken, düşük doz tedavi alan grupta sadece 1 hastada (%11,1) biyokimyasal gebelik oluşmuştur. Kontrol grubunda ise 2'si (%12,5) biyokimyasal, 1'i (%6,25) anembrionik, 1'i (%6,25) missed abort, 4'ü (%25) klinik gebelik olmakla toplam 8 (%50) hastada gebelik elde edilmiştir.

Klinik gebelik elde edilen hastalar, klinik gebelik elde edilemeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, ortalama yaşları (sırası ile, 26,25, 25, $P = 0.270$) ve beden kitle indeksi (body mass index, BMI) değerleri (sırası ile, 23,9, 25,6 kg/m², $P = 0.208$) benzer olarak bulundu. Klinik gebelik elde edilen hastalarda en sık infertilite nedeni oligoastenospermi (%44,4) iken, klinik gebelik elde edilemeyen hastalarda ise ayrı ayrı tek başına azalmış over rezervi (%41,7) ve tek başına açılanamayan infertilite (%41,7) idi. Fertilizasyon oranı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve transfer gününün gruplar arasında karşılaştırılması tablo 3'te verilmiştir.

Yüksek doz tedavi uygulanan 11 hastanın 2'sinde , düşük doz tedavi uygulanan 9 hastanın 3'ünde, kontrol grubu hastalarının da 3'ünde granüloza hücrelerinden survivin eksprese edilemedi. Kötü over yanıtı ve normal over yanıtı hastalarda granüloza hücrelerinde genlerin ekspresyon seviyesinin karşılaştırılması tablo 4'te ve tablo 5'te verilmiştir.

Granüloza hücrelerinde TERT ve eNOS3 genleri hiçbir grupta eksprese edilememiştir. Düşük ve yüksek doz tedavi verilen ve matür oosit elde edilen, matür oosit elde edilemeyen hastalarda Survivin, HIF-1 α , SMAD5, OXSR1, gen seviyelerinin karşılaştırılması tablo 6'da verilmiştir.

TARTIŞMA

Bir çok faktör, ovaryan stimülasyona yetersiz cevap ile ilişkili olabilir. Maalesef, çok sayıda test önerilmesine rağmen, hiçbirisi ovaryan cevabı belirleyebilmek için doğru prediktif test olmamaktadır. Bununla birlikte ideal test, ovaryan stimülasyona overlerin cevabı gibi görünmektedir (Ubaldi vd., 2005:235).

Bu çalışmaya hastalar Bologna kriterleri esas alınarak dahil edilmiştir. Reprodüktif yaşlanma, primordial follikül havuzunun azalması ve oosit kalitesinin kaybı ile ilişkilidir. Bir IVF programında ovaryan yaşlanma azalmış ovaryan cevap ve azalmış gebelik oranları ile karakterizedir (Hendrics vd., 2005: 291). Bu çalışmada yaş ve AFS açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmektedir. Hastaların ortalama yaşı, yüksek doz uygulanan grup için 34.73 ± 5.82 , düşük doz uygulanan grup için 34.89 ± 6.43 , kontrol grubu için 25.56 ± 2.92 (yıl $\pm$ s.s.) olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$). AFS sayısı kontrol grubunda, diğer iki gruba göre önemli ölçüde yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Ovaryan stimülasyona kötü yanıt daha çok yaş ile ilişkili olsa da genç kadınlarda da görülebilmektedir. Bazen normal FSH değerlerine sahip genç kadınlarda da agresif tedavi protokolüne rağmen siklus iptalleri meydana gelebilmektedir (Garcia -Velasco vd., 2000: 2292).

Bu çalışmada siklus iptal oranlarının yaş ile dağılımına baktığımızda 20-35 yaş grubu hastalar için bu oran %38,5 (s=5), 35-45 yaş grubunda ise %61,5 (s=8) olup iki katına yakın bir fark izlenmiştir. Bu durum kötü over yanıtı hastalarda en önemli prognostik faktörün yaş olduğu gerçeği ile uyumludur.

Yine konu ile ilgili yapılan çalışmalarda GnRH agonist ve antagonistleri arasında transfer edilen embriyo sayısı ve implantasyon oranları benzer olarak bulunmuş, transfer başına gebelik oranlarında fark saptanmazken agonist grupta siklus başına gebelik oranı antagonist grupla karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek bulunmuştur (%35,8 ile %25,6, $P < 0,05$) (Propas vd., 2012: 43). Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Siklus başına gebelik oranı yüksek doz uygulanan grup için %0, düşük doz uygulanan hastalar için %11,11 olup iki grup arasında istatistiksel fark izlenmemiştir ($p > 0.05$), kontrol grubunda ise %43,75 olup diğer iki grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($P < 0,05$).

Kötü over yanıtı hastaların tedavisindeki zorluk ve anlaşılabilirlik konu ile ilgili moleküler düzeydeki araştırmaları önemli hale getirmiştir. Memelilerde, ovaryan follikülogenezis, kompleks, endokrin, parakrin ve otokrin faktörler ile düzenlenen bir süreçtir (Jiang vd., 2014:1).

Fujino vd., infertil hastalarda survivin ekspresyonu üzerinde çalıştılar ve endometriozisli hastalarda survivin gen ekspresyon seviyelerinin, male faktör nedeniyle tedavi alan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu buldular. Survivin gen ekspresyon

seviyeleri, gebe hastalarda, gebe olmayanlara göre, gebe olmayanlarda da male faktör infertil olanlara göre daha fazla olduğunu buldular (Fujino vd., 2008: 60).

Bu çalışmada yüksek doz ve düşük doz Gn tedavisi ile randomize edilen hastalarda survivin gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı ve en yüksek ekspresyon oranı yüksek doz uygulanan grupta görüldü 0.32, mild protokol alan grup için 0.22 ve kontrol grubunda ise 0.26 olarak bulundu. Yüksek doz ve düşük doz Gn tedavisi verilen hastalarda survivin gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı ve ekspresyon oranları median (min-max) olarak yüksek doz, düşük doz ve kontrol gruplarında sırasıyla 0,32 (0,12-0,85), 0,22 (0,04-1,07), 0,26 (0-0,84) olarak bulundu. Fark $P=0,989$ istatistiksel anlamlı değildi. Kötü over yanıtı hastalar tek grup olarak alındığında dahi kontrol grubuna göre survivin gen ekspresyonunda istatistiksel anlamlı fark izlenmedi $p=0,898$.

Literatürde farklı stimülasyon protokollerinin survivin üzerine etkisini gösteren ve kötü ve normal over yanıtı hastalarda survivin ekspresyonunu karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Fare beyninde yapılan çalışmalar, hipoksi tedavisi sonrasında survivin ve HIF-1 artışı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sonuçlar, HIF-1 α ve survivinin hipoksi bağımlı hücre apoptozisinde koruyucu rol oynadığını ve hipoksi tarafından survivinin upregüle edilmesinin HIF-1 α bağımlı olduğunu ortaya çıkarmıştır (Zhang vd., 2014: 8251).

Bu çalışmada yüksek doz uygulanan hastalarda HIF 1 α gen ekspresyon düzeyi 0.79 ± 0.8 , düşük doz uygulanan hastalarda 0.34 ± 0.2 ve kontrol grubunda 0.72 ± 1.23 olarak bulunmuştur. Kötü over yanıtı hastalar bir grupta toplandığında 0.59 ± 0.64 'tür. Ancak tüm bu değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p>0.05$).

Serbest radikal türleri değişken ve yüksek ölçüde reaktiftir. Serbest radikal türlerinin iki ana tipi vardır; reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (NOS) (Agarwal vd., 2005: 2).

Khorram vd.'nin, yapmış oldukları immünohistokimyasal analizde, eNOS, ağırlıklı olarak glandüler epitel ve vasküler endotelde eksprese edilmiştir. Endometriyozisli kadınların ötopik endometriumunda, fertil kontrol grubu ile kıyaslandığında eNOS ekspresyonunun gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca, embriyo implantasyonu boyunca yüksek eNOS ekspresyonu, endometriumun implantasyona daha az duyarlı olmasına neden olabildiği öne sürülmüştür (Agarwal vd., 2005: 5).

Bizim çalışmamızda ise granüloza hücrelerinden eNOS ekspresyonu kontrol grubu dahil hiçbir hastada sağlanamamıştır.

Oksidatif stres yaşla birlikte azalan fertilitiyi modüle eder. Birçok çalışmada infertilite ve fertilitenin değerlendirilmesinin patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Pek çok çalışma, kadın infertilitesinin prevalansını, vücudun çeşitli kritik mikro ve makro çevresindeki oksidatif stres seviyelerindeki artış ile ilişkilendirmişlerdir..

Bu çalışmada yüksek doz uygulanan hastalarda OXSR1 gen ekspresyon düzeyi 0.63 ± 0.47 , düşük doz uygulanan hastalarda 0.54 ± 0.32 ve kontrol grubunda 0.81 ± 1.22 olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu çalışmada SMAD5 gen ekspresyonu için yüksek doz uygulanan hastalarda 0.7 ± 0.97 , düşük doz uygulanan hastalarda 0.32 ± 0.44 ve kontrol grubunda 0.33 ± 0.39 olarak tespit edilmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada kontrol grubu dahil hiçbir hastada TERT geni eksprese edilememiştir.

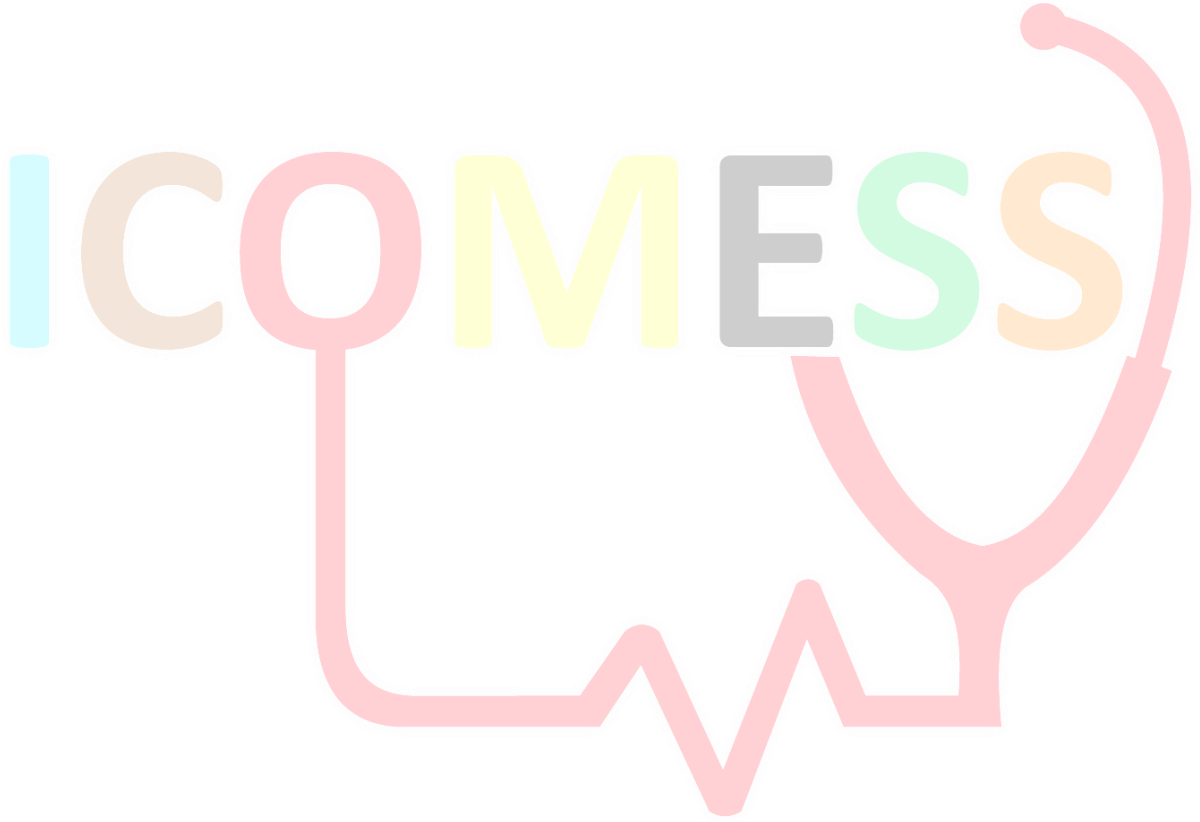


2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

SONUÇ

Survivin gen ekspresyonu, hem farklı over rezervi olan hastalarda hem de farklı stimülasyon protokolleri alan zayıf over yanıtı olan hastalarda over yanıtı ile hiçbir şekilde ilişkilendirilememiştir. Bu çalışma, spesifik bir hasta popülasyonu ile ilgilenmemiz nedeniyle dar bir örneklem büyüklüğü ile gerçekleştirilmiştir. Bu konuda yüksek yanıt verenleri içeren ve daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



REFERANSLAR

Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:28.

Chronowska E. Regulation of telomerase activity in ovarian granulosa cells. *Indian Journal of Experimental Biology* 2012;50:595-601.

Ferraretti AP, Gianorali L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod* 2014;1-4.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, et al., ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria†. *Hum Reprod* 2011;26:1616-24.

Fujino K, Yamashita Y, MD et al., Survivin gene expression in granulosa cells from infertile patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2008;89:60-5

Garcia-Velasco JA, Isaza V, Requena A et al., High doses of gonadotropins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomised, controlled trial. *Hum Reprod* 2000;15:2292-6.

Glamoclija V, Vilovic K, Saraga-Mamic B, et al., Apoptosis and active caspase-3 expression in human granulosa cells. *Fertil Steril* 2005;83:426-31.

Greijer AE, van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol* 2004;1009-14.

Hendriks DJ, M.D., Mol B-W.J et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83:291–301.

Jiang Z-Z, Hu M-W, Wang Z-B, et al., Survivin is essential for fertile egg production and female fertility in mice. *Citation: Cell Death and Disease* 2014;5.

Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al., Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *The American Society of Hematology* 2005;105:659-69.

Nie M, Yu S, Peng S, et al., miR-23a and miR-27a Promote Human Granulosa Cell Apoptosis by Targeting SMAD5. *Biology of Reproduction* 2015;98:1-10

Propas Y, Petousis S, Dagklis T et al., GnRH antagonis versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders a randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2012;166:43-6.

Russo V, Berardinelli P, Martelli A, et al., Expression of telomerase reverse transcriptase subunit (TERT) and telomere sizing in pig ovarian follicles. *J Histochemistry & Cytochemistry* 2006;54:443-55.

Stiegler P, Sereinigg M, Puntschart A, et al., Oxidative stress and apoptosis in a pig model of brain death (BD) and living donation (LD). *Journal of Translational Medicine* 2013;11:244

Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, et al., Management of poor responders in IVF. *Reproductive BioMedicine Online* 2005;10:235-46.

Varras M, Polonifi K, Mantzourani M, et al., Expression of antiapoptosis gene survivin in luteinized ovarian granulosa cells of women undergoing IVF or ICSI and embryo transfer: clinical correlations. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:74.

Zhang B, Yin C-P, Zhao Q, Yue S-W. Upregulation of HIF-1 α by Hypoxia Protect Neuroblastoma Cells from Apoptosis by Promoting Survivin Expression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15: 8251-7.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve bazal hormon düzeyleri

	Kötü Ovaryan Yanıtlılar		Normal Ovaryan Yanıtlılar	P
	Yüksek Doz Grup (Grup 1) (s=11)	Mild Protokol (Grup 2) (s=9)	Kontrol Grup (s=16)	
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş (yıl)	34,73±5,82	34,89±6,43	25,56±2,92	<0,001
BMI (kg/m2)	24,59±2,44	26,61±4,04	25,56±4,29	0,590
İnfertilite süresi (yıl)	8,82±5,75	4,26±3,96	4,44±2,19	0,070
FSH (IU/ml)	10,37±5,98	7,94±4	7,09±1	0,200
LH (IU/ml)	6,75±2,07	5,56±2,79	6,52±2,17	0,632
Prolaktin (ng/ml)	16,44±3,35	19,95±6,81	16,39±10,27	0,330
TSH (mIU/L)	2,08±0,88	3,6±2,29	2,32±1,06	0,190
AFC	6,18±4,64	5,89±2,32	14,81±5,33	<0,001
2.-3. Gün E2 seviyesi (pg/ml)	72,41±103,86	79,33±98,52	68,81±96,54	0,350
2.-3. Gün progesteron seviyesi (ng/ml)	0,48±0,36	0,3±0,22	0,29±0,26	0,236

BMI: Vücut Kitle İndeksi, FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, LH: Luteinizan Hormon, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, AFC: Antral Folikül Sayısı, E2: Estradiol

Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak benzerlik gösterirken (p>0,05), farklı harfler gruplar arasında farklılık göstermektedir (p<0,05).

Tablo 2: Grupların laboratuvar değerleri

	Kötü Ovaryan Yanıtlılar		Normal Ovaryan Yanıtlılar	p
	Yüksek Doz (Grup 1)	Mild (Grup 2)	Kontrol Grup	
	Median (25p-75p) n=11	Median (25p-75p) n=9	Median (25p-75p) n=16	
Stimülasyon süresi (gün)	9 (8 - 10)	9 (8.5 - 9)	9 (8 - 9)	0.705
Toplam gonadotropin dozu (IU)	4050 (3150 - 4500) ^a	1050 (918.75 - 1312.5) ^b	2700 (2400 - 2700) ^c	0.000
hCG günü serum estradiol (pg/ml)	760 (365 - 1207)	530 (429.5 - 1182)	989.5 (681 - 2168)	0.394
hCG günü serum progesterone (ng/ml)	0.62 (0.5 - 1.07) ^a	0.32 (0.195 - 0.51) ^a	0.71 (0.28 - 1.14) ^b	0.047
Aspire edilen folliküllerin sayısı	5 (1 - 6) ^{a,b}	2 (1 - 2) ^a	7 (5.25 - 8.75) ^b	0.001
Elde edilen oosit sayısı	1 (1 - 3) ^a	1 (1 - 2) ^a	4.5 (3 - 7.75) ^b	0.001
Toplanan oosit sayısı	1 (0 - 4) ^{a,b}	2 (0 - 2) ^a	3 (2.25 - 4) ^b	0.020
Endometrium kalınlığı (mm)	10 (9 - 11) ^{a,b}	8 (5.75 - 10) ^a	11 (9.25 - 13) ^b	0.035

* Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak benzerlik gösterirken (p>0,05), farklı harfler gruplar arasında farklılık göstermektedir (p<0,05).

HCG: insan Koryonik gonadotropini

Tablo 3: Gruplar arasında döllenme oranı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve transfer gününün karşılaştırılması

	Kötü Ovaryan Yanıtlılar		Normal Ovaryan Yanıtlılar	P
	Yüksek doz Grup (Grup 1)(n=11) Ort±ss	Mild Protokol (Grup 2) (n=9) Ort±ss	Kontrol Grup (n=16) Ort±ss	
Fertilizasyon oranı (%)	61,81±46	33,3±43,3	51,46±34,04	0,310
Elde edilen embriyo sayısı	1,18±1 ^{a,b}	0,78±0,83 ^a	1,75±0,93 ^b	0,037
Transfer edilen embriyo sayısı	0,64±0,81 ^a	0,67±0,71 ^a	1,63±0,81 ^b	0,005
Transfer günü	1,64±1,36	1,67±1,58	2,38±1,41	0,402
Klinik gebelik/siklus başına (%)	0 ^a	11,11 ^a	43,75 ^b	0,010
Klinik gebelik/transfer başına (%)	0	11,11	18,75	0,059

Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak benzerlik gösterirken (p>0,05), farklı harfler ise gruplar arasında farklılık göstermektedir (p<0,05),.

Tablo 4: Granüloza hücrelerinde genlerin ekspresyon seviyelerinin üç grup arasında karşılaştırılması

	Kötü Ovaryan Yanıtlılar		Normal Ovaryan Cevaplılar	P
	Yüksek doz (Grup 1) (s=11) Median (25p-75p)	Mild Protokol (Grup 2) (s=9) Median (25p-75p)	Kontrol Grup (s=16) Median (25p-75p)	
BIRC5	0,32 (0,12-0,85)	0,22 (0,04-1,07)	0,26 (0-0,84)	0,989
HIF1A	0,63 (0,19-1)	0,26 (0,19-0,47)	0,35 (0,25-0,44)	0,312
OXSRI	0,45 (0,25-1)	0,54 (0,28-0,8)	0,49 (0,29-0,76)	0,951
SMAD5	0,4 (0-1)	0 (0-0,72)	0,26 (0-0,4)	0,559

BIRC5: Survivin, HIF1A: Hipoksi Inducible factor 1 alfa, OXSRI: Oksidatif stres responsive 1, SMAD5: SMAD family member 5

Tablo 5: Düşük over yanıtı ve normal ovaryan yanıtı hastalarda granüloza hücrelerindeki genlerin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

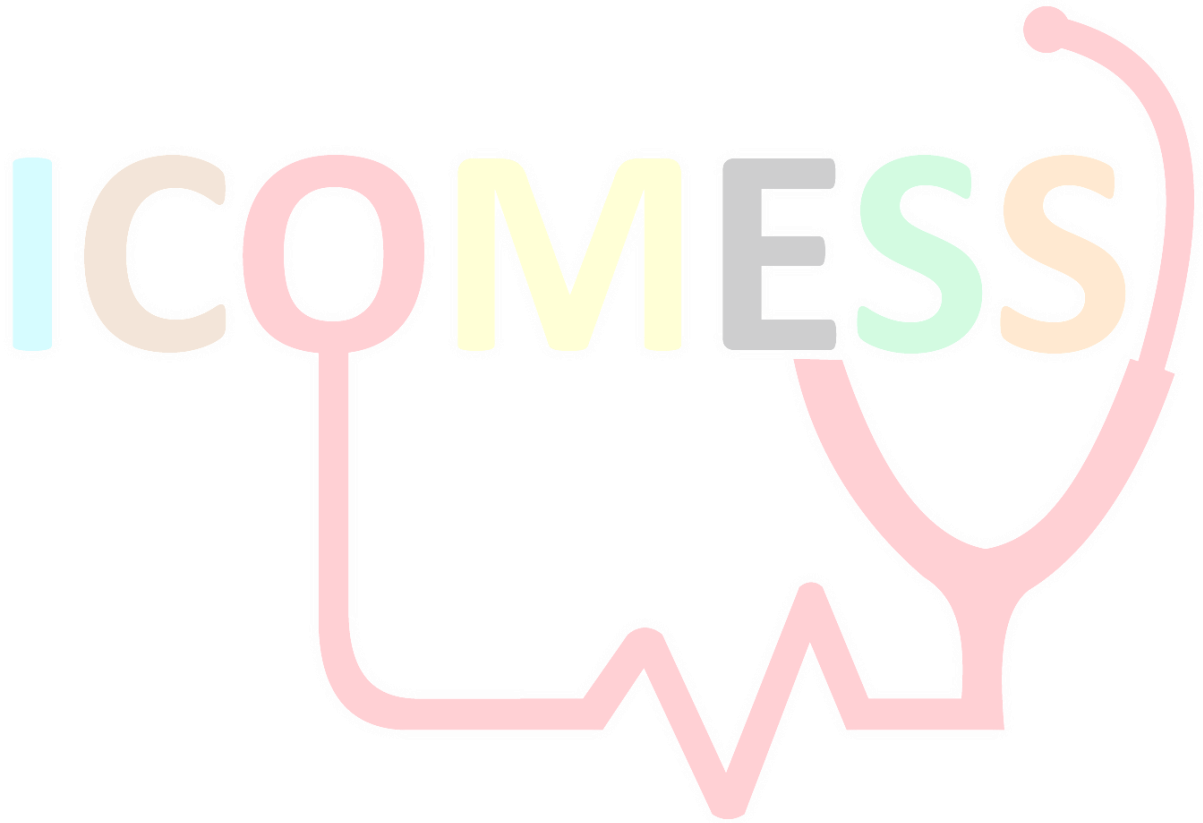
	Kötü ovaryan yanıtlılar (s=20) Ort±ss	Normal Ovaryan yanıtlılar (s=16) Ort±ss	P
BIRC5	0,62±1,24	2,42±6,54	0,898
HIF1A	0,59±0,64	0,72±1,23	0,75
OXSRI	0,59±0,4	0,81±1,22	0,987
SMAD5	0,53±0,78	0,33±0,39	0,73

BIRC5: Survivin, HIF1A: Hipoksi Inducible factor 1 alfa, OXSRI: Oksidatif stres responsive 1, SMAD5: SMAD family member 5

Tablo 6: Olgun oositi olan ve olmayan hastalarda hafif ve yüksek doz gruplarında Survivin, HIF-1α, SMAD5, OXSRI gen düzeylerinin kendi içinde karşılaştırılması

	Yüksek Doz Grup (Grup 1)			Mild Protokol (Grup 2)		
	Matür oosit VAR Ort±ss	Matür oosit YOK Ort±ss	P	Matür oosit VAR Ort±ss	Matür oosit YOK Ort±ss	P
BIRC5	0,38±0,37	0,56±0,48	0,919	1,14±1,8	0,29±0,49	0,195
HIF1A	0,63±0,45	1,24±1,45	0,682	0,38±0,24	0,25±0,1	0,697
OXSRI	0,53±0,34	0,89±0,75	0,306	0,63±0,36	0,36±0,15	0,197
SMAD5	0,59±0,66	1±1,73	0,676	0,48±0,47	0	0,09

BIRC5: Survivin, HIF1A: Hipoxia Inducible factor 1 alfa, OXSRI: Oksidatif stres responsive 1, SMAD5: SMAD family member



Fasioskapulohumeral Musküler Distrofide PNF'in Etkisi: Vaka Çalışması

Hüseyin Emre YURTERİ¹

Buse YILMAZ²

Ömer Faruk ÖZÇELEP³

Abstract

Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) is an inherited, slowly progressive muscle disease that causes asymmetric wasting and weakness of the facial, limb, limb girdle, and trunk muscles. Data were collected from a 62-year-old patient with more severe right upper limb involvement. Upper extremity PNF patterns (repetitive stretching, hold loose, active movement), scapular mobilisation, serratus anterior, back extensors, trapezius strengthening and pectoral stretching exercises were performed 5 days a week for 4 weeks. The Q-DASH was used to measure upper extremity performance, Goniometer was used to measure range of motion, 5 sit-and-stand tests were used to assess lower extremity functionality, the Nine-Hole Peg Test was used to assess manual dexterity and VAS was used to assess pain. After treatment, the DASH score improved by 13.88 points. There was an increase in shoulder range of motion of 40 degrees in flexion, 55 degrees in abduction and 5 degrees in extension. In terms of manual dexterity (NHP), right hand dexterity increased from 32.21 seconds to 30.71 seconds and from 30.60 seconds to 28.80 seconds, and pain decreased by 2 points on the VAS. Based on the development of this case study, mobility, including PNF patterns in a rehabilitation programme, can help to reduce pain, maintain shoulder-elbow capacity and shoulder ROM and scapulohumeral rhythm.

Keywords: Fascioscapulohumeral Muscular Dystrophy, PNF pattern, Mobilization, Strengthening

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Orcid: 0009-0005-7515-5327

² Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu,, Orcid: 0009-0007-2598-7824

³ Öğr. Gör., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Orcid: 0000-0002-9232-2431

I. Giriş

Fasioskapulohumeral Distrofi (FSHD) 4. kromozomdaki mutasyonlar sonucunda oluşan, otozomal dominant genetik geçiş gösteren, genellikle ergenlik döneminde yüz mimik ve omuz kaslarında güçsüzlük (asimetrik) ile başlayan, en sık görülen üçüncü musküler distrofi çeşidi olan, yavaş ve progressif nöromusküler bir hastalıktır. (Mingir vd., 2018: 38) Kız ve erkek çocuklarda eşit oranda görülen FSHD, sıklıkla birinci ve beşinci dekad arasında başlamaktadır. Klinik semptomlar, hastaların %95'inde 20 yaş öncesinde ortaya çıkar ve hastaların %95'i 50 yaşından sonra tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Çok nadir görülse de FSHD'nin infantil başlangıçlı tipi de rapor edilmiştir. (Statland ve Tawil, 2010: 1916)

FSHD'da zayıflık, ilk olarak, yüz ve omuz kuşağı kaslarında görülür. Yüz kaslarının etkilenimine bağlı olarak, yüzdeki çizgiler silikleşir, göz kapakları düşer ve hastanın konuşması bozulabilir. (van der Maarel vd., 2007: paragraf 2) Gözlerini tam olarak kapatamadığı için gözlerde kuruluk olabilir. Skapula çevresindeki kasların zayıflığı, kolların baş seviyesinin üzerine kaldırılmasını güçleştirir, skapulada kanatlaşma görülür. (Hamel ve Tawil, 2018: 866) Tibialis anterior kasının zayıflığına bağlı olarak düşük ayak görülür. Kalp ve solunum problemleri, nadir olarak görülür. (Ducharme-Smith vd., 2021: 2)

Semptomlar, kişiden kişiye değişiklik gösterir, çok hafif olabileceği gibi hastanın yürümesini, çiğnemesini, yutmasını ve konuşmasını engelleyecek kadar ağır olabilmektedir. (Statland ve Tawil, 2010: 1917) FSHD'de konservatif tedavi protokollerine bakıldığında Proprioseptif Nöromusküler Fasilitasyon (PNF) yaklaşımlarının kullanımı sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı FSHD'de üst ekstremité PNF tekniklerinin kullanımı ve skapular mobilizasyonun skapulohumeral ritim ve kas kuvveti üzerine etkisini araştırmaktır.

II. Materyal ve Metod

A. Hasta Özelliği

62 yaşında diyabet hastası ve düzenli olarak insülin kullanan erkek hasta bir yıl önce ayna karşısında tıraş olurken sağ kolunun sola göre inceldiğini fark ediyor fakat geçici bir problem olduğunu düşünerek hayatına devam ediyor. Günden güne sağ kolunun zayıfladığını, kolunun fonksiyonelliğinin azaldığını ve gözlerinde günün farklı zamanlarında şiddetli ağrı hissettiği fark ediyor. Bu semptomlarla beraber eşi uyurken gözlerinin kapanmadığını belirtiyor. 6 ay önce şikayetleri oldukça fazlalaşan hastamız kaşığı ağzına götürmek, yakasını iliklemek gibi günlük yaşam aktivitelerini yapamaz hale geliyor, bir ay önce de düşme sonucu sağ omzunda supraspinatus yırtığı meydana geliyor ve doktora başvuruyor. Yapılan tetkikler sonucunda FSHD tanısı koyuluyor ve rehabilitasyon için Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi'ne başvuruyor. (Res. 1)



Resim 1: Vakanın fiziksel özellikleri (İmzalı onam formu ile izin alınarak kullanılmıştır.)

B.Rehabilitasyon Programı

Hastadan imzalı gönüllü onam formu alınarak, 4 hafta boyunca haftada 5 gün 45 dakikalık seanslarla tedavi için çalışmaya dahil edildi. Rehabilitasyon programı hastanın beklentilerine ve en önemli problemlerini çözmeye yönelik oluşturuldu. Özellikle omuz çevresindeki kas kuvvet kayıpları ve supraspinatus sonrası oluşan rotator cuff kas kısılıklarına yönelik uygulamalar seçildi.

Tedavi programındaki PNF paternleri fleksiyon-addüksiyon-eksternal rotasyon dirsek düz, ekstansiyon-abdüksiyon-internal rotasyon dirsek fleksiyona giderken, fleksiyon-abdüksiyon-eksternal rotasyon dirsek ekstansiyona giderek (tekrarlı germe, tut gevşe aktif hareket ve yavaş zıt teknikleri ile), skapulanın posterior depresyon ve posterior elevasyon içermektedir.

Tedavi programındaki egzersizler ve manuel uygulamalar ise skapular mobilizasyon, erektör spina, trapez orta-alt parça, romboid, serratus anterior kaslarına kuvvetlendirme, pektoral, hamstring ve gastrosoleus kaslarına germe, otur kalk egzersizi, parmak göz takibi (tekrarlı kontraksiyonlar şeklinde , baş hareketli göz sabit ve göz hareketli baş sabit), denge koordinasyon eğitimi ve sabit noktaya bakarken yürüme eğitiminden oluşturuldu.

C.Değerlendirme Yöntemleri

Omuz, dirsek ve servikal normal eklem hareket açıklığını değerlendirmek için gonyometre (Gajdosik ve Bohannon, 1987: 1867), el becerisini değerlendirmek için 9-Delikli Çivi Testi (Wang vd., 2015: 54), ağrıyı değerlendirmek için Vizüel Analog Skala (VAS) (Rabea Begum ve Hossain, 2019: 395), kas kuvvetini değerlendirmek için manuel kas testi (Cuthbert ve Goodheart, 2007: 3), alt ekstremité fonksiyonelliğini değerlendirmek için 5 kez otur-kalk

testi (Albalwi ve Alharbi, 2023: 2), üst ekstremitte fonksiyonunu değerlendirmek için Q-DASH kullanıldı. (Gummeson vd., 2003: 2)

III. Sonuçlar

Üst ekstremitte fonksiyonelliğinde %30'dan fazla gelişme gözlemlenirken, ağrı parametresinde göz ağrısı hariç sağ tarafta gastrokinemius kas grubu üzerindeki ağrıda belirgin bir azalma sağlandı. Gözlerdeki ağrının aynı kalmasının sebebi göze özel egzersizler uygulanmış olsa bile hastalığın doğası gereği göz tutulumunun devam etmesi olabilir.

Hastanın sol tarafta omuz eklem hareket açıklıkları; fleksiyon 120°, abduksiyon 100°, ekstansiyon 40°, internal rotasyon 60°, eksternal rotasyon 70°, dirsek fleksiyonu 120° idi. Servikal bölge eklem hareket açıklıkları ise; fleksiyon 60°, ekstansiyon 15°, lateral fleksiyon sağ 20°, sol 15°, rotasyon sağ 30°, sol 35° idi. Tedavi sonrasında sağ tarafta eklem hareket açıklıklarında %50'ye kadar gelişme gözlemlendi.

El becerikliliği ise ortalama %5'lik, postüral kontrolde ise %15'lik gelişim sağlanmıştır. Kas kuvvetinde ise dirsek fleksiyonu hariç 1 puanlık artış sağlanmıştır. Detaylı bilgilere Tablo 1'den erişilebilir.

Tablo 1: Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlendirme Sonuçları

Değerlendirmeler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Değişim(%)
Q-DASH	38.88	25	-13.88(%35.6)
VAS	Gözler:8 Sağ Gastrokinemius:6	Gözler:8 Sağ Gastrokinemius:3	- -3(%50)
Gonyometre (Sağ)	Omuz Aktif Fleksiyon:105° Omuz Pasif Fleksiyon:175° Omuz Aktif Abduksiyon:110° Omuz Pasif Abduksiyon:177°	Omuz Aktif Fleksiyon:145° Omuz Pasif Fleksiyon:176° Omuz Aktif Abduksiyon:165° Omuz Pasif Abduksiyon:180°	+40(%38) +1(%0.5) +55(%50) +3(%1.6)
9-Delikli Çivi Testi	Sağ:32.21sn Sol:30.60 sn	Sağ:30.71sn Sol:28.80sn	-1.5sn(%4.6) -1.8sn(%5.8)
5 Kez Otur Kalk Testi	11.99 sn	10.20sn	-1.79sn(%14.9)
Manuel Kas Kuvveti Testi (Sağ)	Omuz Abduksiyon:3+ Omuz Fleksiyon:3+ Dirsek Fleksiyon:2 Dirsek Ekstansiyon:3	Omuz Abduksiyon:4+ Omuz Fleksiyon:4+ Dirsek Fleksiyon:2 Dirsek Ekstansiyon:4	+1(%33) +1(%33) - +1(%33)

IV. Tartışma

FSHD'de ilerlemeyi durduran veya kas zayıflığını ve atrofiyi tersine çeviren etkili bir terapötik strateji bilinmemektedir. (Rose ve Tawil, 2004: 3) Ancak literatürde FSHD'de egzersizin kısa vadede olsa olumlu etkisinin olduğu belirtilmiştir. Aerobik egzersiz, FSHD'li hastalarda fonksiyonu veya yaşam kalitesini iyileştirmede güvenli ve faydalı gibi görünmektedir. FSHD'li hastalarda kuvvet antrenmanının etkilerini analiz eden bir çalışma, kuvvet antrenmanı ile kötüleşme göstermemiştir. Kuvvet antrenmanı ile ilgilenen hastalar, genel olarak daha düşük direnç/artan tekrarlar ilkesine sahip bir program tasarlamak için bir fizyoterapistle birlikte çalışmalı ve terapistler, hastanın fiziksel sınırlamalarını dikkate almalıdır. (Statland ve Tawil, 2010: 1927)

FSHD en yaygın kas distrofilerinden biridir. Hastalar genellikle ilk önce yüz ve omuz kaslarını, ardından gövde ve alt ekstremitte kaslarını etkileyen ilerleyici güçsüzlük yaşarlar. Zayıflık, skapular fiksatorler ve pektoralis majör gibi omuz kuşak kaslarının yanı sıra tibialis anterior gibi ön bacak kaslarına da yayılır. (Lamperti vd., 2010: 213) Bu güçsüzlük nedeniyle

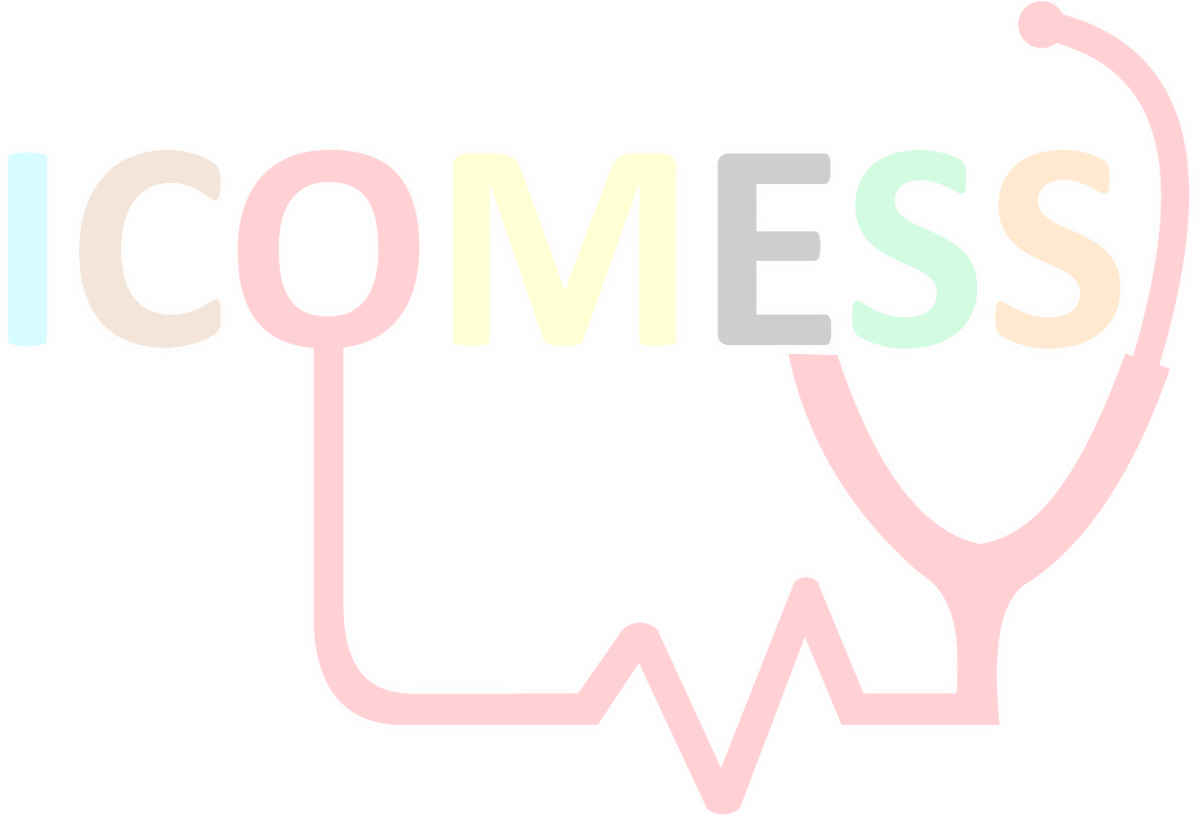


2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

omuz kuşak kaslarını iyi kullanamayan ve dolayısıyla el becerikliliğin etkilendiği klinik durumlar söz konusudur. Nitekim bizim çalışmamızda el beceriklilik süreleri norm değerleri ile karşılaştırıldığında vakamızın 5 yaşındaki bir çocuğun el becerisine sahip olduğu görülmüştür. (Wang vd., 2015: 56) 5 kez otur-kalk testi ile değerlendirdiğimiz postüral kontrolde ise vakamız 70-79 yaş aralığındaki insanların sahip olduğu norm değerlere sahipti. Ancak rehabilitasyon sonrası postüral kontroldeki 1.79 saniyelik kazanım vakayı kendi yaş grubundaki norm değerlerine yaklaştırmıştır. Tibialis anterior kasındaki zayıflığın FSHD hastalarında yürümenin salınım fazında ayağın yere takılmasına neden olacağı ve dolayısıyla düşme riskini artıracakı düşünülmektedir.

PNF teknikleri Skapular Mobilizasyon stratejilerinin rehabilitasyon programlarına dahil edilmesi ağrının azaltılmasına, omuz-dirsek fonksiyonlarının geliştirilmesine skapulohumeral ritmin ve EHA'nın arttırılmasına yardımcı olabilir.



KAYNAKÇA

Albalwi, A. A., & Alharbi, A. A. (2023). Optimal procedure and characteristics in using five times sit to stand test among older adults: A systematic review. *Medicine (United States)*, 102(26), E34160. doi:10.1097/MD.00000000000034160

Cuthbert, S. C., & Goodheart, G. J. (2007). On the reliability and validity of manual muscle testing: A literature review. *Chiropractic and Osteopathy*, 15. doi:10.1186/1746-1340-15-4

Ducharme-Smith, A., Nicolau, S., Chahal, C. A. A., Ducharme-Smith, K., Rehman, S., Jaliparthi, K., ... Milone, M. (2021). Cardiac Involvement in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD). *Frontiers in Neurology*, 12(May), 1–7. doi:10.3389/fneur.2021.668180

Gajdosik, R. L., & Bohannon, R. W. (1987). Clinical measurement of range of motion: review of goniometry emphasizing reliability and validity. *Physical therapy*, 67(12), 1867–1872.

Gummesson, C., Atroshi, I., & Ekdahl, C. (2003). The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: Longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 4, 1–6. doi:10.1186/1471-2474-4-11

Hamel, J., & Tawil, R. (2018). Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Treatments. *Neurotherapeutics*, 15(4), 863–871. doi:10.1007/s13311-018-00675-3

Lamperti, C., Fabbri, G., Vercelli, L., D'Amico, R., Frusciante, R., Bonifazi, E., ... Tupler, R. (2010). A standardized clinical evaluation of patients affected by facioscapulohumeral muscular dystrophy: The FSHD clinical score. *Muscle and Nerve*, 42(2), 213–217. doi:10.1002/mus.21671

Mingir, T., Kilinc Berktaş, C., Türkmen Kalyon, S., & Turgut, N. (2018). Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy and Anesthesia. *The Medical Journal of Okmeydanı Training and Research Hospital*, 34(1), 38–40. doi:10.5222/otd.2018.90532

Rabea Begum, M., & Hossain, M. A. (2019). Validity and Reliability of Visual Analogue Scale (Vas) for Pain Measurement. *Journal of Medical Case Reports and Reviews*, 2(11), 394–402. Tarihiinde adresinden erişildi
<https://jmcrr.info/index.php/jmcrr/article/view/44>

Rose, M. R., & Tawil, R. (2004). Drug treatment for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd002276.pub2

Statland, J. M., & Tawil, R. (2010, Aralık). Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *International Neurology: A Clinical Approach*, 223–224. doi:10.1002/9781444317008.ch59

van der Maarel, S. M., Frants, R. R., & Padberg, G. W. (2007). Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1772(2), 186–194. doi:10.1016/j.bbdis.2006.05.009

Wang, Y. C., Bohannon, R. W., Kapellusch, J., Garg, A., & Gershon, R. C. (2015). Dexterity as measured with the 9-Hole Peg Test (9-HPT) across the age span. *Journal of Hand Therapy*, 28(1), 53–60. doi:10.1016/j.jht.2014.09.002

Infectious Diseases Occurring After Natural Disasters: A Public Health Problem

Ipek ADA ALVER¹

Abstract

Natural disasters such as earthquakes, floods, landslides, hurricanes, volcanic eruptions, droughts are ecological events that usually occur suddenly and unexpectedly, cause serious loss of property and life, disrupt the normal living order of the society, and sometimes require international assistance. It is important to control the risks of possible epidemics, as natural disasters increase the existing contamination, increase the number of susceptible individuals in the society, and contain the risks of new pathogens. Post-disaster outbreaks occur due to contamination of water, food and air, having to live in communal living areas, migration, lack of hygiene, injuries, inadequate sanitation, lack of waste management, and inability to preserve from dead body. Disaster victims, search and rescue teams, and emergency medical teams are at risk for infectious diseases. Therefore, post-disaster epidemics can increase mortality and morbidity rates. At the same time, it is important to update health policies and raise awareness of people in the region in response to possible post-disaster outbreaks. The number of studies on post-disaster communicable diseases in Turkey is quite low. In this study, it is aimed to examine the prevalence of epidemics post-disaster in different times, to investigate the causative sources of epidemics and to raise awareness on what to do to prevent possible epidemics in the disaster area. This study will encourage other studies to prevent possible post-disaster outbreaks and will support the updating of global health policies in the fight against epidemics that cause post-disaster public health problems.

Keywords: Disaster victims, Epidemic, Infectious disease, Natural disaster, Public health.

¹ Asst. Prof. Dr., University of Altinbas, Vocational School of Health Services, Operating Room Services Program, Orcid: 0000-0003-4787-8171

INTRODUCTION

After devastating natural disasters, human, animal, water and food-borne epidemics can occur. The spread of infections originating from the dead human body as a result of mass deaths also poses a danger. For this reason, it is important to pay attention to hygiene, avoid direct contact with traumatized tissues and organs, and use body bags or cold storage (de Govet, 2004; Morgan, 2004).

In water-borne disasters, infectious diseases pose a risk as existing water resources and city mains water become unusable. At the same time, due to insufficient sanitation of water and mixing of feces with drinking water, many pathogenic microorganisms that affect the intestinal system increase the contamination. On the other hand, food-borne enterotoxigenic outbreaks may occur as a result of not keeping the food and aid boxes under appropriate conditions, contact of the food with contaminated water, and contact with animals and insects (Qadri et al., 2005). After the disaster, the survivors' inability to reach adequate hygiene conditions, the inability to perform routine vaccination services, inadequate nutrition, and the inability to provide medicines cause the spread of infectious diseases in all segments of the society, especially in children, the elderly and individuals with chronic diseases such as diabetes, heart disease and kidney disease. In addition, the suppression of the immune system of the stress and migration from the disaster area to other cities accelerate the spread of infectious diseases. On the other hand, the fact that the dead body are not kept in appropriate conditions in mass deaths that occur after natural disasters and the contact of the dead body with the drinking water is another risk factor. Since injuries caused by crushing, burns, exposure to radiation, chemical substance contact, and tissue damage, which are one of the most common post-disaster situations, are also sources of infection, emergency response healthcare teams should be made aware of wound care and treatment. It should not be forgotten that vectors multiplying in contaminated waters after disasters are a source of transmission of pathogenic microorganisms, especially malaria and dengue fever, and unvaccinated animals pose a risk for rabies and plague. The fastest and most reliable method to evaluate possible outbreaks is undoubtedly to establish a microbiology laboratory in the disaster area as soon as possible. After detecting pathogenic microorganisms with easy diagnostic tests, appropriate treatment procedures should be started without wasting time (Watson et al., 2007; Lemonick, 2011; Pascapurnama et al., 2018).

Wound infections due to post-disaster trauma, gas gangrene and tetanus, as well as infections caused by *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, Group A *Streptococcus*, *Leptospira* and *Rickettsia* due to crowded environments, food and water contamination, lack of hygiene and breathing contaminated air and epidemics such as adenovirus, norovirus, influenza, tuberculosis, measles, and *Varicella zoster* may also occur. It has been reported that tetanus cases have been observed especially in areas where tetanus vaccine has not been applied due to reasons such as fractures, injuries or penetrating sharps after tsunami or being under debris (Suzuki et al., 2011; Inoue et al., 2012; Kınıklı and Cesur, 2020). Another possible epidemic that may occur after a disaster is acute respiratory tract infections. Overcrowding, malnutrition and inadequate ventilation in temporary shelters increase the risk of pneumonia. In particular, lower respiratory tract infections may require hospitalization. According to the World Health Organization (WHO), acute respiratory tract infections account for 20% of deaths in children under 5 years old. Undesirable situations such as being under debris or being caught in flood waters cause deaths due to lung aspiration. Among the respiratory pathogens in post-disaster environments, viral agents (influenza, RSV, adenoviruses), bacterial agents (*Streptococcus pneumoniae*, pertussis, tuberculosis, *Legionella*,

Mycoplasma pneumoniae) and respiratory diseases (measles, chickenpox, *Neisseria meningitidis*) may occur. The incidence of acute respiratory infections after Hurricane Katrina reached 12% four days after the disaster and 20% over the next four weeks (Sandrock, 2006; Watson et al., 2007; Lemonick, 2011).

One of the most common epidemics in post-disaster epidemics is diarrheal epidemics. *Vibrio cholera* is the most important cause of diarrheal epidemics and especially those resistant to antibiotics cause difficulties in treatment. After the flood disaster in Bangladesh in 2004, 350,000 diarrhea cases were identified and it was determined that *Escherichia coli*, *Shigella*-induced dysentery and cholera were observed in the cases. Diarrhea cases are worrisome with mortality rates due to dehydration. On the other hand, food-borne and water-borne typhoid fever, hepatitis, and Leptospirosis are among other possible post-disaster outbreaks. The most common cause of post-disaster water and food-borne infections is contamination of drinking water by sewage agents, thus inaccessibility to clean potable water resources. After disasters caused by tsunami and hurricanes, it occur that infectious diseases caused by contaminated water and food-borne cholera, bacillary dysentery, Hepatitis A, Hepatitis E, Leptospirosis, Rotavirus, Shigellosis, Typhoid fever and outbreaks caused by microorganisms which *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* spp. and *Giardia* spp. (Schwartz et al., 2004; Qadri et al., 2005; Linscott, 2007).

Possible outbreaks and transmission routes that may occur after various disasters are shown in Figure 1.

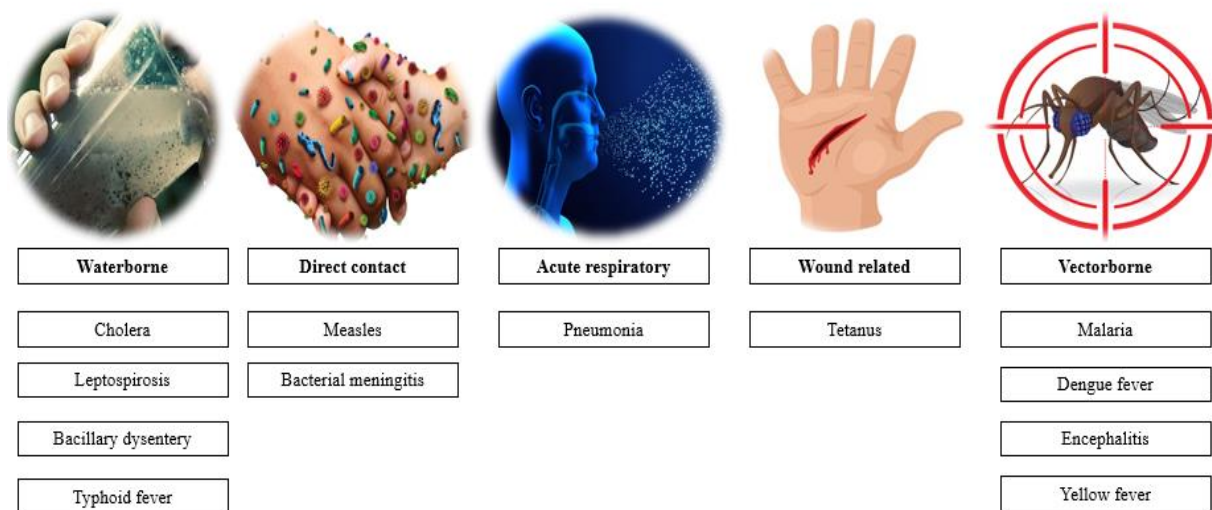


Figure 1 –Possible potential outbreaks and their sources after natural disasters.

METHOD

In this study, epidemics caused by pathogenic microorganisms that emerged after destructive activities such as earthquakes, floods, hurricanes, typhoons, volcanic eruptions in different parts of the world between 1979-2023 and public health problems related to infectious diseases were investigated using "Google academic" and "Pubmed". Searches on the subject were carried out using various keywords such as "natural disasters", "communicable diseases", "epidemic prevention", "post-disaster epidemics", "disaster risk reduction", "epidemic risk reduction". In the study, the sources of epidemics and the prevention taken or to be taken against possible epidemics are discussed.

RESULT

In the study carried out by Ligon in 2006, symptoms and treatment methods of possible infectious diseases caused by bacteria, viruses and molds after natural disasters that caused loss of life and property in 2004-2005 were investigated. In the study, earthquakes with a magnitude of 9.1 that caused the tsunami that occurred in Indonesia on 26 December 2004, and a magnitude of 8.7 on 28 March 2005, Hurricane Katrina on 29 August 2005, which flooded 80% of the city, and Hurricane Rita in the same year, volcanic eruption in El Salvador on 1 October 2005, Hurricane Stan in the same year, and the magnitude of 7.6 earthquake that killed thousands of people in India were examined. After these disasters, many people died or became homeless, and it was stated that there was a risk of many infectious diseases as a result (Ligon, 2006).

Traumatic wounds that are not adequately cleaned, debrided and dressed after a disaster can cause necrotizing fasciitis. In wound infections, gram-negative bacteria such as *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Aeromonas*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, anaerobic agents and fungal infections can often be seen. It was determined that infection occurred due to skin injuries in 515 patients who applied to the hospital after the tsunami that occurred in the Indian Ocean in 2004. *Vibrio*-induced skin infections occurred after Hurricane Katrina in 2005. *Clostridium tetani*, which is usually found in the debris and spreads through the wounds of the disaster victims, causes tetanus. Since the type of pathogenic microorganism in wounds may vary depending on the type of wound and the source of effect, the antimicrobial treatment varies. Puncture type wounds are usually caused by *Staphylococcus* and *Streptococcus* bacteria (World Health Organization, 2005; World Health Organization, 2006). Therefore, first of all, beta-lactam group antibiotics (Cephalexin, Dicloxacillin, Ampicillin/Sulbactam), Clindamycin and Trimethoprim-Sulfomethoxazole or Vancomycin antibiotics should be used for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteria. If the natural disaster is caused by flood, Fluoroquinolones (Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatafloxacin), Trimethoprim/Sulphamethoxazole, Amoxifloxacin, which are effective against pathogenic microorganisms such as *Aeromonas*, *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Enterococcus* and other Gram negative bacilli, should be used (Ligon, 2006; CDC, 2013).

Due to the 9.3-magnitude Indonesian earthquake on 26 December 2004 and the tsunami that followed, 170,000 people died and millions of people had to leave their region. In the researches, after the 2004 earthquake disaster, an increase in diarrhea, Hepatitis A and E, acute respiratory infections, measles, meningitis, malaria, dengue fever and tetanus cases was observed in the earthquake area and in the migration areas. As a result of the research, it was determined that the lack of hygiene and sanitation, the uncoordinated dispatch of disaster aids, contamination of water and food sources, air contamination and unprotected attempts to remove dead bodies caused an increase in the number of cases. On the other hand, in the earthquake of 8.6 magnitude that occurred in 2005, 915 people died and more than 100,000 people migrated. According to WHO data, after the 2005 earthquake, it was observed that 987 malaria and 15 dengue fever cases were occurred and diarrhea and measles cases were increased (Pascapurnama et al., 2018). As a result of the research, it was determined that the lack of hygiene and sanitation, the uncoordinated dispatch of disaster aids, contamination of water and food sources, air contamination and unprotected attempts to remove dead bodies caused an increase in the number of cases (World Health Organization, 2005; Guha-Sapir and van Panhuis, 2009).

As a result of the flood and landslide that occurred in South Sulawesi on 19 June 2006, 223 people died and approximately 100,000 people were evacuated. It was determined that

diarrhea epidemic was observed due to the lack of sanitation after disaster. After the 7.7 magnitude earthquake and tsunami disaster on 17 July 2006, 650 people died and 75,000 people were evacuated. After the successive disasters in Indonesia, health officers started a mass vaccination program against measles, tetanus and cholera against the possible risk of epidemics (Pascapurnama et al., 2018). After the earthquake with a magnitude of 7.6 that occurred in Indonesia on 30 September 2009, 1195 people died and post-disaster studies reported that an increase in dengue fever and diarrhea cases was observed due to crowded shelters and a limited number of garbage disposal facilities (Fanany, 2012; Pascapurnama et al., 2018). Due to the 7.5 magnitude earthquake that occurred in Indonesia on 25 October 2010 and the tsunami that followed, 447 people died and it was stated that there was an increase in the number of cases related to acute respiratory tract infections in the region after the earthquake (IFRC, 2011; Pascapurnama et al., 2018).

It has been stated that after the hurricane that occurred in the Dominican Republic in 1979, an increase in hepatitis, diarrhea and measles infections spread in crowded environments (Isidore et al., 2012). Interestingly, 35 cases of malaria were reported after the 1983 Columbia earthquake, and the source of infection was determined to be a search and rescue team from another country. As it can be understood, disasters experienced especially during epidemic periods pose a risk for the spread of infectious diseases (Sandrock, 2006). There was an increase in the epidemics of plague after the San Francisco fire in 1907, influenza after the 1918 Minnesota forest fire, malaria after the 1963 Haiti hurricane, Salmonellosis after the 1976 Italy earthquake, viral hepatitis after the 1983 Columbia earthquake, and malaria after the flood in the Equator in the same year. In a study, it was determined that the incidence of acute diarrhea increased from 2849 to 6798 after the disaster in Nicaragua which was affected by Hurricane Mitch, and the incidence of acute respiratory tract increased from 295 to 1205 compared to the pre-disaster period, and on the other hand, 3 Leptospirosis cases were reported (Campanella, 1999). Norovirus epidemic after Allison and Katrina hurricane in 2001, gastroenteritis epidemic after 6.6 magnitude earthquake in Iran in 2003, flood in Bangladesh in 2004 and *Vibrio cholera* and *Escherichia coli* infection after 7.0 earthquake disaster in Haiti in 2010, an outbreak of Rotavirus was reported after the flood disaster in Bangladesh in 2005. It has been reported that hepatitis A infection increased after the tsunami that occurred on 26 December 2004 (World Health Organization, 2005). After the 7.8 magnitude earthquake that occurred in Nepal on 25 April 2015, 76 cases of acute diarrhea caused by *Vibrio cholera* were observed and the number of cases increased to 169 during that year (Sekine and Roskosky, 2019). On 11 March 2011, 19,630 people died in an earthquake with a magnitude of 9 in Japan. In a 2019 study by Suda et al., disaster medical records (DMR) were reported and according to the International Classification of Diseases (ICD-10), 787 people out of 3,948 had acute gastroenteritis, 93 people had diarrhea, 64 people had viral intestinal infections, 59 people had Herpes viral infection, 48 people were diagnosed with ringworm, 18 people with mumps and 69 people with other infections (Suda et al., 2019). In the researches, 18 *Vibrio* cases were reported after the Katrina disaster, 14 of them were *Vibrio vulnificus* and 3 of them were *Vibrio parahaemolyticus*. After the South Asian earthquake, an increase in acute respiratory tract infections was observed and 52,083 cases were detected and 6 people died between 5 November and 16 December 2005 (Bandino et al., 2015; Nawfal et al., 2020).

Floods increase the proliferation of rodents and the spread of Leptospirosis outbreaks carried by these vectors. Leptospirosis outbreaks were observed after the floods that occurred in India in 2000 and 2018 and the typhoon Nalin in 2001 in China and Taiwan. Post-disaster

vector-borne parasite infections increase due to reasons such as people staying in communal living areas, disasters occurring in areas where endemic cases are seen, vector increase as a result of contamination of water resources, increased contact with animals, sleeping outside and lack of hygiene. Malaria, Leishmaniasis, Lymphatic filariasis and Chagas disease are the most common vector-borne infections seen after earthquakes (Guzman-Tapia et al., 2005). There has been an increase in malaria cases due to mosquito breeding after the flood in India in 2006, Kala-azar cases due to fly breeding after the 7.9 magnitude earthquake in China in 2008, and Leishmaniasis cases after the floods in Pakistan and Bangladesh. On the other hand, 57,100 dengue fevers, which resulted in 57 deaths after the flood in Brazil in 2008, and Dengue fever and Chikugunya disease after the flood in Peru in 2017 were observed. In addition, an increase in West Nile virus outbreaks has been reported after the 1996 Romania, 1997 Czech Republic and 1998 Italy floods (Suk et al., 2020; Hattori et al., 2022).

Respiratory tract infections occur with the inhalation of contaminated aerosols in the air. Generally, dust particles emitted from the debris after an earthquake and ashes scattered around after a volcanic eruption cause respiratory tract infections. While 792 new cases of upper respiratory tract infections were reported 3 weeks after the earthquake disaster in Iran in 2003, an increase in the number of lower respiratory tract infections was reported after the volcanic eruption in Indonesia in 2014. Lung aspiration pneumonia can be seen after disasters such as tsunami, flood and earthquake. It can also be caused by the lack of oral hygiene after the earthquake and the inability to clean the prosthetic teeth, especially in the elderly. On the other hand, an increase in tuberculosis cases has been observed due to reasons such as being in crowded and stuffy environments after natural disasters, and lack of nutrition. It has been reported that there has been an increase in tuberculosis cases after the earthquake with a magnitude of 7.0 in Haiti in 2010 and a magnitude of 7.5 in Pakistan in 2015. After the disaster, there has been an increase in measles outbreaks, especially in countries where the vaccination rate is low, with the occurrence of living in public areas and migration. While 400 new measles cases were reported after the 2005 Pakistan earthquake, an increase in measles cases was reported after the tsunami that occurred in Indonesia in 2004 (World Health Organization, 2005; Isidore et al., 2012).

Gynecological infections may also occur in women due to reasons such as lack of hygiene and toilet, lack of hygienic pads and clean underwear after the disaster. In the researches, it was stated that after the disaster, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Klebsiella granulomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Herpes simplex virus* (HSV-2), *Human papilloma virus*, *Sarcoptes mite* were observed in women (HIV, 2012).

17,480 people died and 43,953 people were injured in the 7.4 magnitude earthquake that occurred in Gölcük, Turkey on 17 August 1999. In the researches, it was determined that after the earthquake in 1999, epidemics caused by *Giardia lamblia*, *Enterobius vermicularis* and *Francisella tularensis* were observed in children living in temporary shelter conditions, cases caused by Hepatitis A and E were observed, and the rate of diarrhea caused by *Shigella* increased. At the same time, an increase in cutaneous fungal infections, viral skin diseases, vector-borne microbial infections, Acinetobacter-induced infections in wounds caused by debris, and bacterial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus* were reported in the earthquake zone (Vahaboglu et al., 2000; Kazancioglu et al., 2002; Oztürk et al., 2004; Bulut et al., 2005; Linscott, 2007). In the study conducted by Bayram et al. in 2014, it was reported that after the 7.2 magnitude

earthquake in 2011 in Van, *Giardia intestinalis* increased in children aged 01-4 years compared to the pre-earthquake period [34]. In a study by Öztürk et al. in 2004, it has been reported an increase in infections caused by *Giardia intestinalis* and *Enterobius vermicularis* in children (Öztürk et al., 2004). In the study of Vahaboglu et al. in 2000, it was determined that there was an increase in Shigella-induced diarrhea after the 1999 Gölcük earthquake (Vahaboglu et al., 2000). In the study conducted by Sencan et al. in 2004, it was reported that there was an increase in Hepatitis A and Hepatitis E infections caused by the lack of hygiene, as the time to access toilets and clean water was prolonged after the Gölcük and Düzce earthquakes in 1999 (Sencan et al., 2004). On the other hand, in the study conducted by Kaya et al. in 2007, it was determined that the hepatitis A seroprevalence rate was as high as 64% in the 4 years after the 1999 earthquake disaster (Kaya et al., 2008).

Epidemics that occurred post-disasters in different years and their sources are summarized in Table 1.

Table 1 –The examples of epidemics post-disasters.

Year	Region	Disaster	Epidemic
1907	San Francisco	Forest fire	Plague
1918	Minnesota	Forest fire	Influenza
1963	ABD	Haiti hurricane	Malaria
1976	Italy	Earthquake	Salmonellosis
1979	Dominic Republic	Hurricane	Hepatitis, diarrhea, measles.
1983	Columbia	Earthquake	Malaria
1996	Romania	Flood	West Nile virus
1997	Czech Republic	Flood	West Nile virus
1998	Italy	Flood	West Nile virus
1999	Golcuk, Turkey	Earthquake	Hepatitis A, hepatitis E, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Franciella tularensis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , diarrhea (<i>Shigella</i>), cutaneous fungal infection, viral skin disease.
2001	ABD	Allison and Katrina hurricane	Norovirus
2001	China and Taiwan	Nalin typhoon	Leptospirosis
2003	Iran	Earthquake	Gastroenteritis
2004	Hint Ocean	Tsunami	Wound infection (<i>Staphylococcus</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas</i>)
2004	Indonesia	Earthquake	Diarrhea, Hepatitis A, hepatitis E, acute respiratory tract infection, Measles, meningitis, Malaria, dengue fever, tetanus
2004	Bangladesh	Flood	Gastroenteritis (<i>Vibrio cholera</i> , <i>Escherichia coli</i>)
2005	Bangladesh	Flood	Rotavirus
2005	Indonesia	Earthquake	Malaria and dengue fever
2005	ABD	Hurricane	Wound infection (<i>Vibrio</i>)
2006	Indonesia	Landslide	Diarrhea
2006	India	Flood	Malaria
2008	China	Earthquake	Kala-azar
2008	Brazil	Flood	Dengue fever
2009	Indonesia	Earthquake	Dengue fever and diarrhea
2010	Indonesia	Earthquake and tsunami	Acute respiratory tract infection
2011	Japan	Earthquake	Viral intestinal infection, Herpes viral infection, ringworm, mumps
2011	Van, Turkey	Earthquake	<i>Giardia intestinalis</i>
2015	Nepal	Earthquake	Diarrhea (<i>Vibrio cholera</i>)
2018	India	Flood	Leptospirosis

After the earthquakes of 7.7 and 7.6 magnitudes that occurred in Kahramanmaraş in Turkey on February 6, 2023 and the earthquake of 6.4 magnitude that occurred in Hatay on February 20, 2023, 50,096 people died. In the earthquake zone, many people stay in shelters or tents. The most important problem of the disaster victims is the need for shelter, nutrition, mobile toilet, food and water. Although it was stated that there was an increase in diarrhea cases due to inadequate hygiene conditions, definitive data were not disclosed. 17 people died after the flood disaster affecting Şanlıurfa and Adıyaman provinces of Turkey on March 15, 2023. As can be seen, after major disasters, long-term health problems may occur. After the disaster, which affected approximately 10 provinces and 23 million people, it was concluded that the health policies related to "preventing possible post-disaster outbreaks" should be updated. It has been concluded that in Turkey, which is an earthquake zone and also affected by climate change, training should be given to emergency response health teams on the management of infectious diseases after possible disasters and more budget should be allocated for health expenses, sanitation practices and waste management.

DISCUSSION

Natural disasters, which have a wide impact in particular, contain many effects arising from infectious diseases. In this process, many people become homeless and adverse conditions such as inadequate sanitation, crowded environments where waste management is inadequate, the presence of contaminated water sources, food and water scarcity, malnutrition, immunosuppressive factors will accelerate the spread of infectious diseases. As poor and developing countries face these adverse situations, the rate of possible contagious diseases is higher in these countries. Among the measures that can be taken against possible epidemics after the disaster, the first priority is the dispatch of emergency medical teams to the disaster area. Thus, mortality and morbidity rates can be minimized. It is important to carry out epidemic surveillance studies, as adverse conditions after a disaster can cause the spread of epidemics. Natural disasters, which have a wide impact in particular, contain many effects arising from infectious diseases. In this process, many people become homeless and adverse conditions such as inadequate sanitation, crowded environments where waste management is inadequate, the presence of contaminated water sources, food and water scarcity, malnutrition, immunosuppressive factors will accelerate the spread of infectious diseases. As poor and developing countries face these adverse situations, the rate of possible contagious diseases is higher in these countries. Among the measures that can be taken against possible epidemics after the disaster, the first priority is the dispatch of emergency medical teams to the disaster area. Thus, mortality and morbidity rates can be minimized. It is important to carry out epidemic surveillance studies, as adverse conditions after a disaster can cause the spread of epidemics.

After natural disasters, many people stay on the streets, in tents or in containers, in such cases it may be difficult to maintain personal hygiene and reach usable or potable clean water sources. The Center for Disease Control and Prevention (CDC) stated that hand washing is the most important issue in preventing infectious diseases. Tetanus, which occurs due to injuries in people who are under the rubble or in search and rescue teams, especially in natural disasters such as earthquakes, poses a health threat. If disaster victims have not been vaccinated for tetanus in the past 7 years, they should be vaccinated as soon as possible. Since the wounds can be easily contaminated by environmental factors, they should be washed and dressed with soap and clean water or saline solution by healthcare personnel. The CDC's warnings about precautions to be taken at the wound or bleeding site should be heeded. Some of these measures are to apply pressure instead of tourniquet to control bleeding, the injured area should be

removed from the foreign body, and the hair close to the wound should be cut without shaving. On the other hand, masks, gloves and safety glasses should be worn to protect against body fluids (CDC, 2005).

Public health organizations evaluate the number of diarrhea, respiratory and other infectious disease cases in the disaster area in terms of incidence, prevalence and mortality and make early detection. If there are diseases that can be prevented by vaccination, they are included in the immunization program. Rapid epidemiological assessments ensure effective response to potential outbreaks. In the first phase of the intervention, trained health personnel should be available, field studies, laboratory protocols and case management should be planned. In recent years, post-emergency vaccination programs have prevented many epidemics. Epidemics can be seen with migration after a disaster, especially in countries with low socioeconomic status or anti-vaccine countries. After the eruption of Mount Pinatubo in the Philippines in 1991, more than 100,000 unvaccinated people who migrated caused the measles outbreak and was responsible for 22% of the cases and 25% of the mortality rates. One of the first to be included in the vaccination program in disaster areas is the administration of tetanus vaccine to individuals who are rescued or injured from the rubble, and to health personnel or search and rescue team. In addition, protective measures should be taken against the possibility of transmission of HIV, Hepatitis B and Hepatitis C infection through blood from contact with open wounds. On the other hand, healthcare personnel, elderly individuals and those with chronic diseases should be vaccinated against influenza, hepatitis A and E. According to the recommendations of the World Health Organization and CDC, chemoprophylaxis should be applied to the search and rescue team going to the region where endemic epidemics are seen (Barclay, 2005; Diaz, 2006).

Vector-borne infectious diseases such as malaria and dengue fever are observed more frequently after water-borne disasters such as hurricanes, floods or tsunamis. On the other hand, food and water-borne infections may occur due to reasons such as the inability of people staying in shelters or tents after a disaster to access hygiene materials, and the failure to dispose of garbage and waste. In addition, the rapid proliferation of mosquitoes, insect species, lice, fleas and mice is the biggest factor in the spread of epidemics. Malaria is a vector-borne infectious disease caused by Anopheles mosquitoes and Dengue is caused by Aedes mosquitoes. The increase in malaria cases, especially after the Indian Ocean tsunami, has brought up the issue of taking precautions against water and vector-borne epidemics after the disaster. For this reason, it is important to be conscious and to dispose of vectors in the fight against vectors. An increase in outbreaks of West Nile infection, encephalitis and dengue fever has been observed, usually after floods. In such epidemics, it is necessary to pay attention to the mediators transmitted by vectors and to use long-sleeved clothes and mosquito repellent drugs against a possible epidemic. On the other hand, it is necessary to pay attention to rabies epidemics for people staying on the street. In order to protect against post-disaster infections, it is recommended that shelter areas be established at a distance of 8 meters between them according to the relevant procedure and in a center far from where mosquitoes or garbage areas are located. In order to ensure hygiene, there must be at least one garbage container and a toilet, a 200-liter water tank and hygiene materials per 6 tents (Saker et al., 2004; Trigg, 2004).

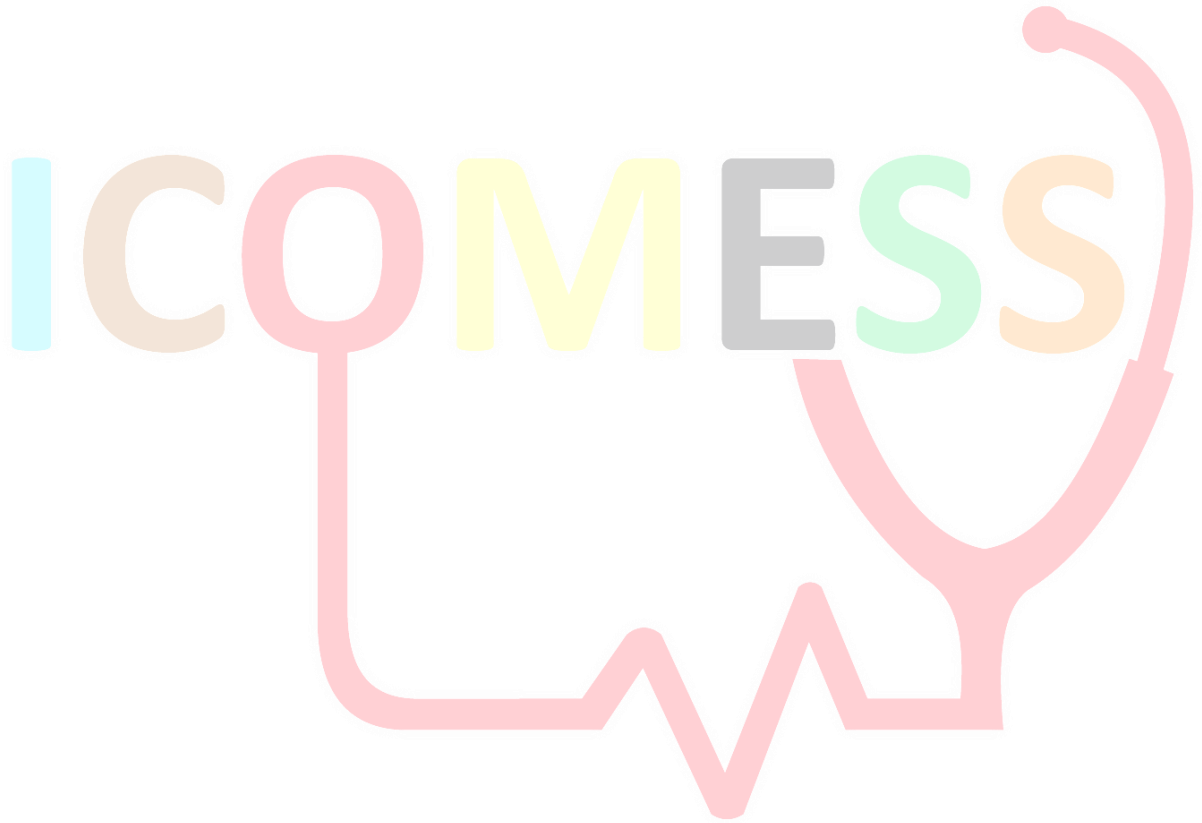
In 1994, in the Human Development Report, health was included in the scope of human security. The 2030 Sustainable Development Goals also include health policies regarding health-threatening situations and the re-emergence of neglected epidemics (Nations, 2016). Countries need to update their health policies against possible epidemics after disasters.



2ndInternational Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

Especially in recent years, the increase in natural disasters in Turkey has brought to the agenda that new policies should be developed for the prevention of post-disaster epidemics. It should not be forgotten that the probability of post-disaster outbreaks is high, especially in our country, which is an earthquake region, has started to experience flood disasters and is facing the problem of drought.



REFERENCES

Bandino, J.P., Hang, A., Norton, S.A. (2015). The infectious and noninfectious dermatological consequences of flooding: a field manual for the responding provider. *The American Journal of Clinical Dermatology*, 16, 399–424. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0138-4>.

Barclay, L. (2005). *Epidemiologic Consequences of Hurricane Katrina: A Newsmaker Interview With Raoult Ratard M.D., Chief Epidemiologist for the Louisiana Department of Health and Hospitals*, Medscape Medical News. Journal Online. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/513376>. Accessed Feb. 12, 2023.]

Bayram, Y., Parlak, M., Çikman, A. & Aypak, C. (2014). Van depreminin su-kaynaklı bazı bulasıcı hastalıklar üzerine etkisi/Impact of Van earthquake on some water-borne infectious diseases. *Dicle Tıp Dergisi*, 41(2), 313. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0423>.

Bulut, M., Fedakar, R., Akkose, S., Akgoz, S., Ozguc, H. & Tokyay, R. (2005). Medical experience of a university hospital in Turkey after the 1999 Marmara earthquake. *Emergency Medicine Journal*, 22(7), 494-498. <https://doi.org/10.1136/emj.2004.016295>.

Campanella, N. (1999). Infectious diseases and natural disasters: The effects of Hurricane Mitch over Villanueva municipal area, Nicaragua. *Public Health Reviews*, 27(4), 311-319.

CDC, (2013). Fact sheet for health professionals Emergency wound management for healthcare professionals. Available at: <https://www.cdc.gov/disasters/emergwoundhcp.html>. Accessed February 10, 2023.

Centers for Disease Control and Prevention, (2005). After a Hurricane: Infectious Disease. <https://www.cdc.gov/disasters/hurricanes/pdf/infectiousdisease.pdf>, (Version current at September 21, 2005).

de Goyet, CDV. (2004). Epidemics caused by dead bodies: a disaster myth that does not want to die. *Pan American Journal of Public Health*, 15(5), 297-9.

Diaz, J.H. (2006). Global climate changes, natural disasters, and travel health risks. *The Journal of Travel Medicine*, 13(6), 361-372. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2006.00072.x>.

Fanany, D. (2012). Dengue hemorrhagic fever and natural disaster: the case of Padang West Sumatra. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*, 4(5), 673–678.

Guha-Sapir, D. & van Panhuis, W.G. (2009). Health impact of the 2004 Andaman Nicobar earthquake and tsunami in Indonesia. *Prehospital and Disaster Medicine*, 24(6), 493-499. <https://doi.org/10.1017/s1049023x00007391>.

Guzman-Tapia, Y., Ramirez-Sierra, M., Escobedo-Ortega, J., Dumonteil, E. (2005). Effect of hurricane Isidore on *Triatoma dimidiata* distribution and Chagas disease transmission risk in the Yucatan peninsula of Mexico. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(6), 1019–1025. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.73.1019>.

Hattori, T., Chagan-Yasutan, H., Koga, S., Yanagihara, Y., Tanaka, I. (2022). Seminar Lessons: Infectious Diseases Associated with and Causing Disaster. *Reports 2022*, 5, 7. <https://doi.org/10.3390/reports5010007>.

HIV, S. (2012). The 2010 National Antenatal Sentinel HIV & Syphilis Prevalence Survey in South Africa.

Inoue, Y., Fujino, Y., Onodera, M., Kikuchi, S., Shozushima, T., Ogino, N., Mori, K., Oikawa, H., Koeda, Y. & Ueda, H. (2012). Tsunami lung. *Journal of Anaesthesia*, 26(2), 246–249. <https://doi.org/10.1007/s00540-011-1273-6>.

International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies (IFRC), (2011). Operations Update: Indonesia: Java Eruption and Sumatra earthquake and Tsunami Appeal No. MDRID006 Update 3, IFRC, Bangkok.

Isidore, K.K., Aljunid, S., Kamigaki, T., Hammad, K. & Oshitani, H. (2012). Infectious diseases following natural disasters: prevention and control measures. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 10(1), 95-104. <https://doi.org/10.1586/eri.11.155>.

Kaya, A.D., Ozturk, C.E., Yavuz, T. (2008). Changing patterns of hepatitis A and E seroprevalences in children after the 1999 earthquakes in Duzce, Turkey. *The Journal of Paediatrics and Child Health*, 44(4), 205–7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01248.x>.

Kazancioglu, R., Cagatay, A., Calangu, S., Korular, D., Turkmen, A., Aysuna, N., Sahin, S., Bozfakioglu, S., & Sever, M.S. (2002). The characteristics of infections in crush syndrome. *Clinical Microbiology and Infection*, 8(4), 202-206. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00371.x>

Kınıklı, S., Cesur, S. (2020). Afetlerde enfeksiyon kontrol önlemleri. *International Journal of Health Sciences*, 1, 15-23.

Lemonick, D.M. (2011). Epidemics after natural disasters. *The American Journal of Medicine*, 8(3), 144-52.

Ligon, B.L. (2006). Infectious diseases that pose specific challenges after natural disasters: a review. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 17(1), 36-45. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2006.01.002>.

Linscott, A.J. (2007). Natural disasters—a microbe's paradise. *Clinical Microbiology Newsletter*, 29(8), 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2007.04.001>.

Morgan, O. (2004). Infectious diseases risk from dead bodies following natural disasters, *Revista Panamericana de Salud Pública*, 15, 307–312. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892004000500004>.

Nations, U. (2016). *Sustainable development knowledge platform*. New Orleans: Nations U.

Nawfal, T.D., Al-Bayssari, C., Diene, S.M., Azar, E. & Rolain, J.M. (2020). Bacterial infection during wars, conflicts and post-natural disasters in Asia and the Middle East: a narrative review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18(6), 511-529. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1750952>.

Oztürk, C.E., Sahin, I., Yavuz, T., Oztürk, A., Akgünoğlu, M., & Kaya, D. (2004). Intestinal parasitic infection in children in postdisaster situations years after earthquake. *Pediatrics International*, 46(6), 656-662. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2004.01982.x>.

Pascapurnama, D.N., Murakami, A., Chagan-Yasutan, H., Hattori, T., Sasaki, H. & Egawa, S. (2018). Integrated health education in disaster risk reduction: Lesson learned from disease outbreak following natural disasters in Indonesia. *International Journal of Disaster Risk Reduction*, 29, 94-102. <https://doi.org/10.1016/j.ijdrr.2017.07.013>.

Qadri, F., Khan, A.I., Faruque, A.S.G., Begum, Y.A., Chowdhury, F., & Nair, G.B. (2005). Enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae* diarrhea, Bangladesh. *Emerging Infectious Diseases*, 11(7), 1104–1107. <https://doi.org/10.3201/eid1107.041266>.



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

Saker, L., Lee, K., Cannito, B., Gilmore, A., Campbell, L.D. (2004). *Globalization and infectious diseases: a review of the linkages*, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. WHO; Geneva.

Sandrock, C. (2006). *Infectious Diseases After Natural Disasters*. California Preparedness Education Network. A program of the California Area Health Education Centers. March 7, Funded by HRSA Grant T01HP01405. PowerPoint presentation online. Available at http://www.idready.org/webcast/spr06_cider. Accessed February 10, 2023.]

Schwartz, B.S., Harris, J.B., Khan, A.I., Larocque, R.C., Sack, D.A. & Malek, M.A. (2004). Diarrheal epidemics in Dhaka, Bangladesh, during three consecutive floods: 1988, 1998 and 2004. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(6), 1067-1073.

Sekine, K. & Roskosky, M. (2019). Lessons learned from enhancing sentinel surveillance for cholera in post-earthquake Nepal in 2016. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(3), 494. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-1008>.

Sencan, I., Sahin, I., Kaya, D., Oksuz, S. & Yildirim, M. (2004). Assessment of HAV and HEV seroprevalence in children living in post-earthquake camps from Düzce, Turkey. *European Journal of Epidemiology*, 19(5), 461-465. <https://doi.org/10.1023/b:ejep.0000027357.57403.3a>.

Suda, T., Murakami, A., Nakamura, Y., Sasaki, H., Tsuji, I., & Sugawara, Y. (2019). Medical needs in Minamisanriku town after the great East Japan earthquake. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 248(2), 73-86. <https://doi.org/10.1620/tjem.248.73>.

Suk, J.E., Vaughan, E.C., Cook, R.G. & Semenza, J.C. (2020). Natural disasters and infectious disease in Europe: a literature review to identify cascading risk pathways. *The European Journal of Public Health*, 30(5), 928-935. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz111>.

Suzuki, M., Uwano, C., Ohnui, T. (2011). Shelter-acquired pneumonia after a catastrophic earthquake in Japan. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(10), 1968-70. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03610.6.x>.

Trigg, P. (2004). *Malaria epidemics: forecasting, prevention, early detection and control: from policy to practice*, Roll Back Malaria Department, Leysin, Switzerland.

Vahaboglu, H., Gundes, S., Karadenizli, A., Mutlu, B., Cetin, S., Kolayli, F., Coskunkan, F., & Dünder, V. (2000). Transient increase in diarrheal disease after the devastating earthquake in Kocaeli, Turkey: results of an infectious disease surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*, 31(6), 1386-1389. <https://doi.org/10.1086/317500>.

Watson, J.T., Gayer, M., & Connolly, M.A. (2007). Epidemics after natural disasters. *Emerging Infectious Diseases*, 13(1), 1-5. <https://doi.org/10.3201/eid1301.060779>.

World Health Organization, (2005). Epidemic-prone disease surveillance and response after the tsunami in Aceh Province, Indonesia. *The Weekly Epidemiological Record*, 80, 160-164.

World Health Organization, (2006). Acute jaundice syndrome, *The Morbidity and Mortality Weekly Report*, 23, 8.

Childhood Vaccinations and the Path Followed in Children with Missing Vaccinations in Turkey

Ipek ADA ALVER¹

Abstract

Vaccination, known as one of the most effective methods in preventing infectious diseases, reduces mortality and morbidity rates. Infectious diseases are one of the leading causes of death, especially in children under the age of five. In the newborn and infancy period, they are vulnerable to diseases since the immune system is supported only by antibodies passed from the mother and breast milk. Since the immune system starts to gain adaptive immunity after the age of 2, it is very important to apply the vaccines especially under the age of 2. The purpose of vaccination is to create an immune response that can destroy a pathogenic microorganism when it is encountered, and to protect the body from diseases by remembering the immune response whenever an infectious agent is encountered after this stage. For this reason, it is important that children are fully vaccinated before encountering disease agents. In order for the targeted antibody response to occur, appropriate doses of vaccines should be administered according to the routine vaccination calendar published globally or according to the countries. In this study, it was aimed to raise awareness about childhood vaccinations and their importance, the way to be followed in missing vaccinations children and the things to be considered in vaccination efficacy in Turkey. On the other hand, the main theme emphasized in the study is that Rotavirus and Meningococcal vaccines, which are still within the scope of paid vaccines in Turkey, are included in the routine vaccination calendar and that trainings that can be given to parents for vaccine refusal will reduce morbidity and mortality rates in children. Today, an increase is observed in childhood infections due to the implementation of vaccine policies according to the development level of countries and the increase in anti-vaccination. This study emphasizes the effects of vaccination on public health, as communicable diseases cause an increase in mortality and morbidity rates, especially in children under 5 years of age.

Keywords: Anti-vaccination, childhood vaccination, infectious disease, missing vaccination, public health.

¹ Asst. Prof. Dr., University of Altinbas, Vocational School of Health Services, Operating Room Services Program, Orcid: 0000-0003-4787-8171

INTRODUCTION

Childhood Vaccines

In the newborn and infancy period, they are vulnerable to diseases since the immune system is supported only by antibodies passed from the mother and breast milk. Since the immune system starts to gain adaptive immunity after the age of 2, it is very important to apply the vaccines especially under the age of 2. The purpose of vaccination is to create an immune response that can destroy a pathogenic microorganism when it is encountered, and to protect the body from diseases by remembering the immune response whenever an infectious agent is encountered after this stage. For this reason, it is important to be fully vaccinated before encountering disease agents. In order for the targeted antibody response to occur, appropriate doses of vaccines should be administered according to the routine vaccination calendar published globally or according to the countries. As in hepatitis A and hepatitis B, measles and chickenpox diseases, the application of the vaccine without losing time after contact provides effective protection (8). Information and updates on the routine childhood vaccination schedule in Turkey are shown in Table 1. In the 2020 Declaration of the TR Ministry of Health, it was stated that the vaccines administered to 1st and 8th grade students at school will now be made in Family Health Centers as of July 1, 2020, and that the vaccines that were formerly made in the 1st grade will be administered to children who turn 4 years old (9, 10).

Table 1 – Childhood vaccination calendar in Turkey.

Vaccine type	at birth	1 st m	2 nd m	4 th m	6 th m	12 th m	18 th m	24 th m	48 th m	13 y
Hep-B	I	II			III					
BCG			I							
KPA			I	II		R				
DaBT-IPA-Hib			I	II	III		R			
OPA					I		II			
¹ Varicella						I				
KKK						I			II	
² Hep-A							I	II		
DABT-IPA									R	
Td										R

¹It will apply to children born on or after 11 January 2012. ²It will apply to children born on or after 21 March 2011. ³It will be applied to all children who have entered their 48th month, starting with those born on 31 July 2016. Hep-B: Hepatitis B Vaccine, BCG: Tuberculosis Vaccine, KPA: Conjugate Pneumococcal Vaccine, DaBT-IPA-Hib: Diptheria, acellular Pertussis, Tetanus, Inactive Polio, Hemophilus Influenza Type B Vaccine (Combination Vaccine of Five), OPA: Oral Polio Vaccine, KKK: Measles-Mumps-Rubella Vaccine, Hep-A: Hepatitis A Vaccine, DaBT-IPA: Diptheria, acellular Pertussis, Tetanus, Inactive Polio (Combination Vaccine of Four), Td: Adult-type Diptheria-Tetanus Vaccine, R: Booster Vaccination. m: months, y: years.

Hepatitis A vaccine is a vaccine administered to prevent an infectious disease, also known as jaundice, which occurs as a result of viral infection of the liver. It is important to be vaccinated against Hepatitis A in the period specified in the vaccination calendar, since the disease, the causative agent of which is Picornavirus, can progress asymptotically, especially in children younger than 6 years of age, and increase mortality rates in old age. Since Hepatitis A is transmitted by fecal-oral route and contact, unvaccinated children living in public areas such as nurseries and schools are at risk. Hepatitis A vaccine, which is one of the inactivated vaccines, should be stored at +4 °C and should never be frozen. The application site of the hepatitis A vaccine is the anterior-lateral and outer side of the thigh for 12-23 month-old babies, while it is the outer upper arm for children over 2 years old and intramuscular. There should be

6-12 months between the two doses of Hepatitis A vaccine, which is administered as 2 doses, and it is generally recommended that the first dose at the end of the 18th month and the second dose at the end of the 24th month. Similarly, vaccination is important as Hepatitis B infection can cause liver failure and cancer, chronic hepatitis and cirrhosis. HBV is one of the DNA viruses of the Hepadnaviridae family and can survive for a long time at normal room temperature. It can be transmitted through blood and sexual intercourse, perinatally and by contact. Hepatitis B vaccine is one of the recombinant vaccines and is administered in 3 doses as 0, 1 and 6 months. It is one of the vaccines that should not be frozen and should be stored at +4 °C. Hepatitis B vaccine is administered to the anterior-lateral and outer thighs of children under the age of 2, while it is administered intramuscularly to the outer upper arm of children over the age of 2 years. There must be at least 4 weeks between the 1st dose and the 2nd dose, and at least 8 weeks between the 2nd dose and the 3rd dose, and it is not preferred to administer the last dose to newborn babies before they reach the 6th month. It is recommended to apply an additional dose at the 2nd month for the formation of a full immune response especially for babies born prematurely (11, 12).

Tuberculosis, the causative agent of which is *Mycobacterium tuberculosis*, affects other organs, especially the lungs, and is transmitted by contaminated aerosols during coughing, sneezing, and speaking. BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) vaccine used to prevent tuberculosis is one of the attenuated vaccines. Stored at +4 °C, the vaccine should be administered within 4 hours. Since BCG vaccine is sensitive to light and heat, it should be stored on the top shelf of the refrigerator and in the dark. The vaccine should be administered 2 months after birth and should be administered to children under 5 years of age. BCG vaccine should be administered intradermally to the outer upper arm or shoulder area as a single dose. At the same time, it has been determined that the BCG vaccine provides protection against leprosy caused by *Mycobacterium leprae*. Although BCG can be administered simultaneously with other vaccines, 4 weeks should be waited after MMR vaccine is administered. In babies born prematurely, BCG vaccine should be administered after waiting until the 34th week of the gestational period (13, 14).

Poliomyelitis, also known as polio, which is the cause of the Picornaviridae family, is a disease that is usually seen in childhood. The virus affects the central nervous system, requires respiratory support by affecting the respiratory nerves, together with paralysis, and can result in death. According to the World Health Organization, poliomyelitis, which mostly affects children under the age of 3, can be transmitted by the fecal-oral route. Oral polio vaccine (OPA) is one of the live attenuated vaccines and should be stored at +4 °C since it is heat sensitive. BCG vaccine can be administered orally or intramuscularly from the outside of the thigh. It can be administered in 2 doses at the 6th and 18th months when administered orally, and as 3 doses at the 2nd, 4th, 6th and 18th months together with the five-combination vaccine when administered intramuscularly. When administered intramuscularly, it is recommended to apply a repeated dose in the first grade of primary education. OPA vaccine can be administered together with other vaccines (15, 16).

Pneumococcal disease, which is caused by *Streptococcus pneumonia* bacteria and causes infections in many parts of the body, especially in the lungs, is among the causes of death in children under 5 years old. Pneumococcus can be transmitted by contact and inhalation of contaminated aerosols released into the air by coughing, sneezing and speaking. It is an

inactivated vaccine and should never be frozen. Since it is sensitive to heat and light, it should be stored at +4 °C on the bottom shelf of the refrigerator. Conjugated pneumococcal vaccine is administered intramuscularly to the middle outer part of the thigh. It is administered in three doses, at the end of 2,4 and 6 months, and the interval between two doses should be at least 4 weeks (17, 18).

Measles, a member of the Paramyxoviridae family, is an acute viral infection that causes skin rashes. Rubella infection, which is a member of the Togaviridae family and causes fetal anomalies especially in the first trimester of pregnancy, is important in terms of congenital infections. Mumps, which is also from the Paramyxoviridae family, is an acute viral disease that settles in the parotid gland and causes complications such as orchitis, oophoritis, meningitis, and hearing loss in the future. Measles, rubella and mumps can be transmitted from person to person through droplets and contact. Measles, rubella, mumps (MMR) vaccine is an attenuated vaccine and should be used within 4 hours after reconstitution. Since it is sensitive to both heat and light, it should be stored at +4 °C in the dark. MMR vaccine is administered subcutaneously to the outer part of the upper arm (deltoid muscle). While the first dose is applied to 12-month-old babies, the second dose, which is called a repeat dose, is applied to children in the 1st grade of primary education. If chickenpox is to be administered simultaneously with live vaccines such as BCG vaccine, it is recommended to leave at least 4 weeks between them (19, 20).

Diphtheria, the causative agent of which is *Corynebacterium diphtheriae*, causes infection with the exotoxins it secretes. Diphtheria is transmitted by droplet infection and contact. Pertussis, the causative agent of which is *Bordetella pertussis*, infects the respiratory tract and is transmitted between people through respiratory and droplet routes. Influenza, the causative agent of which is *Haemophilus influenza*, is an infectious disease transmitted by the spread of nasal secretions that infects the upper respiratory tract. DaBT-IPA-Hib vaccine is a vaccine consisting of diphtheria and tetanus component toxoid, pertussis component toxoid and acellular antigen, Polio component inactivated virus, *Haemophilus influenza* Type B component. Since it is sensitive to light and cold, it is stored at +4 °C on the middle shelf of the refrigerator. The vaccine should be stored in the dark without freezing and if it is frozen, it should never be thawed and used. The DaBT-IPA-Hib vaccine is administered intramuscularly to the middle outer thigh or the deltoid muscles on the outer part of the upper arm until the 12th month. According to the vaccination schedule published by the Turkish Ministry of Health, the 1st dose is administered at the end of the 2nd month, the 2nd dose at the end of the 4th month and the 3rd dose at the end of the 6th month. While the diphtheria vaccine in the combined vaccine provides 10 years of protection, it is re-administered as a quadruple vaccine with pertussis, tetanus and inactive polio in the 8th grade of primary school (21, 22).

Tetanus can occur after birth or injury in non-sterile conditions. The neurotoxin that affects the central nervous system, secreted by *Clostridium tetani* bacteria, causes rigidity and convulsive attacks in the muscles, and may result in death since it also affects the respiratory muscles in the future. Tetanus (TT), a toxoid vaccine, can be administered alone or in combination with diphtheria (Td or DT) and pertussis (DaBT or DBT) vaccines. Tetanus vaccine should be stored at +4 °C in the dark and without freezing. Tetanus vaccine is administered to the outside of the leg in the first years, and intramuscularly in the older age groups. It is administered as 3 doses of vaccine and 3 doses of repeat dose in childhood at 2, 4 and 6 months and 16-24 months. In the first year of primary education, the diphtheria-tetanus (Td) vaccine is administered in the five-month combined vaccine (DaBT-IPA-Hib). It is

important to consider the age of the child, as the Td vaccine is not recommended for children under 7 years of age. For an individual who has never been vaccinated before, the second dose is administered 4 weeks after the first dose of diphtheria-tetanus (Td) vaccine, while the third dose is administered intramuscularly 6-12 months later. Repeat dose is repeated every 10 years. Another important point is to apply 2 doses of tetanus vaccine before delivery during pregnancy, which will protect the fetus. During pregnancy, tetanus vaccine starts to be administered from the 20th week of pregnancy and since 4 doses of vaccine are administered, it protects the mother and baby throughout the entire fertility period (23, 24).

Although chickenpox can be seen at any age, it is usually a childhood disease. Chickenpox, the causative agent of which is the Varicella zoster virus, is transmitted through the respiratory route. Since varicella disease, which is characterized by water-filled vesicles, especially in the head area, in the body, especially when caught during pregnancy, the mortality rate is high, it is important to vaccinate against chickenpox in childhood. Chickenpox vaccine, which is one of the attenuated vaccines, should be stored in the dark, either in a deep freezer (-50 °C and -15 °C) or in the refrigerator at +4 °C. While it is usually applied subcutaneously at the 12th month, it is recommended to be administered in 2 doses at least one month apart in children over the age of 13 who have never been vaccinated (25, 26).

The Way to Follow in Children with Missing Vaccination

Incomplete vaccinations is a term used to describe those who are missing their vaccinations at the time specified in the vaccination calendar. In children who are under-vaccinated, the missing dose is administered in accordance with the age, without the need for re-administration of the previously administered dose. If the child has no vaccinations, he or she is placed on an age-appropriate accelerated vaccination program. Particular attention should be paid to this time interval, as the pertussis and diphtheria vaccine will be administered at the 2nd, 4th, 6th and 18th months. On the other hand, the Hib vaccine against Haemophilus influenzae Type b does not need to be given after this age, since children over the age of 5 will generally have gained their natural immunity. There is no problem in administering together inactivated and live vaccines to a child who is under-vaccinated or who has not been vaccinated at all (27).

A child over the age of one who has never been vaccinated can be vaccinated against DaBT-IPA-Hib, Hepatitis B, KPA, ppd and TCT, chickenpox and hepatitis A if they are between 12-71 months old. While a single dose of Hib is considered sufficient for children aged 24-59 months, DaBT-IPA is sufficient for children over 60 months due to the development of natural immunity (Table 2).

Table 2 –The route to be followed in the vaccination schedule for children over the age of one who have never been vaccinated.

	12-71 m	6-13 y	14 y and older
First Exposure	DaBT-IPA-Hib, Hep.B, KPA, ppd and TCT, Varicella, Hep.A	DaBT-IPA, Hep-B, KKK, Varicella, Hep-A	Td, OPA, Hep-B, KKK, Varicella, Hep.A
Two Days After First Exposure	KKK, BCG according to TCT result	-	-
Two Months After First Exposure	DaBT-IPA-Hib, Hep-B, OPA, KPA	DaBT-IPA, OPA, Hep-B, KKK	Td, OPA, Hep-B, KKK
Eight Months After First Exposure	DaBT-IPA, Hep-B, OPA, Hep-A	DaBT-IPA, OPA, Hep-B, Hep-A	Td, Hep-B, Hep-A

Hep-B: Hepatitis B Vaccine, BCG: Tuberculosis Vaccine, KPA: Conjugate Pneumococcal Vaccine, DaBT-IPA-Hib: Diphtheria, acellular Pertussis, Tetanus, Inactive Polio, Hemophilus Influenza Type B Vaccine (Combination Vaccine of Five), OPA: Oral Polio Vaccine, KKK: Measles-Mumps-Rubella Vaccine, Hep-A: Hepatitis A Vaccine, DaBT-IPA: Diphtheria, acellular Pertussis, Tetanus, Inactive Polio (Combination Vaccine of Four), Td: Adult-type Diphtheria-Tetanus Vaccine. m: months, y: years.

Vaccine Rejection and Consequences

Partial reductions in vaccination rates have occurred in 2015, with the victory of a lawsuit filed for the first time regarding obtaining parental consent for vaccination in children, and with widespread media coverage. On the other hand, the number of vaccination rates are started to decrease with the speculations about the vaccine and the organization of anti-vaccine opponents. While the vaccination rate in our country was 98% in 2016, this rate is decreased to 96% in 2018. While parents who were against vaccination or had hesitations about vaccination were 183 in 2011, it is increased to 12 thousand in 2016 and 23 thousand in 2018 (28). According to Turkey Demographic and Health Survey 2018 data, it has been determined that 2% of children aged 1-2 years have never been vaccinated in our country, and 50% of children aged 2-2.5 years have not been vaccinated. According to the research conducted by the Turkish Medical Association in 2019, it was determined that the vaccination rate in infants and children decreased by 9%. In a study conducted in Turkey between 2011 and 2014, it was determined that 2268 of the children who were not vaccinated were incompletely vaccinated, while 585 were not vaccinated at all. If vaccine rejections continue at this rate in our country, it is thought that the rate of vaccination will decrease to 80% after 5 years and there will be an increase in the number of infants and children caught with vaccine-preventable infections. In the researches, it has been determined that vaccines are paid, not included in the national vaccination program and are not compulsory, infections in infants and children are not seen as a serious health problem, vaccinations are not made on time, health personnel or parents are not conscious about vaccination, lack of information, insecurity and concerns about vaccines are among the reasons for vaccine rejection (29, 30). Vaccine hesitancy is defined as hesitating to have one or more vaccines or delaying vaccination, while vaccine refusal is defined as rejecting all vaccines (31). According to the World Health Organization (WHO) data in 2019, while 2-3 million deaths are prevented by vaccination every year in the world, it has been reported that 19.4 million children under the age of one still do not receive the required routine vaccinations. For this reason, WHO has added the issue of vaccine rejection to 10 global health problems.

RESULT

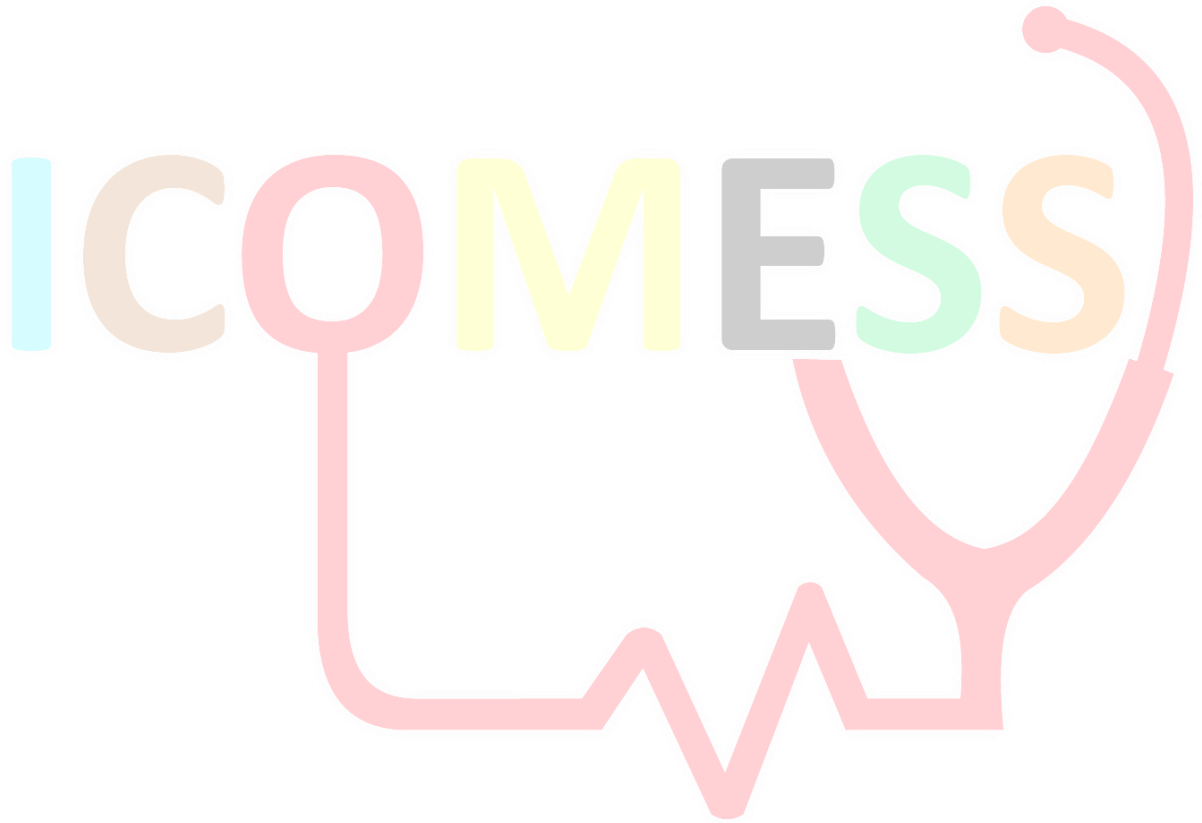
According to the World Health Organization (WHO), while the under-five mortality rate was 14% in 2015, it was determined to be 10.9% in 2017, and they reported that vaccination by years prevents deaths due to infection (32, 33). In a study conducted in 2005, the mortality rate in children under the age of five due to gastroenteritis, pneumonia and other infections was found to be 15.7%, while this rate was 14.2% in the data obtained from autopsy findings in another study conducted in 2003-2007 (34, 35). It has been determined that the infant mortality rate due to infections in infants under the age of 1 has decreased to 0.9% with the immunization program in Turkey. Within the scope of the Immunization Program in Turkey, diphtheria, pertussis, tetanus, BCG, measles, rubella, mumps, polio, pneumococcus, haemophilus, influenza, Hepatitis A, Hepatitis B, varicella vaccines are in the group of free vaccines included. However, although the vaccines developed against Meningococcus, Rotavirus, Influenza and HPV, which are among the infections with high mortality and morbidity rates, are among the vaccines recommended by health institutions, they are referred to as "special vaccines" in our



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

country and are in the category of paid vaccines (27). Today, there has been an increase in the number of harmful microorganisms that can cause infection due to reasons such as increasing population, climate changes, biological threats, mutating microorganisms, unconscious nutrition, inability to reach food control regulations, environmental and water pollution, and migration mobility. Since the most basic principle in protection from infections is vaccination, it is important to apply childhood vaccines at the specified time and doses in order to be protected from possible epidemics in the future and to reduce mortality and morbidity rates.



REFERENCES

1. Avcı D, Kuş C, Gümüştakim RŞ, Başer DA & Eryılmaz ME. Knowledge, attitudes and behaviors of family physicians about childhood vaccinations that are not in the routine vaccination schedule: a cross-sectional study. *Prim Health Care Res Dev.* 2023;24, e2.
2. Spencer N, Markham W, Johnson S, Arpin E, Nathawad R, Gunnlaugsson G, & Trujillo CJ. The Impact of COVID-19 pandemic on inequity in routine childhood vaccination coverage: a systematic review. *Vaccines.* 2022;10(7), 1013.
3. Ekmud. Erişkin Bağışıklama Rehberi 2. Güncelleme- 2016. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. file:///C:/Users/ipek.ada/Downloads/eriskin-bagisiklama-rehberi.pdf. (Accessible date: 01.08.2022).
4. Taylor LE, Swerdfeger AL & Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine.* 2014;32(29), 3623-3629.
5. Şıktaş O, & Uysal G. The Effect of Buzzy Application on Pain Level During Vaccine Injection in Infants. *J Nurs Care Qual.* 2023;38(1), E9-E15.
6. Karaayvaz S. Ulusal Aşı Takvimi Dışı Aşılar. *Pediatric. Zülfikar Akelma, Meltem Akçaboy, Ali Fettah, Can Demir Karacan, Fatma Nur Öz, Şenay Savaş Erdeve, Saliha Şenel, Editör, Nobel Tıp Kitapevi, Ankara; 2021:15-21.*
7. Grgić H. Pathogenicity and cross protection of infectious bronchitis virus field isolates of Ontario. Doctoral dissertation, University of Guelph; 2005.
8. Topal İ, Karakeçili F & Barkay O. Aşı Öncesi ve Sonrası Dönemde Suçiçeği Olgularının Özellikleri. *Kocaeli Med J.* 2021;10(2), 84-89.
9. Eskiocak and Marangoz, 2021. Türkiye’de Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu. *Türk Tabipleri Birliği Yayınları. Haziran 2021, Ankara, Türkiye.* https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/turkiyede_bagisiklama_hizmetlerinin_durumu.pdf. Erişim tarihi: 02.03.2023.
10. Republic of Turkey Ministry of Health, 2020. T.C Sağlık Bakanlığı Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi. https://asi.saglik.gov.tr/images/yayinlar/Aslama_-_Brosur.pdf
11. Salman N. Hepatit A Aşısının Özellikleri Nelerdir?. *Clin Pediatr.* 2020;12(1), 1-4.
12. Doshani M, Weng M, Moore KL, Romero JR & Nelson NP. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of hepatitis A vaccine for persons experiencing homelessness. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(6),153.
13. Soto JA, Gálvez NM, Andrade CA, Ramírez MA, Riedel CA, Kalergis AM and Bueno SM. BCG vaccination induces cross-protective immunity against pathogenic microorganisms. *Trends Immunol.* 2022;43(4),322-335.
14. Tanner R, Villarreal-Ramos B, Vordermeier HM and McShane H. The humoral immune response to BCG vaccination. *Front immunol.* 2019;10, 1317.
15. Bandyopadhyay AS and Zipursky S. A novel tool to eradicate an ancient scourge: the novel oral polio vaccine type 2 story. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(2), e67-e71.
16. Hill M, Bandyopadhyay AS & Pollard AJ. Emergence of vaccine-derived poliovirus in high-income settings in the absence of oral polio vaccine use. *The Lancet.* 2022;400(10354),713-715.
17. Musher DM, Anderson R. and Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. *Pneumonia.* 2022;14(1),1-15.

18. Oliveira GS, Oliveira MLS, Miyaji EN, and Rodrigues TC. Pneumococcal vaccines: past findings, present work, and future strategies. *Vaccines*. 2021;9(11), 1338.
19. Bedford H and Donovan H. We need to increase MMR vaccine uptake urgently. *Brit Med J* 2022;376:o818.
20. Sultanova F, Özger HS, Özer F, Tonguz HŞ, Yıldız Y, Şenol E. Parotitis and Orchitis Cases due to Measles-Mumps-Rubella Vaccine/Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık Aşı Uygulaması Sonrası Gelisen Parotit ve Orsit Olguları. *KLİMİK Derg*, 2022;35(1),46-49.
21. Ma L, Caulfield A, Dewan KK and Harvill ET. Pertactin-deficient Bordetella pertussis, vaccine-driven evolution, and reemergence of pertussis. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6), ss.1561).
22. Nergiz ME, Yetişgin H, Aydın A, Bayhan GI & Kurt ANC. An infant who suffered seizures many times after pentavalent vaccination: A case report. *Vaccine*. 2020;3,4.
23. Faria APV, da Silva TPR, Duarte CK, Mendes LL, Santos FBO & Matozinhos FP. Tetanus vaccination in pregnant women: a systematic review and meta-analysis of the global literature. *Public Health*. 2021;196,43-51.
24. Przedpelski A, Tepp WH, Pellett S, Johnson EA and Barbieri JT. A novel high-potency tetanus vaccine. *Am Soc Microbiol*. 2020;11(4), e01668-20).
25. Harpaz R. Do varicella vaccination programs change the epidemiology of herpes zoster? A comprehensive review, with focus on the United States. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(8),793-811.
26. Haytoğlu Z. 2012-2017 Yılları Arasında Üniversite Hastanemizde Suçiçeği Nedeni ile Yatış Gerektiren Çocuk Olguların Değerlendirilmesi. *Türk J Pediatr Dis*. 2020;14(2),102-107).
27. Arısoy ES, Çiftçi E, Hacımustafaoğlu M, Kara A, Kuyucu N, Somer A, Vardar F. The National Vaccination Schedule in Previously Healthy Children. *J Pediatr Infect*. 2014;8,1-6.
28. Gür E. Vaccine Hesitancy-Vaccine Refusal. *Türk Pediatri Ars*. 2019;54,1-2.
29. Argüt N, Yetim A, Gökçay G. The factors affecting vaccination acceptance. *Çocuk Dergisi*. 2016;16(1-2), ss. 16- 24).
30. Yiğitalp G and Ertem M. Diyarbakır ilinde 0-12 aylık çocukların aşıya devamsızlık nedenleri. *TAF Prev Med Bull*. 2008;7(4),277–284.
31. Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, Chaudhuri M, Zhou Y, Dube E, et al. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine*. 2015;33(34),4165-4175.
32. Yuksel F and Uzun Kara A. Ebeveynlerin Çocukluk Çağı Aşıları Hakkındaki Bilgi, Davranış ve Tutumları. *Türk. J. Pediatr*. 2021;15,35-42.
33. Adeyinka DA, Oladimeji O, Adeyinka FE, Aimakhu C. Uptake of childhood immunization among mothers of under five in southwestern Nigeria. *Internet J Epidemiology*. 2009;7,1-9.
34. Dolar O, Gökçay G, Bulut A, Neyzi O. İstanbul’da Beş Yaş Altı Çocuk Ölümünün Epidemiyolojisi: 12 Yılda Neler Değişti?. *Nufusbil Derg*. 2005;27,35-48.
35. Arvas A. Aşılamada yapılan hatalar. *Türk Pediatri Ars*. 2004;39,9- 13.

Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Kullanılan Miyokard Koruma Yöntemleri ve Kardiyopleji Solüsyonları

Mehmet Burak COŞKUN¹

Kadir EĞİP

Özgür YÜKSEKDAĞ³

Öz

Kalp ve damar hastalıkları, dünya genelinde ve Türkiye'de yaşam koşullarının farklılaşması ile gittikçe artan sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Bypass ameliyatları günlük olarak, iyileşmedeki klinik durum, arterlerdeki darlıkların konumu ve şiddeti gibi faktörler göz önüne alınarak tedavi kararı verilmektedir. Kardiyak cerrahisinin temel esası, tıkanmış veya daralmış damar ile aort arasında, venöz damarlar ya da arteriyel greftler aracılığıyla kurulan köprü modelidir. Cerrahi müdahalenin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için, arterlerdeki genişleme veya tıkanıklıkların doğru bir şekilde tespiti önemlidir. Bypass işlemleri, kalbin belirli bölgelerine doğrudan kan sağlayarak kalp kaslarının oksijen tüketimini karşılamayı amaçlar.

Kardiyak cerrahi sırasında, damarlar üzerindeki müdahalelerin yanı sıra kalbinin korunması da kritik bir öneme sahiptir. Bu yöntemlerin temelini, özel solüsyonlar kullanılarak yapılan kardiyopleji solüsyonları, kalbi geçici olarak durdurarak cerrahi müdahalelerin daha etkili bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlar. Kardiyopleji solüsyonları, kalpte ani arrest sağlayarak ve kasları besleyerek hareketsiz ortamı hedefler. Bu solüsyonlar kardiyak cerrahi alanında önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. Yapılan çalışmalar, kardiyopleji solüsyonlarının formülasyonlarını ve uygulama yöntemlerini ortaya koymaktadır. Bu metin, bu süreçsel değişimleri ve yapılan çalışmaları ele alarak, gelişmelere katkıda bulunmayı hedeflemektedir. Kalp Cerrahisi alanında oluşan bu gelişmeler hem cerrahi müdahalelerin başarısını artırma hem de ameliyat sonrası iyileştirme sürecini optimize etmeyi sağlamaktadır.

Bu anlamda geçmişte elde edilen deneyimler ve bilimsel ilerlemeler, kardiyak cerrahide daha güvenli ve etkili bir şekilde ameliyatlara ve sağ kalımlara olanak tanımıştır. Ancak, bu alandaki araştırmaların devam etmesi ve yeni teknolojilerin gelişmesi ile kardiyak cerrahi uygulamalarında daha fazla ilerleme sağlanması gerekmektedir.

Bu metin, kalp ve damar cerrahisindeki temel amaçlardan biri olan miyokardiyal korumayı ve bu alanda yapılan yenilikler ve sonuçlarına rehberlik etmek amacıyla oluşturulmuş olup. Bu alandaki cerrahi ve tekniksel prosedürlerin sürekli gelişmesiyle, kardiyovasküler cerrahinin daha etkili ve hasta dostu tedavilerin benimsenmesine olanak tanıyacaktır.

Keywords/Anahtar Kelimeler: Miyokardiyal Koruma, Kardiyopleji Solüsyonları, Kardiyopulmoner Bypass

¹Perfüzyonist, Ordu Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, 0000-0001-6748-575X

²Öğretim Görevlisi, Harran Üniversitesi Üniversite, Diyaliz Bölümü, 0000-0003-4802-0994

³Biyolog, Harran Üniversitesi Üniversite, Tıbbi Biyokimya Bölümü, 0000-0003-4802-0994

Giriş

Kalp ve damar hastalıkları, dünya genelinde ve Türkiye'de nüfusun değişmesi ve yaşam koşullarının evrilmesiyle giderek daha sık görülen sağlık sorunlarıdır. Tedavi yöntemleri zamanla gelişmesine rağmen, ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutarlar ve ortalama yaşam süresini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalık grubunu oluştururlar. (Karaarslan Yüksel, Ö. ,2015: 1-2) (Sarıcaoğlu, M. C. ,2016:1)

Günümüzde Koroner Cerrahi karasılınıırken ; hastanın klinik seyri, koroner arterlerdeki darlıkların yerleri ve darlık oranları göz önünde bulundurulmaktadır (Şelli C. 2009:3) . Kardiyak cerrahinin ana hedefleri arasında şunlar yer alır: kalpte iskemiriskini azaltmak, anginal semptomları hafifletmek, bireyin yaşam süresini ve kalitesini artırmak, olası bir miyokard enfarktüsünün (kalp krizi) önüne geçmek, sol ventrikülü işlevi korumak, kalp yetmezliğinin önüne geçmek ve kişinin eğer siz kapasitesini artırmaktır (Özgöz, H. M. ,2009: 1-2) (Şelli C. ,2009:3). Kardiyak cerrahi prosedürlerinde, tıkanmış veya daralmış olan koroner damarın ileri kesimindeki bölge ile aort arasında ven damarları veya arteriyel greftler kullanılarak bir köprü oluşturulur. Bu yapı, beslenmesi bozulmuş veya hiç beslenemeyen miyokardın kan akışını düzelterek beslenmesini sağlar. Esasen, koroner arterlerindeki distalinde kapalı alana kan gönderilerek miyokardın iskemi bölgesinin hasar giderilmeye çalışılır (Ahraz M. ,2018:1)

İşte bu işlemler yapılırken kalp ve akciğer makinesi adı verilen bir cihaz ihtiyaç duyulur. Kalp-akciğer makinesi, kalbin ve/veya akciğerlerini geçici olarak üstlenerek vücutta kan ve oksijen sağlayan bir ekipmandır. Kardiyopulmoner bypass makinesi veya kalp-akciğer bypass makinesi olarak da adlandırılan bu makine, çoğunlukla kalbin durdurulmasını gerektiren ciddi prosedürler sırasında kullanılır. (Özgöz, H. M. ,2009:14)

Bu denli büyük ameliyatlarda ve temelde Kalp cerrahisinde durdurulan kalbin tekrar çalıştırılması için Miyokard koruma teknikleri adı verilen bir dizi teknikler kullanılır bu teknikler ameliyat sırasında ve sonrasında oluşan postiskemik miyokardiyal disfonksiyonun önüne geçmek ya da minimuma indirmek için kullanılan stratejilerin tümüdür.

Kardiyovasküler cerrahide miyokardı koruma stratejilerden birisi de kardiyopleji solüsyonlarıdır ve bu kardiyopleji solüsyonları hazır olduğu gibi ilgili meslek uzmanı olan perfüzyonistler tarafından da hazırlanabilir (Özgöz, H. M. ,2009: 27).

Bu solüsyonlar bileşimlerine göre;

1. Kristaloid Kardiyopleji Solüsyonları

Kristaloid kardiyopleji solüsyonları, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve sodyum gibi iyonları içermektedir. Bununla birlikte, bu solüsyon oksijen sağlamada eksiklik göstermektedir. (Özgöz, H. M. ,2009: 28)

2. Kan Kardiyoplejisi

Bu prosedürde, kalp durduğu sırada miyokarda oksijen desteği sağlanır. Bu yöntem, kristaloid kardiyoplejiye kıyasla daha az kanı sulandırdığı için plazma proteinleri aracılığıyla dokular arası ödemi azaltır ve daha etkili bir tamponlama sağlar (Yıldırım K 2020:9).

3. Del-Nido Kardiyoplejisi

"Del Nido kardiyoplejisi yöntemi, ilk başlarda çocuk kalp cerrahisinde kullanılmış olmasına rağmen, günümüzde erişkin kalp hastalıkları cerrahisinde de uygulanmaktadır. Çözeltisi hücre dışı bileşenler sahip olduğundan uzun süreli kalp durmasını sağlarken ameliyat sürecini etkilemez. İçeriğindeki maddeler, miyokardiyal ödemi

önlemeyeyardımcı olur ve ortamdakiserbestradikalleri yok eder (Kaymakçı E. ,2018:18) (Yıldırım K ,2020:7).

KardiyoplejininEtki Mekanizması

Kardiyopleji solüsyonları, kalbin hiperpotasemiye bağlı olarak membranpotansiyelini depolarize ederler. Dünya çapında, hangi kardiyoplejiksölüsyonunkullanılacağı (kristaloid veya kan kardiyoplejisi), kalbeuygulanacaktekniklerinyolları (antegrad, retrograd veya kombine) ve uygulanacakısının ideal seviyesi konusunda farklı kabuller bulunmaktadır. Hangi yaklaşımın daha üstün olduğu, günümüzde bile tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Kristaloid kardiyoplejinin düşük viskozitesi, hızlı kardiyak duruş sağlama açısındanavantajlı olabilir ancak kendine özgü dezavantajları da bulunmaktadır. (Tapar H vd.,2011;17(4):81-90).

MiyokardınKorunması

Kalp cerrahisi sırasında miyokardiyal koruma yıllar içinde gelişmiş ve 1955 yılındakimyasal kardiyopleji kavramı ortaya atılmıştır. Kimyasalkardiyoplejininyayginkullanımından önce topikal kardiyak hipotermikullanılmaktaydı. 1970 sonları ve 1980'lerin başında soğukhiperkalemik kan kardiyoplejisikavramıduyuruldu. Kardiyoplejiksölüsyonlardaki 12 ila 30 mEq/L aralığındakipotasyumkonsantrasyonlarıBypass ve global iskemi sonrası miyokardödemi,hücreiçi ve interstisyel sıvının hareketinietkilediklerinden dolayı kardiyopleji solüsyonlarının uygulama koşulları ve bileşiminindeğiştirilmesini içeren bir dizi teknikler ile azaltılabilir. (Oto Ö. vd.. ,1996:)

Kardiyoplejiksölüsyonların başarısını hazırlanan solüsyonlar doğrudan etkilemektedir (Yıldırım K ,2020:5-7). Kardiyopleji solüsyonu, kalbi hızla durdurarak miyokardiyal koruma sağlamak için diyastolikarrestigerçekleştirmelidir. (c) (Yıldırım K ,2020:5-7)). Böylece kardiyak elektromekanikolaylarhızlıcasonlanarakenerjiihtiyacınıminimumdüzeyde olacaktır (Kaymakçı E. ,2018:12-16). Bunların yanı sıra kardiyopleji solüsyonu, intrasellülyerlerdeiyonizasyonui, hemostazısağlamalı ve kalsiyumartışısınıönlemeldir (Yıldırım K 2020:5-7). Kardiyovasküler cerrahide gerçekleşenhipoksi esnasında metabolizmayı optimal düzeydetutmak ve oluşan asidozuinhibe etmek için kardiyopleji solüsyonununph'ıasidikseviyelerde olmalıdır (Kaymakçı E. ,2018:10-14). Osmolariteaçısından üst seviyelerde olan kardiyopleji solüsyonu kullanılarak, oluşabilecekmiyokardödemengellenebilmektedir. Bu amaçla bu solüsyonlarda mannitol kullanılabilir (Kaymakçı E. ,2018:10-14).

KardiyoplejilerinÇeşitleri

Kardiyovasküler cerrahide miyokard korunması için farklı kardiyoplejik yöntemler tercih edilmektedir . Kardiyopleji solüsyonları özelliklerine göre sınıflandırılır (Kaymakçı E. ,2018:10-16).Kardiyovasküler cerrahide miyokard korunması için farklı kardiyoplejik yöntemler tercih edilmektedir . Kardiyopleji solüsyonları özelliklerine göre sınıflandırılır (Kaymakçı E. ,2018:10-16).

BileşimlerineGöre Kardiyoplejiler

Kristaloid Kardiyoplejiler

Kristaloid kardiyopleji, kardiyovasküler cerrahide sıklıkla kullanılan bir kardiyopleji stratejisidir (Kaymakçı E. ,2018:10-16). Kristaloid kardiyopleji solüsyonları genellikle intrasellüler ve ekstrasellüler olmak üzere iki gruptaincelenir (Özgöz, H. M. ,2009: 26-29);

Kaymakçı E. ,2018:10-16). İntrasellülerkristaloid kardiyopleji solüsyonları; sodyum ve kalsiyumyoğunluğu düşük ve hücre içi alanı taklit eden elektrolitiçeriğine sahiptir. (Özgöz, H. M. ,2009: 26-29, Yıldırım K ,2020:5-7). Ekstrasellüler kristaloid kardiyopleji solüsyonları hücre içiçözeltininaksine hücre dışıiyonkonsantrasyonuuyumlu elektrolitiçeriğine sahiptir. Ve kalsiyummagnezyumsodyumaçısından fazla (Özgöz, H. M. ,2009: 26-29). Buna bağlı olarak, iki farklı solüsyonda da iyon düzeyleri önemli ölçüdefarklılıkgösterir; potasyumseviyeleri ise intrasellüler ve ekstrasellülersolüsyonlardayaklaşık olarak 20 mmol/L civarındadır, Ek olarak, kristaloid kardiyopleji solüsyonları, hafif alkali bir yapıya ve dengeliosmotikbasınca sahiptir (Özgöz, H. M. ,2009: 26-29). İçeriğindeki kalsiyum, iskemi sonrası reperfüzyonhasarınıengeller; ayrıca, solüsyondakalsiyumbulunmamasıdurumundasarcolemmaüzereindekusurlara yol açabilir (Kaymakçı E. ,2018:10-16). Magnezyum, intrasellüler alanda sodyumiyonaktivitesini azaltarak kalsiyumgirişiniengeller (Kaymakçı E. ,2018:10-13). Ekstrasellüler alandaki düşük sodyumseviyeleri, kalsiyumseviyelerininartmasına neden olur ve bu durum membrandengesiindüzenlenmesiylediastolikarreste yol açabilir (Kaymakçı E. ,2018:10-14).

Kan Kardiyoplejisi

Bu kardiyopleji ilk defa Mauney tarafından , Hemoglobinin içeriğisayesinde yüksek oksijen taşımakapasitesinesahip olması, bu maddenin daha etkili bir kardiyoplejikajanolabileceğifikrini ortaya çıkarmıştır. Kan kardiyoplejisi genellikle kan ile kristaloidin, hematokrit %16-20 olacak şekilde 4:1 oranında (kan: kristaloid) karıştırılmasıylahazırlanır. En büyük avantajlarından biri basitolmasıdır. (Mauney, M.C ,1995. 60(3): p. 819-823) (Özgöz, H. M. ,2009: 28-29).

Kan kardiyoplejisi, kalbin duruşu sırasında kristaloidkardiyoplejiye kıyasla daha az hemodilüsyona yol açmaktadır. Aynızamandakandabulunanproteinlerle daha yüksek bir tamponlamakapasitesine sahiptir. Özgöz, H. M. ,2009: 28-29), (Yıldırım K ,2020:9-11). Bu kardiyopleji arrest esnasında ATP düzenlemesini sağlamaktadır ve Diğer kardiyopleji tekniklerinenazaran daha fazla oksijen sağlayıcıkonumundadır(5. İçerdiği plazmaproteinlerindenkaynaklıinterstisyel ödemi engellemekte ve daha iyi bir tamponlama sağlamaktadır (Kaymakçı E. ,2018:11). Kristaloid kardiyoplejiye göre; daha visköz bir yapıya sahiptir ve kalptekiisınınkontrolünde de faydalıdır (Kaymakçı E. ,2018:11-12).

Del nidoKardiyoplejisi

Del nido, Pedro del Nido tarafından 1990'da tam gelişmemişkalplerin, kalbin uğradığıiskemiden korunması ve uzun süreli destek sağlanması amacıyla geliştirilmiş olan bir solüsyondurgünümüzdehalakliniklerde etkin şekilde kullanılmaktadır (Kaymakçı E. ,2018:18-19, Yıldırım K ,2020:7-9). Del-Nidokardiyoplejinin ortaya çıkışı pediatrik kalp damar cerrahisindeoluşsa da artık mevcut şartlardaerişkin hastaların kalp cerrahilerinde de kullanılmaktadır (Kaymakçı E. ,2018:18-19). Temel olarak Plazma-Lyte A kullanımınadayanır(Yıldırım K ,2020:7-9). Bu solüsyonlarınyanında; Normasolicherikli ve Isolyte S gibi solüstonlardan Plazma-Lyte A'yabenzer solüsyonlar da kullanılabilmektedir (Kaymakçı E. 2018:18-19). Del-Nidohazırlanırken Plazma-Lyte A solüsyonunapotasyumlidokain, magnezyum mannitol, sodyumbikarbonateklenmektedir (Kaymakçı E. ,2018:18-19). Bu solüsyonda mannitol; temel olarak serbestradikalleriarındırmakta ve miyokardiyal ödemin önüne geçmektedir(Kaymakçı E. ,2018:18-19). Del nideodabulunamagnezyumsülfat ise; blokajıkalsiyumkanallarından sağlayarak ventrikülerkasılmalaridesteklemektedir (Kaymakçı E. ,2018:18-19). Tampon

göreviğmren bi karbonat, fazla hidrojeniyanlarınitemizleyerek intrasellüleralanınpH'ınıdengedetutmaktadır (Kaymakçı E. ,2018:18-19). Solüsyonun temel bileşenlerinden olan Lidokain ;intrasellüler alanda kalsiyumtoplanmasınıengellemekmaksadıylasodyumkanallarını bloke etmektedir (Kaymakçı E. 2018:18-19).Bunlainyanında Del nido yaekstra olarak 1:4 oranındaoksijenlenmemiş kan eklenmektedir (Yıldırım K ,2020:7-9). Del Nido" kardiyoplejisi, kısa kardiyovasküler klempsürelerinesahip cerrahi müdahalelerde daha fazla tercih edilen ekstrasellüler kardiyopleji solüsyonlarıdır. Bu solüsyonlar, miyokardın korunması için her 15-20 dakikada bir yeniden hazırlanarakkullanılır (Kaymakçı E. ,2018:18-19). Aort ve küçük invazivcerrahiler gibi uzun süreli klemp ve arrest gerektirenoperasyonlarda ise intrasellüler kardiyopleji solüsyonları tercih edilir. (Kaymakçı E. ,2018:18-19). Kısaca Delnido da amaç uzun süreli kardiyak arresttir.

GeçmiştenGünümüze Bazı Yenilikçi Kardiyopleji Çalışmaları

Ata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada standart kardiyopleji solüsyonunahazırlamaaşamasında 2mg/kg dozundalidokaineklenmişkardiyoplejinin Kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda İRH üzerine etkisininbulunmadığı ,inotropikdestek ve postoperatif AF ve ihtiyacınıazaltmadığıanlaşılmıştır (Ata E. vd.. ,2011).

Çatalyürek ve arkadaşlarınınyaptığıçalışmada kardiyopleji solüsyonunakarnitineklenmiş ve iskemik arrest sırasında karnitinseviyesiazalmamış hatta artış sağlamış ve miyokardın oksijen kullanmakapasitesi artmış ve daha iyi bir hemodinamikperformans elde edilmiştir. (Oto Ö. Vd.,1996).

Çümen ve ekibininçalışmasında, diltiazem'in kardiyopleji solüsyonunaeklenmesininetkisiincelenmiştir. Hemodinamikparametrelerden CO ve CI'dakidüşüşün1. ve 6. saatlerdegerçekleştiği ancak SVI ve LVSWI'da bir değişiklikolmadığıbelirlenmiştir. Bununla birlikte, diltiazem verilen grupta 6-12 ve 24. saatlerde CPK-MB düzeylerindeanlamli bir düşüşgözlenmiştir. Bu bulgular, kalsiyumantagonistlerinden olan diltiazeminkardiyoplejiksolüsyona 100 mg/kg dozundaeklenmesinin miyokardiyal koruma ve reperfüzyonhasarınıazaltmada önemli bir katkısıolabileceğini göstermektedir (Çümen, B vd.. ,2000).

Özocak ve ekibininayınladığı bir makalede, kardiyopulmoner bypass ile birlikte koronerarter bypass cerrahisiuygulananhastalarda, kardiyopleji solüsyonlarına 300 mg N-asetilsisteineklenmesininreperfüzyonhasarınınazaltılmasınayardımcı olduğu belirtilmiştir (Özocak, O. Vd.. ,2014).

Bingyang ve arkadaşlarınınyaptığıçalışmada 8~10 mmol/L magnezyumsoğuk kan kardiyoplejisi, daha yüksek veya daha düşük konsantrasyonlara göre daha iyi miyokardkoruması sağlar demişlerdir.(Ji, B vd.. ,2002).

Dişçigil ve meslektaşlarınınyaptığıçalışmada, aspartat ve glutamatiçeren kan kardiyoplejisinin, yalnızca konjenital kalp hastalıkları, tekrarlayancerrahiler, zayıf sol ventrikülfonksiyonu olan hastalar ve uzun X klempsürelerigerektiren durumlarda alternatif bir seçenek olarak düşünülmesiniönermişlerdir (Dişçigil B. ,1999).

Sonuç

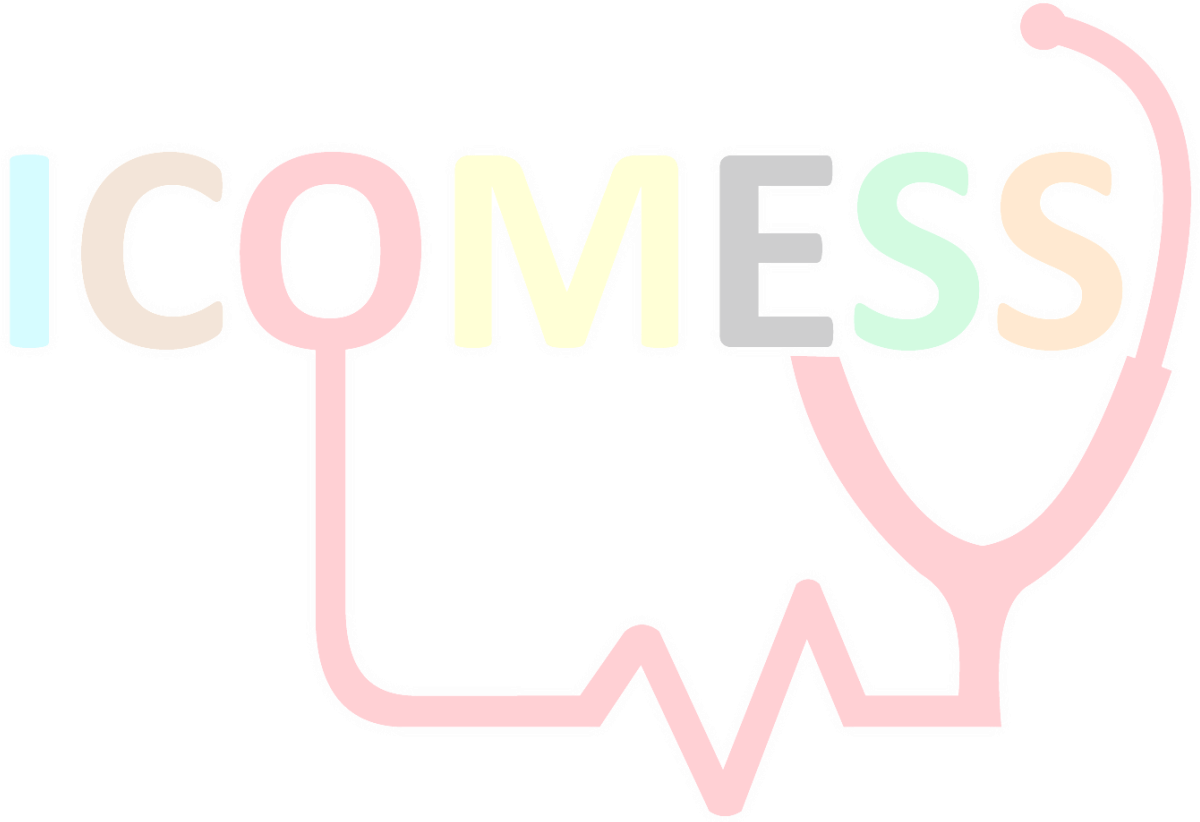
Kardiyovasküler cerrahi gelişentechnoloji ve imkanlarla her geçen günmortaliteoranlarındadüşüşühedefleyerek devam etmektedir. Cerrahinin önemli bir kısmında yer alanmiyokard koruma yöntemleri ve kalbin arrest olmasınisağlayan kardiyopleji solüsyonlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda bu solüsyonlara Bazı elektrolit, kristaloid solüsyonlar, vitaminler, mineraller ve farklı ajanlareklenerek optimal cerrahi



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

şartlarsağlanılmasıamaçlamaktadır. Her ne kadar mevcut yöntemlerle cerrahi operasyonlar devam etse de yeni yapılan çalışmalar sayesinde daha az miyokardiyal hasaryaratan ve daha uzun koruma sağlayansolüsyonların ortaya çıkması hem hastalara hemde klinik çalışanlara büyük bir avantaj sağlayacak gibi görünmektedir.



Kaynaklar

1. Karaarslan Yüksel, Ö. Tek Damar Off Pump ve On Pump (LIMA-LAD) Koroner Arter Bypass Cerrahisi Yapılmış Hastalarda Major Kardiyovasküler Olay insidansının Karşılaştırılması. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Manisa, 2015.
2. Sarıcaoğlu, M. C. (2016). *Koronerarter bypass greftlemecerrahisi yapılan 70 yaş ve üzerihastalarda morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörler*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Ankara.
3. Ang, A. E. (2011). *Çalışan kalpte ve kardiyopulmoner bypass altında yapılan koronerarter bypass cerrahisinde greft akım oranları*. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Bursa.
4. Büyükterzi, Z. (2008). *Safen ven koroner bypass greft tıkanıklığı ile plazmaasimetrikdimetilarginin düzeyi arasındaki ilişki*. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye Yüksek İhtisas Eğt. ve Arş. Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara.
5. Kaymakçı, E. (2018). *İzole cabgprosedürüuygulananhastalarda del nidokardiyoplejisininpostoperatiferken dönemde ventrikül fonksiyonları üzerine etkileri*. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve AraştırmaHastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Bursa.
6. Zaim, Ç. (2011). *Koronerarter bypass cerrahisi off/on-pump revaskülarizasyonçalışması*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara.
7. Şelli, C. (2009). *Koroner bypass cerrahisinde farklı beta blokerler kullanan hastalarda papaverinin arteriyel greftlerdeki kan akımına etkisinin araştırılması*. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa.
8. Onat, A. (1999). Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu. Ekim 15, 2020 tarihinde Türk Kardiyoloji Derneği: <https://tkd.org.tr/kilavuz/k06/61c0b.htm?wbnum=1306> adresinden alındı.
9. Özgöz, H. M. (2015). *Kardiyopulmoner bypass eşliğinde koronerarter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda serum laktat seviyelerinin postoperative sonuçlarla ilişkisi*. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim DalıUzmanlık Tezi, Bursa.
10. Ahraz, M. (2018). *Koroneranjiyografi sonrası koronerarter bypass greft cerrahisi önerilen hastalardahemşirenineğitici hasta danışmanlığırolünün hastanın anksiyete ve cerrahi kararına etkisi*. Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik AnabilimDalı Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep.
11. Çokgüler, M. (2019). *Kardiyopulmoner bypass ile yapılan ve atan kalpte yapılan koroner bypass ameliyatlarının, postoperatifdrenaj miktarı ile kandaki trombosit yoğunluğu arasındaki ilişkinin araştırılması*. Karabük Üniversitesi, Perfüzyon Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Karabük.
12. Kartal Akyol, D. (2019). *Pompa koronerarter bypass greftleme ve pompasız çalışan kalpte koronerarter bypass greftleme cerrahi tekniklerinin böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerineetkilerinin karşılaştırılması*. Dokuz Eylül Üniversitesi, Perfüzyon Teknikleri Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İzmir.
13. Yıldırım, K. (2020). *Koronerarter bypass cerrahisi uygulanması gerekenhastalarda miyokardiyal koruma sırasında mikrolejisolüsyonu ve del nido kardiyopleji solüsyonu kullanılmasının kısa dönem klinik sonuçlar üzerinde karşılaştırılması*. Kahramanmaraş Sütçü

imam Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş.

14. Aslan, C. (2014). *Koronerarter bypass greft operasyonu olan hastalarda antegrad kardiyopleji ile antegrad ve retrograd kardiyopleji kombinasyonunun postoperative atriyal gelişimi üzerine etkileri*. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Tokat.

15. Ata E., Dereli Y., Durgut K., Özpinar C. (2011, Mart). *Lidokain ile Zenginleştirilmiş Kardiyoplejinin Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkisi*. Poster sunumu 7. Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresi, Antalya.

16. Oto Ö., Çatalyürek H. H., Hazan E., Açıkel Ü., Uğurlu Ş. B., Sarıosmanoğlu O. N. (1996 Mayıs). *Kardiyoplejik Solüsyonlara Eklenen Karnitinin Miyokard Koruması Üzerine Etkileri*, Sözlü sunum Mediterranean association of cardiology and cardiovascular surgery, 9th annual meeting, İsrail.

17. Çümen, B., Dişçigil, B., Badak, İ., Gürcün, U., Boğa, M., Özkısacık, E.A., Özbaran, M., Buket, S., Bilkay, Ö. (2000). *Kan kardiyoplejisine diltiazem eklenmesinin miyokard korunmasındaki yeri*. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1(2), 23-28.

18. Özocak, O., Bozoğlu, O., Serhatlıoğlu, F., Bülent, M. E. Ş. E., Erdem, K., & Kahraman, C. (2014). *Koronerarter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda n-asetilsisteinin miyokardiyal reperfüzyon hasarını önlemedeki rolü*. Abant Tıp Dergisi, 3(2), 138-144.

19. Ji, B., Feng, Z., Liu, J. ve Long, C. (2002). *CABG'de soğuk kan hiperkalemik kardiyoplejik solüsyonların magnezyum içeriğine bağlı miyokardiyal koruma*. Ekstra Corporeal Teknoloji Dergisi, 34 (2), 107-110.

20. Dişçigil B., Badak İ., Bakalım T., (1999) *Aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkisinin miyokardiyal nitrikoksit düzeyleri ile değerlendirilmesi*. GKDC 7(4) 291-295

21. Tapar H, Kaya Z, Süren M, Arıcı S, Karaman S. *Açık kalp cerrahisi ameliyatında kullanılan farklı kardiyopleji solüsyonlarının retrospektif değerlendirilmesi*. GKDA Derg. 2011;17(4):81-90

22 Mauney, M.C. and I.L. Kron, *The physiologic basis of warm cardioplegia*. The Annals of thoracic surgery, 1995. 60(3): p. 819-823



The Effect of Game-Based Values Education on Negative Behaviors in Secondary School Students: Evidence-Based School Health Initiative

Şule AY¹

Fatma AVSAR²

Hilal INAN³

Mine ZENGİN⁴

Şahaadet KISLAK⁵

Abstract

Study was conducted to determine the effect of game-based values education on negative behaviors in middle school students. The study was conducted in 2022 as a quasi experimental study with a pretest posttest control (n=42) group design. The class (n=42) selected as the intervention group received five sessions of game-based values education once a week. The concepts of benevolence, tolerance, love, responsibility, justice and respect were covered in the games. In the questionnaire form where the data were collected, there were questions questioning the socio-demographic characteristics and social relations of the students, the Undesirable Student Behavior Scale (USBS) and the Violence Tendency Scale (VTS). The data were evaluated on the computer using SPSS 25.0 program. Percentage, mean and T test were used to analyze the data. Chi square test was used for categorical comparisons. Parent, student, institution and ethics committee permission were obtained. Researchers have a play therapy certificate. This study received 2209 TUBITAK support. The mean age of all students was 11.53±0.68 years. In the intervention group, there was a important difference between the pretest (36.40±4.04) and posttest (35.04±3.13) scores of the total score of the USBS (p=0.043). Similarly, there was a significant difference between the pretest (5.14±0.35) and posttest (5.00±0.00) scores of the Self-Injury Subdimension of the USBS (p=0.012). There was no important difference between the pretest (18.14±7.02) and posttest (16.97±6.80) scores of the VTS (p=0.408). In the control group, there was no critical difference between the pretest and posttest scores in the scale and sub-dimensions of the scales (p>0.05). **Conclusion:** Education has an impact on students' undesirable, negative behaviors. Education decreased students' tendency to violence, but the decrease was not significant. Raising students' awareness about values education using games led to a decrease in students' negative and undesirable behaviors and self-harm behaviors.

Keywords: school health nursing, evidence-based practice, play, values education, school health

¹ Bachelor Student, Tokat Gaziosmanpaşa University, Nursing, suleay454@gmail.com, Orcid: 0009-0009-7416-655X

² Assist. Prof. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa University, Public Health Nursing, fatma.avsar@gop.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7576-1902

³ Master Degree Student, Master Degree Student, Tokat Gaziosmanpaşa University, Institute of Postgraduate Education, Department of Public Health Nursing, hilalinann91@gmail.com, Orcid: 0009-0000-1066-3690

⁴ Bachelor Student, Tokat Gaziosmanpaşa University, Nursing, sehadetkislak60@gmail.com, Orcid: 0009-0000-7471-3466

⁵ Bachelor Student, Tokat Gaziosmanpaşa University, Nursing, minezengin471@gmail.com, Orcid: 0009-0003-8246-9354

Giriş

Ortaokul döneminde öğrenciler somut işlemciler döneminden soyut işlemciler dönemine geçmeye başlarlar. Bu dönemde çocuklar tartışmaları sever, düşüncelerini ifade etmek isterler. Olaylara çok yönlü bakabilmeyi öğrenirler. Öte yandan oyunlar; resim, müzik şiir, dans gibi duygu ve düşüncelerin sembollerle aktarıldığı etkinliklere ilgileri artar (Karamustafaoğlu ve Kılıç, 2020). Özellikle pandemi süreci öğrencilerin akranları ile sosyal sorunları daha fazla yaşamalarına neden olabilir. Öğrencilerin değerler eğitimi ihtiyacı pandemi sonrası daha da çok artmıştır (Aydın, 2021; Gürel ve Harun, 2020). Ortaokul döneminde algı tutum ve davranış değişikliği için girişimsel çalışmalar yapılmalıdır. Özellikle oyun temelli eğitimler öğrencilere verilecek mesajların etkisini artırmaktadır (Şentürk, 2020). Öğrencilerde şiddet ve benzer istenmeyen davranışları azaltmak için olumlu davranışların desteklenmesi alan yazında yaygın kullanılan bir yöntemdir. Kapkın (2018) tarafından yapılan bir yüksek lisans tezinde etkinlik temelli değerler eğitimi yapılmış ve sonucunda öğrencilerin sosyal becerilerince olumlu yönde değişim gözlenmiştir. Öğrencilerde yaygın olarak görülen istenmeyen davranışları ortadan kaldırmak veya azaltmak için farklı değişkenler de dikkate alınarak çeşitli oyun temelli programlar tasarlanabilir. İstenmeyen davranış gösteren öğrencilerle çalışırken aynı zamanda öğretmenler ve velilerle öğrencilere nasıl davranılması gerektiğine yönelik çalışmalar yapılması faydalı olabilir (Temel ve Sapsağlam, 2018). Oyun temelli eğitimler sağlık eğitimlerinde özelliklerle çocuklar için uygulanmış ve etkililiği kanıtlanmış bir yöntemdir (Temel, 2020; Kılıçık, 2020).

Çocuk sağlığı hemşireleri de yaptıkları girişimlerde oyunu etkili bir araç olarak kullanmışlardır (Şerife ve Yumru, 2019). Okul sağlığı hemşireliği 2010 hemşirelik yönetmeliğinde tanımlanmıştır. Halk Sağlığı Hemşireliğinin özelleşmiş bir alanıdır. Öğrencilerin sağlıklarını koruma ve geliştirme alanlarında girişimlerde bulunur. Çocukların olumlu davranışlar kazanmaları konusunda öğretmenlerin dışında çocukları destekleyen önemli bir ekip üyesidir. Ülkemizde okul sağlığı hemşirelerinin eksikliği okullarda birçok sağlık problemi ile baş edilememesine yol açmaktadır. Acil sağlık telefonlarının (112) en çok okullardan çağırıldığı belirlenmiştir. Okul sağlığı hemşirelerinin varlığı bu durumu azaltacaktır. Öğrencilerin fiziksel, ruhsal ve sosyal sağlık konularında öğretmen dışı bir çalışandan bilgi almaları verilen mesajların etkililiğini artırmaktadır (Yıldırım ve ark., 2019; Avşar ve Alkaya, 2018). Alan yazında okul sağlığı hemşireliği uygulamaları arasında değerler eğitimi rastlanmamıştır. Değerler eğitimi şiddet başta olmak üzere birçok olumsuz davranışın önlenmesi için okul sağlığı hemşireleri tarafından kullanılabilir. Proje kapsamında beklenen değişimler bilişsel düzeydedir. Bu çalışma, ortaokul öğrencilerinde oyun tabanlı değerler eğitiminin olumsuz davranışlar üzerine ve kuramsal açıdan alan yazına katkılar sağlayacağı ve literatürdeki sanat terapisinin daha önce uygulanmamış yönlerini ele alacağı düşünülmüştür.

Proje Hipotezleri;

H0a: Oyun temelli değerler eğitiminin, öğrencilerin olumsuz davranışları üzerinde etkisi yoktur.

H0b: Oyun temelli değerler eğitiminin, öğrencilerin şiddet eğilimleri üzerinde etkisi yoktur.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma ön-test son-test kontrol gruplu tasarım ile yarı deneysel olarak planlanmıştır. Araştırmanın bağımsız değişkeni oyun temelli değerler eğitimi; bağımlı değişkeni olumsuz davranış tutumudur. Araştırma Mayıs 2022- Haziran 2022 tarihleri arasında Tokat merkezde bulunan bir ortaokulda gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın evrenini ortaokulda okuyan tüm beşinci sınıf öğrencileri oluşturmuştur. Ortaokul beşinci sınıflardan (öğlenci okul) iki şube rasgele örnekleme yöntemi ile seçilmiştir. Oyun temelli değerler eğitimine iki şube ile sınırlandırılmasının nedeni katılımcılara yaptırılacak etkinliklerin, materyallerin maliyeti ve bütçe çizelgesinde öngörülen sınırlı maliyetten dolayıdır. Aynı binada öğrenim gören başka bir okulun (sabahçı okul) iki beşinci sınıf şubesine de sadece ön-test ve son-test yapılarak kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Öğrencilerin araştırmaya dahil olma kriterleri; Ortaokul beşinci sınıf öğrencisi olmak, araştırmaya katılmaya gönüllü olmak, herhangi bir zihinsel engeli olmamaktır.

Oyun tabanlı değerler eğitimi, proje yürütücüsü ve proje ortaklarının devlet üniversitesi tarafından onaylı oyun terapisi sertifikası alan, hemşirelik dördüncü sınıf öğrencilerinin dört öğrencisi tarafından yapılmıştır.

Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri öğrencilerin kendi kendilerine cevap verebilecekleri anket formları ile toplanmıştır. Anketler araştırmacılar eşliğinde çıktı alınmış formlarla öğrencilerden toplanmıştır. Anket formunda öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerini ve sosyal ilişkilerini sorgulayan sorular, İstenmeyen Öğrenci Davranışları Ölçeği ve Şiddet Eğilimi ölçeği maddeleri bulunmaktadır (Pişkin ve Alkaş, 2010; Çetin, 2011).

İstenmeyen Öğrenci Davranışları Ölçeği: Öğrencilerinde gözlenen istenmeyen öğrenci davranışlarını belirlemeye yönelik geliştirilmiştir. Türkçe'ye uyarlaması, geçerlik güvenirlik çalışması Balkaş (2010) tarafından yapılan ölçek 29 maddeden oluşmaktadır. Ölçekteki maddeler “her zaman yaparım”, “çoğunlukla yaparım”, “bazen yaparım”, “hiç yapmam” şeklinde derecelendirilmiştir. Olumlu maddeler “her zaman yaparım” seçeneğinden başlamak üzere 1’den 4’e doğru; olumsuz maddeler “her zaman yaparım” seçeneğinden başlamak üzere 4’den 1’e doğru puanlanmıştır.

Şiddet Eğilimi Ölçeği: Öğrencilerin fiziksel şiddete yönelik tutumlarını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçekte alınan paunların artması fiziksel şiddetin onaylandığını göstermektedir. Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik güvenirlik çalışması Çetin (2011) tarafından yapılan ölçek 10 maddeden oluşmaktadır. Ölçekteki maddeler 5’li likert tipte, “hiç katılmıyorum”, “katılmıyorum”, “kararsızım”, “katılıyorum”, “tamamen katılıyorum” şeklinde puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 50, en düşük puan ise 10’dur.

Uygulama Süreci

Uygulamanın yapılması, seçilen iki sınıfa her hafta bir kere olmak üzere üç oyun temelli değerler eğitimi yapılmıştır. Her eğitim 40 dakika sürmüştür. Eğitim içerikleri Tablo 1’de yer almaktadır. Eğitimler bittikten sonra dört şubedeki öğrencilerden anket formunun tekrar doldurmaları (son-test) istenilmiştir.

Tablo 1 Oyun temelli değerler eğitimi

Oturum ve süreler	Oturum içeriği	Eğitim konusu	Eğitim yöntem ve tekniği
1. Oturum (40dk)	Veri toplama ve tanışma	Anket formlarının Uygulanması	Tanışma
2. Oturum (40dk)	Grup eğitimi	Yardımseverlik Hoşgörü	Yardımseverlik ve Hoşgörü konularının oyun temelli girişimlerle anlatılması
3. Oturum (40 dk)	Grup eğitimi	Sevgi Sorumluluk	Sevgi ve Sorumluluk konularının oyun temelli girişimlerle anlatılması
4. Oturum (40 dk)	Grup etkinliği	Adalet Saygı	Adalet ve Saygı konularının oyun temelli girişimlerle anlatılması
5. Oturum (40 dk)	Veri toplama Değerlendirme	Anket formlarının Uygulanması	Öğrencilerden geribildirimlerin alınması

Verilerin Analizi

Veriler bilgisayarda SPSS 25.0 programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde yüzdelik, ortalama, t testi kullanılmıştır. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanılmıştır. Araştırma kapsamında kullanılan tüm istatistiksel işlemlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

Etik Boyut

Araştırmanın yapılabilmesi için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sosyal ve Beşerî Bilimler Araştırmaları Etik Kurulundan izin alınmıştır (Karar 09.01; 27.05.2022 tarih ve 167388 sayı). Projede anket formunda kullanılan iki ölçek için ölçekleri geliştiren araştırmacılardan ve Tokat il milli eğitim müdürlüğünden ve Tokat Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik bölümündenn gerekli izinler alınmıştır.

Bulgular

Tablo 2. Öğrencilerin gruplara göre sosyo-demografik özellikleri

Sosyo-demografik özellikler	Müdahale grubu (n= 12)		Kontrol grubu (n= 12)		p
	N	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	19	45,2	8	19,0	0,019
Erkek	23	54,8	34	81,0	
Anne eğitim durumu					
Ortaokul ve altında eğitimi olan	29	69,0	32	76,2	0,625
Lis eve üzeri eğitimi olan	13	31,0	10	23,8	
Baba eğitim durumu					
Ortaokul ve altında eğitimi olan	18	42,9	18	42,9	1,000
Lis eve üzeri eğitimi olan	24	57,1	24	57,1	
Anne çalışma durumu					
Çalışıyor	6	14,3	5	11,9	1,000
Çalışmıyor	36	85,7	37	88,1	
Baba çalışma durumu					
Çalışıyor	36	85,7	37	88,1	1,000
Çalışmıyor	6	14,3	5	11,9	

Aile gelir durumu					
Düşük	11	26,2	8	19,0	
Orta ve Yüksek	31	73,8	34	81,0	0,603
Aile birliktelik durumu					
Sağ ve Birlikte	35	83,3	36	85,7	
Boşanmış veya vefat etmiş	7	16,7	6	14,3	1,000
Kardeş Sayısı					
Kardeşi olmayan	12	28,6	11	26,2	0,261
Bir veya İki kadeşi olan	19	45,2	19	45,2	
Üç ve daha fazla sayıda kardeşi olan	11	26,2	12	28,6	
Ebeveyn İletişimi					
İyi	38	90,5	32	76,2	0,141
Orta ve kötü	4	9,5	10	23,8	
Arkadaş iletişimi					
İyi	25	59,5	22	52,4	0,661
Orta ve kötü	17	40,5	20	47,6	
Kardeş iletişimi					
İyi	23	54,8	29	69,0	0,261
Orta ve kötü	19	45,2	13	31,0	
Aile tutumu					
İyi	19	45,2	18	42,9	1,000
Orta ve kötü	23	54,8	24	57,1	
Okul başarısı					
iyi	19	45,2	21	50,0	0,827
Orta ve kötü	23	54,8	21	50,0	

Müdahale ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet ($p=0,019$) dışında sosyo demografik özellikler ve katılımcıların sanat ile ilgili tutumları arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). (Tablo 2). Gruplar yukarıda yazan iki özellik dışında benzerlik göstermektedir. Ayrıca müdahale grubu altıncı sınıf öğrencilerden, kontrol grubu beşinci sınıflar öğrencilerden oluşmaktadır. Müdahale ve kontrol grubundaki tüm öğrencilerin yaş ortalaması $11,53\pm0,68$ dir.

Tablo 3. Öğrencilerin ölçek ortalama puanları

Ölçekler ve alt-ölçekler	Müdahale Grubu	Kontrol Grubu	(t) p**
	(n=38)	(n=38)	
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	
İstenmeyen Öğrenci Davranışları Ölçeği (İÖDÖ)			
Ön test	36,40±4,04	36,71±5,34	(0,299) 0,765
Son test	35,04±3,13	35,48±3,54	(0,587) 0,558
(t) p*	(2,046) 0,043	(1,652) 0,106	
İÖDÖ Kurallara Uyma Alt Boyutu			
Ön test	11,21±2,80	11,24±3,55	(0,034) 0,973
Son test	10,43±2,32	10,48±2,16	(0,097) 0,923
(t) p*	(1,911) 0,063	(1,716) 0,094	
İÖDÖ Kişilere Zarar Verme Alt Boyutu			
Ön test	14,07±1,87	14,36±2,58	(0,581) 0,563
Son test	13,60±1,61	13,95±2,04	(0,892) 0,375
(t) p*	(1,215) 0,231	(0,819) 0,417	
İÖDÖ Aşağılama Alt Boyutu			
Ön test	6,02±0,15	6,02±0,15	(0,000) 1,000

Son test	6,02±3,54	6,00±0,00	(-1,000) 0,323
(t) p*	(0,000) 1,000	(1,00) 0,323	
İÖDÖ Kendine Zarar Verme Alt Boyutu			
Ön test	5,14±0,35	5,09±0,53	(-0,483) 0,631
Son test	5,00±0,00	5,05±0,22	(1,432) 0,156
(t) p*	(2,614) 0,012	(0,530) 0,599	
Şiddet Eğilimi Ölçeği			
Ön test	20,07±8,43	18,14±7,02	(-1,136) 0,258
Son test	18,26±7,34	16,97±6,80	(-0,833) 0,408
(t) p*	(1,416) 0,164	(1,361) 0,181	

*Bağımlı gruplarda t-testi **Bağımsız gruplarda t-testi

Müdahale grubunda İstenmeyen Öğrenci Davranışları Ölçeği toplam puanı öntest (36,40±4,04) ve son test (35,04±3,13) puanları arasında anlamlı farklılık vardır ($p=0,043$; $p < 0,05$). Benzer şekilde müdahale grubunda İstenmeyen Öğrenci Davranışları Ölçeği'nin Kendine Zarar Verme Alt Boyutu öntest (5,14±0,35) ve son test (5,00±0,00) puanları arasında anlamlı farklılık vardır ($p=0,012$; $p < 0,05$). İstenmeyen Öğrenci Davranışları Ölçeği'nin Kurallara Uyma, Kişilere Zarar Verme, Aşağılama alt boyutlarında öntest ve son test puanları arasında anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). Benzer şekilde, Şiddet Eğilimi Ölçeği'nde öntest ve son test puanları arasında anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). Kontrol grubunda ölçek ve ölçeklerin alt boyutlarında öntest ve son test puanları arasında anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$).

Sonuç

Uygulanan oyun temelli değerler eğitimin öğrencilerin istenmeyen, olumsuz davranışları üzerinde etkisi vardır. Hipotez (H0a) red edilmiştir. Uygulanan oyun temelli değerler eğitimin öğrencilerin şiddet eğilimleri üzerinde etkisi yoktur. Hipotez (H0b) kabul edilmiştir. Öğrencilerin değerler eğitimin konusunda oyunları kullanarak bilinçlendirilmesi öğrencilerin, olumsuz ve istenmeyen davranışlarında ve kendine zarar verme davranışlarında azalmalara neden olmuştur. Okullarda altıncı sınıf öğrencilerinde oyun temelli değerler eğitiminin yaygınlaştırılması önerilir.

Eğitimin öğrencilerin istenmeyen, olumsuz davranışları üzerinde etkisi vardır. Eğitim, öğrencilerin şiddet eğilimini azalttı ancak azalma anlamlı değildi. Öğrencilerin değerler eğitimi konusunda oyun yoluyla farkındalıklarının artırılması, öğrencilerin olumsuz ve istenmeyen davranışları ile kendine zarar verme davranışlarının azalmasına neden olmuştur.

Finansal Destek: Bu proje için gereken toplam bütçe TÜBİTAK 2209-A tarafından karşılanmıştır.



2nd INTERNATIONAL CONGRESS OF MEDICAL AND HEALTH SCIENCES STUDIES

ISBN:NNNN-NNNN

Kaynaklar

- Pişkin, M. T. D., & Alkaş, B. Y. (2010). *İlköğretim öğrencileri arasındaki istenmeyen öğrenci davranışlarının incelenmesi* (Doctoral dissertation, Eğitim Bilimleri Enstitüsü Eğitimde Psikolojik Hizmetler Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı)).
- Çetin, H. (2011). Ergenler İçin Şiddete Yönelik Tutum Ölçeğinin Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Ilkogretim Online*, 10(1).
- Soylu, T., & Memişoğlu, H. (2020). Ortaokul Öğrencilerinin Kavram Öğretimine İlişkin Görüşlerinin Belirlenmesi. *Electronic Turkish Studies*, 15(2).
- Özbulat, F. (2020). *Ortaokul öğrencilerinin öğrenmeye yönelik sorumluluk düzeylerinin ve okul motivasyonlarının incelenmesi* (Master's thesis, Sakarya Üniversitesi).
- Karamustafaoğlu, O., & Kılıç, M. F. (2020). Eğitsel Oyunlar Üzerine Yapılan Ulusal Bilimsel Araştırmaların İncelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Dergisi*, (40), 1-25.
- Kapkın, B. (2018). *Etkinlik temelli değerler eğitimi programının 5-6 yaş çocukların sosyal becerilerine etkisinin incelenmesi* (Master's thesis, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Şentürk, C. (2020). Oyun Temelli Fen Öğrenme Yaşantılarının Akademik Başarıya, Kalıcılığa, Tutuma Ve Öğrenme Sürecine Etkileri. *Milli Eğitim Dergisi*, 49(227), 159-194.
- Avşar, F., & Alkaya, S. A. (2018). Akran Zorbalığının Önlenmesinde Okul Sağlığı Hemşiresinin Rolü. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 5(1), 78-84.
- Koç, S., & Yumru, H. (2019) Türkiye’de Çocuk Sağlığı Hemşireliği Uygulamalarında Oyun Terapisinin Kullanımı: Literatür İncelemesi. *Pediatric Practice and Research*, 7(Ek), 121-127.
- Yıldırım, J. G., Ardahan, M., & Kurt, A. (2021). Ebeveynlerin Okul Sağlığı Hemşiresinin Rollerini Algılamaları. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 85-91.
- Kılçık, M. H. (2020). *Nöropatik olmayan mesane disfonksiyonu tanısı almış çocuklarda oyun temelli kor egzersizlerinin etkinliği ve biofeedback tedavisi ile karşılaştırılması* (Master's thesis, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Temel, R. G. (2020). Serebral Palsili Çocuklarda Hedefe Yönelik Oyun Temelli Müdahalenin Fonksiyonel Performans Üzerine Etkisi.
- Temel, N., & Sapsağlam, Ö. (2018). Gerçek Yaşam Temelli Değerler Eğitimi Programının İlkokul 1. Sınıf Öğrencilerinin Sosyal Yeterlik Ve Okula Uyum Becerileri Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi. *Turkish Studies (Elektronik)*, 13(4), 1015-1034.
- Aydın, O. (2021). Covid 19 Salgın Sürecinin Çocuklar Üzerindeki Etkileri. *Temel Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 1(2), 163-195.
- Gürel, D., & Harun, E. (2020). Sosyal Bilgiler Öğretmen Adaylarına Göre Küresel Salgınlar Karşısında Güç Aldığımız Değerler: Covid-19 Örneği. *Milli Eğitim Dergisi*, 49(1), 573-596.

Huzursuz Bacak Sendromunda Nöralterapinin Tedavideki Rolü

İrfan KOCA¹

Recep DOKUYUCU²

Öz

Huzursuz bacak sendromu (HBS), bacakları (nadiren kolları) hareket ettirme dürtüsü ve bacakların derinliklerinde alışılmadık, hoş olmayan hisler (parestezi) ile kendini gösteren yaygın bir nörolojik hastalıktır. Bu çalışmadaki amacımız HBS olan hastalara uygulanan NT tedavisinin sonuçlarını değerlendirmektir.

Çalışmaya 2018 ile 2023 yılları arasında kliniğimizde tedavi edilen 40 hasta dahil edildi. Tedaviyi kabul eden hastalara 6-8 hafta NT tedavisi yapıldı. Katılımcılara tedavi öncesi, sonrası ve 2. ayda Visuel Analog Skala (VAS), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), ve Beck Depresyon Ölçekleri (BDÖ) uygulandı. İstatistiksel analizlerde friedman testi kullanıldı.

Nöralterapi tedavisi yapılan hastalarda 28 (%70,0) kişi kadın, 12 (%30,0) kişi erkekti. Ortalama yaş 36.2 ± 15.0 yıl idi. NT tedavisi uygulanan hastaların hepsine HBS tanısı konmuştu. Uygulanan seans sayısı ortalama $5,5 \pm 3,0$ idi (Tablo 1). VAS ve YŞÖ açısından, tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrası ve 3. ayda uygulanan ölçeklerin skorlarında, VAS ve YŞÖ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 2). BDÖ değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

HBS toplumda sık rastlanan bir hastalık olması ve pek çok tıbbi hastalığa eşlik etmesi nedeniyle hekimler tarafından iyi bilinmesi gereken bir hastalıktır. HBS hastalarında nöralterapi ve regülasyon tedavisinde anlamlı sonuca ulaşmamızın yüz güldürücü olduğunu düşünmekteyiz. Hasta sayısının fazla olduğu geniş serili, takip süreleri uzun, eşlik eden faktörlerin değerlendirildiği çalışmalar ile desteklenmesinin daha uygun sonuçlar oluşturacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Nöralterapi, Huzursuz bacak sendromu, Visuel Analog Skala, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği

¹ Assoc. Prof. Dr., Fizyoclinic private clinic, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Gaziantep. irfan.koca17@gmail.com Orcid: 0000-0001-6506-8362

² Assoc. Prof. Dr., Department of Physiology, Medical Specialty Training Center (TUSMER), Ankara, Turkey & Physioclinic private clinic, Gaziantep, drfizyoloji@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6837-3477>

GİRİŞ

Huzursuz bacak sendromu (HBS), bacakları (nadiren kolları) hareket ettirme dürtüsü ve bacakların derinliklerinde alışılmadık, hoş olmayan hisler (parestezi) ile kendini gösteren yaygın bir nörolojik hastalıktır. Hareket sıklıkla duyuların azalmasına, özellikle akşam ve gece dinlenme veya hareketsizlik sırasında yeniden ortaya çıkmasına neden olur. Hoş olmayan parestezi uykuyu ciddi şekilde kesintiye uğratabilir. Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen HBS, insanlarda kaçınılmaz olarak bacaklarını hareket ettirme dürtüsüne neden olur. HBS, uzuvların yaygın, kronik, çok faktörlü bir hareket durumudur. HBS sıklıkla istirahatte başlayan ve hareketle düzelen alışılmadık, ağrısız hislerle bağlantılıdır. Semptomların geceleri kötüleştiği günlük bir eğilim vardır (Ratnani ve Harjpal, 2023:46779) (Vlasie vd.,2022:185). Hastalığın patofizyolojisi tam olarak açıklık kazanamasa da hiperadrenerjik duruma yol açan merkezi sinir sistemindeki dopaminin lokal olarak azalmasının önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Nöralterapi (NT), tanı ve tedavi amaçlı olarak tanımlanmış anatomik yapılara lokal anesteziğin enjekte edildiği bir tedavi prosedürüdür (Nazlıkul,2019:2-4) (Julide vd., 2021:333-340). Bu nedenle uygulanan diğer enjeksiyon tedavi yöntemlerinden farklıdır. Nöralterapi terim olarak, vücudun kendi nörovegetatif sistemini kullanarak işlev gören bir tedavi formunu ifade eder. Stimülüs transformasyonları ve bilgi değişiklikleri, nörovegetatif sistemde yer almakta ve aşırı stimülüs, enerjinin üretim ve dağılımını engellemekte ve bozmaktadır. Lenfatik sistemin etrafını saran vejetatif sinir sisteminin regülasyonu, HBS tedavisinde faydalı olabilir. Bu çalışmadaki amacımız HBS olan hastalara uygulanan NT tedavisinin sonuçlarını değerlendirmektir.

YÖNTEM

Çalışmaya 2018 ile 2023 yılları arasında kliniğimizde tedavi edilen 40 hasta dahil edildi. Tedaviyi kabul eden hastalara 6-8 hafta NT tedavisi yapıldı. Katılımcılara tedavi öncesi, sonrası ve 2. ayda Visuel Analog Skala (VAS), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), ve Beck Depresyon Ölçekleri (BDÖ) uygulandı Visuel Analog Skala (VAS)'nın normatif değerleri mevcut değildir. 0-10 arasında ağrı bazında değerlendirme yapılmakta olup VAS'a göre ağrı şiddeti için, genellikle "ağrı yok" 0 puan ve "hayal edilebilecek en kötü ağrı" 10 puan olarak derecelendirilir. Ağrı şiddeti için aralıklar; <3 ise hafif ağrı, 3-6 arasında ise orta şiddetli ağrı, >6 şiddetli ağrı olarak tanımlanmaktadır (Gupta, 2023:1-3). YŞÖ, hastaların kendi kendine uygulayabileceği 9 maddeden oluşan ölçeğin her maddesi 1-7 arasında (1= hiç katılmıyorum, 7= tamamiyle katılıyorum) skorlanmakta ve toplam skor 9 maddenin ortalaması alınarak hesaplanmaktadır. Toplam skor ne kadar düşükse yorgunluk o kadar azdır (Elijah vd., 2022:112-116) (Gencay ve Can, 2012:27-31). Beck depresyon ölçeğine (BDÖ) ait envanter hem fiziksel hem de duygusal açıdan depresyonu tespit ederek doğru teşhise olanak sağlayan etkinliğe ve güvenilirliğe sahiptir. Bu ölçeğe göre 0-9 puan normal (depresyon düşündürülen bulgu yok) düzeyi göstermektedir, 10-18 puan hafif, 19-29 puan orta düzzye de depresyonu gösterir. 30-63 puan ise şiddetli depresyon olasılığını belirlemektedir (Altınbilek vd., 2019:1-8). İstatistiksel analizlerde friedman testi kullanıldı.

BULGULAR

Nöralterapi tedavisi yapılan hastalarda 28 (%70,0) kişi kadın, 12 (%30,0) kişi erkekti. Ortalama yaş 36.2±15.0 yıl idi. NT tedavisi uygulanan hastaların hepsine HBS tanısı konmuştu. Uygulanan seans sayısı ortalama 5,5 ± 3,0 idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik ve Tanı bilgileri

	N (%), Ort±SS
Cinsiyet	
Erkek	12 (%30,0)
Kadın	28 (%70,0)
Yaş (yıl)	36.2 ± 15.0
Seans sayısı	5,5 ± 3,0

VAS ve YŞÖ açısından, tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrası ve 3. ayda uygulanan ölçeklerin skorlarında, VAS ve YŞÖ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.001$) (Tablo 2). BDÖ değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 2. Nöralterapi uygulamasında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 3. Ay ölçeklerinin karşılaştırılması

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	3.AY	P DEĞERİ
VAS değeri 0-10	8,0 (1-10)	3,0 (0-10)	2,0 (0-10)	<0,001
YŞÖ (0-9)	7,0 (1-9)	3,0 (0-9)	2,0 (0-9)	<0,001
BDÖ (0-63)	18,0 (9-22)	16,0 (8-19)	14,0 (7-17)	>0,05

VAS: Visuel Analog Skala, YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği.

TARTIŞMA VE SONUÇ

HBS toplumda sık rastlanan bir hastalık olması ve pek çok tıbbi hastalığa eşlik etmesi nedeniyle hekimler tarafından iyi bilinmesi gereken bir hastalıktır. HBS hastalarında nöralterapi ve regülasyon tedavisinde anlamlı sonuca ulaşmamızın yüz güldürücü olduğunu düşünmekteyiz. Hasta sayısının fazla olduğu geniş serili, takip süreleri uzun, eşlik eden faktörlerin değerlendirildiği çalışmalar ile desteklenmesinin daha uygun sonuçlar oluşturacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

Altınbilek T, Terzi R, Başaran A, Tolu S, Küçüksaraç S. Evaluation of the effects of neural therapy in patients diagnosed with fibromyalgia. Turk J Phys Med Rehabil. 2019 Jan 23;65(1):1-8.

Elijah J, Powell K, Smith MA. The Efficacy of Capsaicin on Sleep Quality and Fatigue in Fibromyalgia. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2022 Jun;36(2):112-116. doi: 10.1080/15360288.2022.2063468.

Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. Rheumatol Int. 2012;32(1):27-31.

Gupta, A. K. Evaluation of efficacy of Neural Therapy and Physical Therapy in Chronic Low Back Pain: A comparative study. Int. J. LifeSci. Biotechnol.Pharma.Res. 2023; 12(1):1-3.

Julide O, Baran G, Murat S, Altınbilek T, Alptekin, HK. Long-term results of therapeutic local anesthesia (neural therapy) in migraine patients: A randomized-controlled-single blind trial. Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche, 2021; 180(7-8), 333-340.

Nazlıkul H. Fibromiyaljili hastalarda akupunkturun ağrı ve yorgunluk üzerine etkisi. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi 2019; 12(3), 2-4.

Ratnani G, Harjpal P. Advancements in Restless Leg Syndrome Management: A Review of Physiotherapeutic Modalities and Their Efficacy. Cureus. 2023 Oct 10;15(10):e46779. doi: 10.7759/cureus.46779.

Vlasie A, Trifu SC, Lupuleac C, Kohn B, Cristea MB. Restless legs syndrome: An overview of pathophysiology, comorbidities and therapeutic approaches (Review). Exp Ther Med. 2022 Feb;23(2):185. doi: 10.3892/etm.2021.11108.

The Effect of Alpha-Lipoic Acid on Urotensin-II Levels in an Experimental Osteonecrosis Model

İrfan KOCA¹

Recep DOKUYUCU²

Özet

Osteonekroz (ON), yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen önemli bir tıbbi sorundur. Bu çalışmada glukokortikoidlerin ON gelişimi üzerindeki etkilerini araştırmak için bir sıçan modeli kullandık. Alfa-lipoik asidin Urotensin-II (U-II) serum seviyelerini ve yağ dejenerasyonu ve osteosit ölümüyle ilişkili histolojik değişiklikleri nasıl etkilediğini özellikle inceledik.

32 adet erkek Wistar albino sıçanın dahil edildiği bir çalışmada hayvanlar dört gruba ayrıldı: kontrol, metilprednizolon asetat (MPA), alfa-lipoik asit (ALA) ve MPA ile ALA kombinasyonu. MPA grubuna 2 hafta süreyle 15 mg/kg/hafta subkutan enjeksiyon yapılırken, ALA grubuna 4 hafta süreyle 100 mg/kg/gün intraperitoneal ALA enjeksiyonu yapıldı. Kombinasyon grubu her iki tedaviyi de aynı dozajlarda aldı. Osteonekrozun varlığı ve şiddeti doğrulandı ve histolojik olarak derecelendirildi. Ek olarak sıçanların kemiklerindeki lipid peroksidasyon ve DNA hasarı düzeyleri immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda ALA enjeksiyonunun femur başı bölgesindeki hem 8-OHdG hem de 4-HNE-pozitif hücrelerin sayısını azaltarak oksidatif stres düzeylerini azalttığı gözlemlendi ($P < 0.05$). Ayrıca, MPA enjekte edilen hayvanlarda ALA tedavisinden sonra U-II'nin protein seviyeleri önemli ölçüde düştü ($P < 0.05$).

Bu araştırma, ALA'nın sıçanlarda glukokortikoid kaynaklı osteonekroz üzerindeki terapötik faydalarının yanı sıra U-II proteinlerinin ekspresyon seviyeleri arasındaki güçlü ilişkiyi gösterme açısından benzersizdir. Bu nedenle ALA potansiyel olarak osteonekroz hastalarının tedavisinde terapötik bir ajan olarak hizmet edebilir.

Anahtar kelimeler: Osteonekroz, Alfa-Lipoik Asit, Urotensin-II

¹ Assoc. Prof. Dr., Fizyoclinic private clinic, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Gaziantep. irfan.koca17@gmail.com Orcid: 0000-0001-6506-8362

² Assoc. Prof. Dr., Department of Physiology, Medical Specialty Training Center (TUSMER), Ankara, Turkey & Physioclinic private clinic, Gaziantep, drfizyoloji@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6837-3477>

GİRİŞ

Femoral head osteonecrosis (FHO) was previously known as avascular necrosis or aseptic necrosis. Structural changes such as collapse of the femoral head after osteocytes lose their vitality and resulting joint osteoarthritis are stated as FHO (Sun et al., 2023). If it is previously seen in the epiphysis of the femoral head, this condition is called avascular necrosis; If it was seen in the metaphysis and diaphysis, it was called bone infarction. This disease is mostly seen in young adults; Collapse of the femoral head may result in degenerative and arthritic changes in the hip joint at an early age (Tian et al., 2023). It is generally seen in adults in the third and fourth decades. An average of 75000-150000 cases occur annually in China (Wang, Zhan, Ji, Shi, & Han, 2023). Multiple etiological factors have been identified in the formation and progression of the disease. Chief among these are; corticosteroids, trauma, alcohol, hypercoagulability and some blood diseases (Caglar et al., 2023). The edema that develops after avascular necrosis causes an increase in intra-articular pressure, and as a result, a situation in which necrosis increases with further decrease in blood flow occurs. It is thought that there is a cascade in etiopathogenesis such as increase in the size of bone marrow fat cells, lipid accumulation in osteocytes, increase in intrabone pressure, hypercoagulopathy and hypofibrinolysis (Zhuang, Wang, Zhang, Chai, & Zuo, 2023). A process develops that progress to fracture in the subchondral bone, collapse of the articular cartilage, and finally degenerative arthritis in the hip joint (Tsofack Nguenim et al., 2023). These changes in bone structure and joint collapse cause severe hip pain and loss of function in the patient.

Alpha lipoic acid (ALA) is an endogenous fatty acid that has prominent antioxidant properties and contains a thiol group. It takes part in energy metabolism by interacting with many antioxidants and vitamins. It has been reported that it may be beneficial for healing many diseases due to its antioxidant properties (Koca, Ucar, Arik, Yilmaz, & Dokuyucu, 2022).

Urotensin-II (U-II) circulates in human plasma and exerts significant effects via binding to its receptor UTR on both physiological regulation of various organ systems in the body especially within the cardiovascular system and pathophysiological regulation of many diseases including cardiovascular, diabetes and renal diseases (Yilmaz & Dokuyucu, 2023). The vasoconstrictor property of U-II causes endothelium-independent contraction or vascular smooth muscle cells (VSMCs)-dependent contraction and its vasodilator property causes endothelium-dependent relaxation by releasing nitric oxide (NO) which exerts a significant role in vascular tone and cardiac function regulation from an intact endothelial cell (Le Joncour et al., 2021). Thereby, the balance in vascular homeostasis is maintained via vasoconstriction and vasodilation effect of U-II. This balance in U-II vasoactivity is disrupted in some disease states (Ozoux et al., 2020).

In current study, we specifically examined how alpha-lipoic acid affected Urotensin-II (U-II) serum levels and histological changes related to fatty degeneration and osteocyte death.

METHODS

In a study involving 32 male Wistar albino rats, the animals were divided into four groups: control, methylprednisolone acetate (MPA), alpha-lipoic acid (ALA), and a combination of MPA and ALA. The MPA group received a subcutaneous injection of 15 mg/kg/week for 2 weeks, while the ALA group was given an intraperitoneal injection of 100 mg/kg/day ALA for 4 weeks. The combined group received both treatments at the same dosages. The presence and severity of osteonecrosis were confirmed and graded histologically.

Additionally, levels of lipid peroxidation and DNA damage in the rats' bones were assessed immunohistochemically.

RESULTS and DISCUSSION

Following the histopathological evaluations, it was observed that the injection of ALA mitigated the levels of oxidative stress by decreasing the number of both 8-OHdG and 4-HNE-positive cells in the region of the femoral head ($P < 0.05$) (Table 1).

Table 1. The scores of histopathology and immunohistochemistry

	Control (n=7)	MPA (n=8)	ALA (n=7)	MPA+ALA (n=8)
Fatty degeneration	0.00 ± 0.00	1.44 ± 0.1	0.50 ± 0.2	0.66 ± 0.3 ^{b*}
Osteonecrosis	0.00 ± 0.00	2.30 ± 0.39	0.00 ± 0.00	1.52 ± 0.25 ^{b*}
4-HNE	1.18 ± 0.47	2.58 ± 0.12 ^{a*}	1.49 ± 0.20	1.59 ± 0.18 ^{b*}
8-OHdG	1.47 ± 0.39	2.70 ± 0.25 ^{a*}	1.65 ± 0.12	1.60 ± 0.32 ^{b*}

MPA: methylprednisolone acetate; ALA: alpha lipoic acid; 4-HNE: 4-hydroxy-2-nonenal; 8-OHdG: anti-8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. ^a MPA vs control; ^b MPA+ALA vs MPA; *: $p < 0.05$.

Furthermore, the protein levels of U-II significantly dropped after the ALA treatment in animals that were injected with MPA ($P < 0.05$) (Figure 1.).

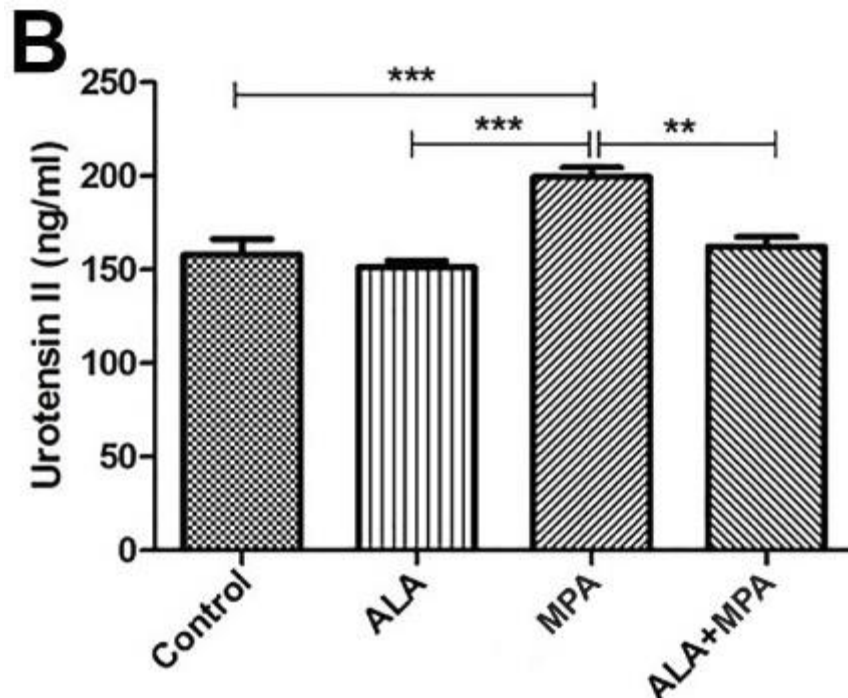


Figure 1. The protein levels of U-II (B) measured with ELISA. Bar graphs, designated with different motifs for each group, represent the protein amounts of U-II (ng/ml) in control, ALA, MPA and MPA+ALA groups. MPA: methylprednisolone acetate; ALA: alpha lipoic acid. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.0001$.

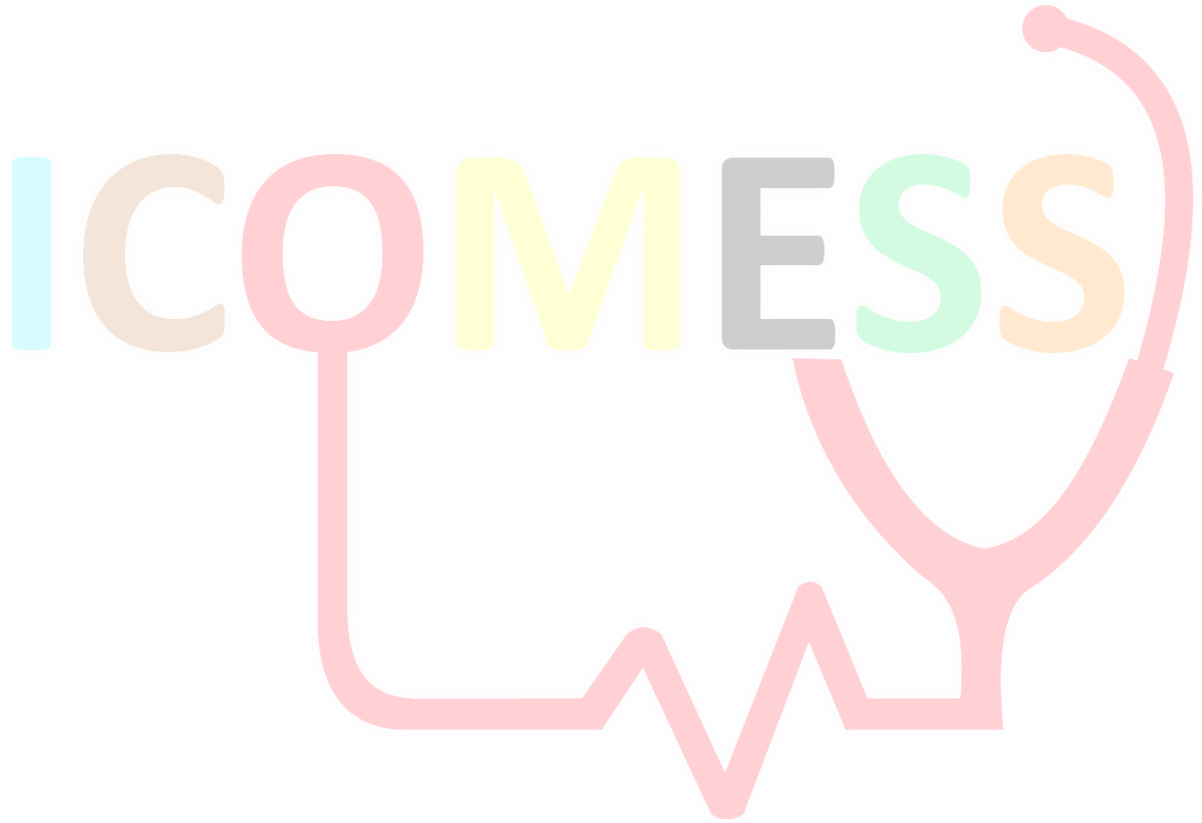


2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

CONCLUSION

This research is unique in demonstrating the therapeutic benefits of ALA on glucocorticoid-induced osteonecrosis in rats, as well as the strong association between the expression levels of U-II proteins. Therefore, ALA could potentially serve as a therapeutic agent in the management of osteonecrosis patients.



REFERENCES

- Caglar, S., Dasci, M. F., Acar, A., Caglar, A., Dincel, Y. M., & Cataltepe, A. (2023). Comparison of the prophylactic use of ibandronate and its use in early-stage osteonecrosis in rats with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Jt Dis Relat Surg*, 34(3), 640-650. doi:10.52312/jdrs.2023.1096
- Koca, I., Ucar, M., Arik, H. O., Yilmaz, M., & Dokuyucu, R. (2022). Alpha-lipoic acid could be a promising treatment in steroid-induced osteonecrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 26(20), 7404-7412. doi:10.26355/eurev_202210_30009
- Le Joncour, V., Guichet, P. O., Dembele, K. P., Mutel, A., Campisi, D., Perzo, N., . . . Castel, H. (2021). Targeting the Urotensin II/UT G Protein-Coupled Receptor to Counteract Angiogenesis and Mesenchymal Hypoxia/Necrosis in Glioblastoma. *Front Cell Dev Biol*, 9, 652544. doi:10.3389/fcell.2021.652544
- Ozoux, M. L., Briand, V., Pelat, M., Barbe, F., Schaeffer, P., Beauverger, P., . . . Janiak, P. (2020). Potential Therapeutic Value of Urotensin II Receptor Antagonist in Chronic Kidney Disease and Associated Comorbidities. *J Pharmacol Exp Ther*, 374(1), 24-37. doi:10.1124/jpet.120.265496
- Sun, Y., Liang, M., Xing, Y., Duan, Y., Zhang, S., Deng, B., . . . Zhou, B. (2023). Cyasterone has a protective effect on steroid-induced Osteonecrosis of the femoral head. *PLoS One*, 18(10), e0293530. doi:10.1371/journal.pone.0293530
- Tian, J. Q., Wei, T. F., Wei, Y. R., Xiao, F. J., He, X. S., Lin, K., . . . He, M. C. (2023). Effect of whole body vibration therapy in the rat model of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Front Cell Dev Biol*, 11, 1251634. doi:10.3389/fcell.2023.1251634
- Tsofack Nguenguim, F., Kamkumo Gounoue, R., Hubert Donfack, J., Manefen Simo, S., Jouonzo, J., Ngapout Fifen, R., . . . Dimo, T. (2023). Chromolaena odorata (L.) R. M. King and H. Robinson Leaves Aqueous Extract Improves the Femoral Head in Ethanol-Induced Osteonecrosis in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 5436771. doi:10.1155/2023/5436771
- Wang, Y., Zhan, Y., Ji, C., Shi, C., & Han, J. (2023). Houttuynia cordata Thunb repairs steroid-induced avascular necrosis of the femoral head through regulating NF-kappaB signaling pathway. *Toxicol*, 233, 107270. doi:10.1016/j.toxicol.2023.107270
- Yilmaz, M., & Dokuyucu, R. (2023). Effects of Thymoquinone on Urotensin-II and TGF-beta1 Levels in Model of Osteonecrosis in Rats. *Medicina (Kaunas)*, 59(10). doi:10.3390/medicina59101781
- Zhuang, J., Wang, J., Zhang, B., Chai, D., & Zuo, Z. (2023). The prophylactic effects of naringin on steroid-induced early-stage osteonecrosis in rats: a preliminary study. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 69(5), 94-104. doi:10.14715/cmb/2023.69.5.16

Deneylerde Hayvan Kullanımı Üzerine: Gereklilik, Mevzuat ve Etik farkındalık

Erkan ATÇI¹

Oya ÖGENLER²

Selda OKUYAZ³

Öz

Geçmişten günümüze tıbbi literatürde deney hayvanlarının kullanımının yararları ve gerekliliği üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili temel sorun hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmaların mevzuata ve etik düzenlemelere uygunluğunun sağlanmasıdır. Bu bağlamda çalışmanın amacı, geçmişten günümüze deney hayvanlarının kullanımına dair tartışmaları, mevzuat düzenlemelerini, etik yaklaşımları ve bilimsel alternatif yöntemlerini karşılaştırmalı olarak irdelemektir.

Hayvan deneylerinin tıptaki ilerlemeler için önemli olduğunu savunan araştırmacı kitlesi, deneyler sayesinde koruyucu, tanı ve tedavi edici sağlık hizmetlerinde insanlık yararına bir çok buluş elde edildiğini ileri sürmektedir. Araştırmacılar deneyde kullanılan hayvan hayatının değeri konusunda ahlaki açıdan farklı görüşlere sahip olabilir. Araştırmacıların bir kısmı deneyde kullanılan hayvanın hayatına herhangi bir değer atfetmezken, bir kısmı hayvanın acı duyma kapasitesi, bilişsel yeterlilikler ve kavramları anlama yeteneği, düşünme, dil kullanımı, sempati, sevgi, suçluluk gibi ahlaki duyguları deneyimleme yeteneği ve ahlak kurallarını anlama ve uyma yeteneği gibi özellikleri hayvanların ahlaki statüsünü belirlemede ölçüt olarak göz önüne almaktadır. Ancak deneyde hayvan kullanımına karşı olan bazı araştırmacılar da aynı ahlaki ölçütlere göre hayvanların hayatının değerli olduğunu ve deneyde hayvan kullanılmaması gerektiğini ileri sürebilir.

Türkiye'de hayvan kullanımıyla ilgili mevzuatta eğitim, araştırma ve deneylerde, veteriner hekimliği mesleğinin icrası ve diğer amaçlar için hayvanların kullanımı, refahı ve korunmasına dair çeşitli düzenlemeler bulunmaktadır. Ayrıca deneyde hayvan kullanımında geçerli olan etik kurallar; REDUCE(hayvan sayısını azalt) REFINE (yöntemi ıslah et) REPLACE (ağrısız yöntemle değiştir) RESPONSIBILITY (sorumluluklarını bil), “4 R” kuralı olarak adlandırılmakta ve araştırmacının sorumluluklarını bilerek çalışmasını sağlamaktadır.

1 Veteriner Hekim Yüksek Lisans Öğrencisi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi Ve Etik Anabilim Dalı, 0009-0009-2379-9445

2.Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi Ve Etik Anabilim Dalı, 0000-0002-5118-6170

3. Dr. Öğr. Üyesi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi Ve Etik Anabilim Dalı, 0000-0002-5048-8679

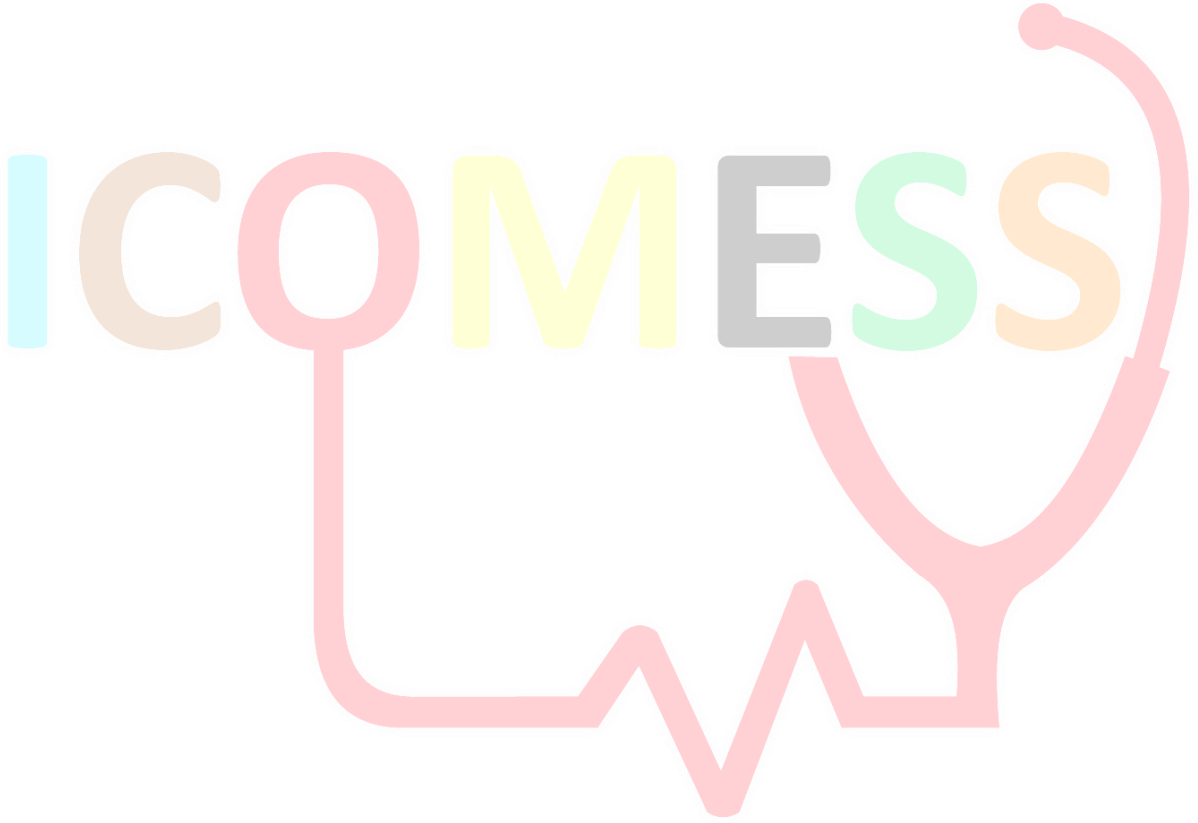


2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

Sonuç olarak, eğitim, araştırma amacıyla deneylerde hayvanların kullanılması tartışıldığında, uygulayıcı olsun ya da olmasın çoğu insan, bu deneyler sayesinde elde edilen başarıların önemli olduğunu inkar edemez. Ancak araştırmacı tarafından deneylerde hayvanların kullanımı sırasında güncel etik yaklaşımın ve mevzuatın göz önünde bulundurulması önemlidir. Ayrıca literatürde hayvanın hayatının değerine, refahına yönelik çalışmaların bulunması, bilimsel tartışmalar ve eğitim müfredatı içinde yer almasının gerekliliği ileri sürülebilir.

Anahtar kelimeler: Tıp etiği, Hayvan etiği, Deney Hayvanı, Mevzuat,



Giriş

Yaşamı anlamak, desteklemek daha da önemlisi iyileştirmek adına, eğitim ve araştırmalarda deney hayvanlarının kullanımına ilişkin tartışmalar antik çağlardan bu yana devam etmektedir. Antik Çağ filozoflarından Aristoteles (MÖ 384 – 322); sınıflandırdığı 540 farklı hayvan türünden ellisi üzerinde diseksiyon çalışmaları ile düşünsel alanda olduğu kadar yaptığı biyoloji çalışmaları ile de kendisinden sonra gelenlere olgulara yönelme konusunda ışık tutmuştur (Yıldırım, 2003: 35). Aristoteles'in hayvanlar dünyasına yönelik sınıflamasını, 500 civarında bitkinin morfolojik özelliklerini ekleyerek genişleten, yine aynı dönemde Aristoteles'in öğrencisi olan filozof Theophrastus (M.Ö. 370-287) ise hayvanlar üzerine çalışma yapmayı insanlık dışı bulmuştur (Yaşar, 2022: 21)

Temel tıp ve biyoloji eğitimlerinde, ilaç ve kimyasalların güvenli doz aralıklarının belirlenmesi çalışmalarında ve yine hastalıkların, tanı ve tedavilerinin ortaya konmasında/ geliştirilmesinde, oldukça kompleks yapıya sahip insan organizmasını tam anlamıyla karşılayabilecek in vitro modeller mevcut değildir. Bu nedenle deney hayvanları tüm insanlığa, bu kritik alanlarda hizmet vermeye devam etmektedir. Buna ek olarak Hipokrat'ın (Corpus Hippocraticum- Hipokrat'ın Toplu Yapıtları) kitabında rastlanan anatomik yapının belirlenmesine yönelik ilk deney hayvanının kullanımından bugüne; uygulayıcıların tıp etiği anlayışları içinde hayvan etiği hak ettiği yeri bulmaya çalışmaktadır (Altuğ, 2009: 53).

1. Geçmişten Günümüze Deneylerde Hayvan Kullanımı

Genel olarak hayvanlara nasıl muamele edileceği konusunda temel sorun, hayvanlar üzerinde çalışma yapılmasının gerekli olup olmadığıdır. Hayvan deneylerinin gerekçelerinin net bir şekilde belirlenmesi uyulması gereken kuralların karşıt yoruma izin vermeyecek şekilde biçimlendirilmesi gerekmektedir. Deney hayvanları üzerinde çalışmak insan vücudunun fizyolojik, anatomik ve kimyasal mükemmel işleyişini kavramayı, canlı üzerinde tıbbi uygulama yapmayı kolaylaştırmayı sağlamaktadır. Öğrenim amaçlı olduğu kadar araştırma amaçlı da kullanılmakta olan deney hayvanlarının yaklaşık % 44'ü ilaç araştırmaları ve kimyasal sanayide kullanılmaktadır (Gericke, 2004). İlaç araştırmaları ve kimyasal sanayide araştırılacak ilaç ya da kimyasal ajanın zehirlilik oranı, kansere yol açıp açmadığı, gen hasarına neden olup olmadığı, vücutta hangi organlara ne düzeyde zarar verdiğini öğrenme amacıyla, hayvan değişik doz ve zaman kombinasyonlarında maruziyete uğratılıp her türlü elektrofizyolojik ve kimyasal teste tabi tutulmaktadırlar. LD50 adı verilen hayvanların %50'sinin ölümüne neden olan dozun hesaplanmasıyla ilgili olan farmakolojik araştırma ise kaç hayvan deneye katılırsa katılsın %50'sini öldürecek dozun hesaplanmasını amaçlamaktadır (Regan, 2007, s.240).

Literatür taraması yapıldığında çalışmalarda kaç hayvanın değerlendirildiği yazılıdır ancak kaçının çalışma koşullarına dayanamayıp öldüğüne dair veri bulunmayacaktır. Genelde tür olarak sıçanlar sonra tavşanlar ve diğer omurgalı hayvanlar kullanılmaktadır. Sıçanların deneylerde kullanılmasında bilimsel gerekçeler önemli olsa da üretilmesi, nakledilmesi,

beslenmesi, bakılması mali yönden hesaplıdır. Türkiye’de Hayvanları Koruma Yasası ile tıbbi gerekçeler olmadıkça hayvanlara herhangi bir madde verilip işlem yapılması yasaklanmıştır (Hayvanları Koruma Kanunu, 2004).

Hayvanların deneylerde eğitim, araştırma amacıyla kullanılması tartışıldığında uygulayıcı olsun ya da olmasın çoğu insan bu deneyler sayesinde elde edilen başarıları sayabilir (Regan,2007). Biyomedikal araştırmalara verilen Nobel ödüllerinin 2/3’si hayvan deneylerine dayanan araştırmalara verilmiş olup, ödülü alanların %97’si hayvan deneylerinin tıptaki ilerlemeler için ön koşul olduğunu belirtmiştir(Aktan ve Yeğen, 1988) 1900’lerden günümüze kadar olan tıptaki kilometre taşları hayvan deneyleri sayesinde oluşmuştur. Hayvanlar sayesinde elde edilen bilimsel başarılar aşağıda listelenmektedir.

Hayvan kullanım sayesinde elde edilen bilimsel başarılar

Yirminci yüzyıl öncesi

Tüberküloz ve diğer bulaşıcı hastalıkların nedeninin keşfi (kobaylar, tavşanlar, sığırlar, kuşlar) Çiçek aşısı (sığır)
Şarbona karşı aşılama (koyun)
İlk anestezi kullanımı (kediler, tavşanlar ve köpekler) Kuduz aşısı (tavşanlar ve köpekler)
Tifo, kolera ve veba aşıları (fare ve sıçanlar)
Beriberi tedavisi (tavuklar)

1900-1910

Raşitizm tedavisi (köpekler)
Kornea transplantasyonu (tavşan)
Lokal anesteziklerin keşfi (tavşanlar ve köpekler) C vitamininin keşfi (kobaylar)

1910-1920

Kan nakli (köpekler, kobaylar ve domuzlar)
Hücre kimyası bilgilerinin geliştirilmesi (kuş)
Kan damarları üzerindeki cerrahi çalışmalar (köpek)
Bağışıklık sisteminin işleyişi (at, tavşan)

1920-1930

İnsülinin keşfi ve kullanımı (köpekler, tavşanlar ve fareler)
Köpek gençlik hastalığına karşı aşı (köpekler)
Sülfonamidlerin keşfi (kobaylar)

1930-1940

Modern anesteziğin gelişimi (sıçanlar, tavşanlar, kobaylar, kediler, köpekler, maymunlar)

Tetanos aşısı (atlar ve kobaylar)

Difteri (atlar, maymunlar, tavşanlar ve kobaylar)

Antikoagülanların keşfi ve geliştirilmesi (tavşanlar, kobaylar, fareler ve kediler)

1940-1950

Penisilin ve streptomisin keşfi (fareler)

Keşif rhesus (maymun)

Renal diyaliz (kobaylar, tavşanlar, köpekler ve maymunlar)

Boğmaca aşısı (fareler ve tavşanlar)

Kalp ameliyatı için kalp-akciğer makinesi (köpekler)

Çocuk felci aşısı (fareler ve maymunlar)

Kalça protezi ameliyatı (köpekler, koyunlar ve keçiler)

Böbrek nakli (köpekler)

Kalp pili (köpekler)

Hipertansiyon ilaçları (sıçanlar, fareler ve köpekler)

Yedek kalp kapakçıkları (köpekler, buzağılar, tavşanlar, kobaylar ve sıçanlar)

Klorpromazin ve diğer psikiyatrik ilaçlar (sıçanlar, tavşanlar ve maymunlar)

1960-1970

Kalp transplantasyonu (köpekler)

Koroner arter baypas grefti (köpekler)

Kızamık aşısı (maymunlar)

Üç değerlikli MMR aşısı (maymunlar)

Antidepresanlar ve antipsikotikler (sıçanlar, kobaylar ve tavşanlar)

Parkinson hastalığını tedavi etmek için Levo dopa (fareler)

1970-1980

Hücrelerin yapısal ve işlevsel düzenlenişi (tavuk, kobay, sıçan)

Bilgisayar destekli tomografinin geliştirilmesi (domuz)

1980-1990

Sinir büyüme faktörünün bulunuşu (fare, yılan, tavuk)

Organ nakli yöntemleri (köpek)

1990-2000

HIV için kombinasyon tedavisi (sıçanlar ve maymunlar)

Antimeningit aşısı (fareler)

Antidepresan ilaçlar (sıçanlar)

Kaknor meme ve prostat ilaçları (fareler, sıçanlar ve köpekler)

Tip 2 diyabet ilaçları (fareler)

Astım için yeni ilaçlar (kobaylar ve maymunlar)

Kolesterolü düşürmek için statinler (fareler)

2000-2010

Parkinson hastalığı için derin beyin stimülasyonu (maymunlar) Lösemiler ve lenfomalar için monoklonal antikorlar (fareler) Rahim ağzı kanserine karşı aşı (tavşanlar ve sığırılar) Grip Aşısı (tavuklar ve gelincikler)

2010-2020

Nörodejeneratif bozuklukların tedavisi için kök hücreler (fareler, sıçanlar ve maymunlar)

Tip 1 diyabet için oral veya inhale insülin (fareler)

Kas distrofisi, kistik fibroz ve orak hücreli anemi için gen terapisinin devam eden gelişimi (sıçanlar ve köpekler)

Alzheimer hastalığı için aşının devam eden gelişimi (fareler)

Sıtma aşısının devam eden gelişimi (fareler ve maymunlar).

CRISPR genom düzenleme yöntemi (fare, domuz)

İnsanlar ve hayvanlar için gen terapisi (köpek)

Orak hücreli anemi tedavisi için gen terapisi (primatlar)

Ebola aşısı (fare, primatlar)

COVID aşısı (hamster, gelincik, lama, primatlar)

Buluşlar ve hayvanların kullanımının kronolojik olarak sıralandığı bu listede (Akbaba ve Sunay, 2000; Grignolio, 2015; Federation of American Societies for Experimental Biology, t.y) yer alan hayvanlar acı çekmiş ya da öldürülmüştür. Bilim insanının ödül almak için hayvan deneylerinin doğurduğu etik meseleleri göz ardı etmesine Singer kitabında, koşullu etik körlük adını vermiştir ve neredeyse tüm bilim insanlarını suçlamaktadır (Singer,2005).

2. Bilimsel Amaçlı Hayvan Kullanımı ile İlgili Mevzuat

Ülkemizde hayvanlar üzerinde yürütülecek bilimsel çalışmalarla ilgili yasal düzenlemeler farklı tarihlerde çıkarılmış farklı düzeydeki mevzuat metinlerine dağılmış halde bulunmaktadır (Mevzuat Bilgi Sistemi, 2020).

(1) 9/3/1954 tarih 6343 sayılı Veteriner Hekimliği Mesleğinin icrasına, Türk Veteriner Hekimleri Birliği ile Odalarının Teşekkül Tarzına ve Göreceği işlere Dair Kanun.

(2) 8/5/1986 tarih 3285 sayılı Hayvan Sağlığı ve Zabıtası Yönetmeliği

(3) 09/08/1991 tarih 441 sayılı Tarım ve Köyişleri Bakanlığının Kuruluş ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname.

(4) 16/05/2004 tarih Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar için Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kurulu, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik.

(5) Çevre ve Orman Bakanlığı 12.05.2006 tarih 26166 sayılı Hayvanların Korunmasına Dair Uygulama Yönetmeliği

(6) 19.04.1999 Tarih 23967 sayılı Hayvan Hastanelerinin Kuruluş, Açılış, Çalışma ve Denetlenme Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik

(7) 05 Mart 2004 Tarih 25393 Sayılı Hayvancılık İşletmelerinin Kuruluş, Çalışma, Denetleme Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik

(8) 6 Temmuz 2006 tarih ve 26220 sayılı Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik

(9) 13 Aralık 2011 tarih ve 28141 sayılı Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar için Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik

(10) 15 Şubat 2014 tarih ve 28914 sayılı Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik

(11) 20 Nisan 2019 tarih ve 30751 sayılı Bilimsel Amaçlar için Kullanılan Sucul Omurgalı Canlıların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik

(12) 8 Temmuz 2019 tarih ve 30825 sayılı Deneysel ve Diğer Amaçlar için Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik

Türkiye’de hayvanların deneylerde kullanılmasının etik standartlara uyması ve incelenmesi amacıyla çıkarılan düzenleme ile etik kurullar oluşturulmuştur. Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu (HADMEK) ve Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurullarının (HAYDEK) çalışma yöntemleri bu düzenleme ile belirlenmiş, hayvanın değerine yönelik gerekli en önemli kilometre taşlarından birisi gerçekleştirilmiştir(Mevzuat Bilgi Sistemi, 2020). 2011 yılında yapılan düzenleme ile deney hayvanlarının üretilmesi, barındırılması için esaslar belirlenmiştir. Avrupa Birliği Direktifine uygun 2021 yılında yapılan güncellemelerle Tarım ve Orman Bakanlığı’ndan izinle deney hayvanlarıyla ilgili işlemler yürütülmektedir. (Mevzuat Bilgi Sistemi, 2020; T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu, 2021: 7).

3. Tıbbi Etik

Genel olarak hayvanların ahlaki ilgi alanına dahil edilmesinde filozoflar tarafından farklı ölçütler gözetilmektedir. Bu ölçütler acı duyma kapasitesi, bilinç, kavramları anlama ve inanma yeteneği, soyut kavramlar, kimlik kavramı, düşünme, dil kullanımı, sempati, sevgi, suçluluk gibi ahlaki duyguları deneyimleme yeteneği ve ahlak kurallarını anlama ve uyma yeteneğidir. Acı duyma kapasitesi özellikle hayvana karşı duyarlı olanlar için önemli bir özelliktir. Eğer acı duyabiliyorsa, haz alabiliyorsa o hayvan korunmayı kayırmayı hak ediyordur. Jeremy Bentham acı duyabilen varlıkları ahlaki ilgi alanı içine alır. (Resnik,2004; Singer,2005) Bu sıralamalar insanın doğası göz önüne alınarak ahlaki statüyü belirleyen bir sıralamadır. Bu yeteneklere daha çok sahip olan türler daha çok iyi davranışı hak eder düşüncesini savunmaktadırlar. Fareler üzerinde yapılan bir deney şempanze üzerinde yapılmamalıdır diye belirten görüşler ahlaki benzerlik ve farklılıkların bilişsel ve duysal farklılıklara dayanmasıyla ortaya çıkmakta olduğunu ileri sürer(Resnik,2004). Cavalieri, genişletilmiş bir insan hakları kuramının kapsama alanının farklı filogenetik düzeylerdeki hayvanları da içine alması gerekliliğinden bahsetmektedir. Ancak Cavalieri hayvanlardan hangilerinin bu kapsama girebilmek için gereken şartları yerine getirdiğini tam olarak karara bağlayamamıştır. Singer ise yüksek düzeyde hayvanları ahlaki alanı içine almıştır. (Singer,2005, s20-60; Cavalieri, 2005). Çevre sorunlarının artmasıyla insan doğa ilişkileri yeniden gözden geçirilip sorunlara daha geniş açıdan bakılmaya başlanmıştır. İnsanlar çevreyi kaynak olarak görüp onu araç olarak kullanmaya devam etmekte, dolayısıyla insanların ihtiyaçlarının değişimine göre nesnelerin değeri de değişmektedir. Eğer varlıklara araçsal veya öznel olarak değil, içsel olarak değer verilirse ancak bu durumda insanın ihtiyacı çevrenin ya da hayvanın değerini belirlemeyecektir (Aşar, 2018; Kayaer, 2013) Çevre tartışmaları çerçevesinde sorunlara tek bir yanıtın olamayacağı kabul edilerek çevre etiği ile tıp etiği arasında bağlantı kurulabilir

Araştırmacı etik görüşlerini savunulabilir ilkelere dayandırarak tutum ve davranışlarının etik yönden haklı ve doğru olmasını sağlamalıdır. Tıp etiğinde yararlanılan ilkeler sorunları çözmede, değerleri ortaya çıkarmada, etik ikilemlerde önemli rol oynar. “Yararlılık, zarar

vermeme, hasta özerkliğine saygı ve adalet ilkelerinden oluşan dört temel ilke araştırmacı/hekimin etik donanımıyla hareket etmesini sağlar. Bu ilkeler doğrultusunda, hayvanların tıbbi deneylerde kullanımının pratik olarak ticari ve test amacıyla kullanımdan farklı olduğunun kabul edilmesi gerekmektedir. Tıbbi deney sadece insanın yaşam beklentisine yönelik olduğu müddetçe insanın hayatı ile hayvanın hayatının değeri karşılaştırılabilir. Bilim insanının yayın kaygısı hayvanın hayatının değerinden daha fazla olmamalıdır. Her bir tıbbi deney için amacı doğrultusunda, öldürülecek hayvanın sayısı neden öldürüleceği ya da ıstırap çektirileceği, süresi, miktarı, ölüm şekli, tek tek irdelenmeli planlama aşamasında, etik kurulda ve deneyin yapılma aşamasında hayvanı öldürmeye değer mi sorusu tekrarlanmalıdır (Arda ve ark. 2004, Resnik, Aydın, 2001)).

Deney sürecinde mutlaka sorumlulukları bilerek çalışmayı sağlayan REDUCE(hayvan sayısını azalt) REFINE (yöntemi ıslah et) REPLACE (ağrısız yöntemle değiştir) RESPONSIBILITY (sorumluluklarını bil) dört R kuralına uyulmalıdır (Kang ve ark., 2022; Aktan ve Yeğen, 1988).

Öğrenim sırasında tıp öğrencilerinin model kullanması hayvan kullanımına alternatif olabilir. Bunun yanı sıra gelişen teknoloji birçok alternatif yöntemin gelişmesine de imkân vermiştir. Bu kapsamda in vitro, in silico, insan gönüllülerle çalışma, insan hasta simülatörleri ana başlıklarında incelenebilecek birçok yöntem vardır (Regan, 2007; PETA, t.y: p. 5). In vitro testler çip üzerinde organlar olarak adlandırılan insan organlarının ve organ sistemlerinin yapısını ve işlevini taklit eden modelleri içermektedir (Alternatives to Animal Testing, t.y: p. 5).

Bunun dışında gönüllü bağışçılardan elde edilen sağlıklı ve hastalıklı dokuların kullanımıyla hayvan testlerinden daha uygun bir araştırma yolu elde edilmiş olur. (Alternatives to Animal Testing, t.y: p. 7-9). In silico (bilgisayar) modellemesi olarak adlandırılan diğer bir alternatif yöntemde ise insan biyolojisini ve gelişmekte olan hastalıkların ilerlemesini simüle eden çeşitli bilgisayar modelleri geliştirilmiştir. Araştırmalar, bu modellerin insan vücudunun yeni ilaca nasıl tepki vereceğini doğru bir şekilde tahmin edebileceğini, keşif araştırmalarında ve birçok standart ilaç testinde hayvanların kullanımının yerini alabileceğini göstermektedir (Alternatives to Animal Testing, t.y: p. 10-12). Mikrodozlama adı verilen diğer bir yöntem ise yeni ilaçların gönüllülere çok küçük dozlarda ilaçların verilmesiyle insan vücudunda nasıl davrandığını ölçmek için kullanılmasıyla alternative yöntem oluşturulmuş olur.. Bu yöntemde gönüllülere son derece küçük bir kerelik ilaç dozu verilir ve ilacın vücutta nasıl davrandığını izlemek için gelişmiş görüntüleme teknikleri kullanılır. Böylelikle mikro dozlama, hayvanlar üzerinde yapılan bazı testlerin yerini alabilir. Nefes alan, kanayan, konuşan ve hatta "ölen" bilgisayar destekli gerçekçi insan-hasta simülatörlerinin kullanımı da güncel bir alternatif yöntem olabilir (Alternatives to Animal Testing, t.y: p. 15).

Sonuç ve öneriler

2. Literatür Taraması:

Planlanan deney öncesinde, ilgili literatür taraması yapılmalıdır. Benzer çalışmaların sonuçları incelenerek, daha önce elde edilen bilgiler ışığında deney tasarımı oluşturulmalıdır.

3. Tekrar ve Yararsız Deneyler:

Tekrar, istatistiksel güvenilirliği artırabilir, ancak gereksiz tekrarlar yapılmamalıdır. Deneylerin bilimsel ve etik anlamda değer taşımadığı durumlarda, kaynakların israf edilmemesi için vazgeçilmelidir.

4. Alternatif Metodlar:

Hayvan kullanımını mümkün olduğunca azaltmak için alternatif metodlar gözden geçirilmelidir. İn vitro çalışmalar veya bilgisayar modellemeleri gibi yöntemler, hayvan deneyleri yerine kullanılabilir.

5. Yöntemde uygun hayvan seçimi:

Hayvanlar, deneyin amacına uygun olarak seçilmelidir. Ağrı ve rahatsızlığın en aza indirilmesi için uygun türler seçilmeli, cinsiyet dağılımı dengeli olmalıdır.

6. Etik İlkeler: Deneyler sırasında hayvanların yaşamsal beklentisi gözetilmeli ve mümkünse ağrı ve stres en aza indirilmelidir. Hayvan deneyleri, etik kurallar ve yasal düzenlemelere uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

7. Deneye katılan hayvan sayısı:

Hayvan sayısı, istatistiksel gücü sağlamak adına yeterli olmalıdır, ancak aynı zamanda mümkünse azaltılmalıdır. Her hayvanın maruz kaldığı risk göz önüne alınarak denek sayısı belirlenmelidir.

8. Bilimsel Başarı ve Etik:

Bilimsel başarı, hayvanların hayatının değerinden önce gelmemelidir. Bilimsel başarı, etik prensiplere ve hayvan haklarına saygı gösteren bir çerçevede olmalıdır.

9. Cezalandırma ve Denetim:

Etik ihlaller durumunda, bilim camiası tarafından cezalandırma mekanizmaları işletilmelidir. Deneyler, yerel ve ulusal etik kurullar tarafından denetlenmeli ve onaylanmalıdır.

Sonuç olarak deneylerde hayvan kullanımında bu önerilere ve etik ilkelere uyum, hem bilimsel topluluğun hem de genel olarak toplumun hayvan haklarına ve etik standartlara olan güvenini artırabilir.

Kaynaklar:

- Aktan Ö., Yeğen Ç. B.,(1988) Deneysel araştırmalarda etik ilkeler Ulusal Cerrahi Dergisi,14(1),15-16. Erişim: <https://turkjsurg.com/full-text-pdf/278/tur> Erişim tarihi: 7.12.2023
- Altuğ, T. (2009). Hayvan deneyleri etiği, Erişim tarihi: 1.11.2023, [https://etkinlik.ulakbim.gov.tr/event/42/ attachments/249/772/altug.pdf](https://etkinlik.ulakbim.gov.tr/event/42/attachments/249/772/altug.pdf)
- Arda B., Kahya E., Gül Başağaç T.Bilim Etiği ve Bilim Tarihi. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi,2004
- Aydın E. (2001) Tıp Etiğine Giriş. Ankara: Pegem A Yayınevi,
- Alternatives To Animal Testing (t.y). Erişim tarihi: 22.11.2023, <https://crueltyfreeinternational.org/about-animal-testing/alternatives-animal-testing>
- Aşar, H. (2018). Hayvan Haklarına Yönelik Temel Görüşler ve Yanılgıları. Kaygı. Bursa Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Felsefe Dergisi(30), 239-251.
- Cavalieri P. (2005) Genişletilmiş bir insan hakları kuramı için, .Birikim. Dergisi, Erişim Tarihi: 8.12.2023 <https://birikimdergisi.com/dergiler/birikim/1/sayi-195-temmuz-2005/2379/genisletilmis-bir-insan-haklari-kurami-icin/5912>
- Federation of American Societies for Experimental Biology (t.y). Biomedical research breakthroughs: 2010-2019, Erişim tarihi: 24.11.2023, https://www.faseb.org/getmedia/b6b76478-3368-49e8-bcdb-b7b7739e8f59/img_OPA_FASEB-Biomed-Breakthru-fact-sheet-7-30.pdf
- Hayvanları Koruma Kanunu (2004) Erişim: Erişim tarihi: 07.11.2023 <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=5199&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5>
- Gericke C. (2004) Hayvan Deneyleri Sorunsala Giriş, Batur S. Tarih, *felsefe ve psikoloji*. Erişim: <https://www.oocities.org/tfpsikoloji/index.htm> Erişim tarihi: 20.11.2023
- Grignolio, A. (2015). Animal testing: a historical perspective, *4th International Congress of the Basel Declaration Society*, 1-2 October, Rome. Erişim tarihi: 11.11.2023, <https://animalresearchtomorrow.org>
- Mevzuat Bilgi Sistemi, 2020 Erişim tarihi: 7.12.2023, <https://www.mevzuat.gov.tr/>
- Kang M, Long T, Chang C, ve ark. Review of the Ethical Use of Animals in Functional Experimental Research in China Based on the "Four R" Principles of Reduction, Replacement, Refinement, and Responsibility. Med Sci Monit. 2022 Dec 28;28:e938807. doi: 10.12659/MSM.938807. PMID: 36575635; PMCID: PMC9806933.
- Kayaer M. (2013)n Çevre ve Etik Yaklaşımlar Siyaset, Ekonomi ve Yönetim Araştırmaları Dergisi, 2013, 1(2),63-76
- PETA, Alternatives to Animal Testing, (t.y). Erişim tarihi: 22.11.2023, <https://www.peta.org/issues/animals-used-for-experimentation/alternatives-animal-testing/>
- Regan T. (2007) *Kafesler Boşalsın: Hayvan haklarıyla yüzleşmek*. İstanbul: İletişim Yayınları.
- Resnik B.D (2004).*Bilim Etiği*, İstanbul: Ayrıntı yayınları,
- Singer P (2005) . *Hayvan Özgürleşmesi*, İstanbul: Ayrıntı yayınları
- T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu, (2021). 2018 - 2020 Yılları Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu Faaliyet Raporu, Erişim Tarihi: 23.11.2023, <https://cdn.iys.tarimorman.gov.tr/api/File/GetFile/423/Sayfa/649/942/DosyaGaleri/rapor.pdf>



2nd International Congress of Medical and Health Sciences Studies

ISBN: 978-625-6488-60-1

Yaşar, A. (2022). Hayvan haklarının tarihsel gelişim süreci, Aysın Önen (ed). *Hayvan hakları tarihi ve Türkiye içinde* (ss.12-61), İstanbul: İstanbul Büyükşehir Belediyesi.
Yıldırım C. (2003). *Bilim tarihi*. İstanbul: Remzi Kitabevi.

