

2. INTERNATIONAL HEALTH SCIENCES, BIOMEDICAL AND INNOVATIVE APPROACH CONGRESS

09 - 10 MARCH 2022 / ANKARA

EDITORS: Dr. Tuba ÜNVER
Dr. Tuğba CENGİZ



IKSAD
Publishing House



isarc

INTERNATIONAL SCIENCE AND ART RESEARCH CENTER

<https://www.isarcconference.org/>

CONGRESS BOOK



CONGRESS ID

CONGRESS TITLE

**2. INTERNATIONAL HEALTH SCIENCES,
BIOMEDICAL AND INNOVATIVE APPROACHES
CONGRESS**

DATE AND PLACE

09-10 MARCH 2022, ANKARA / TURKEY ONLINE PRESENTATIONS

ORGANIZATION

ISARC

INTERNATIONAL SCIENCE AND ART RESEARCH CENTER

GENERAL COORDINATOR

Yasemin AĞAOĞLU

COORDINATOR

Dr. Bahar ALTUNOK

EDITORS

Dr. Tuba ÜNVER

Dr. Tuğba CENGİZ

ORGANIZING COMMITTEE

DOÇ. DR. ÖZGE ALTINTAŞ KADIRHAN

DR. CİHANDAR HASAN HANOĞLU

DR. SENİHA AVCIL

DR. SERKAN KÖKSOY

OP. DR. MURAT KARTAL

DR. TAMER AKAY

DR. TOLGA KALAYCI

Copyright © 2022 by iksad publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other non-commercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2022©

ISBN: 978-625-8377-01-9

Cover Design: İbrahim KAYA

March / 2022

Ankara / Turkey

Size = 21x29,7 cm

SCIENCE AND ADVISORY COMMITTEE

Prof. Dr. Kıyakbayeva ULBOSIN	Abay Kazakh National Pedagogical University
Doç. Dr. Ayşe GÜNEŞ BAYIR	Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM	Atatürk Üniversitesi
Doç. Dr. Emine Gül Cansu ERGÜN	Başkent Üniversitesi
Doç. Dr. Özüm ERKİN GEYİKTEPE	İzmir Demokrasi Üniversitesi
Doç.Dr. Filiz ÖZYİĞİT	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Doç. Dr. Hakan AYDIN	Atatürk Üniversitesi
Doç. Dr. İsmail AKALTUN	Gaziantep Dr.Ersin Arslan EAH
Doç. Dr. Jasmin LATOVIÇ	Southern Federal Üniversitesi
Doç.Dr.Mustafa CENGİZ	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Neslihan Şahin	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
Doç. Dr. Ospanbayeva MAHABBAT	Taraz State Pedagogical University
Doç. Dr. Özüm ERKİN GEYİKTEPE	İzmir Demokrasi Üniversitesi
Doç. Dr. Syed Ali Raza NAQVI	Government College University Faisalabad
Dr. Öğr. Üyesi Derya ŞAHİN	Sinop Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Ebubekir DİRİCAN	İstanbul Aydın Üniversitesi/Bayburt Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Emine KOÇ	Avrasya Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Fatma BİRGİLİ	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Dr.Öğr. Üyesi Hatice DEMİR KÜRECI	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Leyla BAHAR	Mersin Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Cemal ADIGÜZEL	Atatürk Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi MELİHA UZUN	Şırnak Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Mubin KOYUNCU	Iğdır Üniversitesi
Dr. Öğr.Üyesi Neslihan Altuntaş YILMAZ	Necmettin Erbakan Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Nuriye DEĞİRMEN	Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Özge Altuntaş KADIRHAN	Kırklareli Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Şükran BAŞGÖL	Avrasya Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MEMİŞ	Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz KOÇAK	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Zafer Cengiz ER

Op.Dr.Murat KARTAL

Dr. Ercan ÇATAK

Dr. Froilan D. MOBO

Dr. Hasan EKİM

Dr. Ishiyaku BALA

Dr. İlder DEMİRHAN

Dr. Mohammad ZAHİD

Dr. Mücahit SEÇME

Dr. Munir AHMED

Dr. N.T. PRAMATHESH MISHRA

Dr. Nitesh Kumar UPADHYAY

Dr. Sadykova DAMEZHAN

Dr. Seniha AVCIL

Dr. Tamer AKAY

Dr. Tolga KALAYCI

Wasim YOUSAF

Dr. Yar Zar CHİT

Bozok Üniversitesi

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Philippine Merchant Marine Academy

Bozok Üniversitesi

Abubakar Tafawa Balewa University Bauchi, Nigeria

Harran Üniversitesi

Shibli National P.G.College Azamgarh

Pamukkale Üniversitesi

İslamia College University Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan

Abdul Kalam Technical University

Galgotias University and Sth. Ural State University Russia

Kazakh National Women's Pedagogical University

Memorial Hastanesi

Bandırma Devlet Hastanesi

Erzurum Şehir Hastanesi

Faisalabad University

Sagaing University Myanmar



ISARC

2. INTERNATIONAL HEALTH SCIENCES,
BIOMEDICAL AND INNOVATIVE APPROACHES
CONGRESS

09-10 MARCH 2022

ANKARA- TURKEY

CONGRESS PROGRAM

Zoom Meeting ID: 835 4958 0272

Zoom Passcode: 188624

<https://us02web.zoom.us/j/83549580272?pwd=V09QS0xDeGg2Sm1zbXhTbkVLdHIwUT09>

zoom



Önemli, Dikkatle Okuyunuz Lütfen

- ❖ Kongremizde Yazım Kurallarına uygun gönderilmiş ve bilim kurulundan geçen bildirimler için online (video konferans sistemi üzerinden) sunum imkanı sağlanmıştır.
- ❖ Online sunum yapabilmek için <https://zoom.us/join> sitesi üzerinden giriş yaparak “Meeting ID or Personal Link Name” yerine ID numarasını girerek oturuma katılabilirsiniz.
- ❖ Zoom uygulaması ücretsizdir ve hesap oluşturmaya gerek yoktur.
- ❖ Zoom uygulaması kaydolmadan kullanılabilir.
- ❖ Uygulama tablet, telefon ve PC’lerde çalışıyor.
- ❖ Her oturumdaki sunucular, sunum saatinden 5 dk öncesinde oturuma bağlanmış olmaları gerekmektedir.
- ❖ Tüm kongre katılımcıları canlı bağlanarak tüm oturumları dinleyebilir.
- ❖ Moderatör – oturumdaki sunum ve bilimsel tartışma (soru-cevap) kısmından sorumludur.

Dikkat Edilmesi Gerekenler- TEKNİK BİLGİLER

- ◆ Bilgisayarınızda mikrofon olduğuna ve çalıştığına emin olun.
- ◆ Zoom'da ekran paylaşma özelliğine kullanabilmelisiniz.
- ◆ Katılım belgeleri kongre sonunda tarafınıza pdf olarak gönderilecektir
- ◆ Kongre programında yer ve saat değişikliği gibi talepler dikkate alınmayacaktır

IMPORTANT, PLEASE READ CAREFULLY

- ❖ To be able to attend a meeting online, login via <https://zoom.us/join> site, enter ID “Meeting ID or Personal Link Name” and solidify the session.
- ❖ The Zoom application is free and no need to create an account.
- ❖ The Zoom application can be used without registration.
- ❖ The application works on tablets, phones and PCs.
- ❖ The participant must be connected to the session 5 minutes before the presentation time.
- ❖ All congress participants can connect live and listen to all sessions.
- ❖ Moderator is responsible for the presentation and scientific discussion (question-answer) section of the session.

Points to Take into Consideration - TECHNICAL INFORMATION

- ◆ Make sure your computer has a microphone and is working.
- ◆ You should be able to use screen sharing feature in Zoom.
- ◆ Attendance certificates will be sent to you as pdf at the end of the congress.
- ◆ Requests such as change of place and time will not be taken into consideration in the congress program.

09.03.2022
WEDNESDAY / 10:00-12:30

SESSION-1 HALL -1
MODERATOR: Dr. Tuba ÜNVER
ITALY: 08:00-10:30

AUTHORS	AFFILIATION	TOPIC TITLE
Res. Ast. Dr. Tuba ÜNVER Assoc. Prof. Ayse Sebnem ERENLER	Inonu University, Malatya Turgut Ozal University	Structure and Functions of Glycosaminoglycans in Biological Systems
Dr. Öğr. Üye. Fatma Kantaş YILMAZ Pınar Ulutaş Nuray Hacivelioglu Seçil Varol	Sağlık Bilimleri University	Ameliyathanelerde Görev Alan Sağlık Çalışanlarının Ekip Çalışmasına Yönelik Tutumlarının İncelenmesi
Şeyma BAYAZIT	Adıyaman University	Trombositten Zengin Fibrinin Ağız, Diş Ve Çene Cerrahisinde Klinik Kullanımları
Şeyma BAYAZIT	Adıyaman University	Tükürük Salgı Bozuklukları, Neden Olan İlaçlar Ve Tedavi Yöntemleri
Dr. Yusuf YILDIRIM	Gazi Yaşargil Training And Research Hospital	Katarakt Ameliyatı Sonrası Gelişmiş Retinal Ven Dal Tıkanıklığı: Olgu Sunumu
Selçuk KAYA Ufuk AKBAYIRLI Salih Atakan NEMLİ Muzaffer Onur TURAN Ayşegül Aksoy GÖKMEN Bünyamin SERTOĞULLARINDAN Tuna DEMİRDAL	İzmir Kâtip Çelebi University	Covid-19 Ön Tanılı Hastalarda Immunokromatografik Antikor Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Selçuk KAYA Ufuk AKBAYIRLI Ayşegül Aksoy GÖKMEN Tuba MÜDERRİS Süreyya Gül YURTSEVER	İzmir Kâtip Çelebi University	Sağlık Personelinin Covid-19 Antikor Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Dr. Öğr. Üyesi, Mehmet ERGÜN	Bartın University	İslâm Hukukuna Göre Hekimin Hastasının Mahremiyetine Saygı Gösterme Sorumluluğu
Rodolfo REDA Dr. Alessio ZANZA Dr. Dario Di NARDO Dr. Maurilio D'ANGELO Prof. Dr. Luca TESTARELLI	University Of Rome La Sapienza	A Systematic Review Of Cementation Techniques To Minimize Cement Excess In Cement-Retained Implant Restorations
Dr. Alessio ZANZA Dr. Rodolfo REDA Dr. Maurilio D'ANGELO Dr. Dario DI NARDO Prof. Dr. Luca TESTARELLI	University Of Rome La Sapienza	Cristallographic Phase Study Of Niti Instruments In Endodontics

09.03.2022
WEDNESDAY / 10:00-12:30

SESSION-1 HALL -2

MODERATOR: Assoc. Prof. Mustafa CENGİZ

AUTHORS	AFFILIATION	TOPIC TITLE
İlhan TAŞ	Diyarbakır Gazi Yaşarigil Training and Research Hospital	Karın Travmasına Bağlı Mide Yaralanmalarının Retrospektif Analizi
Ahmet GÜLTEKİN	Tekirdag Namık Kemal University	Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde İnhaler İloprost Kullanımına Bağlı Solunum Devresi Filtre Tıkanması
Uzm.Dr. Bülent HALAÇLAR	Adana Private Algomed Hospital	AB(Avrupa Birliği) Ve Türkiye’de Cerrahi Bakım Harcamalarının Katastrofik Harcama Risklerinin Kıyaslanması
Tuğba CENGİZ	Ankara Bilkent City Hospital	Parkinson Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranın Tanısal Değerinin Araştırılması
Uzm. Hems. Sümeyye İBRAHİMOĞLU Dr. Öğr. Üyesi Arzu ERKOÇ	University of Health Sciences, Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Istanbul University Cerrahpaşa Department of Internal Medicine Nursing	Kök Hücre Nakli Planlanan Kanser Hastalarının Sosyal Destek Düzeyleri Ve Stresle Başa Çıkma Tarzları
Mustafa KARADEMİR Ayşegül ÖZTÜRK	Sivas Cumhuriyet University	Etp45658’in C6 Glioma Hücreleri Üzerine Antiproliferatif Etkisinin Araştırılması
Mustafa KARADEMİR Ayşegül ÖZTÜRK	Sivas Cumhuriyet University	İbrutinib’in C6 Glioma Hücreleri Üzerine Antiproliferatif Etkisinin Araştırılması
Dr. Mustafa CENGİZ Mecit BAHAR Dr. Abdullah Ömer AYDAR	SBÜ Gülhane Training and Research Hospital	Biliyer Darlık Tespitinde Risk Faktörlerinin Belirlenmesi
Assoc. Prof. Mustafa CENGİZ Assoc. Prof. Abdurrahman ŞAHİN	Gülhane Training and Research Hospital, Tokat Gaziosmanpaşa University	Kronik Hepatit C’e Bağlı Gelişen Karaciğer Fibrozisi İle Nötrofil/ Lenfosit Oranı (Nlr) Arasındaki İlişkinin Araştırılması
Ezgi Ebrar KARATOPAN Prof. Dr. Hatice KALKAN YILDIRIM	Ege University	Kudret Narında (Momordica Charantia) Bulunan Biyoaktif Bileşikler Ve Kullanım Şekilleri

09.03.2022
WEDNESDAY / 10:00-12:30

SESSION-1 HALL -3

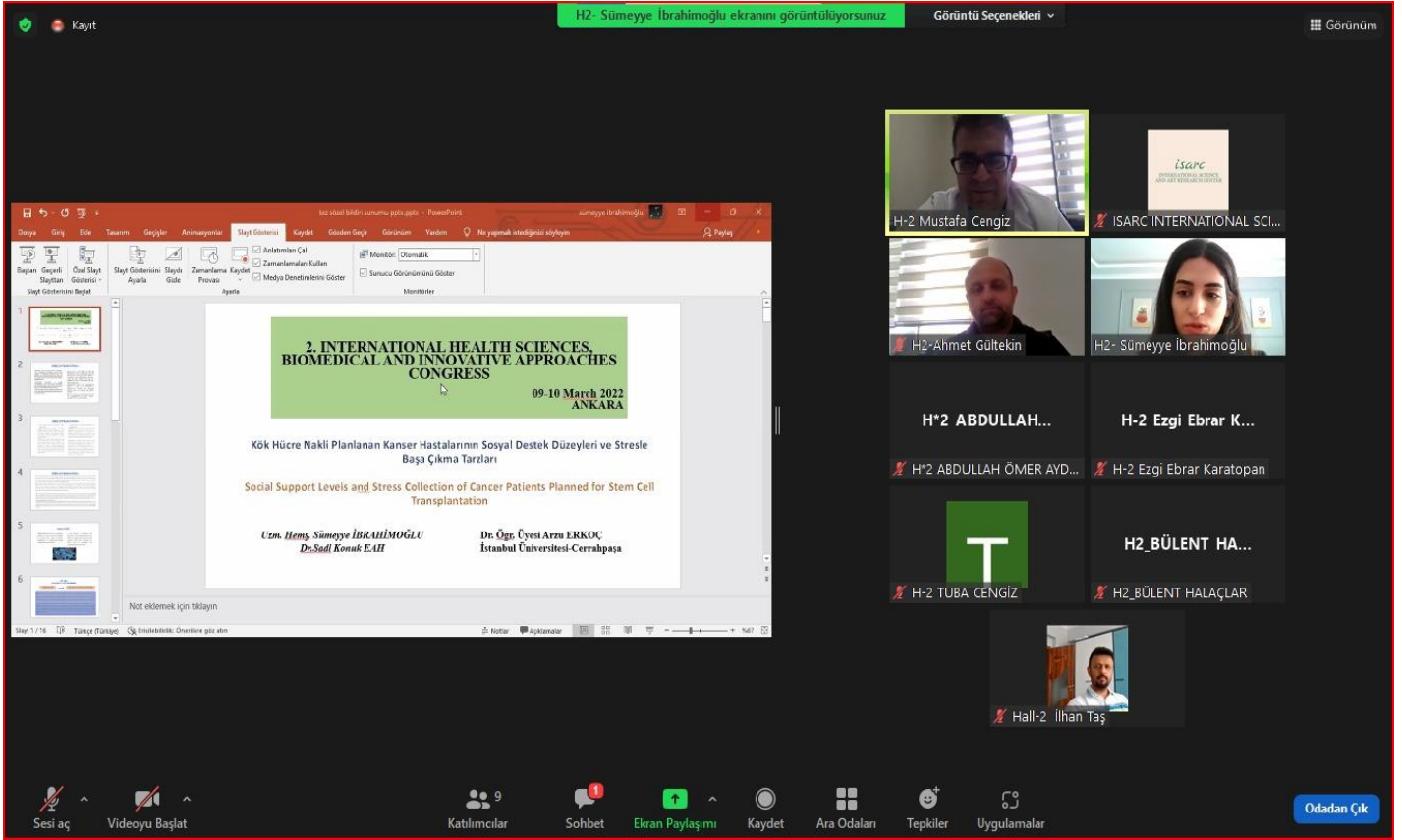
MODERATOR: Dr. Fzt. Ayşe ÜNAL

ITALY: 08:00-10:30/ NİJERYA: 08:00-10:30/ALGERIA: 08:00-10:30

AUTHORS	AFFILIATION	TOPIC TITLE
Elsa VITALE	Department of Mental Health, Local Healthcare Company Bari, Italy	Nursing Profession And Metabolic Syndrome
Nursemin ÜNAL Bediye ÖZTAŞ Emine BAYRAK AYKAN Demet BAL Berkay BABACAN	Ankara Medipol University University of Health Sciences Karadeniz Technical University	Prone Pozisyon Yastığı
Elif DURGUT Necmiye ÜN YILDIRIM	Bezmialem Vakif University/University of Health Sciences	The Effect Of Balance And Hand Skills On Activities Of Daily Living In Children With Intellectual Disability
Ahmet Kemal FİLİZ Ayşegül ÖZTÜRK	Sivas Cumhuriyet University	Tannik Asitin Mide Adenokarsinom Kanseri (Snu-1) Hücre Hattı Üzerindeki Antiproliferatif Etkisinin Araştırılması
Halil KOYU İsmail ÖZTÜRK	İzmir Katip Çelebi University	Antibacterial And Antifungal Activities Of Cinnamomum Cassia Cortex Extracts Against Gram- Positive/Gram-Negative Bacteria And Yeast
Dr. Fzt. Ayşe ÜNAL	Pamukkale University	Kronik Boyun Ağrısının Yönetiminde Kanıta Dayalı Tedavi Önerileri
S. A. ADEGOKE Y. LAMİDİ	Kogi State University, Anyigba/Nijerya	An Assessment Of Multidrug Resistant Bacterial Status Of Ogane-Aji River,Anyigba, Kogi State
Sakine AYHAN Prof. Dr. Hatice KALKAN YILDIRIM	Ege University	Bira Üretiminde Karışık Kültür Kullanımı
Abdelhak OULDYEROU Laid AMINALLAH Ali MERDJI Hanaa BIOUD	University of Mascara, University of Sidi Bel Abbes/ Algeria	Biomechanical Evaluation Of Marginal Bone Loss On Stress And Strain Distribution In The Surrounding Bone: Finite Element Analysis
Ayşedudu AVŞAR Prof. Dr. Hatice KALKAN YILDIRIM	Ege University	Kırmızı Şaraplarda Fenolik Markerler
Altay BABACAN	Fethi Sekin Şehir Hastanesi	Desmoplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör

PHOTO GALLERY

H2- Sümeyye İbrahimoğlu ekranını görüntüyorsunuz Görüntü Seçenekleri Görünüm

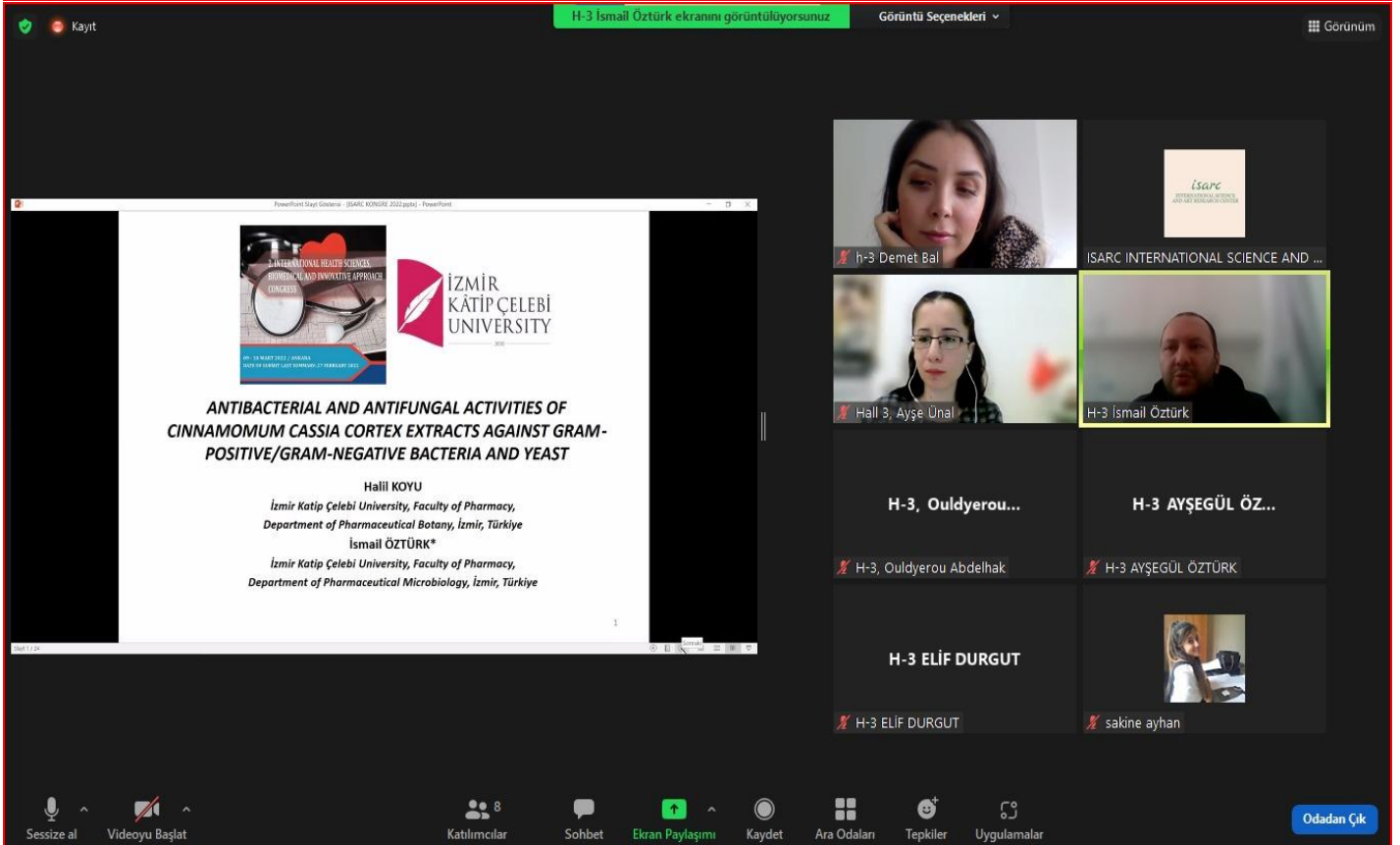


The screenshot shows a Zoom meeting interface. The main window displays a PowerPoint presentation titled "2. INTERNATIONAL HEALTH SCIENCES, BIOMEDICAL AND INNOVATIVE APPROACHES CONGRESS" held on 09-10 March 2022 in ANKARA. The presentation content includes the title, dates, location, and the names of the organizers: Uzm. Hemş. Sümeyye İBRAHİMOĞLU and Dr. Öğr. Üyesi Arzu ERKOÇ from İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa. The presentation also mentions the topic: "Kök Hücre Nakli Planlanan Kanser Hastalarının Sosyal Destek Düzeyleri ve Stresle Başa Çıkma Tarzları" and "Social Support Levels and Stress Collection of Cancer Patients Planned for Stem Cell Transplantation".

The participant grid on the right shows several attendees, including H-2 Mustafa Cengiz, H-2 Ahmet Gültekin, H-2 Sümeyye İbrahimoğlu, H-2 Abdullah Ömer Avd., H-2 Ezgi Ebrar Karatopan, H-2 Tuba Cengiz, and H-2 Bülent Halaçlar. A 'T' icon is also visible in the grid.

At the bottom of the Zoom window, there are controls for audio, video, chat, and screen sharing, along with a 'Odadan Çık' (Leave Meeting) button.

H-3 İsmail Öztürk ekranını görüntüyorsunuz Görüntü Seçenekleri Görünüm



The screenshot shows a Zoom meeting interface. The main window displays a PowerPoint presentation titled "ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF CINNAMOMUM CASSIA CORTEX EXTRACTS AGAINST GRAM-POSITIVE/GRAM-NEGATIVE BACTERIA AND YEAST". The presentation is presented by Halil KOYU from İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botany, İzmir, Türkiye, and İsmail ÖZTÜRK* from İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, İzmir, Türkiye.

The participant grid on the right shows several attendees, including h-3 Demet Bal, Hall 3 Ayşe Ünal, H-3 İsmail Öztürk, H-3 Ouldyerou Abdelhak, H-3 AŞEGÜL ÖZTÜRK, H-3 ELİF DURGUT, and sakine ayhan.

At the bottom of the Zoom window, there are controls for audio, video, chat, and screen sharing, along with a 'Odadan Çık' (Leave Meeting) button.

Zoom Toplantı


Kayıt

PowerPoint Slayt Gösterisi - ISARC KONGRESİ 2022 ppt01 - PowerPoint


Introduction

Biofilm


- «Organized community of bacteria/fungi, adherent to a surface and contained in an extracellular polymeric substance made of exopolysaccharides, nucleic acids and proteins»




4



Hali 3, Ayşe Ünal

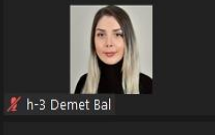


ISARC INTERNATIONAL SCIENCE ...



H-3, Ouldierou...

H-3, Ouldierou Abdelhak




h-3 Demet Bal

H-3 AYŞEGÜL Ö...

H-3 AYŞEGÜL ÖZTÜRK

H-3 ELİF DURGUT

H-3 ELİF DURGUT



sakine ayhan

Kayıt

TIBBİKUR SAĞLIK BİLİMLERİ ENERJİSİZİNDEN OLURU EKAJLAR VE 1 - PowerPoint

KARŞIN YÖKLEME ENGELLENİR

Silarore ve salya akması tedavisi

İstisnae derecesi ve ölçü verilmemesine göre farklı tedaviler vardır:


Fizyoterapi ve ilaç tedavileri yeniden eğitim tedavileri:

- Oral motor tedavi: İyeme, dudak kapanma, dil ve yutma becerileri geliştirme amaçlıdır.
- Yutma becerileri geliştirme amaçlıdır: Herhangi bir tedavi uygulanmadan önce yapılmalıdır. Bu tür tedaviler sadece kronik vakalarda uygulanmalıdır.
- Oral emilim tedavileri: Fonksiyonel aparatlar yutma becerisini geliştirir ve kullanılmaktadır. Bunu kullanmadan önce ortodontik tedavilerde en sonunda yapılır. Bu tedavi diğerleriyle birlikte kullanılabilir.


Farmakolojik tedavi:

Radikoterapi: Silarore radyasyon tedavisiyle tedavi edilir. Malignite, köküne geçmesi, alınması, metastaz, en önemlisi, diğer tedavilerle birlikte kullanılması gerekmektedir. Amputasyon, laryngektomi ve Parkinson gibi spesifik bozukluklarda etkili olabilir.


Sivri dil salya akması olan hastalar perioral ve çene dermali, yüzde ve boyun mantar enfeksiyonuna yatkındır. jektifif salya durumunda sivri dilin yok edilmesi hastanın yaşam kalitesini artırabilir. Sivri dil tedavisi ve her ağrının fonksiyonel olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca oral etiyolojik ve proteolitik katkı için ekolojik tedavi durumuna dikkat edilmelidir.




H 1 - DR. MEHMET ERGÜN




ISARC INTERNATIONAL SCIEN...



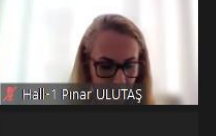
H-1 Ufuk Akbayrak




H-1 Dr. Yusuf Yıldırım



Hali 1 seyma bayazit



Hali-1 Pinar ULUTAŞ



Hali-1 Tuba UNVER

H-1 Nuray Hvo

H-1 Nuray Hvo

Seçil Varol

Seçil Varol

B

ISARC Dr. Bahar ALTUNOK

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

STRUCTURE AND FUNCTIONS OF GLYCOSAMINOGLYCANS IN BIOLOGICAL SYSTEMS	14
RES. ASSİST. DR. TUBA ÜNVER.....	14
ASSOC. PROF. AYSE ŞEBNEM ERENLER.....	14
AMELİYATHANELERDE GÖREV ALAN SAĞLIK ÇALIŞANLARININ EKİP ÇALIŞMASINA YÖNELİK TUTUMLARININ İNCELENMESİ.....	22
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMA KANTAŞ YILMAZ.....	22
PINAR ULUTAŞ.....	22
SEÇİL VAROL.....	22
NURAY HACİVELİOĞLU.....	22
TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİNDE KLİNİK KULLANIMLARI.....	30
ŞEYMA BAYAZIT.....	30
TÜKÜRÜK SALGI BOZUKLUKLARI, NEDEN OLAN İLAÇLAR VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	32
ŞEYMA BAYAZIT.....	32
KATARAKT AMELİYATI SONRASI GELİŞMİŞ RETİNAL VEN DAL TIKANIKLIĞI: OLGU SUNUMU.....	34
DR. YUSUF YILDIRIM.....	34
COVID-19 ÖN TANILI HASTALARDA İMMUNOKROMATOĞRAFİK ANTİKOR TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	36
SELÇUK KAYA.....	36
UFUK AKBAYIRLI.....	36
SALİH ATAKAN NEMLİ.....	36
MUZAFFER ONUR TURAN.....	36
AYŞEGÜL AKSOY GÖKMEN.....	36
BÜNYAMİN SERTOĞULLARINDAN.....	36
TUNA DEMİRDAL.....	36
SAĞLIK PERSONELİNİN COVID-19 ANTİKOR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ...	46
SELÇUK KAYA.....	46
UFUK AKBAYIRLI.....	46
AYŞEGÜL AKSOY GÖKMEN.....	46
TUBA MÜDERRİS.....	46
SÜREYYA GÜL YURTSEVER.....	46
İSLÂM HUKUKUNA GÖRE HEKİMİN HASTASININ MAHREMİYETİNE SAYGI GÖSTERME SORUMLULUĞU.....	56
MEHMET ERGÜN.....	56
CRISTALLOGRAPHIC PHASE STUDY OF NITI INSTRUMENTS IN ENDODONTICS.....	58
DR. ALESSİO ZANZA.....	58
DR. RODOLFO REDA.....	58
DR. MAURİLİO D'ANGELO.....	58
DR. DARİO DI NARDO.....	58
PROF. DR. LUCA TESTARELLI.....	58
A SYSTEMATIC REVIEW OF CEMENTATION TECHNIQUES TO MINIMIZE CEMENT EXCESS IN CEMENT-RETAINED IMPLANT RESTORATIONS.....	59
DR. RODOLFO REDA.....	59
DR. ALESSİO ZANZA.....	59
DR. DARİO DI NARDO.....	59
DR. MAURİLİO D'ANGELO.....	59
PROF. DR. LUCA TESTARELLI.....	59

KARIN TRAVMASINA BAĞLI MİDE YARALANMALARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ.....	61
İLHAN TAŞ.....	61
PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE İNHALER İLOPROST KULLANIMINA BAĞLI SOLUNUM DEVRESİ FİLTRE TIKANMASI: OLGU SUNUMU.....	63
AHMET GÜLTEKİN.....	63
RESPIRATORY CIRCUIT FILTER OBSTRUCTION RELATED TO THE USE OF ILOPROST INHALER IN THE TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION: CASE REPORT.....	65
AHMET GÜLTEKİN.....	65
AB VE TÜRKİYE'DE CERRAHİ BAKIM İÇİN KATASTROFİK HARCAMA RİSKİ İLE CERRAHİ BAKIM İÇİN YAPILAN HARCAMALARI YOKSULLAŞTIRMA RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ..	67
COMPARISON OF CATASTROPHIC EXPENDITURE RISKS OF SURGICAL CARE EXPENDITURES IN EU (EUROPEAN UNION) AND TURKEY.....	67
UZM.DR. BÜLENT HALAÇLAR.....	67
PARKİNSON HASTALIĞINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANIN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI.....	69
TUĞBA CENGİZ.....	69
KÖK HÜCRE NAKLİ PLANLANAN KANSER HASTALARININ SOSYAL DESTEK DÜZEYLERİ VE STRESLE BAŞA ÇIKMA TARZLARI.....	70
UZM. HEMŞ. SÜMEYYE İBRAHİMOĞLU.....	70
DR. ÖĞR. ÜYESİ ARZU ERKOÇ.....	70
İBRUTİNİB'İN C6 GLİOMA HÜCRELERİ ÜZERİNE ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI.....	72
MUSTAFA KARADEMİR.....	72
AYŞEGÜL ÖZTÜRK.....	72
ETP45658'İN C6 GLİOMA HÜCRELERİ ÜZERİNE ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI.....	78
MUSTAFA KARADEMİR.....	78
AYŞEGÜL ÖZTÜRK.....	78
BİLİYER DARLIK TESPİTİNDE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ.....	84
MUSTAFA CENGİZ.....	84
MECİT BAHAR.....	84
ABDULLAH ÖMER AYDAR.....	84
KRONİK HEPATİT C'E BAĞLI GELİŞEN KARACİĞER FİBROZİSİ İLE NÖTROFİL/ LENFOSİT ORANI (NLR) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI.....	86
ASSOC. PROF. MUSTAFA CENGİZ.....	86
ASSOC. PROF. ABDURRAHMAN ŞAHİN.....	86
KUDRET NARINDA (MOMORDICA CHARANTIA) BULUNAN BİYOAKTİF BİLEŞİKLER VE KULLANIM ŞEKİLLERİ.....	87
EZGİ EBRAR KARATOPAN.....	87
HATİCE KALKAN YILDIRIM.....	87
NURSING PROFESSION AND METABOLIC SYNDROME.....	102
ELSA VITALE.....	102
PRONE POZİSYON YASTIĞI.....	103
NURSEMİN ÜNAL.....	103
BEDİYE ÖZTAŞ.....	103
EMİNE BAYRAK AYKAN.....	103
DEMET BAL.....	103
BERKAY BABACAN.....	103
ENTELEKTÜEL YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA DENGE VE EL BECERİLERİNİN GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNE ETKİSİ.....	106
ELİF DURGUT.....	106
NECMİYE ÜN YILDIRIM.....	106

TANNİK ASİTİN MİDE ADENOKARSİNOM KANSERİ (SNU-1) HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI.....	115
AHMET KEMAL FİLİZ.....	115
AYŞEGÜL ÖZTÜRK.....	115
ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF CINNAMOMUM CASSIA CORTEX EXTRACTS AGAINST GRAM-POSITIVE/GRAM-NEGATIVE BACTERIA AND YEAST.....	121
HALİL KOYU.....	121
İSMAİL ÖZTÜRK.....	121
KRONİK BOYUN AĞRISININ YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI TEDAVİ ÖNERİLERİ.....	122
AYŞE ÜNAL, PT., PHD.....	122
AN ASSESSMENT OF MULTIDRUG RESISTANT BACTERIAL STATUS OF OGANE-AJI RIVER, ANYIGBA, KOGI STATE.....	124
S. A. ADEGOKE.....	124
YUSUF, L.....	124
ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY TESTING OF THE ISOLATES.....	126
ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY TEST WAS CARRIED OUT USING DISK DIFFUSION METHOD ON MUELLER HINTON AGAR PLATES. THE IDENTIFICATION OF MULTIDRUG RESISTANT ISOLATES WERE RECORDED THROUGH THE ZONE OF INHIBITION MEASURED TO THE NEAREST MILLIMETRES.....	126
BİRA ÜRETİMİNDE KARIŞIK KÜLTÜR KULLANIMI.....	132
SAKİNE AYHAN.....	132
HATİCE KALKAN YILDIRIM.....	132
BIOMECHANICAL EVALUATION OF MARGINAL BONE LOSS ON STRESS AND STRAIN DISTRIBUTION IN THE SURROUNDING BONE: FINITE ELEMENT ANALYSIS.....	144
ABDELHAK OULDYEROU.....	144
LAİD AMINALLAH.....	144
ALİ MERDJI.....	144
HANAA BIOUD.....	144
KIRMIZI ŞARAPLARDA FENOLİK MARKERLER.....	145
AYŞEDUDU AVŞAR.....	145
HATİCE KALKAN YILDIRIM.....	145
DESMOPLASTİK KÜÇÜK YUVARLAK HÜCRELİ TÜMÖR.....	147
ALTAY BABACAN.....	147

STRUCTURE AND FUNCTIONS OF GLYCOSAMINOGLYCANS IN BIOLOGICAL SYSTEMS

Res. Assist. Dr. Tuba ÜNVER

Inonu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology

ORCID: 0000-0002-8655-2716

Assoc. Prof. Ayse Şebnem ERENLER

Malatya Turgut Ozal University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology,

ORCID: 0000-0002-1786-5022

ABSTRACT

Proteoglycans (PGs) are essential cell surfaces and extracellular matrix (ECM) components. PGs are responsible for structural diversity in biological systems and have structural functions in various biological events. PGs manage the ECM assembly and its physical properties in the ECM structure. Glycosaminoglycans play an essential role in regulating cell growth and proliferation, promoting cell adhesion, preventing coagulation, and wound repair. Glycosaminoglycans consist of disaccharide units formed by linking galactose or uronic sugar (glucuronic acid or iduronic acid) to an aminoglycan or amino sugar (*N*-acetylglucosamine or *N*-acetylgalactosamine). The biosynthesis of glycosaminoglycans in mammalian cells begins with synthesizing five uridine diphosphate (UDP)-derived activated sugars in the cellular cytoplasm. These UDP-activated sugars are then transported from the cytoplasm to the Golgi apparatus for further modification. Hyaluronic acid (HA) is transported to the plasma membrane without any modification and sulfation in the Golgi apparatus from Glycosaminoglycans. All other glycosaminoglycans undergo additional modifications, including sulfation of functional groups in and around the Golgi apparatus. Differences in monosaccharide structure and modifications in sulfation pattern divide glycosaminoglycans into five main groups. These are defined as heparin/heparan sulfate, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, keratan sulfate, and hyaluronic acid.

Keywords: Proteoglycans, Glycosaminoglycans, Types of glycosaminoglycans

1. INTRODUCTION

Proteoglycans (PGs) are essential cell surfaces and extracellular matrix (ECM) components. PGs are responsible for a significant mass and structural diversity in biological systems and have structural functions in various biological events. PGs manage the ECM assembly and its physical properties in the ECM structure. Proteoglycans regulate signaling pathways by interacting with other ECM components, directing tissue growth and development, cell proliferation, adhesion, and motility (Bedini et al., 2019; Iozzo and Karamanos, 2010). Glycosaminoglycans (GAGs) play an essential role in regulating cell growth and proliferation, promoting cell adhesion, preventing coagulation, and wound repair. GAGs consist of galactose or uronic sugar (glucuronic acid or iduronic acid) units attached to an aminoglycan or amino sugar (*N*-

acetylglucosamine or *N*-acetylgalactosamine) (Casale and Crane, 2021, Herget et al., 2008).

GAGs biosynthesis is initiated by the synthesis of GlcA β 1–3Gal β 1–3Gal β 1–4Xyl β 1–O–Ser called the GAG-protein binding site and continues by covalently binding to serine residues embedded in different core proteins (Uyama et al., 2007; Silbert and Sugumaran, 2002). The assembly of GAG chains occurs in the endoplasmic reticulum and Golgi compartments. The tetrasaccharide structure of the junction site is assembled by the sequential stepwise addition of individual monosaccharide units, single Xyl (xylose), two consecutive Gal (galactose), and single GlcA (Glucuronic acid) residues by specific glycosyltransferases. The first GalNAc transfer to the non-reducing terminal GlcA residue at the tetrasaccharide junction site by the enzyme GalNAc (*N*-acetylgalactosamine) transferase I initiates the synthesis of the GAG backbone. (Bai et al, 2001). The GAG backbone is modified by sulfation and epimerization while the addition of xylose occurs in the Endoplasmic reticulum, the elongation process occurs in the Golgi apparatus (Figure 2.1) (Maeda, 2015; Malmström et al., 2012; Uyama et al., 2007).

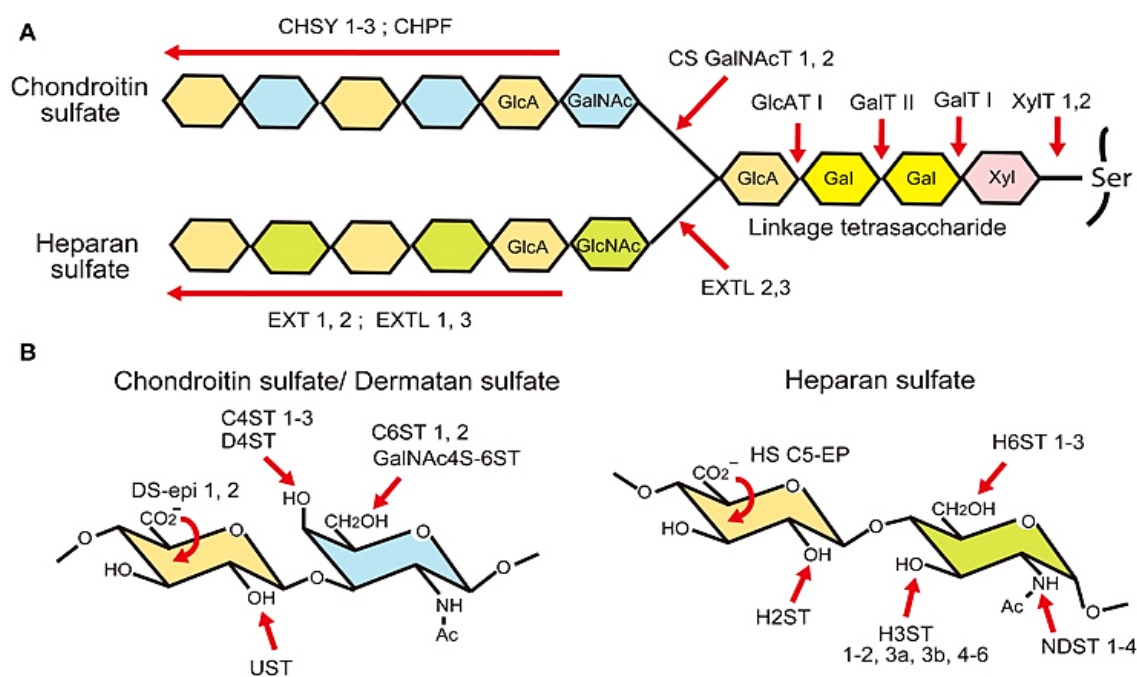


Figure 2.1. Glycosaminoglycan biosynthesis (Maeda, 2015)

GAG biosynthesis begins in the cellular cytoplasm in mammalian cells and is transported from the cytoplasm to the Golgi apparatus for further modification. Exceptionally, from glycosaminoglycans, hyaluronic acid (HA) instead of undergoing modification and sulfation in the Golgi apparatus, HA precursor sugars are transported from the cytoplasm to the plasma membrane resulting in the production of HA without sulfation. All other glycosaminoglycans undergo additional modifications, including sulfation of functional groups in and around the Golgi apparatus (Casale and Crane, 2021).

2. TYPES OF GLYCOSAMINOGLYCANS AND THEIR FUNCTIONS

Differences in monosaccharides and modifications to the sulfation pattern divide glycosaminoglycans into five main groups. These are defined as heparin/heparan sulfate, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, keratan sulfate, and hyaluronic acid (Table 2.1.) (Casale and Crane, 2021).

Table 2.1. The structure of glycosaminoglycan varieties and the disaccharide units that make up this structure (Adapted from Casale and Crane, 2021)

Glycosaminoglycan (GAG)	Repeating Disaccharide Unit	
	<i>Hexuronic acid</i>	<i>Hexosamine</i>
<i>Hyaluronic acid</i>	Glucuronic acid	<i>N</i> -Acetyl Glucosamine
<i>Chondroitin sulfate</i>	Glucuronic acid (2nd and/or 3rd carbon sulphate)	<i>N</i> -Acetyl Glactosamine (4th and/or 6th carbon sulfate)
<i>Dermatan sulfate</i>	Iduronic acid or Glucuronic acid	<i>N</i> -Acetyl Glactosamine (4th carbon sulfate)
<i>Heparan sulfate and Heparin</i>	Iduronic acid or Glucuronic acid	<i>N</i> -Acetyl or <i>N</i> -sulphate Glucosamine (6th carbon sulfate)
<i>Keratan sulfate</i>	Galactose	<i>N</i> -Asetil Glukozamin (6th carbon sulfate)

2.1. Hyaluronic acid

Hyaluronic acid (HA) is the most straightforward GAG, abundant in the extracellular matrix, without sulfates. Like other GAGs, it does not require additional sulfation of functional groups in the Golgi apparatus. It is a linear polysaccharide composed of bound glucuronic acid and *N*-acetylglucosamine, respectively (Figure 2.2) (Gerdin and Hällgren, 1997). These monosaccharide building blocks are synthesized in the cell cytoplasm and taken to the plasma membrane by diffusion for HA synthesis. After HA is synthesized in the plasma membrane, it is secreted unchanged from the cell to the extracellular space, unlike other GAGs (Casale and Crane, 2021).

HA is ubiquitous in body tissues and is best known for attracting water molecules. Due to the highly polar

nature of HA, it can bind 10,000 times its weight in water. Therefore, it plays a crucial role in the lubrication of synovial joints and wound healing processes. HA is also used exogenously by clinicians to support tissue regeneration and skin repair (Litwiniuk et al., 2016).

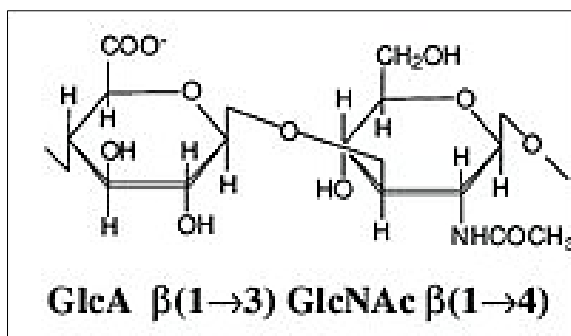


Figure 2.2. Chemical formulation of hyaluronic acid (Prydz and Dalen, 2000)

2.2. Heparan sulfate and Heparin

Heparin and heparan sulfate are repeating disaccharide units of *N*-acetylglucosamine and hexuronic acid (Figure 2.3). The sulfation of various hydroxyl groups or amino groups on the glucosamine compound of heparin and heparan sulfate determines its biological function. Because of these functional groups, it gains the ability to interact with various proteins, cytokines, and growth factors. Heparin is the modified form of heparan sulfate and is an oversulfated intracellular variant of heparan sulfate. Heparin is also widely used as an anticoagulant in patients (Souza-Fernandes et al., 2006).

Heparan sulfate is one of the well-studied GAGs due to its multiple bioactive roles and potential pharmacological targets for cancer therapy. Heparan sulfate provides extracellular matrix (ECM) organization and modulates cellular growth factor signaling by acting as a bridge between receptors and ligands. Heparan sulfate interacts with many compounds in the extracellular matrix, including collagen, laminin, and fibronectin, to promote cell-to-cell and cell-to-extracellular adhesion. The degradation of heparan sulfate in the extracellular matrix leads to the migration of malignant cells and metastasis. This mechanism makes heparan sulfate viable pharmacological targets to prevent cancer metastasis (Casale and Crane 2021). Heparan sulfate also plays an essential role in cellular growth factor signaling. With its use as an anticoagulant, Heparin represents the earliest known biological role of GAGs (Knelson et al., 2014).

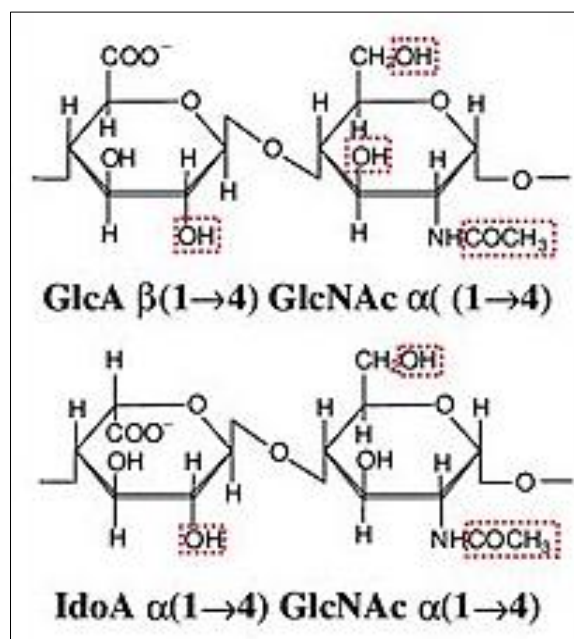


Figure 2.3. Chemical formulation of Heparan sulfate and Heparin (Prydz and Dalen, 2000)

2.3. Keratan sulfate

Keratan sulfate consists of a disaccharide repeat of galactose and *N*-acetylglucosamine. Keratan sulfate has a critical functional role in the cornea and nervous system (Figure 2.4). The cornea is the richest known source of keratan sulfate in the body, followed by the brain tissue. Keratan sulfate regulates the collagen fibril spacing required for optical clarity in the cornea (Funderburgh 2000). In addition, it optimizes corneal hydration based on its interaction with water molecules. As with other GAGs, the degree of sulfation of keratan sulfate determines its functional status. Due to specific genetic mutations, abnormal sulfation patterns of keratan sulfate cause increased corneal opacity and, ultimately, visual disturbances. Keratan sulfate is also an essential regulator of nervous tissue development (Funderburgh 2000, 2002).

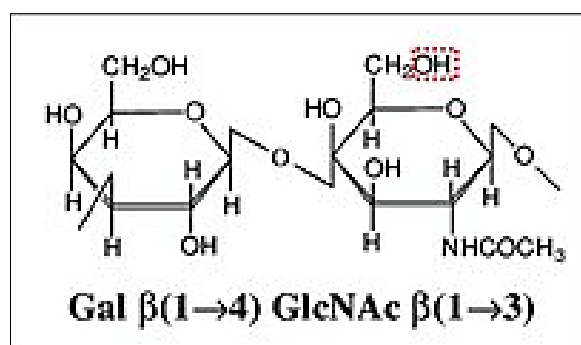


Figure 2.4. Chemical formulation of Keratan sulfate (Prydz and Dalen, 2000)

2.4. Dermatan sulfate

Dermatan sulfate (DS) is structurally similar to HS. Disaccharide chains are composed of *N*-acetylgalactosamine and hexuronic acids (iduronic acid or glucuronic acid) containing 50-200 repeats (Figure

2.5). Similar to Heparan sulfate and Heparin, the sulfation pattern of DS in the Golgi apparatus determines the biological activity of the resulting compound. It is abundant in cartilage, skin, and aorta. Apart from these, they are found in various tissues such as the brain, lung, liver, kidney, and heart. It is involved in collecting extracellular matrices, growth factors, signal transduction through binding, coagulation, and wound healing (Neill et al., 2015; Mizumoto, 2017).

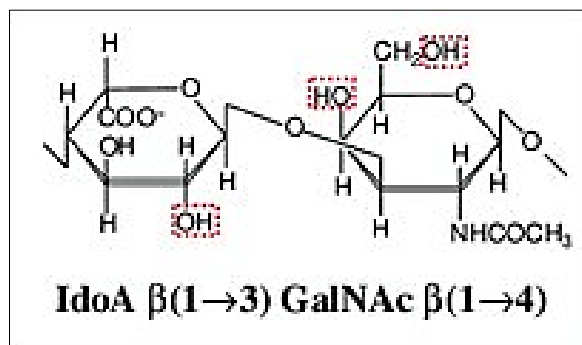


Figure 2.5. Chemical formulation of Dermatan sulfate (Prydz and Dalen, 2000)

2.5. Chondroitin sulfate

Chondroitin sulfate (CS) is a GAG composed of repeating disaccharide chains of *N*-acetylgalactosamine and glucuronic acid linked by β-(1→3) glycosidic bonds, commonly found in humans, other mammals, invertebrates, and some bacteria (Figure 2.6). CS is an essential component of both the cell surface and the extracellular matrix and is the polymeric carbohydrate responsible for many of the critical biomechanical properties of cartilage, such as strength and elasticity (Henrotin et al., 2010). The polysaccharide chains of CS, attached to carrier proteins, consist of repeating units ranging from 10 to 200. CS has various sulfate patterns according to the tissue in the body, and its biological activity changes depending on the sulfation pattern (Badri et al., 2021). CS is the most common GAG in articular cartilage (Akgün and Ögüt, 2002). Moreover, CS is an essential component that provides the elasticity and other functions of the connective tissue extracellular matrix (Tuan, 2004).

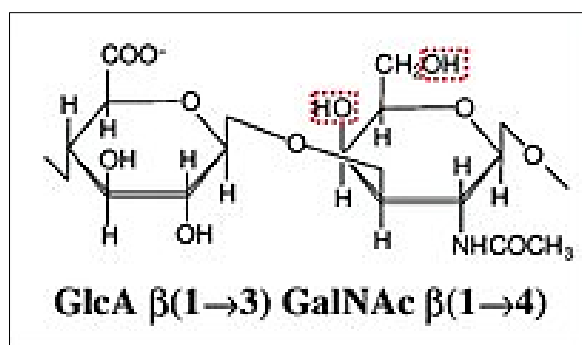


Figure 2.6. Chemical formulation of Chondroitin sulfate (Prydz and Dalen, 2000)

3. CONCLUSION

Glycosaminoglycans constitute important structural diversity in biological systems and play an important role in regulating cell growth and proliferation, promoting cell adhesion, preventing coagulation, and wound repair. Glycosaminoglycans consist of repeating disaccharide units formed by coupling galactose or uronic sugar (glucuronic acid or iduronic acid) to an aminoglycan or amino sugar (*N*-acetylglucosamine or *N*-acetylgalactosamine). Glycosaminoglycans are classified into five groups based on differences in monosaccharides in their structure and sulfation pattern. These are defined as heparin/heparan sulfate, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, keratan sulfate, and hyaluronic acid (Ohtsubo and Marth, 2006; Prydz and Dalen, 2000). While heparan mostly modulates the extracellular matrix, heparin acts as an anticoagulant. In addition, while keratan sulfate is a dominant glycosaminoglycan in the cornea, it is also found extensively in the brain and nervous system. Chondroitin sulfate is abundant in the cell surface and extracellular matrix. Moreover, Dermatan sulfate is found in cartilage, skin, and aorta intensely, while it is found in the structure of organs such as the brain, lung, liver, kidney, heart. Hyaluronic acid is found throughout the body tissues and functions in tissue regeneration and skin repair.

REFERENCES

- Akgün, I., Ögüt, T., (2002). Oral Glukozamin ve Kondroitin Sülfatın Osteoartrit Tedavideki Yeri, *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*, 1(2), 66-70.
- Badri, A., Williams, A., Awofiranye, A., Datta, P., Xia, K., He, W., Fraser, K., Dordick, J. S., Linhardt, R. J. & Koffas, M.A.G. (2021). Complete biosynthesis of a sulfated chondroitin in *Escherichia coli*, *Nature Communications*, 12:1389
- Bedini E., Corsaro M.M., Fernández-Mayoralas A., Iadonisi A. (2019) Chondroitin, Dermatan, Heparan, and Keratan Sulfate: Structure and Functions. In: Cohen E., Merzendorfer H. (eds) *Extracellular Sugar-Based Biopolymers Matrices. Biologically-Inspired Systems*, vol 12. Springer, Cham.
- Casale, J., & Crane, J. S. (2021). Biochemistry, Glycosaminoglycans. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Funderburgh J. L. (2002). Keratan sulfate biosynthesis, *IUBMB life*, 54(4), 187–194.
- Funderburgh, J. L. (2000). Keratan sulfate: structure, biosynthesis, and function, *Glycobiology*, 10(10), 951–958.
- Gerdin, B., & Hällgren, R. (1997). Dynamic role of hyaluronan (HYA) in connective tissue activation and inflammation, *Journal of internal medicine*, 242(1), 49–55.
- Henrotin, Y., Mathy, M., Sanchez, C., & Lambert, C. (2010). Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2(6), 335–348.
- Herget, S., Toukach, P. V., Ranzinger, R., Hull, W. E., Knirel, Y. A., & von der Lieth, C. W. (2008). Statistical analysis of the Bacterial Carbohydrate Structure Data Base (BCSDB): characteristics and diversity of bacterial carbohydrates in comparison with mammalian glycans. *BMC structural biology*, 8, 35.
- Iozzo, R. V., & Karamanos, N. (2010). Proteoglycans in health and disease: emerging concepts and future directions. *The FEBS journal*, 277(19), 3863-3863.
- Knelson, E. H., Nee, J. C., & Blobel, G. C. (2014). Heparan sulfate signaling in cancer. *Trends in biochemical sciences*, 39(6), 277–288.
- Litwiniuk, M., Krejner, A., Speyrer, M. S., Gauto, A. R., & Grzela, T. (2016). Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration, *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 28(3), 78–88.
- Maeda, N. (2015). Proteoglycans and neuronal migration in the cerebral cortex during development and disease. *Frontiers in neuroscience*, 9, 98.
- Malmström, A., Bartolini, B., Thelin, M. A., Pacheco, B. & Maccarana, M. (2012). Iduronic acid in chondroitin/dermatan sulfate: biosynthesis and biological function, *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*, 60(12), 916–925.
- Mizumoto S., Kosho, T., Yamada, S. & Sugahara, K. (2017). Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders, *Pharmaceuticals*, 10(34), 1-15.
- Neill, T., Schaefer, L., & Iozzo, R. V. (2015). Decoding the Matrix: Instructive Roles of Proteoglycan Receptors, *Biochemistry*, 54(30), 4583–4598.
- Ohtsubo, K., & Marth, J. D. (2006). Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell*, 126(5), 855–867.



- Prydz, K., & Dalen, K. T. (2000). Synthesis and sorting of proteoglycans. *Journal of cell science*, 113 Pt 2, 193–205.
- Silbert, J. E., & Sugumaran, G. (2002). Biosynthesis of chondroitin/dermatan sulfate, *IUBMB life*, 54(4), 177–186.
- Souza-Fernandes, A. B., Pelosi, P., & Rocco, P. R. (2006). Bench-to-bedside review: the role of glycosaminoglycans in respiratory disease, *Critical care (London, England)*, 10(6), 237.
- Tuan, R.S., (2004). Biology of Developmental and Regenerative Skeletogenesis, *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 427, 105-117.
- Uyama, T., Kitagawa, H. & Sugahara K. (2007). Biosynthesis of glycosaminoglycans and proteoglycans. In J.P. Kamerling (Ed.), *Comprehensive Glycoscience* (Vol. 3, pp. 79-104) Amsterdam: Elsevier.

AMELİYATHANELERDE GÖREV ALAN SAĞLIK ÇALIŞANLARININ EKİP ÇALIŞMASINA YÖNELİK TUTUMLARININ İNCELENMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma KANTAŞ YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Ana Bilim Dalı

Pınar ULUTAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlıkta Kalite Yönetimi Yüksek Lisans Programı

Seçil VAROL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlıkta Kalite Yönetimi Yüksek Lisans Programı

Nuray HACİVELİOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlıkta Kalite Yönetimi Yüksek Lisans Programı

ÖZET

Sağlık hizmetleri, ikamesi olmayan temel insani ihtiyaçlar arasındadır. Bu ihtiyaca cevap veren, en zor çalışma alanlarından biri ameliyathanelerdir. Ameliyathaneler en fazla sağlık profesyonelinin bir arada çalıştığı, fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik, psiko-sosyal birçok riski barındıran ve bilgi, deneyim, iletişim gibi birçok profesyonel beceri isteyen alanlardır. Özellikle hizmet grubu adı altında değerlendirilen ameliyathaneler, farklı meslek gruplarının ortak çalışması ile hizmet verdiği için ekip tutumlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada ameliyathanelerde görev yapan sağlık çalışanlarının ekip çalışmasına yönelik tutumları incelenmektedir. Kesitsel araştırma olarak tasarlanan çalışmada veri toplama araçlarını içeren anket formu kolayda örnekleme metodu ile uygulanmış olup, verilerinin analizinde SPSS (Statistical Package For Social Science) 20.0 paket programı kullanılmıştır. Ekip Çalışması Tutumları Ölçeği'nin (EÇTÖ) bu çalışmada iç tutarlılık katsayısı 0.921 olarak tespit edilmiştir. Araştırmaya, 131 ameliyathane çalışanı (kadın=82, erkek=49) katılmıştır. Katılımcılar, sırayla anestezi teknisyeni (%35.9), hemşire (%32.8), hekim (%17.6), tıbbi sekreter ve ameliyathane destek personeli ve diğer (%13.7) gruplarından oluşmaktadır. Eğitim ve araştırma hastanesi personellerinin (%64.1) yoğunlukta katıldığı çalışmada yaş ortalaması 33.8 ± 9.2 olarak belirlenmiştir. EÇTÖ toplam puan ortalaması 104.17 ± 15.66 olarak belirlenmiştir. EÇTÖ puan ortalamalarından en yüksek puana hekim grubunun sahip olduğu, karşılıklı destek boyutunda ise erkek katılımcıların kadın katılımcılara göre puanlarının anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Katılımcıların eğitim durumları ile EÇTÖ puan ortalamalarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ameliyathane de rol alan sağlık çalışanları arasında en iyi dayanışma sergileyen meslek grubu ise hekimler olarak tespit edilmiştir. Tıbbi hataların en çok meydana geldiği ameliyathanelerde ekip çalışmasının ekip çalışması tutum ölçeğinde daha yüksek puan alması gerektiği düşünülmektedir. Ekip çalışmasının iyileştirilmesi amacıyla hasta bazlı kısa toplantılar, otomasyon sistemi üzerinde hasta bazlı ve multidisipliner oluşturulabilir kontrol listelerinin kullanımı, aksayan süreçlerin gözlemlenerek sürekli iyileştirme yapılması ve ameliyathane çalışanlarının iletişim etkinliğini sağlamak amacıyla ekip eğitimleri yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ekip Çalışması, Sağlık Hizmetleri, Ameliyathane

EXAMINATION OF THE ATTITUDES OF HEALTH WORKERS WORKING IN OPERATING ROOMS TOWARDS TEAMWORK

ABSTRACT

Health care is among the basic human needs that have no substitutes. One of the most difficult areas of work that responds to this need is operating rooms. Operating rooms are the areas where the number of health professionals work together, which contain many physical, chemical, biological, ergonomic, psycho-social risks and require many professional skills such as knowledge, experience, communication. Since the operating theatres evaluated under the name of special service group serve with the joint work of different professional groups, it is necessary to evaluate the team attitudes. In this study, the attitudes of health workers working in operating rooms towards teamwork are examined. In the study, which was designed as a cross-sectional study, the questionnaire containing data collection tools was applied with the easy sampling method and the SPSS (Statistical Package For Social Science) 20.0 package program was used to analyze the data. The internal consistency coefficient of the Teamwork Attitudes Scale (TAQ) was determined as 0.921 in this study. 131 operating room employees (female=82, male=49) participated in the study. The participants, in turn, consist of anesthesia technician (35.9%), nurse (32.8%), physician (17.6%), medical secretary and operating room support staff and other (13.7%) groups. The average age of the study was determined as 33.8 ± 9.2 , in which the staff of the educational and research hospital (64.1%) participated at an intensity of. The mean total score of the study was determined as 104.17 ± 15.66 . It was concluded that the physician group had the highest score from the TAQ score averages, and the scores of male participants were significantly higher compared to female participants in the dimension of mutual support. There was no significant difference between the educational status of the participants and the TAQ score averages ($p > 0.05$). The professional group showed the best solidarity among the health workers involved in the operating room was identified as physicians. It is believed that teamwork in operating rooms, where medical errors occur most often, should score higher on the teamwork attitude scale. It is thought that in order to improve teamwork, patient-based short meetings, the use of patient-based and multidisciplinary formable checklists on the automation system, continuous improvement by observing disrupted processes, and team trainings should be conducted to ensure the communication effectiveness of operating room employees

Keywords: Teamwork, Medical Services, Operating Room

1. GİRİŞ

Tıp ve teknoloji alanında yaşanan sürekli değişim ve gelişim ortalama yaşam süresini uzatmaktadır. Uzayan yaşam süreleri ile birlikte sağlık hizmetlerine yeni branşlar ve uzmanlık alanları eklenmektedir. Birçok sağlık

profesyoneli sağlık bakım hizmetlerinin sunumunu multidisipliner olarak gerçekleştirmektedir. Ameliyathaneler sağlık hizmetlerinin multidisipliner çalışma alanına en spesifik örnektir.

Ameliyathaneler yüksek finansal gelir elde edilen hizmet sunum alanlarıdır. Sağlık alanında yaşanan gelişim sonucu girişimsel işlemlere talep artmaktadır. Artan talepler doğrultusunda ameliyathanelerde çalışan sayısının artması, yönetsel yapılanmalar ve uygulanan süreçler değişimi kaçınılmaz kılmaktadır. Ameliyathane verimliliği ve bakım kalitesini arttırmak için etkin ameliyathane yönetimi ve hasta bakımında rol oynayan süreçleri optimize etmek gerekmektedir (Marjamaa, Vakkuri, Kirvelä, 2008).

Ameliyathane hasta transferi, operasyon öncesi, sırası ve sonrası gibi hasta bakım süreçlerinin birbiri ile etkileşimini kapsamaktadır. Bu süreçlerin ve hizmetin aksamaması için etkin iletişim gerekmektedir. Etkin iletişim ise multidisipliner verilen hizmetin bireysellikten ziyade ekip olarak verilmesini sağlamaktır. İyi bir ekip çalışması tıbbi hataların azaltılması, hizmet kalitesinin, hasta ve çalışan memnuniyetinin artmasını sağlamaktadır. Ameliyathanelerde kontrol listelerinin kullanılması özellikli vakalarda çalışanların koordinasyonu ve iletişim becerilerinin artmasını teşvik etmektedir. Yapılan çalışmalar kontrol listelerinin ekip çalışması ve iletişim becerilerinin arttırdığını belirtmektedir (Russ, Rout, Sevdalis, Moorthy, Darzi, Vincent, 2013).

Ameliyathanelerde ekip çalışması, tüm meslek gruplarının ortak amacı olan kaliteli hasta bakımı ve hizmetin sağlanması olarak tanımlanabilir. Hasta bakımı süreçlerinde farklı meslek grupları görev almaktadır. Ekip çalışması yeteneğinin artırılması için meslek grupları arasında koordinasyon sağlanmalıdır (Yüce, 2015). Gerekli planlama ve koordinasyonun sağlanması ameliyathanelerde yöneticiden ziyade iyi liderler aracılığı ile sağlanacağı düşünülmektedir. Her meslek grubunun kendi lideri olması yönetim karmaşasına neden olmaktadır. Toplam kalite yönetimi ilkelerinin uygulanması ile multidisipliner çalışan sağlık sunum alanlarının ekip çalışması kabiliyetinin artacağı düşünülmektedir.

Ameliyathaneler fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik ve psiko-sosyal risk faktörlerini içermektedir (Adaş, Katran, 2018). Bununla birlikte çalışan sayısı, kullanılan malzeme ve cihaz sayısının fazla olması ameliyathanelerin daha karmaşık yapıya sahip olduğunun göstergesidir. Yapay aydınlatma, kalabalık çalışma ortamı, gürültü, stres çalışanların hata yapma düzeyini arttırmaktadır. Tıbbi hataların görülme sıklığı ameliyathanelerde, diğer kliniklere oranla karmaşık çalışma sistemi kaynaklı olarak daha fazladır. Tıbbi hataların azaltılması için ekip çalışmasının etkinliğinin sağlanması gerekmektedir. Etkin ameliyathane ekiplerinin oluşturulması için, meslek gruplarının dayanışma içinde çalışması sağlanmalı, ekip eğitimleri, ekip toplantıları gibi yapılandırılmış ameliyathane programları kullanılmalıdır (Aydemir, Yıldırım, 2019).

2. YÖNTEM

2.1 Araştırma Deseni

Bu çalışma, 1 Ocak ve 28 Şubat 2022 döneminde ameliyathanelerde çalışan sağlık personellerinin takım çalışmasına yönelik tutumlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Nicel araştırma yöntemlerinden kesitsel araştırma olarak planlanan çalışmada tarama (survey) deseni kullanılmıştır.

2.2 Katılımcılar

İstanbul ili Anadolu yakasında bulunan hastanelerin ameliyathanelerde görev yapan sağlık personeline (hemşire, hekim, yardımcı sağlık personeli ve tıbbi sekreter) kolayda örnekleme yöntemi kullanılarak Google Forms üzerinden anketi doldurmak üzere ulaşılmıştır. Araştırmanın etik kurul onayı, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (17.12.2021 Tarih ve 21/751 Sayı) alınmış ve Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

2.3 Veri Toplama Aracı

Bu çalışmada, sosyo-demografik soru formu ve “Ekip Çalışması Tutumları Ölçeği” kullanılmıştır. Beşli likert yanıt tipinde olan ölçek 28 sorudan oluşmaktadır. Ölçek; “ekip yapısı (6 soru), liderlik (6 soru), durum izleme (6 soru), karşılıklı destek (5 soru) ve iletişim (5 soru)” olmak üzere beş alt bölümden oluşmaktadır. “Ekip Çalışması Tutumları Ölçeği”nden en az 28, en fazla 140 puan alınabilmektedir. Ölçek puanının yükselmesi cerrahi girişim sürecinde yer alan ekip üyelerinin ekip çalışması özelliklerine yönelik tutumlarının arttığını göstermektedir.

3. ARAŞTIRMA VE BULGULAR

3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin analizinde SPSS (Statistical Package For Social Science) 20.0 paket programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, kategorik veriler için frekans ve yüzdeler, nicel veriler için ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Ölçek puanlarının normal dağılıma uygunluğunu tespit etmek için normallik testi uygulanmış ve normal dağılıma uyan sayısal verilerin analizinde parametrik testlerden Bağımsız T testi ve ANOVA testi kullanılmıştır. Farklılığa neden olan grubun tespiti amacıyla ise Tukey testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için toplam tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanılmıştır.

3.2. Bulgular

Ekip Çalışması Tutumları Ölçeği'nin (EÇTÖ) bu çalışmada iç tutarlılık katsayısı 0.921 olarak tespit edilmiştir.

Araştırmaya, 131 ameliyathane çalışanı (kadın=82, erkek=49) katılmıştır. Katılımcılar, sırayla anestezi teknisyeni (%35.9), hemşire (%32.8), hekim (%17.6), tıbbi sekreter ve ameliyathane destek personeli ve diğer (%13.7) meslek gruplarından oluşmaktadır. Eğitim ve araştırma hastanesi personellerinin (%64.1) yoğunlukta katıldığı çalışmada yaş ortalaması 33.8 ± 9.2 olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri (n=131)

	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	82	62.6
Erkek	49	37.4
Meslek		
Anestezi Teknisyeni	47	35.9
Hemşire	43	32.8
Hekim	23	17.6
Diğer	18	13.7
Eğitim Durumu		
Lise	15	11.5
Ön lisans	43	32.8
Lisans	47	35.9
Lisansüstü	26	19.8
Hastane		
Eğitim ve Araştırma Hastanesi	84	64.1
Devlet Hastanesi	28	21.4
Diğer (özel, üniversite, dal ve şehir)	19	14.5
Bölümde Çalışma Yılı		
1-5 yıl	81	61.8
6-10 yıl	19	14.5
11-15 yıl	14	10.7
16 yıl ve üstü	17	13.0
Toplam Çalışma Yılı		
1-5 yıl	56	42.8
6-10 yıl	20	15.3
11-15 yıl	23	17.6
16 yıl ve üstü	32	24.4
Toplam	131	100
Yaş		
Ortalama	33.8 ± 9.2 yıl	(Min=21, Mak=60)

Bu araştırma sonucunda; EÇTÖ toplam puan ortalaması 104.17 ± 15.66 olarak belirlenmiştir. Tablo 2'de yer almakta olan alt boyut puan ortalamalarında ise; ekip yapısı 22.61 ± 3.91 , liderlik 22.25 ± 5.88 , durum izlemi 23.10 ± 4.36 , karşılıklı destek 16.254 ± 2.98 ve iletişim 19.94 ± 2.68 olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. EÇTÖ ve alt boyutların ortalamaları (n=131)

EÇTÖ ve alt boyutları	Puan ortalamaları Ort. ±SS
Ekip yapısı	22.61±3.91
Liderlik	22.25±5.88
Durum izlemi	23.10±4.36
Karşılıklı destek	16.25±2.98
İletişim	19.94±2.68
Toplam EÇTÖ	104.17±15.66

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Bağımsız örneklem T-Testi sonucuna göre cinsiyete göre karşılıklı destek alt boyutu arasında ortalamalar yönünden %5 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (tablo 3). Erkeklerin (ort.=16.75, SS=3.49) karşılıklı destek alt boyutunda puanlarının kadınlara (Ort.=15.95, SS=2.61) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur $t(80.01)=-1.39$, $p < .020$.

Tablo 3. Cinsiyete göre EÇTÖ ve alt boyut puanları

EÇTÖ ve Boyutları	Kadın (n=82)	Erkek (n=49)	t değeri	P
Ekip yapısı	22.52±3.60	22.75±4.42	-0.325	0.329
Liderlik	22.08±6.07	22.55±5.58	-0.437	0.124
Durum izlemi	22.96±4.27	23.34±4.55	-.0485	0.859
Karşılıklı destek	15.95±2.61	16.75±3.49	-1.394	0.020
İletişim	20.12±2.43	19.653±3.05	0.968	0.700
Toplam puan	103.64±14.64	105.06±17.35	-0.499	0.878

*Bağımsız Gruplarda t Testi

EÇTÖ toplam puan ortalamalarından en yüksek puana sahip ameliyathane ekip üyesinin hekim grubu olduğu ve en düşük puana sahip ise anestezi teknisyenlerinin olduğu tespit edilmiştir (tablo 4). Ayrıca liderlik alt boyutunda anestezi teknisyenleri ile hekimler arasındaki puan ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Tablo 4. Meslek gruplarının, EÇTÖ ve alt boyut puanları

EÇTÖ ve Boyutları	Anestezi Teknisyeni (n=47)	Hemşire (n=43)	Hekim (n=23)	Diğer (n=18)	F	P
Ekip yapısı	22.00±3.65	22.60±4.04	23.91±3.34	22.55±4.78	1.236	.300
Liderlik	20.53±6.24	22.86±6.12	24.69±3.53	22.22±5.76	2.943	.036
Durum izlemi	22.68±3.70	22.97±4.80	24.39±4.10	22.88±5.20	.836	.476
Karşılıklı destek	16.00±2.27	16.02±2.88	16.95±3.32	16.55±4.27	.680	.566
İletişim	19.82±2.24	20.11±2.53	20.17±2.44	19.55±4.16	.265	.850
Toplam puan	101.04±14.05	104.58±15.30	110.13±13.89	103.77±20.88	1.780	.154

Katılımcıların, eğitim durumları ile EÇTÖ toplam puan ortalaması ve alt boyut puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tablo 5, $p > 0.05$).

Tablo 5. Eğitim durumuna göre EÇTÖ ve alt boyut puanları

EÇTÖ ve Boyutları	Lise (n=15)	Ön lisans (n=43)	Lisans (n=47)	Lisansüstü (n=26)	F	P
Ekip yapısı	23.13±3.94	21.97±3.94	22.42±3.91	23.69±3.82	1.164	.326
Liderlik	22.26±5.21	20.74±6.68	22.85±5.54	23.69±5.12	1.648	.182
Durum izlemi	23.33±3.59	22.62±4.44	23.08±4.07	23.80±5.22	.404	.751
Karşılıklı destek	17.26±3.36	15.90±3.01	16.17±2.53	16.38±3.46	.794	.499
İletişim	19.80±2.14	19.69±3.18	20.02±2.39	20.30±2.63	.303	.823
Toplam puan	105.80±13.25	100.95±17.76	104.55±13.83	107.88±16.15	1.160	.328

Katılımcıların bölümde toplam çalışma yılları ile EÇTÖ ve ölçeğin alt boyutundan aldıkları puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (tablo 6).

Tablo 6. Bölümde çalışma yılına göre EÇTÖ ve alt boyut puanları

EÇTÖ ve Boyutları	1-5 yıl (n=81)	6-10 yıl (n=19)	11-15 yıl (n=14)	16 yıl ve üstü (n=17)	F	P
Ekip yapısı	22.48±3.53	23.36±3.13	23.35±3.60	21.76±6.20	.695	.557
Liderlik	22.40±5.95	21.94±5.81	22.78±5.07	21.47±6.61	.171	.916
Durum izlemi	23.32±4.15	23.31±4.01	23.21±3.19	21.76±6.31	.612	.609
Karşılıklı destek	16.29±2.67	16.36±3.56	16.64±2.13	15.58±4.24	.307	.775
İletişim	20.06±2.27	20.31±2.16	20.71±2.19	18.35±4.47	2.65	.052
Toplam puan	104.56±14.77	105.31±14.69	106.71±9.61	98.94±23.36	.802	.495

Katılımcılara son olarak “sizce biriminizde sorun çıktığında çalışma ekibinde hangi meslek grubunda dayanışma daha fazladır?” sorusuna verilen yanıtlar ele alındığında; sırayla hekim (n=62, %65.1), hemşire (n=25, %26.25) ve anestezi teknisyeni (n=18, %18.9) olarak tespit edilmiştir.

4. SONUÇ

- Araştırmada EÇTÖ puanı 104.17±15.66 olarak bulunmuştur. Acil servis çalışanlarında yapılmış çalışmada EÇTÖ puanı 111,65±13,78 bulunmuş olup, takım çalışması puanının yüksek olduğu savunulmuştur (Bezek, 2019). Ekipler zincirinin oluşturduğu mega ekip ameliyathanelerin EÇTÖ puanının daha yüksek olması gerektiği düşünülmektedir.
- Ekip çalışması kalitesinin artması için ameliyathanelerde ekip çalışması eğitimleri ve mega ekip ameliyathanede görev alan tüm çalışanların birlikte eğitim alması önerilmektedir.
- Ölçeğin alt boyutunu oluşturan iletişim sağlık hizmetlerinin her alanında en önemli konulardan biri olup, kurumlarda profesyonel iletişim eğitimleri verilmesi önerilmektedir.
- Ameliyathanelerde süreçler ve operasyonlar bazında aksama çıkmaması için ayakta kısa toplantılar yapılması ve oluşabilecek ihtiyaç ve komplikasyonların kritiğinin yapılması önerilmektedir.
- Aylık olarak ameliyathanelerde işleyiş toplantıları yapılmalı, toplantılarda her çalışanın söz alması sağlanarak, iyileştirme yapılacak süreç ve alanlar belirlenmelidir. Yapılan iyileştirmeler ameliyathane işleyiş prosedüründe her zaman güncel ve ulaşılabilir olması önerilmektedir.

- Otomasyon sistemi üzerinden oluşturulabilecek hasta bazlı her meslek grubunun ekleme ve çıkarma yapacağı kontrol listeleri kullanılması önerilmektedir.
- Mesleki rol çatışmalarından kaçınılması için görev tanımlarının daha net olması önerilmektedir.
- Mega ekip olarak tanımladığımız ameliyathaneler üst, orta, alt kademe yöneticilere sahiptir. Bu durum yönetim karmaşasına neden olmaktadır. Yönetim karmaşasını engellemek amacıyla ameliyathanelerin tek elden bir genel koordinatör ile yönetilmesi önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Adaş, T. G., Katran, B. H. (Eds.). (2018). A' dan Z' ye Ameliyathane. Nobel Tıp Kitabevleri
- AYDEMİR, İ., & YILDIRIM, T. (2019). Ameliyathane Cerrahi Ekibinin Teknik Olmayan Becerilere İlişkin Tutumlarının Belirlenmesi-Determinatoin of Operating Room Surgical Team Attitudes Related To Non-Technical Skills. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 8(15), 66-84.
- Bezek, K. (2019). Acil servis çalışanlarının ekip çalışması tutumları ile iş doyumlarının belirlenmesi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Marjamaa, R., Vakkuri, A., & Kirvelä, O. (2008). Operating room management: why, how and by whom?. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 52(5), 596-600.
- Russ, S., Rout, S., Sevdalis, N., Moorthy, K., Darzi, A., & Vincent, C. (2013). Do safety checklists improve teamwork and communication in the operating room? A systematic review. Annals of surgery, 258(6), 856-871.
- Yüce, A. (2015). Ameliyathane çalışanlarında ekip çalışması ile iş doyumunu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİNDE KLİNİK KULLANIMLARI

Şeyma BAYAZIT

Adıyaman University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Adıyaman, Turkey

ORCID: 0000-0001-5319-7255

ÖZET

Trombositten zengin plazma (TZP), tam kanın santrifüj edilerek kırmızı kan hücrelerini uzaklaştırılması ile elde edilen birinci nesil bileşenlerdir. Trombositten zengin fibrin (TZF), yara iyileşmesini desteklemede önemli olan beyaz kan hücreleri ve plazma bileşenleri içeren ikinci nesil bileşenlerdir. Her ikisi de otolog kandan elde edilir. Özel steril kan tüplerine alınan kanlar santrifüj cihazlarında belirli tekniklerle işleme tabii tutulur. TZF preparasyonları, santrifüj tekniğindeki gelişmeler, iyileşmeyi destekleyen ve büyüme faktörlerinin zaman içerisinde salınımına izin veren fibrin matrisi yapısındadır. Bu nedenle daha yüksek oranda lökosit sayısına sahiptir. Etkilerini ameliyattan günler ve haftalar sonra gösterebilir. TZF' nin katı ve sıvı formu vardır: gelişmiş-TZF ve enjekte edilebilir-TZF. G-TZF, daha fazla gözenekli yapıda ve daha fazla lökosit formasyonuna sahiptir. Katı formda olup değişik formlarda işlenebilir. E-TZF, trombositten zengin plazma gibi manipüle edilebilen ancak dokuya uygulandığında yavaş salınan bir matris yapıda, koruyucu özellikte bir bileşendir. TZF'nin faydalarını tartışan çok sayıda literatür ve vaka çalışması vardır. Stantart bir TZP ve TZF protokolü yoktur, ancak diş hekimliği, çene cerrahisinde ve çeşitli diğer branşlarda deneysel ve klinik çalışmalar sonucunda ilave destekleyici bir yöntem olarak kabul görmüştür. Bu çalışmada, kullanımı giderek artan TZF'nin özellikle oral cerrahi alanındaki kullanımı hakkında bilgi verilmekte ve terapötik etkinliği daha önceki yapılan çalışmalarla birlikte değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: TZF, G-TZF, I-TZF, Plazma, Fibrin

ABSTRACT

Platelet-rich plasma (PRP) is the first generation component obtained by centrifuging whole blood and removing red blood cells. Platelet-rich fibrin (PRF) are second-generation components that contain components of white blood cells and plasma that are important in promoting wound healing. Both are derived from autologous blood. The blood taken into special sterile blood tubes is processed in centrifuge devices with certain techniques. PRF preparations are in the structure of the fibrin matrix, which promotes healing and allows the release of growth factors over time, along with advances in centrifugation techniques. Therefore, it has higher leukocyte include. It can show its effects days and weeks after surgery. There are solid and liquid forms of PRF: advanced-PRF and injectable-PRF. A-PRF has more porosity and more leukocyte formation. It

is in solid form and can be processed in different forms. I-PRF is a protective component in a matrix structure that can be manipulated like platelet-rich plasma but releases slowly when applied to the tissue. There is a wealth of literature and case studies discussing the benefits of PRF. There is no standard PRP and PRF protocol, but it has been accepted as an additional supportive method as a result of experimental and clinical studies in dentistry, maxillofacial surgery and various other branches. In this study, information is given about the increasing use of PRF, especially in the field of oral surgery, and its therapeutic effectiveness is evaluated together with previous studies.

Key Words: PRF, A-PRF, I-PRF, Plasma, Fibrin

TÜKÜRÜK SALGI BOZUKLUKLARI, NEDEN OLAN İLAÇLAR VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Şeyma BAYAZIT

Adıyaman University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Adıyaman, Turkey

ORCID: 0000-0001-5319-7255

ÖZET

Tükürük, major tükürük bezleri olan parotis, submandibular ve sublingual bezlerden, ağız boşluğunda dil, dil altı, bukkal, palatinal ve labial mukozada bulunan minör tükürük bezlerinden salgılanır. Tükürük, ağız sağlığının korunması ve fonksiyonunun yerine getirilmesinde önemli rol oynar. Tükürüğün işlevleri olarak dil ve ağız içini örten mukozayı nemlendirme, müköz içeriği sayesinde ağız ve yemek borusuna uzanan beslenme yolunu kayganlaştırma, tat almayı kolaylaştırma, bikarbonat içeriği sayesinde asit tamponlama, zengin mineral sayesinde dişleri koruma, ağız içi antimikrobiyal ortam sağlama, oral mukozanın yara iyileşmesini kolaylaştırma ve bazı enzim içeriği sayesinde sindirime yardımcı olma sıralanabilir. Tükürük salgılama bozuklukları birçok faktörün sonucu olabilir. Kserostomi veya ağız kuruluşuna Sjögren sendromu gibi sistemik hastalıklar, ilaç tedavileri, baş ve boyun radyoterapisi neden olabilir. Sialore veya salya artışı çoğunlukla nörolojik kaynaklı sistemik hastalığa ve ilaç tedavilerine bağlı olabilir. Oluşabilecek salgı bozukluklarının tedavisi için çeşitli terapötik, farmakolojik ve cerrahi alternatifler vardır. Hasta açısından önemli morbiditeye neden olan ve yaşam kalitesini bozan bu durumların neden olduğu semptomatik bulgular karşısında hastalar öncelikle ağız, diş, çene cerrahlarına ve diş hekimlerine başvurur. Bu nedenle bu çalışmada salgı bozukluklarına neden olan durumlar, indükleyen medikal ilaçları ve uygulanması gereken tedavi yöntemleri değerlendirilmektedir. Ayrıca ağız, diş, çene cerrahları, diş hekimleri ve diğer doktorlar arasında tedavi iş birliği açısından bilgilendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tükürük, Kserostomi, Sialore, İlaç

ABSTRACT

Saliva is secreted from the major salivary glands, the parotid, submandibular, and sublingual glands, and the minor salivary glands found in the tongue, sublingual, buccal, palatal, and labial mucosa in the oral cavity. Saliva plays an important role in maintaining oral health and fulfilling its function. The functions of saliva are wetting the tongue and the mucous membrane that covers the inside of the mouth, lubricating the nutritious tract extending to the mouth and oesophagus owing to its mucinous content, making it easier to taste, acid buffering thanks to its bicarbonate content, protecting the teeth on account of its rich mineral content, providing an antimicrobial environment in the mouth, facilitating wound healing of the oral mucosa, and some enzyme content to aid digestion. Salivation disorders can be the result of many factors. Xerostomia or

dry mouth can be caused by systemic diseases such as Sjögren's syndrome, drug treatments, head and neck radiotherapy. Sialorrhea or increased salivation can mostly be due to neurological origin systemic disease and drug treatments. There are various therapeutic, pharmacological and surgical alternatives for the treatment of secretory disorders that may occur. In the face of symptomatic findings caused by these conditions, which cause significant morbidity for the patient and impair the quality of life, patients first apply to oral, dental and maxillofacial surgeons and dentists. Therefore, in this study, conditions that cause secretion disorders, inducing medical drugs and treatment methods that should be applied are evaluated. In addition, it is aimed to inform about the treatment cooperation between oral, dental and maxillofacial surgeons, dentists and other doctors.

Key Words: Saliva, Xrestomia, Sialorrhea, Drugs

KATARAKT AMELİYATI SONRASI GELİŞMİŞ RETİNAL VEN DAL TIKANIKLIĞI: OLGU SUNUMU

Dr. Yusuf Yıldırım

Gazi Yaşargil Trainin and Research Hospital, Department of Ophthalmology Diyarbakır/ TURKEY

ORCID: 0000-0002-0871-8493

ÖZET

En sık uygulanan cerrahi prosedürlerden biri olan katarakt ameliyatlarının nadir komplikasyonlarından biri de retinal ven dal tıkanıklığı gelişimidir. Sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, artmış vücut kitle indeksi, tromboz eğilimi, hiperviskosite, renal disfonksiyon, ilaç kullanımı ve sistemik hastalıklar risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Olgumuz 62 yaşında, erkek hastadır. Olgumuza, grade 3 nükleokortikal kataraktı için subtenon anestezi ile fakoemülsifikasyon ameliyatı uygulandı. Uzamış ancak sorunsuz tamamlanmış katarakt ameliyatı sonrası birinci haftada retinal ven dal tıkanıklığı ve buna bağlı maküla ödemi saptanmış ve intravitreal ilaç enjeksiyonları ile tedavi sağlanmıştır. Bu çalışma ile sistemik hipertansiyon ve evre 2 hipertansif retinopati dışında risk faktörü olmayan olgumuzda; ameliyat sırasında geliştiğini düşündüğümüz retinal ven dal tıkanıklığının olası sebeplerini tartışmak ve bunları literatür ışığında irdelemek istedik. Literatürde katarakt ameliyatı sonrası retinal ven dal tıkanıklığı komplikasyonu nadiren bildirilmiştir. Bu komplikasyon ameliyat sırasındaki göz içi basınç yükselmeleri, trombofili ve hipertansiyon gibi sistemik risk faktörleri, seçilen lokal anestezi yöntemi ve ilaçları ile ilişkilendirilmiştir. Bizim olgumuzda da retinal ven dal tıkanıklığı komplikasyonunun; hipertansiyon, bununla ilişkili retinopati ve vasküler hasar mevcudiyeti, ameliyat süresinin uzaması, intraoperatif göz içi basınç değişimleri ve subtenon anestezi ile ilişkili olarak gelişmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak katarakt ameliyatlarında bu gibi vasküler komplikasyonlardan kaçınmak için ameliyat öncesinde sistemik risk faktörlerinin tespiti ve kontrolü, uygulanacak anestezi yöntemi seçilirken mümkünse topikal anestezi tercihi, ameliyat süresinin optimal aralıkta tutulması ve kullanılan cihaz basınç değerlerinde yüksek parametrelerden kaçınılmasını önemle vurgulamak isteriz.

Anahtar Kelimeler: Retinal ven dal tıkanıklığı, fakoemülsifikasyon, katarakt cerrahisi komplikasyonları

ABSTRACT

One of the rare complications of cataract surgery, which is one of the most frequently performed surgical procedures, is the development of branch retinal vein occlusion. Systemic hypertension, hyperlipidemia, increased body mass index, tendency to thrombosis, hyperviscosity, renal dysfunction, drug use and systemic diseases have been reported as risk factors. Our case is a 62-year-old male patient. Our case underwent phacoemulsification surgery with subtenon anesthesia for grade 3 nucleocortical cataract. After a prolonged but uneventful cataract surgery, branch retinal vein occlusion and related macular edema were detected in the

first week, and treatment was provided with intravitreal drug injections. In this study, in our case who had no risk factors other than systemic hypertension and stage 2 hypertensive retinopathy; We wanted to discuss the possible causes of branch retinal vein occlusion, which we think developed during surgery, and to examine them in the light of the literature. Complication of branch retinal vein occlusion after cataract surgery has been rarely reported in the literature. This complication has been associated with systemic risk factors such as thrombophilia and hypertension, intraocular pressure elevations, and the chosen local anesthesia method and drugs. In our case, the complication of branch retinal vein occlusion; We think that it may have developed in association with hypertension, the presence of associated retinopathy and vascular damage, prolongation of the operation time, intraoperative intraocular pressure changes and subtenon anesthesia. In conclusion, in order to avoid such vascular complications in cataract surgeries, we would like to emphasize that the detection and control of systemic risk factors before the surgery, the choice of topical anesthesia if possible when choosing the anesthesia method to be applied, keeping the operation time in the optimal range and avoiding high parameters in the pressure values of the device used.

Keywords: Branch retinal vein occlusion, phacoemulsification, complications of cataract surgery

COVID-19 ÖN TANILI HASTALARDA İMMUNOKROMATOĞRAFİK ANTİKOR TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Selçuk KAYA

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-8637-6345

Ufuk AKBAYIRLI

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-6176-9855

Salih Atakan NEMLİ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir,

Türkiye

ORCID: 0000-0002-2720-9870

Muzaffer Onur TURAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-6126-7556

Ayşegül Aksoy GÖKMEN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0001-6407-4592

Bünyamin SERTOĞULLARINDAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-1478-1990

Tuna DEMİRDAL

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir,

Türkiye

ORCID: 0000-0002-9046-5666

ÖZET

Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19), pnömonilerle başlayıp kısa sürede pandemiye neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'ye ait nükleik asitin RT-PCR ile saptanması tanıda altın standarttır. Ancak bu yöntemin kısıtlılıkları mevcuttur. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda 7-11 gün sonra antikor cevabı gelişmektedir. Bu çalışmada COVID-19 tanısında immunokromatografik antikor testlerinin yeri araştırılmıştır. COVID-19 şüphesiyle yatan hastaların COVID-19 antikor çalışılmak üzere Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örneklerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yatışının 7. gününde laboratuvara ulaştırılan kan örneklerinden serum elde edildikten sonra koloidal altın bazlı immunokromatografik test kiti kullanılarak COVID-19 total antikor ölçümü yapıldı. Antikor çalışılan hastalara ait SARS-CoV-2 RT-PCR sonuçları, laboratuvar değerleri ve radyoloji bulguları da çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada COVID-19 şüphesiyle yatan, yaşları 18-93 arasında değişen toplam 130 kişi incelendi. Hastaların 28'inde (%21,5) SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği mevcuttu. Bu hastalar kesin tanı grubuna alındı. PCR sonucu negatif bulunan 102 hastada ise radyolojik bulgulara göre değerlendirme yapıldı. Radyolojik olarak COVID-19 bulgularını karşılayan 70 (%53,8) hasta ön tanı grubuna alındı. COVID-19 hastalığı açısından dışlandıktan sonra geriye kalan 98 hasta çalışmaya

dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 50'sinde (%51) COVID-19 antikor pozitifliği saptandı. PCR pozitifliği bulunan kesin tanı grubundaki 28 hastanın 18'inde (%64,2) COVID-19 antikor pozitifliği mevcuttu. PCR negatifliğine rağmen radyoloji bulgularını karşılayan ön tanı grubundaki 70 hastanın ise 32'sinde (%45,7) COVID-19 antikor pozitifliği vardı. COVID-19 tanısında altın standart, nükleik asitin saptanmasıdır. Epidemiyoloji, bağışık yanıt izlemi, asemptomatik olguların saptanması gibi durumlarda serolojik testlerden yararlanabilir. Serolojinin tanıdaki rolünün tam olarak netleştirilememesi, farklı kitlere ve cihazlara ait duyarlılık ve özgüllük oranlarının bulunması nedeniyle, bu konuda yapılacak çeşitli araştırmalar COVID-19 pandemisinde tanısal süreçlere ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, PCR, Antikor

EVALUATION OF IMMUNOCHROMATOGRAPHIC ANTIBODY TEST RESULTS IN PATIENTS WITH PREDIAGNOSIS OF COVID-19

ABSTRACT

Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) is an infectious disease that starts with pneumonia and causes a pandemic in a short time. Detection of nucleic acid belonging to SARS-CoV-2, which is the cause of COVID-19, by RT-PCR is the gold standard in diagnosis. However, this method has limitations. Antibody response develops after 7-11 days in patients infected with SARS-CoV-2. In this study, the role of immunochromatographic antibody tests in the diagnosis of COVID-19 was investigated. The results of the samples sent to the Medical Microbiology Laboratory for COVID-19 antibody testing of patients hospitalized with suspected COVID-19 were evaluated retrospectively. After obtaining serum from the blood samples delivered to the laboratory on the 7th day of hospitalization of the patients, COVID-19 total antibody measurement was performed using a colloidal gold-based immunochromatographic test kit. SARS-CoV-2 RT-PCR results, laboratory values and radiology findings of the patients whose antibodies were studied were also included in the study. In this study, a total of 130 people aged between 18-93 who were hospitalized with the suspicion of COVID-19 were examined. SARS-CoV-2 RT-PCR was positive in 28 (21.5%) patients. These patients were included in the definitive diagnosis group. In 102 patients with negative PCR results, evaluation was made according to radiological findings. Seventy (53.8%) patients who met the radiological findings of COVID-19 were included in the pre-diagnosis group. After exclusion for COVID-19 disease, the remaining 98 patients were included in the study. COVID-19 antibody positivity was detected in 50 (51%) of 98 patients included in the study. Eighteen (64.2%) of 28 patients in the definitive diagnosis group with PCR positivity had COVID-19 antibody positivity. Despite PCR negativity, 32 (45.7%) of the 70 patients in the pre-diagnosis group who met the radiology findings had COVID-19 antibody positivity. The gold standard in the diagnosis of COVID-19 is the detection of nucleic acid. Serological tests can be used in epidemiology, immune response monitoring, and detection of asymptomatic cases. Since the role of serology in the diagnosis

cannot be fully clarified and the sensitivity and specificity rates of different kits and devices are available, various studies on this subject will shed light on the diagnostic processes in the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, PCR, Antibody

1. GİRİŞ

COVID-19, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki deniz ürünü ve ıslak hayvan pazarı ile ilişkili ve etiyojisi belirsiz pnömonilerle başlayan ve kısa sürede pandemiye neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır (1). COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'nin zarf spike glikoproteinini (S proteini), konak hücreye girmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerini kullanır (2).

Tanıda akciğer BT bulguları, C-reaktif protein yüksekliği, lökosit düşüklüğü yol gösterici olmakla birlikte, diğer pnömoni etkenlerinden ayırmada yeterli değildir (3). Tüm dünyada COVID-19 tanısı için altın standart yöntem olarak RT PCR kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin kısıtlılıkları mevcuttur. Farklı kit ve solüsyonların kullanımı, hastalığın farklı dönemlerinde alınması gereken uygun örneğin değişkenlik gösterebilmesi, örnek alındığı sırada hastanın anti-viral kullanıyor olması gibi etmenler PCR testlerinde yalancı negatifliğe yol açabilir. PCR testi ile pozitif sonuç elde edilmesi, SARS-CoV-2 enfeksiyon tanısı koydururken, negatif sonuçlar enfeksiyonu dışlamaz (4). Klinik ve/veya radyolojik olarak SARS-CoV-2 tanısı konan olgularda negatif sonuç elde edilebilmektedir. Görüntüleme yöntemleriyle viral pnömoni görünümü saptanan ancak PCR sonucu negatif çıkan hastaların bir kısmında takip sırasında PCR testinde pozitifleşme görülmüştür.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda 7-11 gün sonra antikor cevabı gelişmektedir. Antikor yanıtı esas olarak nükleokapsid protein (N) ya da spike proteinine (S) karşı gelişir. Bu nedenle S ve N proteinleri, serolojik testlerin hedefidir. Serokonversiyon hastalığın ilk 7 gününde hastaların %50'sinde, 14. günde ise hepsinde gerçekleşmektedir (5). Virüse özgü antikorların maruziyetten en az bir hafta sonra oluşmasından dolayı serolojik testler daha erken dönemde yapılmamalıdır.

Antikor yanıtları, hastalığın küresel yükünün tespiti, asemptomatik olguların rolünün belirlenmesi, hastalığın artış oranları ve genel mortalitesinin hesaplanması için gereklidir. Sağlık çalışanlarının salgın süresince bulaşıklığının kontrolünde de serolojik testlerin faydalı olduğu düşünülmektedir (6).

Bu çalışmada hastanemize COVID-19 şüphesiyle yatışı yapılan hastalar retrospektif olarak incelenerek immunokromatografik antikor testlerinin COVID-19 tanısında yeri araştırılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.04.2020-30.04.2020 tarihleri arasında hastanemize COVID-19 şüphesiyle yatışı yapılan

hastaların COVID-19 antikor çalışılmak üzere Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örneklerine ait sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. COVID-19 tanılı olup, hastane bilgi yönetim sisteminden ve laboratuvar kayıtlarından verilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. COVID-19 dışı tanısı olan hastalar ve hastane bilgi yönetim sisteminden bilgilerine ulaşılamayan hastalar dışlandı.

Hastaların hastane yatışlarının ilk gününde nazofarinks ve/veya orofarinks bölgelerinden alınıp viral taşıma besiyeri içerisine aktarılan örnekler Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Laboratuvara ulaştırılan örnekler Sınıf 2 biyogüvenlik kabinine alındı. Besiyeri içinde elde edilen nükleik asit izolatlarına SARS-CoV-2'ye özgü RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) gen bölgesini hedefleyen tek adımda ters transkripsiyon (RT) ve gerçek zamanlı PCR (qPCR) (RT-qPCR) gerçekleştiren COVID-19 RT-qPCR Tespit Kiti (Bio-Speedy®) kullanıldı. Kit, Qiagen Rotor-Gene® sistemi ile çalışıldı. RdRp geni için tespit limiti olarak 3,8 kopya-RNA/reaksiyon baz alındı. Testin internal kontrolünde kit içindeki RNase P geni kullanıldı. Sonuç RdRp pozitifse SARS-CoV-2 (2019-nCoV) pozitif, sonuç RdRp negatifse SARS-CoV-2 (2019-nCoV) negatif olarak yorumlandı. Hedef gen ve internal kontrol amplifikasyonu geçersiz ise test tekrarlandı.

Hastaların yatışının 7. gününde laboratuvara ulaştırılan kan örneklerinden serum elde edildikten sonra koloidal altın bazlı COVID-19 (SARS-CoV-2) IgG/IgM Antikor Test Kit (Anhui Deepblue Medical Technology Co., Ltd, Hefei, Çin) yöntemi kullanıldı. Test içerisinden çıkan kart üzerindeki örnek kuyucuğuna önce 10 mikrolite hasta serumu eklendi. Aynı yere daha sonra 1 damla örnek sulandırıcı damlatıldıktan sonra 10 dakika bekletildi ve sonuçlar değerlendirildi. Kontrol şeridinde çizgi oluşmayan testler geçersiz kabul edilerek çalışmaya dahil edilmedi. Test şeridinde çizgi oluşması total antikor pozitifliği olarak değerlendirildi. Testte kullanılan kart ile pozitif ve negatif hastalara ait örnek görünüm Şekil 1.de gösterilmiştir.

Antikor çalışılan hastalara ait SARS-CoV-2 RT PCR sonuçları taranarak çalışmaya eklendi. Ayrıca bu hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ile eş zamanlı istenilen lökosit sayısı, C-reaktif protein, Prokalsitonin ve D-dimer değerleri ile akciğer BT bulguları da çalışmaya dahil edildi. Çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (2020-GOKAE-0478).



Şekil 1. İmmunokromatografik Yöntem ile SARS-CoV-2 Total Antikörün Gösterilmesi: (+) ile işaretli olan test hem kontrol hem de total antikör çizgisinde tutulum olduğu için pozitif, (-) ile işaretli olan sadece kontrol çizgisinde tutulum olduğu için negatif olarak değerlendirildi

3. BULGULAR

Bu çalışmada COVID-19 şüphesiyle İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatışı yapılan, yaşları 18 ile 93 arasında değişen toplam 130 kişi incelendi. Bunların 65'inin (%50) kadın, 65'inin (%50) erkek olduğu görüldü. Çalışmada incelenenlerin yaş ortalaması $52,64 \pm 18,85$ olarak bulundu.

Hastaların 28'inde (%21,5) SARS-CoV-2 RT PCR pozitifliği mevcuttu. Bu hastalar kesin tanı grubuna dahil edildi. PCR sonucu negatif bulunan 102 hastada ise radyolojik bulgulara göre değerlendirme yapıldı. Radyolojik olarak COVID-19 bulgularını karşılayan 70 (%53,8) hasta ön tanı grubuna alındı. On kişide radyolojik olarak enfeksiyon açısından kuşkulu/belirsiz görünüm mevcuttu. Geriye kalan 22 kişide ise radyolojik açıdan enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı ve bu kişiler negatif olarak değerlendirildi. Bu gruplar içinde PCR negatifliği bulunup radyolojik açıdan kuşkulu/belirsiz grup ile negatif grup COVID-19 negatif olarak değerlendirildi ve dışlandı. COVID-19 hastalığı açısından dışlandıktan sonra geriye kalan 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu grupların dağılımı Tablo 1.de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların COVID-19 açısından gruplara dağılımı

Gruplar	Kişi Sayısı
Kesin Tanı	28
Ön Tanı	70
Kuşkulu/Belirsiz	10
Negatif	22
Toplam	130

Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 49'u (%50) erkek, 49'u (%50) kadındı. Yaş ortalaması ise $53,79 \pm 18,61$

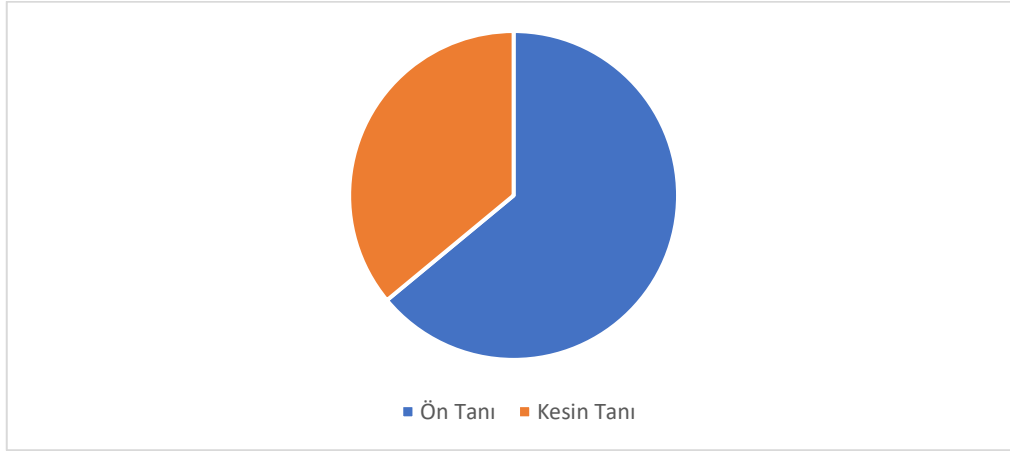
olarak saptandı. Hastaların 50'sinde (%51) total antikor pozitifliği tespit edildi. Total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın yaş ortalaması $55,04 \pm 17,74$ olarak bulundu. Çalışmada dahil edilen gruplara ait COVID-19 total antikor sonuçları Tablo 2.de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kesin tanı ve ön tanı olarak gruplandırılan hastaların COVID-19 total antikor sonuçları

	Kesin Tanı	Ön Tanı	Toplam
Total Antikor Pozitif	18 (%64,2)	32 (%45,7)	50
Total Antikor Negatif	10 (%35,8)	38 (%54,3)	48
Toplam	28	70	98

SARS-CoV-2 RT PCR sonucu pozitif bulunup kesin tanı olarak değerlendirilen 28 hastanın 18'inde (%64,2) COVID-19 total antikor pozitifliği saptandı. Radyolojik olarak bulguları karşılayıp PCR testi negatif saptanan ön tanı grubundaki 70 hastanın ise 32'sinde (%45,7) COVID-19 total antikor pozitifliği mevcuttu.

COVID-19 total antikoru pozitif saptanan 50 hastanın 18'inin (%36) SARS-CoV-2 RT PCR sonucunun pozitif olduğu görüldü. Otuz iki (%64) hasta ise PCR negatifliğine rağmen radyolojik açıdan COVID-19 lehine değerlendirildi. COVID-19 total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın dağılımı Şekil 2.de gösterilmiştir.



Şekil 2. COVID-19 total antikor pozitifliği saptanan hastaların dağılımı

Total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın 44'ünün akciğer BT'sinde viral pnömoni ile uyumlu olabilecek subplevral tarzda buzlu cam infiltrasyonlarının varlığı görüldü. Altı hastada akciğer parankiminde enfeksiyonla uyumlu infiltrasyon saptanmadı. Bu hastalara ait dağılım Tablo 3.te gösterilmiştir.

Tablo 3. COVID-19 total antikor pozitifliği saptanan hastalara ait akciğer BT bulguları

Akciğer BT Bulguları	Sayı	Yüzde
Buzlu cam infiltrasyon (+)	44	%88
Buzlu cam infiltrasyon (-)	6	%12
Toplam	50	

Bu veriler ışığında çalışmada kullandığımız COVID-19 total antikorunu saptamaya yönelik

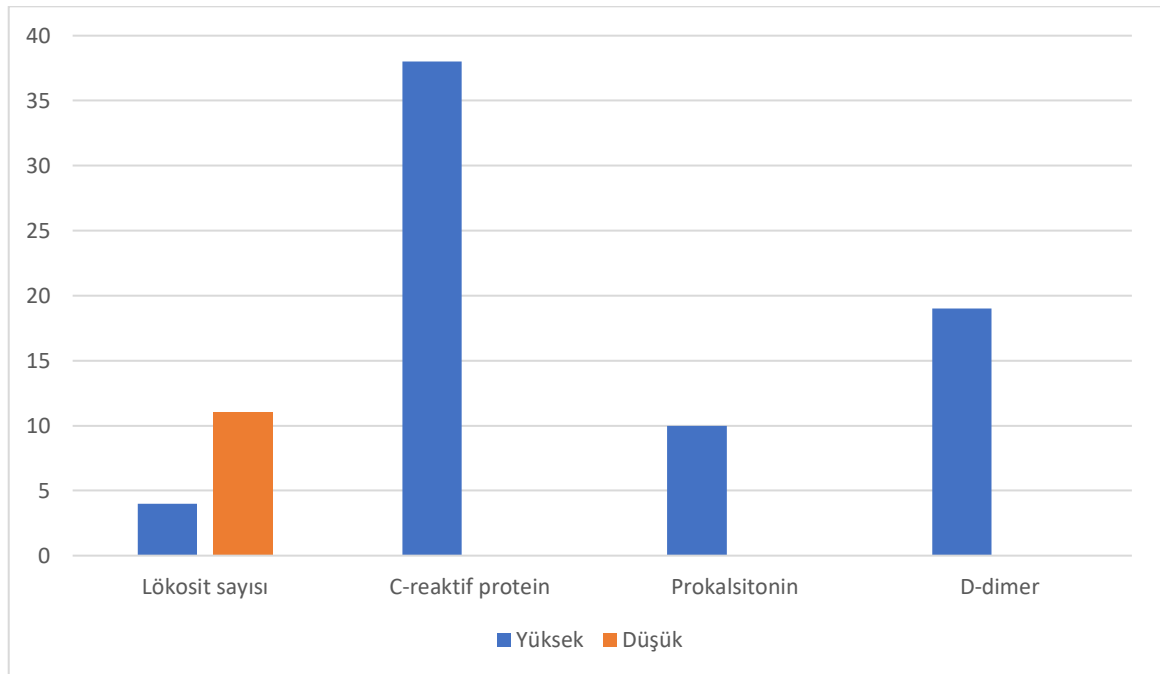
immürokromatografik antikor testinin duyarlılığı, tanıda altın standart test olarak kabul edilen SARS-CoV-2 RT PCR baz alındığında %64,3 ve özgülük ise %54,3 olarak tespit edilmiştir. Duyarlılık ve özgülük hesaplamaları Tablo 4.te gösterilmiştir.

Tablo 4. SARS-CoV-2 RT PCR baz alınarak COVID-19 immürokromatografik antikor testinin duyarlılık ve özgülüğünün belirlenmesi

COVID-19		SARS-CoV-2 RT-PCR		
		Pozitif	Negatif	Toplam
İmmürokromatografik	Pozitif	18	32	50
Antikor	Negatif	10	38	48
Testi	Toplam	28	70	98

Total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın laboratuvar değerleri incelendi. Tam kan sayımında 4 hastada lökositoz (beyaz küre sayısı > 10000/mm³), 11 hastada ise lökopeni (beyaz küre sayısı <4000/mm³) varlığı dikkat çekti. İnflamasyon parametrelerine bakıldığında; 38 hastada C-reaktif protein yüksekliği (≥5 mg/L) ve 10 hastada Prokalsitonin yüksekliği (>0,1 ng/mL) saptandı. On dokuz hastada ise anormal koagülasyon göstergesi olarak D-dimer yüksekliği (>243 ng/mL) mevcuttu. Total antikor pozitifliği saptanan hastalarda en yüksek biyokimyasal korelasyonun C-reaktif protein düzeyleri ile birlikte olduğu görüldü. Bu hastalara ait laboratuvar değerlerinin dağılımı Şekil 3’de gösterilmiştir.

Şekil 3. COVID-19 total antikor pozitifliği saptanan hastalarda anormal laboratuvar değerlerinin dağılımı



4. TARTIŞMA

COVID-19’un mikrobiyolojik tanısı, SARS-CoV-2’ye ait RNA’nın reverse-transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonunun (RT PCR) saptanması ile konulmaktadır. PCR altın standart olarak kabul görülmesine rağmen; viral yükün az olması ya da yer değiştirmesi, yanlış örnekleme, erken ya da geç örnek alımı, testten önce

antiviral kullanımı, transport hatası, ortamda PCR inhibitörlerinin varlığı gibi nedenlerle yalancı negatiflikler söz konusudur (7). Tüm bu kısıtlılıklar nedeniyle PCR testlerindeki duyarlılık oranlarının %63-78 arasında değiştiği bilinmektedir (8). Bu nedenle tek başına PCR testini baz alarak diğer testleri değerlendirmek sıkıntı doğurmaktadır. Bu çalışmaya PCR pozitif hastalar (kesin tanı) ile PCR negatifliğine rağmen radyolojik olarak hastalık tablosuyla uyumlu hastaları (ön tanı) da dahil ederek antikor testlerini bu duruma göre değerlendirmek zorunda kaldık. Bu durum, çalışmanın zayıf noktası olmakla birlikte altın standart olarak kabul edilen PCR testinin tanıdaki yetersizliğinden kaynaklanmaktadır.

SARS-CoV-2 antikorunu saptamak amacıyla kullanılan immunokromatografik lateral flowtestleri; düşük maliyetleri, dağıtım kolaylıkları ve klinik kullanımları nedeniyle çekicidir. Bununla birlikte, COVID-19'un farklı aşamalarında SARS-CoV-2'ye karşı IgM ve IgG'nin saptanması için bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü konusunda farklı kitlere ait farklı sonuçlar söz konusudur (9). Rashid ve arkadaşlarının tümü immunokromatografik test olmak üzere 9 farklı kit kullanarak yaptığı çalışmada duyarlılık %72,7-100 arasında, özgüllük ise %98,7-100 arasında bulunmuş (10). Pan ve arkadaşlarının immunokromatografik test yönteminin tanısal değerini saptamaya yönelik yaptığı bir çalışmada ise duyarlılık %68,6 olarak bulunmuş (11). Bu çalışmada COVID-19 total antikorunu saptamaya yönelik kullandığımız immunokromatografik test kitinin duyarlılığını %64,3 ve özgüllüğünü %54,3 olarak saptadık.

COVID-19 enfeksiyonu, primer olarak insan solunum sistemini etkiler. En sık görülen semptomlar; ateş, öksürük ve kas ağrısıdır. Bunların dışında baş ağrısı, hemoptizi, diyare, dispne gibi semptomlar da görülebilir. Birçok olguda, sistemik ve lokal inflamatuvar yanıt sebebiyle, pnömoninin yanı sıra, ARDS, akut kardiyak hasar da görülebilmektedir. SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarında çok az görülen gastrointestinal semptomlar, COVID-19'da gözlenmiştir (12). BT'de her iki akciğerde alt zonları tutan, periferik yerleşimli, dağınık, düzensiz ve sınırlı buzlu cam infiltrasyonları ve konsolidasyon alanları görülmektedir (13). Bu çalışmada total antikor pozitifliği saptadığımız 50 hastanın 44'ünün akciğer BT'sinde COVID-19 için tipik kabul edilen subplevral tarzda buzlu cam infiltrasyonlarının varlığı dikkat çekti. Laboratuvar testleri COVID-19 hastalarında tanıyı desteklemekle birlikte, hastalığın şiddeti ve tedavinin takibi açısından çok önemlidir. Tam kan sayımında lökopeni yanıtı, ciddi hastalık belirtisi olanlarda sıkça gözlenen bir tablodur (14). Akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve Prokalsitonin değerleri, COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunda yüksek olarak tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15, 16). COVID-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle koagülasyon parametresi olan D-dimer, hastalığın şiddeti ile ilişkili bir belirteçdir (17). Bu çalışmada total antikor pozitifliği saptanan 50 hastanın 4'ünde lökositoz, 11'inde ise lökopeni varlığı dikkat çekti. 38 hastada C-reaktif protein yüksekliği, 10 hastada da Prokalsitonin yüksekliği mevcuttu. Anormal koagülasyon göstergesi olarak da 19 hastada D-dimer yüksekliği saptandı.

COVID-19 enfeksiyonunda, tanı amacıyla viral RNA'nın belirlenemediği durumlarda, salgının büyüklüğünü belirlemek için asemptomatik bireylerde ve enfeksiyonu geçiren kişilerde bağışık yanıtın ortaya konulmasında serolojik testler kullanılabilir (18). SARS-CoV-2 total antikorunu saptamak için çeşitli serolojik yöntemler kullanılabilir. Bunlara örnek olarak; enzime bağlı immünosorbant testi (ELISA), kemilüminesans testi (CLIA), lateral flow testi (LFA), immune floresan antikor testi, western blot, protein mikro dizileme ve nötralizasyon testleri verilebilir (19). SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'un N proteininin benzerliği %92 civarı olduğundan dolayı SARS-CoV-2'nin N proteini ile diğer insan koronavirüslerine karşı oluşan antikorlar arasında çapraz bir reaksiyon riski söz konusudur (20).

SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen antikor yanıtının, viral yük ile ters orantılı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle virüse özgü antikor yanıtının varlığı, hızlı virüs eradikasyonu ve klinik iyileşme ile ilişkilidir (21).

5. SONUÇ

- COVID-19 enfeksiyonunun tanısında altın standart yöntem viral nükleik asitin saptanması olmasına karşın, epidemiyolojik araştırmalar, bağışık yanıt izlemi, asemptomatik olguların saptanması gibi durumlarda serolojik testlerden yararlanabilir.
- Serolojik testlerin tanıdaki rolünün tam olarak netleştirilememesi, farklı kitlelere ve cihazlara ait duyarlılık ve özgüllük oranlarının bulunması nedeniyle, bu konuda yapılacak çeşitli araştırmalar COVID-19 pandemisinde tanısal süreçlere ışık tutacaktır.

KAYNAKÇA

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020; 109: 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
2. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020; 10(2):102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
3. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16):2027-2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
4. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 173:262-7. doi: 10.7326/M20-1495.
5. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. 2020. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020; 58(6):e00512-20. doi: 10.1128/JCM.00512-20.
6. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020; 11(2):e00722-20. doi: 10.1128/mBio.00722-20.
7. Hong KH, Lee SV, Kim TS, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Annals of Laboratory Medicine*. 2020; 40(5):351-360. doi: 10.3343/alm.2020.40.5.351.
8. Zitek T. The Appropriate Use of Testing for COVID-19. *Western Journal of Emergency Medicine* 2020; 21(3):470-72. doi: 10.5811/westjem.2020.4.47370.
9. Conklin SE, Martin K, Manabe YC, et al. Evaluation of Serological SARS-CoV-2 Lateral Flow Assays for Rapid Point-of-Care Testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021; 59:e02020-20. doi: https://doi.org/10.1128/JCM.02020-20.
10. Rashid ZZ, Othman SN, Abdul Samat MN, et al. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malaysian J Pathol*. 2020; 42(1):13-21.
Available from: <http://www.mjpath.org.my/2020/v42n1/COVID-19-serology.pdf>
11. Pan Y, Li X, Yang G, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *Journal of Infection*. 2020; 81(1):e28-e32. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.051.

12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
13. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *American Journal of Roentgenology*. 2020; 214: 1072-1077. doi: 10.2214/AJR.20.22976.
14. Parasher A, Saini V, Saini A, et al. A study of the association of leukopenia with disease severity and mortality in patients diagnosed with COVID-19. *International Journal of Advances in Medicine*. 2020; 7(11):1721-1725. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20204526.
15. Luo X, Zhou W, Xiaojie Y, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20040360.
16. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a metaanalysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 505:190-191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
17. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021; 40:55-59. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.023.
18. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1343. doi: 10.1093/cid/ciaa1343.
19. Chakraborty D, Kumar S, Chandrasekaran, N, Mukherjee, A. Viral Diagnostics and Preventive Techniques in the Era of COVID-19: Role of Nanoparticles. *Frontiers in Nanotechnology*. 2020. doi: : 10.3389/fnano.2020.588795.
20. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9(1):386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
21. Wu J-L, Tseng WP, Lin CH, et al. Four point-of-care lateral flow immunoassays for diagnosis of COVID-19 and for assessing dynamics of antibody responses to SARS-CoV-2. *Journal of Infection*. 2020; 81(3):435-442. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.023>.

SAĞLIK PERSONELİNİN COVID-19 ANTİKOR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Selçuk KAYA

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-8637-6345

Ufuk AKBAYIRLI

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-6176-9855

Ayşegül Aksoy GÖKMEN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0001-6407-4592

Tuba MÜDERRİS

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-8538-5864

Süreyya Gül YURTSEVER

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-4421-230X

ÖZET

Aralık 2020’de, Çin’in Wuhan şehrinde başlayan ve pandemiye dönüşen Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19), SARS-CoV-2 etkeni ile gelişen enfeksiyon hastalığıdır. Bu etkenin tanısında altın standart, RT-PCR testidir. COVID-19 hastalarında 7-11 gün sonra antikor cevabı gelişmektedir. Bu çalışmada, salgının ilk döneminde hastanemizdeki sağlık personelinin COVID-19 antikor tarama sonuçlarının değerlendirilmesi ve COVID-19 enfeksiyonunda antikor düzeyleri ile diğer tanısal yöntemler arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya salgının ilk döneminde, hastanemizdeki COVID-19 antikor taramasına katılan 150 adet sağlık personeli alındı. Kişilerin kan örneklerinden serum elde edildikten sonra kolloidal altın bazlı immunokromatografik test kiti kullanılarak COVID-19 total antikor ölçümü yapıldı. Bu kişilerin; demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve radyolojik bulguları da çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya toplam 150 kişi dahil edildi. Bunların 95’inin (%63,3) kadın, 55’inin (%36,7) erkek olduğu görüldü. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması $39,5 \pm 9,3$ olarak bulundu. Test sonuçlarına göre 150 sağlık personelinin 7’sinde (%4,6) antikor pozitifliği saptandı. Antikor pozitifliği mevcut olan kişilerin klinik durumu incelendiğinde, 5 (%71,4) kişinin son 14 gün içerisinde COVID-19 açısından anlamlı kabul edilebilecek belirti ve bulgu taşıdığı görüldü. İki kişide (%28,6) ise belirti ve bulgu olmadığı için asemptomatik enfeksiyon olarak değerlendirildi. COVID-19 antikoru pozitif saptanan 7 sağlık personelinin 4’ünün akciğer BT bulguları ve laboratuvar değerleri mevcuttu. Antikor pozitifliği saptanan kişilerden 2’sinin akciğer BT’sinde COVID-19 ile uyumlu olabilecek subplevral tarzda buzlu cam opasitelerinin varlığı görüldü. Diğer 2 kişinin akciğer parankiminde ise enfeksiyonla uyumlu infiltrasyon saptanmadı. Laboratuvar

değerlerine bakıldığında; 1 kişide lökositoz (beyaz küre sayısı > 10000/mm³), 1 kişide ise lökopeni (beyaz küre sayısı < 4000/mm³) mevcuttu.

Salgının ilk döneminde hastanemiz sağlık çalışanlarında yaklaşık yüzde 5 oranında pozitiflik bulunması COVID-19 hastalığı için riskli grup olan sağlık personelinin devamlı izlenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, İmmunokromatografik test, Sağlık çalışanı

EVALUATION OF COVID-19 ANTIBODY LEVELS OF HEALTHCARE WORKER

ABSTRACT

Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), which started in December 2020 in Wuhan city of China and turned into a pandemic, is an infectious disease developed by the SARS-CoV-2 agent. The gold standard in the diagnosis of this factor is the RT-PCR test. Antibody response develops after 7-11 days in COVID-19 patients. In this study, it was aimed to evaluate the COVID-19 antibody screening results of the healthcare personnel in our hospital in the first period of the epidemic and to reveal the relationship between antibody levels and other diagnostic methods in COVID-19 infection.

150 healthcare professionals who participated in the COVID-19 antibody screening in our hospital during the first period of the epidemic were included in this study. After obtaining serum from the blood samples of the individuals, COVID-19 total antibody measurement was performed using a colloidal gold-based immunochromatographic test kit. These persons; Demographic characteristics, laboratory values and radiological findings were also included in the study.

A total of 150 people were included in the study. Of these, 95 (63.3%) were female and 55 (36.7%) were male. The mean age of the participants in the study was found to be 39.5 ± 9.3 years. According to the test results, antibody positivity was detected in 7 (4.6%) of 150 healthcare professionals. When the clinical status of people with antibody positivity was examined, it was seen that 5 (71.4%) people had signs and symptoms that could be considered significant in terms of COVID-19 in the last 14 days. Two patients (28.6%) were considered as asymptomatic because there were no signs or symptoms. Lung CT findings and laboratory values of 4 of 7 healthcare personnel who were found to be positive for COVID-19 antibodies were present. The presence of subpleural ground-glass opacities, which may be compatible with COVID-19, was observed in the lung CT of 2 of the people who were found to be positive for antibodies. In the lung parenchyma of the other 2 patients, infiltration compatible with the infection was not detected. Looking at the laboratory values; One person had leukocytosis (white blood cell count > 10000/mm³) and one person had leukopenia (white blood cell count < 4000/mm³).

In the first period of the epidemic, the presence of approximately 5 percent positivity in our hospital health workers reveals that the health personnel, who are at risk for COVID-19 disease, should be constantly monitored and necessary precautions should be taken.

Keywords: COVID-19, Immunochromatographic test, Healthcare worker

1. GİRİŞ

Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-2019), Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentindeki deniz ürünü ve ıslak hayvan pazarı ile ilişkili ve etiyojisi belirsiz pnömonilerle başlayan ve kısa sürede pandemiye neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır (1). COVID-19 etkeni olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2'nin (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; SARS-CoV-2) zarf spike glikoproteini (S proteini), konak hücreye girmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerini kullanır (2).

COVID-19 tanısında, solunum yolu örneklerinden ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile SARS-CoV-2 RNA tespiti altın standart yöntemdir. Bu yöntem için kullanılacak solunum yolu örnekleri, nazal sürüntü, faringeal sürüntü, balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısıdır (3). Ancak bu yöntemin kısıtlılıkları mevcuttur. Farklı kit ve solüsyonların kullanımı, hastalığın farklı dönemlerinde alınması gereken uygun örneğin değişkenlik gösterebilmesi, örnek alındığı sırada hastanın anti-viral kullanıyor olması gibi etmenler PZR testlerinde yalancı negatifliğe yol açabilir. PZR testi ile pozitif sonuç elde edilmesi, COVID-19 enfeksiyon tanısı koydururken, negatif sonuçlar enfeksiyonu dışlamaz (4).

COVID-19 tanısında laboratuvar değerleri ve radyolojik bulgular da oldukça önemlidir. Tam kan sayımında lökosit düşüklüğü, akut faz reaktanlarından C-reaktif protein ve Prokalsitonin yüksekliği, koagülopati göstergesi olarak D-dimer yüksekliği COVID-19 tanısına yardımcıdır (5). COVID-19 için akciğer Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemesinde yaygın, periferik buzlu cam opasiteleri oldukça karakteristiktir (6). Klinik ve/veya radyolojik olarak COVID-19 tanısı konan olguların bir kısmında PZR testinde negatif sonuç elde edilebilmektedir. Görüntüleme yöntemleriyle viral pnömoni görünümü saptanan ancak PZR sonucu negatif çıkan hastaların bir kısmında takip sırasında PZR testinde pozitifleşme görülmüştür (7).

COVID-19 hastalarında 7-11 gün sonra antikor cevabı gelişmektedir. Antikor yanıtı esas olarak nükleokapsid protein (N) ya da spike proteinine (S) karşı gelişir. Bu nedenle S ve N proteinleri, serolojik testlerin hedefidir. Serokonversiyon hastalığın ilk 7 gününde hastaların %50'sinde, 14. günde ise hepsinde gerçekleşmektedir (8). Antikor yanıtları, hastalığın küresel yükünün tespiti, asemptomatik olguların rolünün belirlenmesi, hastalığın artış oranları ve genel mortalitesinin hesaplanması için gereklidir. Sağlık çalışanlarının salgın süresince bağışıklığının kontrolünde de serolojik testlerin faydalı olduğu düşünülmektedir (9).

Bu çalışmada, salgının ilk döneminde hastanemizdeki sağlık personelinin COVID-19 antikor tarama sonuçlarının değerlendirilmesi ve COVID-19 enfeksiyonunda antikor düzeyleri ile diğer tanısal yöntemler arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Bakanlık Onayı ile Etik Onayın Alınması

Çalışmaya başlamadan önce, ilk olarak Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nden COVID-19 çalışma izni ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Kurulu'ndan etik onay alınmıştır. Sonrasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.09.2020 tarihinde 967 no'lu karar ile 2020-GOKAE-0478 numaralı çalışmamızın onayı alınmıştır.

2.2. Çalışma Grubunun Seçilmesi

Bu çalışmaya Nisan 2020-Mayıs 2020 tarihleri arasında semptom durumuna bakılmaksızın, hastanemizdeki COVID-19 antikor taramasına katılan 150 adet sağlık personeli alındı. Salgının ilk döneminde hastanemiz sağlık personelinde antikor taraması yapılmış olup bu çalışmaya hastanemizdeki sağlık personelleri arasından COVID-19 antikor taramasına katılan, 18 yaş üzeri kişiler dahil edildi. Hastanemiz sağlık personeli olmayan ve 18 yaş altı kişiler çalışmadan dışlandı.

2.3. Antikor Testinin Çalışılması

Laboratuvara ulaştırılan kan örneklerinden serum elde edildikten sonra kolloidal altın bazlı COVID-19 (SARS-CoV-2) antikor test kiti (Anhui Deepblue Medical Technology Co., Ltd, Hefei, Çin) (duyarlılık: %93,0, özgüllük: %97,9) kullanılarak immunokromatografik yöntemle SARS-CoV-2 etkenine yönelik total antikor ölçümü yapıldı. Test içerisinden çıkan kart üzerindeki örnek kuyucuğuna önce 10 mikrolite hasta serumu, ardından 45 mikrolitre örnek sulandırıcı eklendi. Kart 15 dakika bekletildi ve sonuçlar değerlendirildi. Kontrol şeridinde çizgi oluşmayan testler geçersiz kabul edilerek çalışmaya dahil edilmedi. Test şeridinde çizgi oluşması total antikor pozitifliği olarak değerlendirildi. Testte kullanılan kart ile pozitif ve negatif hastalara ait örnek görünüm Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. İmmunokromatografik Yöntem ile SARS-CoV-2 Total Antikorun Gösterilmesi: (+) ile işaretli olan test hem kontrol hem de total antikor çizgisinde tutulum olduğu için pozitif, (-) ile işaretli olan sadece kontrol çizgisinde tutulum olduğu için negatif olarak değerlendirildi.

2.4. Değerlendirmeler

Çalışmaya dahil edilen kişilerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu kişilerin; tümünün yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve semptom durumları kayıt edildi. 150 sağlık personelinin yalnızca 39'una ait laboratuvar değerleri (lökosit sayısı, lenfosit sayısı, C-reaktif protein değerleri) ve yalnızca 24'üne ait akciğer BT bulguları mevcut olduğundan çalışmaya bu veriler de dahil edildi.

Salgının ilk döneminde PZR testlerinin yaygın olmayışı, sonuç sürelerindeki değişkenlik ve rutin taramanın mevcut olmaması gibi nedenlerle çalışmaya dahil edilen sağlık personelinin COVID-19 PZR test istemleri mevcut değildi. Hastanemizde salgının ilk döneminde COVID-19 antikor taramasının daha hızlı olması ve sağlık personelinin bu teste ulaşabilirliğinin fazla olması nedeniyle tarama sonuçları COVID-19 antikor düzeyleri üzerinden yapıldı.

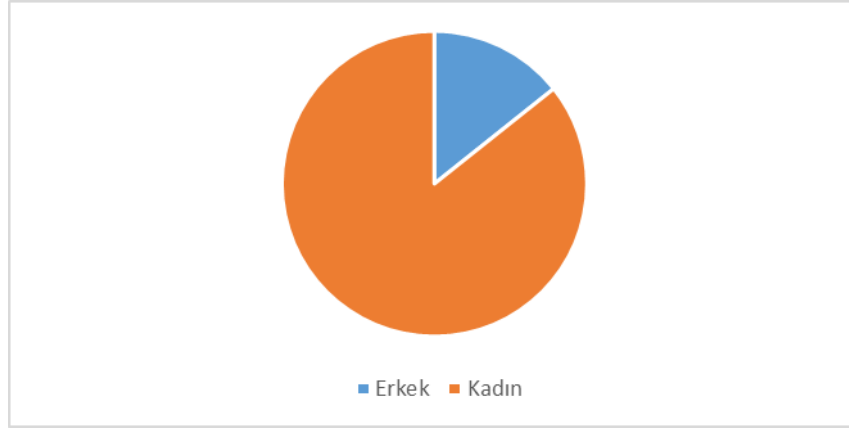
2.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's exact test analiz yöntemi kullanıldı. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 150 kişi dahil edildi. Bunların 95'inin (%63,3) kadın, 55'inin (%36,7) erkek olduğu görüldü. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması $39,5 \pm 9,3$ olarak bulundu. Test sonuçlarına göre 150 sağlık

personelinin 7'sinde (%4,6) antikor pozitifliği saptandı. Antikor pozitifliği mevcut olan kişilerin klinik durumu incelendiğinde, bu kişilerin 5'inin (%71,4) son 14 gün içerisinde COVID-19 açısından anlamlı kabul edilebilecek belirti ve bulgu taşıdığı görüldü. İki kişide (%28,6) ise belirti ve bulgu olmadığı için asemptomatik enfeksiyon olarak değerlendirildi. Pozitif sonucu olan sağlık çalışanlarının yaş ortalaması $33,7 \pm 9,7$ olarak bulundu. COVID-19 antikor pozitifliği saptanan 7 kişiden 6'sı (%85,7) kadın, 1'i (%14,3) erkekti. COVID-19 antikor testi pozitif bulunan sağlık personellerinin cinsiyete göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. COVID-19 Antikor Testi Pozitif Bulunan Sağlık Personellerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

COVID-19 antikor pozitif saptanan 7 sağlık personelinin 4'ünün akciğer BT bulguları ve laboratuvar değerleri mevcuttu. Antikor pozitifliği saptanan kişilerden 2'sinin akciğer BT'sinde COVID-19 ile uyumlu olabilecek subplevral tarzda buzlu cam opasitelerinin varlığı görüldü. Diğer 2 kişinin akciğer parankiminde ise enfeksiyonla uyumlu infiltrasyon saptanmadı. Laboratuvar değerlerine bakıldığında; 1 kişide lökositoz (beyaz küre sayısı $> 10000/\text{mm}^3$), 1 kişide ise lökopeni (beyaz küre sayısı $< 4000/\text{mm}^3$) mevcuttu. Lökopenisi olan ve akciğerinde buzlu cam infiltrasyonu görülen sağlık personelinin antikor pozitif saptandı. Antikor pozitifliği saptanan bu 7 sağlık personelinin 4'üne ait akciğer BT bulguları ile laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. COVID-19 Antikor Testi Pozitif Saptanan ve Akciğer BT Bulguları ile Laboratuvar Değerleri Bulunan Dört Sağlık Personeline Ait Laboratuvar Verileri

Parametre	Sağlık personeli 1	Sağlık personeli 2	Sağlık personeli 3	Sağlık personeli 4
Lökosit sayısı ($/\text{mm}^3$)	4,21	9,82	11,87↑	3,91↓
Lenfosit sayısı ($/\text{mm}^3$)	1,45	2,08	3,75	1,88
C-reaktif protein (N: 0-5mg/L)	<0,2	1,58	0,67	0,23
Akciğer BT bulguları	Parankimde infiltrasyon yok	Buzlu cam infiltrasyonu mevcut	Parankimde infiltrasyon yok	Buzlu cam infiltrasyonu mevcut

Çalışmaya dahil edilip sistemde akciğer BT'si mevcut olan 24 kişinin radyolojik bulguları incelendi. Akciğer BT'sinde COVID-19 ile uyumlu buzlu cam infiltrasyonları olan 7 kişi saptandı. Bu kişilerin 2'sinde (%28,6)

COVID-19 antikor pozitifliği saptanmış olup, 5'inde (%71,4) ise sonuç negatifti. Geriye kalan 17 kişide ise akciğer parankiminde infiltrasyon izlenmedi. Bunların 2'sinde (%11,8) COVID-19 antikor pozitifliği saptanırken, 15'inde (%88,2) sonuç negatifti. Akciğer BT taramasına göre pozitif ve negatif gruplardaki kişilerin COVID-19 antikor pozitiflik durumu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Akciğer BT incelemesi yapılan 24 sağlık personelinin COVID-19 antikor sonuçlarına göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Akciğer BT İncelemesi Yapılan Yirmi Dört Sağlık Personelinin COVID-19 Antikor Sonuçlarına Göre Dağılımı

		Akciğer BT		TOPLAM
		Buzlu cam infiltrasyonu mevcut (BT pozitif)	Parankimde infiltrasyon yok (BT negatif)	
COVID-19 immunokromatografik antikor testi	Pozitif	2 (%28,6)	2 (%11,8)	4
	Negatif	5 (%71,4)	15 (%88,2)	20
	TOPLAM	7	17	24

4. TARTIŞMA

COVID-19'un erken tanısı; hastalığın tedavisi ve kontrolü için çok önemlidir. Pandemi sürecinde hastalığın teşhisi için doğru, hızlı ve maliyet etkin bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Moleküler yöntemler, serolojik testler ve radyoloji taramaları bu amaçla kullanılmaktadır (10).

COVID-19'un mikrobiyolojik tanısında altın standart tanı yöntemi, viral RNA'yı saptamak amacıyla kullanılan PZR testidir (11). Bununla birlikte, PZR testinde numune toplama ve/veya saptama sorunları nedeniyle yalancı negatif sonuçlar söz konusudur Ayrıca, zaman alıcı ve pahalı bir tanı yöntemidir (12).

Serolojik testler, asemptomatik kişileri belirlemek ve akut COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen kişilerin bağışıklık durumunu izlemek için doğru ve uygun bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (13). COVID-19 total antikorunu saptamak için çeşitli serolojik yöntemler kullanılabilir. Kemiluminesans immunoassay (CLIA), enzim immunoassay (ELISA) ve lateral akış immunokromatografi testleri, antikor ölçümüne dayalı testlere örnektir (14). Yapılan çalışmalarda, rutin kullanımda olan hızlı antikor testlerinin çoğunda duyarlılık ve özgüllük oranlarında tutarsızlıklar bildirilmiştir (15).

Bu çalışmada sağlık personelinin COVID-19 taramasında antikor yanıtları, immunokromatografik hızlı kart test ile araştırılmıştır. Elde edilen serolojik veriler bu kişilerin laboratuvar bulguları ve akciğer BT tarama verileri ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda sağlık çalışanları arasında COVID-19 antikor pozitiflik oranı %4,6 olarak bulunmuştur. Akciğer BT'si pozitif kişilerin COVID-19 antikor pozitifliği %28,6, akciğer BT'si negatif kişilerin COVID-19 antikor pozitifliği ise %11,8 olarak saptanmıştır. COVID-19 tanısında, hızlı antikor testi ve akciğer BT tarama yöntemini değerlendiren 112 kişinin incelendiği bir çalışmada, akciğer BT'nin tanısal duyarlılığı %74,3 (55/74) olarak bulunmuş (16). Bu durum, COVID-19 tanısında PZR ve

akciğer BT ile birlikte antikor testlerinin de yardımcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir (17). COVID-19 tanılı kişilerde antikor yanıtlarının radyolojik bulgulara göre daha geç pozitifleşebilmesi, çalışmamızda akciğer BT'si pozitif olup antikoru negatif olan kişilerin durumunu açıklayabilir. Çalışmamızda antikor pozitifliğine rağmen akciğer BT'de negatifliği olan kişilerin bulunması ise asemptomatik kişilerin akciğer BT bulguları olmadan hastalığı geçirmiş olabileceğini ortaya koymada yol gösterici olabilir (18).

İmmunokromatografik test yönteminin tanısal değerini saptamaya yönelik yapılan bir çalışmada duyarlılık %72,7 ile %100 arasında, özgüllük ise %98,7 ile %100 arasında bulunmuş (19). COVID-19 tespiti için çeşitli serolojik test kitlerinin sonuçlarının değerlendirildiği geniş çaplı başka bir araştırmada ise immunokromatografik testin duyarlılığı %93,8, özgüllüğü ise %96 olarak saptanmış (20). Ülkemizdeki duruma bakıldığında, immunokromatografik test yöntemi ile COVID-19 total antikorunun araştırıldığı bir çalışmada pozitiflik oranı %11,6, duyarlılık %20,3 ve özgüllük %95 olarak bulunmuş (21). Ülkemizdeki başka bir çalışmada, tanıda altın standart olarak kabul edilen PZR baz alındığında COVID-19 total antikorunu saptamaya yönelik immunokromatografik antikor testinin duyarlılığı, %64,3 ve özgüllüğü %54,3 olarak tespit edilmiş (22). Sağlık çalışanlarında COVID-19 antikorunu saptamaya yönelik hızlı antikor testlerinin araştırıldığı ülkemizdeki başka bir çalışmada ise pozitiflik oranı %7,2 olarak saptanmış (23). İmmunokromatografik test yönteminin duyarlılığının düşük olmasına bağlı sorunlar nedeniyle riskli gruplarda daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip antikor testleri, tanıda altın standart olan PZR testine yardımcı olarak kullanılabilir (24). Sağlık çalışanı gibi riskli gruplarda PZR testinin yanında antikor testlerinin de izlem ve taramada kullanılması gerektiği ve asemptomatik kişilerin tespiti için önemli olduğu aşikârdır (25).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. COVID-19 tanısı için altın standart olan PZR testinin çalışmaya dahil edilen grupta istenmemiş olması, çalışmada kullanılan immunokromatografik testin yalnızca hızlı tanı testi olarak kalmasına neden olmuştur. Ardışık numuneler üzerinde farklı ölçüm yöntemleri (enzim immunoassay gibi) kullanılarak daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ

- COVID-19 enfeksiyonunun tanısında altın standart yöntem viral nükleik asitin saptanması olmasına karşın, epidemiyolojik araştırmalar, bağışık yanıt izlemi, asemptomatik olguların saptanması gibi durumlarda serolojik testlerden yararlanılabilir.
- Serolojik testlerin tanıdaki rolünün tam olarak netleştirilememesi, farklı kitlere ve cihazlara ait duyarlılık ve özgüllük oranlarının bulunması nedeniyle, bu konuda yapılacak çeşitli araştırmalar COVID-19 pandemisinde tanısal süreçlere gün ışığı tutacaktır.
- Salgının ilk döneminde hastanemiz sağlık çalışanlarında yaklaşık yüzde 5 oranında pozitiflik bulunması COVID-19 hastalığı için riskli grup olan sağlık personelinin devamlı izlenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May 1;109.
2. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal [Internet].* 2020 Apr 1 [cited 2021 Oct 28];10(2):102–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282863/>
3. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA [Internet].* 2020 May 12 [cited 2021 Oct 28];323(18):1843–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
4. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect [Internet].* 2020 Jul 1 [cited 2021 Oct 28];81(1):e28–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283141/>
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2021 Oct 28];382(18):1708–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
6. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2020 Apr 1 [cited 2021 Oct 28];20(4):425–34. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309920300864/fulltext>
7. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642> [Internet]. 2020 Feb 26 [cited 2021 Oct 28];296(2):E32–40. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2020200642>
8. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. *J Clin Microbiol [Internet].* 2020 Jun 1 [cited 2021 Oct 28];58(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245835/>
9. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George KS, et al. Report from the american society for microbiology covid-19 international summit, 23 march 2020: Value of diagnostic testing for sars-cov-2/covid-19. *MBio [Internet].* 2020 Mar 1 [cited 2021 Oct 28];11(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217609/>
10. Vashist SK. In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. *Diagnostics* 2020, Vol 10, Page 202 [Internet]. 2020 Apr 5 [cited 2021 Nov 27];10(4):202. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/4/202/htm>
11. Patel A, Jernigan DB, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, et al. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2020 Feb 7 [cited 2021 Oct 28];69(5):140–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6905e1.htm>
12. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J [Internet].* 2020 Dec 1 [cited 2021 Nov 27];17(1):1–7. Available from: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01452-5>
13. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez- Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020 Sep 1;98(1):115094.
14. Ejazi SA, Ghosh S, Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. *Immunol Cell Biol [Internet].* 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 27];99(1):21–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imcb.12397>
15. Ong DSY, de Man SJ, Lindeboom FA, Koeleman JGM. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital. *Clin Microbiol Infect [Internet].* 2020 Aug 1 [cited 2021 Nov 27];26(8):1094.e7-1094.e10. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X20303050/fulltext>
16. Imai K, Tabata S, Ikeda M, Noguchi S, Kitagawa Y, Matuoka M, et al. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jul 1;128:104393.
17. Carpenter CR, Mudd PA, West CP, Wilber E, Wilber ST. Diagnosing COVID-19 in the Emergency Department: A Scoping Review of Clinical Examinations, Laboratory Tests, Imaging Accuracy, and Biases. *Acad Emerg Med [Internet].* 2020 Aug 1 [cited 2021 Dec 1];27(8):653–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542934/>
18. Demirkol ME, Kaya M, Balci M. Asemptomatik ve semptomatik COVID-19 vakalarının BT görüntülerinin incelenmesi. *Sağlık Akad Derg [Internet].* 2021 Mar 1 [cited 2021 Dec 1];8(1):49–53. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sagakaderg/841775>
19. Zainol Rashid Z, Othman SN, Abdul Samat MN, Ali UK, Wong KK. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol [Internet].* 2020 [cited 2021 Oct 28];42(1):13–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342927/>
20. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron [Internet].* 2020 Oct 1 [cited 2021 Oct 28];165. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729549/>
21. Ozturk A, Bozok T, Simsek Bozok T. Evaluation of rapid antibody test and chest computed tomography results of COVID-19

- patients: A retrospective study. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Oct 28];93(12):6582–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.27209>
22. Kaya S, Akbayırlı U, Atakan Nemli S, Onur Turan M, Aksoy Gökmen A, et al. Evaluation of Immunochromatographic Antibody Test Results in Patients with Prediagnosis of COVID-19. *J Immunol Clin Microbiol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 27];6(3):129–38. Available from: <http://www.jiacm.com>
 23. Kaçmaz AB, Sümbül B, Bolukçu B, Okay G, Durdu B, Akkoyunlu Y, et al. Utility of Rapid Antibody Test for Screening COVID-19 Among Healthcare Professionals. *Bezmialem Sci*. 2020 Oct 30;8(2):22–6.
 24. Turbett SE, Anahtar M, Dighe AS, Beltran WG, Miller T, Scott H, et al. Evaluation of Three Commercial SARS-CoV-2 Serologic Assays and Their Performance in Two-Test Algorithms. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Dec 1];59(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7771444/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37771444/)
 25. Madran B, Madran1 B, Keske1 Ş, Beşli Y. The Risk of SARS-CoV-2 Infection Among Healthcare Workers. *Infect Dis Clin Microbiol*. 2020;2(2):54–60.

İSLÂM HUKUKUNA GÖRE HEKİMİN HASTASININ MAHREMİYETİNE SAYGI GÖSTERME SORUMLULUĞU

Mehmet ERGÜN

Dr. Öğr. Üyesi, Bartın Üniversitesi, İslami İlimler Fakültesi, Bartın/Türkiye

ORCID: 0000-0002-6149-2358

ÖZET

İslâm hukukuna göre, hekim hastasının tedavisinin seyrini daha iyi takip edebilmek için onun hastalığına ilişkin bilgi ve verileri kayıt altına alabilir. Bu durum hem hastanın hem de tıp biliminin yararınadır. Ancak hekimin hastasının sağlığına ilişkin edindiği bilgi ve verileri özenle saklayacağına, üçüncü kişilerle paylaşmayacağına ilişkin hukuken sorumludur. Çünkü İslâm hukukunun birinci kaynağı olan Kur'ân-ı Kerîm'e göre, Müslümanların genel özelliklerinden birisi de sır saklamalarıdır. Bu genel kural gereğince hekimin hastasının teşhis ve tedavisine ilişkin edinmiş olduğu bilgi ve veriler sır ve emanet kabilinden şeyler olup hekim tarafından üçüncü kişilere aktarılamaz. Hastalığını tedavi ettirmek isteyen kişi, mahremiyetine saygı duyulduğunun rahatlığı içerisinde olmalıdır. Bu rahatlık hastanın iyileşme sürecine önemli katkı da sağlayabilir. Bunun aksine tedavi sürecinde bir de mahremiyet kaygısı yaşayan hastanın tedavi süreci olumsuz etkilenebilir. Hatta İslâm medeniyeti ve İslâm tıp tarihinde hekimlere hastalarına ilişkin edinmiş oldukları sırları üçüncü kişilere ifşa etmeyeceklerine dair muhtesipler tarafından yemin yaptırıldığı dahi bilinmektedir. Ayrıca hekim hastasını tedavi ederken ancak hastasının görmeleri gereken bölgesine bakabilir, bundan fazlasına bakması hukuka aykırı sayılmıştır. Çünkü İslâm hukukunun genel prensiplerine göre, zaruret en az miktarı ile giderilmelidir. Hâsılı, İslâm hukukuna göre, hastaya ilişkin elde edilen bilgi ve veriler hastanın rızası olmadıkça hekim tarafından üçüncü kişilere aktarılamaz. Ancak hastaya ilişkin bilgi ve verilerin paylaşılmasında herhangi bir maslahat ve üstün kamu yararı varsa, söz konusu bilgilerin hekim tarafından üçüncü kişilere aktarılması hukuka aykırı sayılmaz. İşte bu tebliğin konusu “İslâm hukukuna göre hekimin hastasının mahremiyetine saygı gösterme sorumluluğu” meselesi hakkında olacaktır.

Anahtar Kelimeler: İslâm Hukuku, Hasta Mahremiyeti, Hekimin Hastasının Mahremiyetine Saygı Gösterme Sorumluluğu.

ACCORDING TO ISLAMIC LAW PHYSICIAN'S RESPONSIBILITY TO RESPECT THE PRIVACY OF THE PATIENT

ABSTRACT

According to Islamic law, the physician can record the patient's information and data in order to better follow the course of his treatment. This is to the benefit of both the patient and the medical science. However, the

physician is legally responsible for keeping the information and data obtained about the patient's health with care and not sharing it with third parties. Because, according to the Qur'an, which is the primary source of Islamic law, one of the general characteristics of Muslims is to keep secrets. In accordance with this general rule, the information and data obtained by the physician regarding the diagnosis and treatment of his patient are confidential and can not be transferred to third parties by the physician. The person who wants to have their disease treated should be comfortable that their privacy is respected. This comfort can also contribute significantly to the patient's recovery process. On the contrary, the treatment process of the patient who has privacy concerns during the treatment process may be adversely affected. It is even known that in the history of Islamic civilization and Islamic medicine, physicians made an oath to physicians that they would not disclose the secrets they had acquired about their patients to third parties. In addition, while treating a patient, the physician can only look at the area that the patient should see, and it is considered unlawful to look at more than that. Because, according to the general principles of Islamic law, the necessity should be met with the least amount. In short, according to Islamic law, the information and data obtained about the patient cannot be transferred by the physician to third parties without the consent of the patient. However, if there is any benefit and superior public interest in sharing information and data about the patient, the transfer of the said information by the physician to third parties is not considered unlawful. The subject of this paper will be about the issue of "the physician's responsibility to respect the privacy of his patient according to Islamic law".

Key Words: Islamic Law, Patient Privacy, Physician's Responsibility to Respect His/Her Patient's Privacy.

CRISTALLOGRAPHIC PHASE STUDY OF NITI INSTRUMENTS IN ENDODONTICS

Dr. Alessio ZANZA

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy
ORCID NO: 0000-0002-2062-8140

Dr. Rodolfo REDA

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy
ORCID NO: 0000-0003-1532-6524

Dr. Maurilio D'Angelo

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy
ORCID NO: 0000-0002-4120-0717

Dr. Dario DI NARDO

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy
ORCID NO: 0000-0002-5054-0828

Prof. Dr. Luca TESTARELLI

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy
ORCID NO: 0000-0003-3904-3000

ABSTRACT

The scope of this study was to assess the role of the crystallographic phase of Nickel titanium (NiTi) rotary instruments in determining their torsional resistance during different bending conditions, such as different degrees and angles of curvature. 200 F-One 20.04 instruments (Fanta Dental, Shanghai, China) were used, 100 austenitic instruments and 100 martensitic instruments. Each group was divided in 5 subgroups according to the different bending conditions (straight canal, 90 or 60 of curvature degrees and 3 mm or 5 mm of radius of curvature). The static torsional test was performed by using a device composed of an electric motor capable of recording torque values (Ncm); a vice used to secure the instruments at 3 mm from the tip; and artificial canals, which allow instruments to remain flexed during test. Each instrument was rotated at 500 rpm with a torquelimit set to 5.5 Ncm until its fracture. Torque at Fracture (TtF) was registered. A scanning electron microscopy (SEM) observation was conducted. The collected data confirm that an increase in the angle of curvature and a decrease in the radius of curvature of the artificial canals lead to an increase of TtF values with a statistically significant difference ($p < 0.05$), both in the austenitic and martensitic groups. Regarding the comparison between austenitic and martensitic groups in the same bending condition, a statistically significant difference was found only when the torsional test was performed in the canals with the degrees of curvature of 90 and the radius of curvature of 3 mm and 5 mm, with the austenitic instruments showing a higher TtF than the martensitic ones. In conclusion, it can be stated that the crystallographic phase influences the maximum torque at fracture when the instruments are subjected to severe bending and that the radius of curvature significantly influences their torsional resistance.

Keywords: crystallographic phase; endodontics; nickel-titanium; root canal treatment; torsional stress

A SYSTEMATIC REVIEW OF CEMENTATION TECHNIQUES TO MINIMIZE CEMENT EXCESS IN CEMENT-RETAINED IMPLANT RESTORATIONS

Dr. Rodolfo REDA

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy

ORCID NO: 0000-0003-1532-6524

Dr. Alessio ZANZA

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy

ORCID NO: 0000-0002-2062-8140

Dr. Dario DI NARDO

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy

ORCID NO: 0000-0002-5054-0828

Dr. Maurilio D'Angelo

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy

ORCID NO: 0000-0002-4120-0717

Prof. Dr. Luca TESTARELLI

Department of Oral and Maxillo Facial Sciences, Sapienza University of Rome, 00161 Rome, Italy

ORCID NO: 0000-0003-3904-3000

ABSTRACT

Background: The most used types of retention of implant-supported prostheses are screw-retained or cement-retained restorations. The advantages and disadvantages of both have been identified by various authors over the years. However, cement-retained implant crowns and fixed partial dentures are among the most used types of restorations in implant prostheses, due to their aesthetic and clinical advantages. When cemented prostheses are made on implants, the problem of cement residues is important and often associated with biological implant pathologies. The objective of this research was to establish to what extent the techniques to reduce excess cement really affect the volume of cement residues.

Materials and Methods: This review was written following the PRISMA statement; a detailed search was carried out in three different electronic databases— PubMed, Scopus, and Cochrane Library. The inclusion criteria were prospective clinical studies, with at least 10 participants per group, and with at least 6 months of the follow-up period. Results: There have been many proposals for techniques supposed to reduce the amount of excess cement in the peri-implant sulcus and on the prosthetic components, but of these, which are exceptional in their in vitro capabilities, very few have been clinically validated, and this represents the real limitation and a great lack of knowledge regarding this topic. Three articles met the inclusion criteria, which were analyzed and compared, to obtain the information necessary for the purposes of the systematic review.

Discussion: Extraoral cementation can reduce the excess cement, which, after a normal excess

removal procedure, is, nevertheless, of such size that it does not affect the possibility of peri-implant pathologies developing. All these studies concluded that a small amount of cement residue is found in the gingival sulcus, and using eugenol-free oxide cements, the residues were only deposited on

the metal surfaces, with a better peri-implant tissues health.

Conclusion: Despite the limitations of this study, it was possible to carefully analyze these characteristics and obtain valuable suggestions for daily clinical practice. Resinous cements are considered, due to the free monomers present in them, toxic for the soft tissues. The provisional zinc-oxide cements, also eugenol-free, represent the ideal choice. The different grades of retentive forces provided by these cements do not seem to have clinical effects on the decementation of restorations.

Keywords: cementation technique; cement excess; peri-implantitis; shoulder; chamfer

KARIN TRAVMASINA BAĞLI MİDE YARALANMALARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ

İlhan TAŞ

Diyarbakır Gazi Yaşarigil Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ORCID: 0000-0003-1333-7721

ÖZET

Karın travması sonrası mide yaralanmaları nadir görülür. Mortalite %66' lara kadar çıkabilmektedir. Mortalite çoğunlukla eşlik eden yaralanmalara bağlı olup izole mide yaralanmaları ve buna bağlı mortalite çok nadir görülmektedir. Tedavi çoğunlukla primer onarım olmakla beraber daha majör yaralanmalarda rezeksiyon ve anastomoz ameliyatları da yapılabilmektedir.

2016-2020 yılları arasında hastanemiz aciline başvuran 240 travma hastasının bilgilerine ulaşılabilen 18'inde mide yaralanması görüldü. Bir hastanın bilgilerine ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Olgularımızın 16'sı erkek ikisi kadın idi (88.9/11.1%). Yaş ortalaması 26.27 ± 11.37 (15-55) yıl idi. Yaralanma nedenleri olarak dört hastada ateşli silahla yaralanma, 14 hastada kesici delici aletle yaralanma görüldü. Künt travmaya bağlı mide yaralanması görülmedi. Altı olguda izole mide yaralanması görüldü. Mide ile beraber en sık yaralanan organlar; akciğer ve pankreas idi. Altı hastada komplikasyon görüldü (%33.3). Beş hastada pulmoner komplikasyonlar görüldü. Üç hastada intraabdominal apse ve buna bağlı sepsis gelişti. İki hastaya relaparotomi yapıldı. Bir hastada ilk ameliyatta atlanmış safra kesesi yaralanması olduğu görüldü. Bu hastaya kolesistektomi ve apse drenajı operasyonu uygulandı. Bir hasta ise uygun antibiyoterapi ve peruktan drenaj ile tedavi edildi. Bir hasta ex oldu. Mortalite oranı %5.6 idi. Bir hastaya diyagnostik laparoskopi ve sonrasında açık cerrahi yapılmış olup diğer tüm hastalara açık cerrahi uygulanmıştır. PATI (penetran abdominal travma indeksi) ortalaması 13.5 ± 17.49 (min:2-max:63) idi. PATI skoru >25 ve <25 olarak iki gruba ayrıldığında morbidite açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. (P:0.569). İki hastaya gastrik rezeksiyon ve anastomoz diğer tüm hastalara mide primer onarım uygulandı.

Travma nedeniyle ameliyata alınan tüm hastalar olası mide yaralanmaları açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Mide posterior duvarının ayrıca değerlendirilmesi unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Karın Travması, Mide Yaralanması, Cerrahi Tedavi

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF GASTRIC INJURIES DUE TO ABDOMINAL TRAUMA

ABSTRACT

Gastric injuries after abdominal trauma are rare. Mortality can reach up to 66%. Mortality is mostly due to accompanying injuries. Isolated gastric injuries and related mortality are very rare. Although the treatment is

mostly primary repair. Resection and anastomosis can also be performed in more severe injuries.

Gastric injuries were seen in 18 of 240 trauma patients who applied to the emergency department of our hospital between 2016 and 2020, whose information could be accessed. One patient was excluded from the study because the information could not be accessed. Sixteen of our cases were male and two were female (88.9/11.1%). The mean age was 26.27 ± 11.37 (15-55) years. The causes of injury were gunshot wounds in four patients and stab wounds in 14 patients. No gastric injury due to blunt trauma was observed. Isolated gastric injuries were seen in six cases. The most frequently injured organs along with the stomach are; lung and pancreas. Complications were seen in six patients (33.3%). Pulmonary complications were seen in five patients. Intra-abdominal abscess and associated sepsis developed in three patients. Two patients underwent relaparotomy. It was observed that one patient had a missed gallbladder injury in the first operation. This patient underwent cholecystectomy and abscess drainage operation. One patient was treated with appropriate antibiotic therapy and percutaneous drainage. One patient died. The mortality rate was 5.6%. One patient underwent diagnostic laparoscopy followed by open surgery and all other patients underwent open surgery. The mean PATI (penetrating abdominal trauma index) was 13.5 ± 17.49 (min:2-max:63). When the PATI score was divided into two groups as >25 and <25 , no significant difference was observed between the groups in terms of morbidity. (P:0.569). Gastric resection and anastomosis were performed in two patients and primary gastric repair was performed in all other patients.

All patients undergoing surgery due to trauma should be carefully evaluated for possible stomach injuries. Exploration of the posterior wall of the stomach should not be forgotten.

Keywords: Abdominal Trauma, Gastric Injury, Surgical Treatment

PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE İNHALER İLOPROST KULLANIMINA BAĞLI SOLUNUM DEVRESİ FİLTRE TIKANMASI: OLGU SUNUMU

Ahmet GÜLTEKİN

Department of Anesthesiology and Reanimation, Tekirdag Namık Kemal University Faculty of Medicine, Tekirdag, Turkey

ORCID: 0000-0003-4570-8339

GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogeneğinde prostasiklin, endotelin ve nitrik oksit yolları etkilenmiştir. Akciğer damar yatağının bu yıkıcı hastalığı vazokonstriksiyon, tromboz ve proliferasyonla karakterizedir ki, bu durum kısmen prostasiklin sentaz enziminin baskılanmasıyla oluşan endojen prostasiklinin eksikliğine bağlıdır. Prostanoidler (prostasiklin analogları) güçlü vazodilatörlerdir ve antiagregan, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etki gösterirler. Son on yılda bazı prostanoidler de (Treprostinil, İloprost, Beraprost, Seleksipag) pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kabul edilmişlerdir.¹

OLGU

71 yaş kadın hasta, bilinen hastalarına ek PULMONER HT tanısı olan hasta, solunum sıkıntısı nedeniyle serviste takip edilirken solunum sıkıntısının artması üzerine yoğun bakım ünitesine alındı. Hasta yatışının ikinci gününde entübe edildi. Entübe, sedatize takibe alınan hastaya iloprost (ventavis® 10 mcg/ml) (6-9/gün inhalasyonla) tedavisi alan hastaya mekanik ventilatör nebülizatörü ile uygulandı. Hastada ani desatürasyon, peak basıncı yükselmesi, taşikardi, hipotansiyon gelişmesi üzerine sedasyonu derinleştirme, mekanik ventilatör mod değişikliği, kürar uygulanması, entübasyon tüpü değişikliği ve steroid 1 mg/kg uygulandı. Satürasyonu düzelmeyen hastada solunum devresi değişikliği yapılmıca satürasyon, hipotansiyon ve taşikardinin düzeldiği gözlemlendi. Birkaç saat sonra iloprost bir sonraki dozu uygulandıktan sonra yine ani desatürasyon tablosunun tekrar etmesi üzerine solunum devrelerinin sağlam olması nedeniyle sadece devrenin filtreleri kontrol edildi. Filtre değişikliğinden sonra saturasyonu düzelen hastada iloprost ilacının solunum devresi filtresini havalanmayı engelleyecek tıkanmaya sebep olduğu tespit edildi. Filtre değişimi yapılmıca hastada saturasyonun tekrar düzeldiği izlendi. Daha sonraki iloprost uygulamaları filtresiz yapıldı.

SONUÇ

Ani satürasyon düşüklüğü gelişen hastalarda solunum devresi ve hastaya bağlı sebepler dışında özellikle pandemi döneminde kullanımı önem kazanan filtre tıkanıklığı da düşünülmelidir. İloprost extube hastada nebülizatör cihazı ile birlikte kullanılmakta olup entübe hastalarda ilacın kullanımında filtrenin ciddi tıkanmasına neden olabilir. Aerosol tedavisi öncesi ısı-nem tutucu filtrelerin çıkarılması önerilmektedir.



KAYNAK

1. Yıldız C. , Devrim B. PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University. 2021; 45(2): 379-399

RESPIRATORY CIRCUIT FILTER OBSTRUCTION RELATED TO THE USE OF ILOPROST INHALER IN THE TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION: CASE REPORT

Ahmet GÜLTEKİN

Department of Anesthesiology and Reanimation, Tekirdag Namık Kemal University Faculty of Medicine, Tekirdag, Turkey

ORCID: 0000-0003-4570-8339

INTRODUCTION

Prostacyclin, endothelin and nitric oxide pathways are affected in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. This devastating disease of the pulmonary vascular bed is characterized by vasoconstriction, thrombosis, and proliferation, which is partly due to the deficiency of endogenous prostacyclin, which is caused by the suppression of the enzyme prostacyclin synthase. Prostanoids (prostacyclin analogues) are potent vasodilators and have antiaggregant, anti-inflammatory and antiproliferative effects. Some prostanoids (Treprostinil, Iloprost, Beraprost, Selexipag) have also been accepted in the treatment of pulmonary arterial hypertension in the last decade.¹

CASE

A 71-year-old female patient, who was diagnosed with PULMONARY HT in addition to her known diseases, was taken to the intensive care unit when her respiratory distress increased while she was being followed in the ward due to respiratory distress. The patient was intubated on the second day of hospitalization. The patient who was intubated and followed up with sedation was administered iloprost (ventavis® 10 mcg/ml) (6-9/day inhalation) treatment with a mechanical ventilator nebulizer. Upon the development of sudden desaturation, peak pressure rise, tachycardia, hypotension, deepening of sedation, mechanical ventilator mode change, curare administration, intubation tube change and steroid 1 mg/kg were administered to the patient. When the respiratory circuit was changed in the patient whose saturation did not improve, it was observed that saturation, hypotension and tachycardia improved. A few hours later, after the next dose of iloprost was administered, the sudden desaturation picture recurred, and because the breathing circuits were intact, only the filters of the circuit were checked. In the patient whose saturation improved after the filter change, it was determined that the iloprost drug caused a blockage in the breathing circuit filter that would prevent ventilation. When the filter was changed, it was observed that the patient's saturation improved again. Subsequent applications of iloprost were performed without a filter.

CONCLUSION

In patients with sudden decrease in saturation, apart from respiratory circuit and patient-related reasons, the obstruction of filters, which are used more during the pandemic period, should also be considered. Iloprost

extube is used together with the nebulizer device in the patient, and it may cause serious clogging of the filter in the use of the drug in intubated patients. It is recommended to remove the heat-moisture trap filters before aerosol treatment.

REFERENCE

1. Yıldız C. , Devrim B. PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University. 2021; 45(2): 379-399

AB VE TÜRKİYE'DE CERRAHİ BAKIM İÇİN KATASTROFİK HARCAMA RİSKİ İLE CERRAHİ BAKIM İÇİN YAPILAN HARCAMALARI YOKSULLAŞTIRMA RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

COMPARISON OF CATASTROPHIC EXPENDITURE RISKS OF SURGICAL CARE EXPENDITURES IN EU (EUROPEAN UNION) AND TURKEY

Uzm.Dr. Bülent HALAÇLAR

Adana Özel Algomed Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Adana / Turkey,

Orcid No:0000-0003-4010-1298

ÖZET

Amaç: Katastrofik harcamalar genel olarak, cepten yapılan sağlık harcamalarının hane halkı gelirini aşması durumunda ortaya çıkan harcama türüdür. Bu araştırmada, AB ve Türkiye’de yapılan cerrahi müdahalelerde, cerrahi bakım için yapılan katastrofik harcama riski ile cerrahi bakım için yapılan harcamaları yoksullaştırma riski arasındaki ilişkinin incelenmesi ve kıyaslanması amaçlandı.

Yöntem: Araştırmada Dünya Bankası Ülke Raporları Veri Bankasından, Türkiye ve AB (tüm ülkeleri içeren toplam veri raporu) istatistik raporları içerisinde “Cerrahi bakım için katastrofik harcama riski” ve “Cerrahi bakım için yapılan harcamaları yoksullaştırma riski” verileri alındı. AB ve Türkiye ekonomisi arasındaki farkın sonuçlar üzerinde olumsuz etkisini ortadan kaldırmak için, veriler kişi başı yüzde olarak alındı. Araştırmada 2003-2020 yıllarına ait veri seti kullanıldı. Normallik dağılımı Kolmogorov Smirnov Testi ile analiz edildi. Gruplar arasındaki fark için Bağımsız Örneklem t-testi ve Mann Whitney U testi, ilişkisel tarama için Spearman’s rho korelasyon analizi kullanıldı. Zaman etkisini incelemek için Kısmi Korelasyon yöntemi kullanıldı. Tüm analizler SPSS 17.0 for Windows ortamında, %95 güven aralığında ve 0.05 anlamlılık düzeyinde gerçekleştirildi.

Bulgular: Türkiye’nin Cerrahi bakım için katastrofik harcama riski değeri 1.48 ± 0.8 iken, AB için bu değer 2.7 ± 0.5 olarak bulundu ve Türkiye ile AB arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Türkiye’de risk altındaki her yüz kişiden 1.48’i katastrofik harcama yapma riski taşıırken, AB ülkelerinde risk altındaki her yüz kişiden 2.7’si katastrofik harcama yapma riski ile karşı karşıyaydı. Cerrahi bakım için yapılan harcamaları yoksullaştırma riski ortalaması Türkiye için 2.23 ± 0.8 iken AB için 0.29 ± 0.11 olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). AB ülkelerinde, cerrahi bakım harcamalarını kısma riski, bu ihtimale sahip olan yüz kişi içerisinde bir kişinin altındaydı. Korelasyon analizi sonuçlarına göre Türkiye’de Cerrahi bakım için yapılan harcamaları yoksullaştırma riski ile cerrahi bakım için katastrofik harcama riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde ilişki vardı ($r = 0.701$; $p < 0.01$). AB ülkelerinde de, bu ilişki anlamlı ve pozitif yönde, fakat Türkiye’ye göre daha yüksek düzeydeydi ($r = 0.903$; $p < 0.01$).

Sonuç: AB ülkelerinde bireylerin cerrahi bakım harcamalarından Türkiye'ye göre kendi bütçelerinden para harcama riskleri daha yüksektir. Ancak bireysel cerrahi harcamaların hane geliri nedeniyle kısıtlanması riski Türkiye'de, AB ülkelerine kıyasla daha yüksektir. Bu durum, AB ülkelerindeki vatandaşların kişi başı gelirin daha yüksek olması nedeniyle, olası bir sıra dışı cerrahi harcamanın katastrofik olma riskinin düşük olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak AB ülkelerinde cerrahi müdahale riskinde bireyler Türkiye'ye göre daha fazla söz ve risk sahibidir.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi harcamalar, katastrofik harcama, yoksullaşma, AB, Türkiye.

PARKİNSON HASTALIĞINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANIN TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tuğba CENGİZ

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nöroloji A.B.D., Ankara, Türkiye.

ORCID: 0000-0002-6222-2878

ÖZET

Giriş: Parkinson Hastalığı (PH) bazal ganglionlarda dopaminerjik hücre kaybıyla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu çalışmada hemogramdaki Nötrofil/Lenfosit oranının (NLR) PH'nın tanısında ve Hoehn-Yahr evrelemesiyle herhangi bir ilişkisinin olup olmadığı araştırıldı.

Yöntem: PH tanısı konulan ardışık hastalar Hoehn-Yahr sınıflamasına göre erken evre (evre 1-2) ve ileri evre (evre3-4) olarak sınıflandırıldı. Ayrıca parkinson hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet yönünden eşitlenmiş kontrol grubu çalışmaya alındı. Hemogram değerlerinden NLR indexi hesaplandı. PH hastaları ve kontrollerle arasında karşılaştırma için ki-kare testi ve Hoehn -Yahr evresi ile olan ilişkisi için spearman korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Seksen PH tanılı hasta ve 40 yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş kontrol çalışmaya alındı. Yaş açısından PH grubu ve kontrol grubu median 72 yaş (44-88)' karşın 72(48-87) benzerdi ayrıca her iki grubun %40'ı bayandı ve $P>0,05$ olarak hesaplandı. Kontrollerle PH hastaları NLR index açısından karşılaştırıldığında sırasıyla $2,50\pm 1,31$ 'e karşın $2,80 \pm 1,59$ ve $P=0,19$ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı. Ayrıca NLR indexi ile Hoehn-Yahr evresi arasındaki korelasyon analiz edildiğinde $r: -0,18$ ve $P=0,11$ ve anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Ayrıca erken evre (29 hasta) ve ileri evre (51 hasta) PH hastaları NLR açısından karşılaştırıldığında sırasıyla ($3,08\pm 2,31$ ile $2,63 \pm 0,97$ ve $P=0,93$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.

Sonuç: Parkinson hastalığında NLR indexinin tanisal olarak herhangi anlamlı bir değeri bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Heohn-Yahr evrelemesi, İdiopatik Parkinson hastalığı, nötrofil lenfosit oranı.

KÖK HÜCRE NAKLİ PLANLANAN KANSER HASTALARININ SOSYAL DESTEK DÜZEYLERİ VE STRESLE BAŞA ÇIKMA TARZLARI

Uzm. Hemş. Sümeyye İBRAHİMOĞLU

University of Health Sciences, Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital

ORCID:0000-0003-1965-0591

Dr. Öğr. Üyesi Arzu ERKOÇ

Istanbul University Cerrahpaşa Department of Internal Medicine Nursing

ORCID:0000-0001-9077-1973

ÖZET

Tanımlayıcı-ilişki arayıcı türde olan bu çalışma, hematopoetik kök hücre nakli planlanan kanser hastalarının algılanan sosyal destek düzeylerini ve stresle başa çıkma tarzlarını belirlemek ve aralarındaki ilişkiyi saptamak amacıyla gerçekleştirildi. Örneklemi, İstanbul'da bir eğitim ve araştırma hastanesinde hematoloji servisinde yatarak tedavi gören ve kök hücre nakli planlanan en az 64 kanser hastası oluşturdu. Örneklem sayısı uygun örnekleme yöntemi kullanılarak hesaplandı ve çalışma 68 hasta ile tamamlandı. Veriler yüz yüze görüşme yöntemi ile toplandı. Verilerin toplanmasında, "Hasta Bilgi Formu", "Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği" ve "Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği" kullanıldı. Verilerin analizinde Basıklık-Çarpıklık testi, Bağımsız Örneklem t-Testi, Mann Whitney-U testi, Tek Yönlü Varyans Analizi, Kruskal Wallis testi, pearson-spearman korelasyon testi ve basit regresyon analizi testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alındı. Kök hücre nakli planlanan kanser hastalarının sosyal desteği en fazla özel kişiden algıladıkları ve stresle başa çıkmada olumlu yaklaşımlarının (kendine güvenli, iyimser) yüksek düzeyde, olumsuz yaklaşımlarının (çaresiz, boyun eğici, sosyal destek arama) ise orta düzeyde olduğu bulundu. Aileden algılanan sosyal destek ile iyimser yaklaşım arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,282$; $p<0,020$). Hastaların yaşları ile stresle başa çıkma tarzlarından sosyal destek arama yaklaşımı arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı ($r=-0,240$; $p<0,049$). Hastaların hastalık sürecinde iş ve aile yaşamına kıyasla sosyal yaşamlarının daha fazla etkilendiği, çekirdek ailede yaşayanların stresle başa çıkmada olumlu yaklaşımları daha fazla kullandığı tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç olarak hastaların sosyal destek düzeyleri hastalığın sosyal yaşama etkisi gibi değişkenlerden, stresle başa çıkma tarzları ise yaş ve aile tipi değişkeninden etkilenebilmektedir. Hastaların özel kişiden algıladıkları sosyal destek algısı arttıkça stresle başa çıkma tarzları daha olumlu hal almaktadır. Kök hücre nakli öncesi hastaların ailesiyle birlikte bir bütün olarak değerlendirilmesi ve desteklenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: hasta, hematopoetik kök hücre nakli, kanser, sosyal destek, stresle başa çıkma

SOCIAL SUPPORT LEVELS AND COPING STYLES WITH STRESS IN CANCER PATIENTS SCHEDULED FOR STEM CELL TRANSPLANTATION

ABSTRACT

This descriptive-relationship-seeking study was conducted to determine the perceived social support levels and stress coping styles of cancer patients who were planned for hematopoietic stem cell transplantation, and to determine the relationship between them. The sample consisted of 64 at least cancer patients who were hospitalized in the hematology ward of a training and research hospital in Istanbul and were planned for stem cell transplantation. The sample size was calculated using the appropriate sampling method and the study was completed with 68 patients. Data were collected by face-to-face interview method. “Patient Information Form”, “Multidimensional Perceived Social Support Scale” and “Coping with Stress Styles Scale” were used to collect data. In the analysis of the data, Kurtosis-Skewness test, Independent Sample t-Test, Mann Whitney-U test, One-Way Analysis of Variance, Kruskal Wallis test, pearson-spearman correlation test and simple regression analysis test were used. Statistical significance level was taken as $p < 0.05$. It was found that cancer patients who were planned for stem cell transplantation perceived social support the most from a special person, and their positive approach (self-confident, optimistic) in coping with stress was at a high level, while their negative approach (desperate, submissive, seeking social support) was at a moderate level. A positive and significant relationship was found between the perceived social support from the family and the optimistic approach ($r=0.282$; $p < 0.049$). It was determined that the social lives of the patients were affected more compared to their work and family life during the disease process, and those living in the nuclear family used positive approaches more in coping with stress ($p < 0.05$).

As a result, patients' social support levels can be affected by variables such as the effect of the disease on social life, and their coping styles can be affected by age and family type variables. As the perception of social support from the private person increases, the way of coping with stress becomes more positive. It is recommended that patients and their families be evaluated and supported as a whole before stem cell transplantation.

Keywords: patient, hematopoietic stem cell transplantation, cancer, social support, coping with stress

İBRUTİNİB'İN C6 GLİOMA HÜCRELERİ ÜZERİNE ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mustafa KARADEMİR

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ORCID: 0000-0002-0734-9040

Ayşegül ÖZTÜRK

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sivas,
Türkiye

ORCID: 0000-0001-8130-7968

ÖZET

Gliomlar, glial hücrelerden kaynaklanan ve merkezi sinir sisteminin (MSS) en sık görülen tümörleridir (1). Malign glioma, sıklıkla yüksek oranda morbidite ve mortalite ile sonuçlanan birincil beyin tümörüdür (2). Gliomlar metastaz yapmaz, lokal olarak infiltre olur, komşu dokulara yayılır ve kötü prognoz gösterir (3). Ancak son yıllarda, gliomalar için çeşitli moleküler yolaklar ve çeşitli terapötik hedefler önermiş olsa da, henüz antikanser aktivitesinden sorumlu kesin bir mekanizma henüz açıkça tanımlanamamıştır. Nöro-onkolojide yaygın olarak kullanılan sıçan C6 hücre hatları, tümörögenез, invazyon, migrasyon ve anjiyogenez gibi glioma özelliklerini analiz etmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (4). Ibrutinib, çeşitli kan kanseri türlerinin tedavisi için geliştirilmiş Burton tirozin kinazının (BTK) spesifik, geri döndürülemez ve güçlü bir inhibitörüdür (5). BTK ağırlıklı olarak hematopoietik hücrelerde eksprese edildiğinden, solid tümör hücrelerinin Ibrutinib'e duyarlılığı analiz edilmemiştir (6). Bu çalışmada Ibrutinib'in solid tümörlerden olan glioma hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi incelenmiştir. Çalışmada C6 sıçan glioma hücre kültüründe (C6) kontrol grubu ve ilaç grubu olmak üzere 2 grup planlanmıştır. Hücre canlılığı XTT yöntemi ile belirlendi. Hücreler her kuyucuğa 1 x 10⁴ hücre yoğunluğunda ekildi. Ertesi gün kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken ilaç grubuna çeşitli konsantrasyonlarda (40; 20; 5 ve 2.5 µM) İbrutinib 24 saat boyunca uygulanmıştır. Sonrasında XTT hücre canlılığı testi ile İbrutinib'in hücre proliferasyonu üzerine etkisi belirlenmiştir. İbrutinib'in C6 hücre hattında antiproliferatif etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Anahtar Kelimeler: Glioma, Beyin Tümörü, C6 Hücre Hattı, Antiproliferatif etki, İbrutinib

INVESTIGATION OF THE ANTIPROLIFERATIVE EFFECT OF IBRUTINIB ON C6 GLIOMA CELLS

ABSTRACT

Gliomas are the most common tumors of the central nervous system (CNS) originating from glial cells (1). Malignant glioma is a primary brain tumor that often results in a high rate of morbidity and mortality (2). Gliomas do not metastasize, infiltrate locally, spread to neighboring tissues and have a poor prognosis (3). But

in recent years, although various molecular pathways and various therapeutic targets have been proposed for gliomas, a precise mechanism responsible for their anticancer activity has not yet been clearly defined. Rat C6 cell lines, which are widely used in neuro-oncology, are widely used to analyze glioma features such as tumorigenesis, invasion, migration, and angiogenesis (4). Ibrutinib is a specific, irreversible and potent inhibitor of Burton's tyrosine kinase (BTK), developed for the treatment of various types of blood cancer (5). Since BTK is predominantly expressed in hematopoietic cells, the sensitivity of solid tumor cells to Ibrutinib has not been analyzed (6). In this study, the antiproliferative effect of Ibrutinib on glioma cells, which are one of the solid tumors, was studied. In the study, 2 groups were planned, namely the control group and the drug group, in the C6 rat glioma cell culture (C6). Cell viability was determined by the XTT method. The cells were planted in each well at a density of 1×10^4 cells. While no application was made to the control group the next day, Ibrutinib was administered to the drug group at various concentrations (40; 20; 5 and $2.5 \mu\text{M}$) for 24 hours. Subsequently, the effect of Ibrutinib on cell proliferation was determined by XTT cell viability test. The antiproliferative effect of ibrutinib on the C6 cell line was found to be statistically significant ($p < 0.05$).

Keywords: Glioma, Brain Tumor, C6 Cell Line, Antiproliferative effect, Ibrutinib

GİRİŞ

Gliomlar, glial hücrelerden kaynaklanan ve merkezi sinir sisteminin (MSS) en sık görülen tümörleridir (1). Gliomlar metastaz yapmaz, lokal olarak infiltre olur, komşu dokulara yayılır ve kötü prognoz gösterir (2). Malign glioma, sıklıkla yüksek oranda morbidite ve mortalite ile sonuçlanan primer beyin tümörüdür (3). Glioblastoma multiforme (GBM), malign ana beyin tümörlerinin en yaygın görülen alt tipidir. Hastalığın teşhisinden sonra hayatta kalma süresi genellikle altı ay ile bir yıl arasında değişmektedir (4, 5). Bunun nedeni çoğunlukla GBM'nin yüksek invazivliği ve çoğalma hızıdır. Beyin tümörü belirlenen hastalarda tümörün diğer bölgelere geçmemesi için önce cerrahi müdahale yapılmaktadır. Fakat tümör bulunan bölgeyi her zaman tam olarak temizlemek mümkün olmamaktadır. Bu yüzden cerrahi müdahaleyi takiben radyoterapi ve kemoterapiye başlanmaktadır. Kemoterapide ise kullanılan ilaçların yan etkilerinin çok fazla olması ve kullanılan ilaçlara karşı zaman içerisinde kanser hücrelerinin direnç kazanması tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Bu tedavi yöntemlerine karşın sağkalımda kayda değer bir gelişme sağlanmamıştır (6). Son yıllarda, gliomalar için çeşitli moleküler yolaklar ve çeşitli terapötik hedefler önermiş olsa da, henüz antikanser aktivitesinden sorumlu kesin bir mekanizma henüz açıkça tanımlanamamıştır. Nöro-onkolojide yaygın olarak kullanılan sıçan C6 hücre hatları, tümörögenez, invazyon, migrasyon ve anjiyogenez gibi glioma özelliklerini analiz etmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (7).

Ibrutinib, çeşitli kan kanseri türlerinin tedavisi için geliştirilmiş Burton tirozin kinazının (BTK) spesifik, geri döndürülemez ve güçlü bir inhibitördür (8). BTK ağırlıklı olarak hematopoietik hücrelerde eksprese

edilmektedir (9). Ancak son yıllarda deney hayvanları üzerinde yapılan çeşitli fare kanser modellerinden elde edilen yeni veriler, ibrutinib'in çeşitli solid kanserler üzerinde de fayda gösterebileceği bildirilmiştir (10).

Bu çalışmanın amacı Ibrutinib'in solid tümörlerden olan C6 glioma hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisi araştırmaktır.

MATERYAL METOD

Hücre hattı ve hücre kültürü

C6 sıçan glioma hücre Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonundan (ATCC, Manassas, VA, USA) temin edildi ve % 10'luk Fetal Sığır Serum (FBS) (Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA), % 1'lik penisilin/streptomisin (Sigma Aldrich Co., St Louis, MO, USA) ve % 1'lik L-glutamin içeren DMEM'de (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, UK) kültüre edildi. Uygun koşullar sağlanarak inkübatörde (37 °C ve % 5 CO₂ ile nemlendirilmiş atmosfer ortamı) bekletildi. Hücreler %80-90 yoğunluğa ulaştıncaya pasajlandı. Üç defa pasajlama yapıldıktan sonra hücreler 96'lı plate her kuyucuktaki hücre yoğunluğu 1×10^4 hücre olacak şekilde ekim yapıldı. İbrutinib, DMEM içerisinde çözündürüldü.

Hücre canlılık değerlendirmesi

Hücre canlılığı, XTT testi (Roche Diagnostic, MA, USA) kullanılarak değerlendirildi. Başlangıçta C6 sıçan glioma hücreleri oyuk başına 100 µL DMEM içinde 1×10^4 hücre yoğunluğunda 96 oyuklu plaklara ekildi ve 24 saat inkübe edildi. Hücreler kontrol grubun ve ilaç grubu olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. İlaç grubundaki hücreler, 24 saat boyunca çeşitli konsantrasyonlarda (5; 10; 20 ve 40 µM) İbrutinib uygulanarak inkübatörde bekletildi. İnkübasyondan sonra 96'lı plaka çıkarılıp oyuklar fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. Daha sonra tüm kuyucuklara fenol kırmızısı içermeyen 100 µL DMEM ve 50 µL XTT solüsyonu ilave edildi ve ardından plakalar 4 saat 37 °C'de tutuldu. Absorbans değerleri, 450 nm'de bir ELISA mikro plaka okuyucu (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, UK) kullanılarak tespit edildi. Tüm deneyler üç kez gerçekleştirildi ve hücre canlılığı, kontrol grubuna (tedavi uygulanmamış hücreler) kıyasla canlı hücre yüzdeleri olarak ölçüldü.

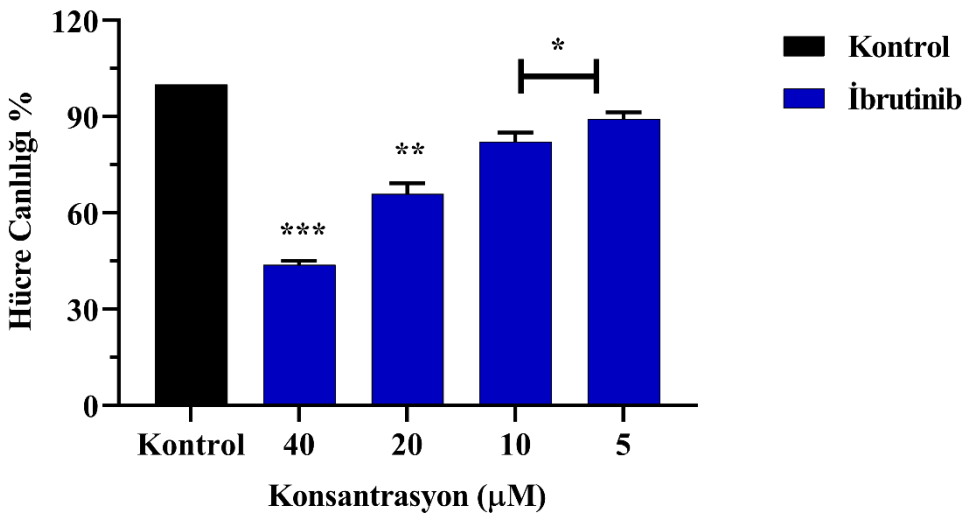
İstatistiksel analiz

Sonuçlar, ortalamanın (SEM) ortalama \pm standart hatası olarak ifade edildi. Veri analizleri Windows için SPSS Sürüm 23.0 ile yapılmıştır. Veriler, tek yönlü bir varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Deney grupları arasındaki farklılıkları belirlemek için post hoc Tukey testi kullanıldı ve $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İbrutinib'in Sitotoksik Üzerine Etkisi

İbrutinib'in C6 sıçan glioma hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi amacıyla XTT hücre canlılığı testi yapıldı. Çalışmamızda kullandığımız konsantrasyon önceki çalışmalarda İbrutinib'in in vitro ortamda kullanılan konsantrasyonları araştırılarak belirlenmiştir. Şekil-1 de gösterildiği gibi İbrutinib'in C6 sıçan glioma hücreleri üzerine anlamlı bir sitotoksik etki yaratmıştır ($p < 0.05$)(Şekil 1).



Şekil 1. İbrutinib'in C6 sıçan glioma hücre canlılığı üzerine etkileri. Değerler ortalama \pm SEM olarak sunulmuştur ($p > 0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında).

TARTIŞMA

Kanser tedavisinde, konvansiyonel kemoterapötikler uzun yıllardan beri klinikte kullanılmaktadırlar. Etkinlikleri uzun yıllardır kanıtlanmış olsa da ciddi yan etkilere yol açmaları bu ajanların kullanımını kısıtlar. Mevcut tedavilerin dezavantajları ve yeni anti-kanser ilaçlarına olan ihtiyaç araştırmaların bu yöne kaymasına neden olmuştur. Son 20 yılda kanserin moleküler mekanizmalarının da aydınlatılması ile yeni ilaçlar için hedef olabilecek proteinler tanımlanmıştır. Gliomalar için çeşitli moleküler yolaklar ve çeşitli terapötik hedefler önermiş olsa da, henüz antikanser aktivitesinden sorumlu kesin bir mekanizma henüz açıkça tanımlanamamıştır (11).

Cleveland Clinic'in Lerner Araştırma Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada , ibrutinib'in prelinik bir modelde beyin tümörü büyümesini yavaşlattığı ve sağkalım süresini uzattığı bildirilmiştir. İnsan glioblastoma hücrelerinde, ibrutinib'in glioma kök hücrelerini inhibe ederek etki gösterdiği belirtilmiştir (12).

Tirozin kinaz inhibitörü olan İbrutinib, çeşitli kanser türlerini tedavi etmek için kullanılan yeni bir antikanser ilaçtır. Wang ve arkadaşları çalışmalarında ibrutinib'in derin bir antitümör etki gösterdiğini ve GBM hücrelerinde Akt/mTOR sinyal yolu ile otofajiye neden olduğunu göstermektedir. Otofaji inhibisyonunun, GBM'de ibrutinib'in antitümör aktivitesini teşvik ettiğini bildirmişlerdir (13). Bu bulgular, kötü huylu glioma için otofaji inhibitörü ile birleşen bir antikanser ajanının etkisi hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Çalışmamızda İbrutinib'in in vitro ortamda kullanılan farklı konsantrasyonlarında C6 sıçan glioma hücreleri üzerine anlamlı bir sitotoksik etki izlenmiştir.

İbrutinib'in GBM tedavisinde etkili bir kemoteropatik ajan olarak kullanılabilmesi kanaatindeyiz. Bu konu da daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KATKI

Bu çalışmayı yürütmek için gerekli olanakları sağladığı için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi'ne (CÜTFAM) teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA

1. Modrek, A. S., Bayin, N. S., & Placantonakis, D. G. (2014). Brain stem cells as the cell of origin in glioma. *World journal of stem cells*, 6(1), 43–52. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i1.43>
2. Chen, R., Smith-Cohn, M., Cohen, A. L., & Colman, H. (2017). Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(2), 284–297. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0519-x>
3. Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., Scheithauer, B. W., & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*, 114(2), 97–109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
4. Kleihues, P., Louis, D. N., Scheithauer, B. W., Rorke, L. B., Reifenberger, G., Burger, P. C., & Cavenee, W. K. (2002). The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of Neuro pathology and Experimental Neurology*, 61(3), 215–225. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.3.215>
5. Reardon, D. A., & Wen, P. Y. (2006). Therapeutic Advance in the Treatment of Glioblastoma: Rationale and Potential Role of Targeted Agents. *The Oncologist*, 11(2), 152–164.
6. Velasco, Guillermo, Carracedo, A., Blázquez, C., Lorente, M., Aguado, T., Haro, A., Sánchez, C., Galve-Roperh, I., & Guzmán, M. (2007). Cannabinoids and gliomas. In *Molecular Neurobiology*, 36, 60–67. <https://doi.org/10.1007/s12035-007-0002-5>
7. Grobden B, De Deyn PP, Slegers H. Rat C6 glioma as experimental model system for the study of glioblastoma growth and invasion. *Cell Tissue Res*. 2002; 310(3): 257-70.
8. Lopez-Herrera G, Vargas-Hernandez A, Gonzalez-Serrano ME, Berron-Ruiz L, Rodriguez-Alba JC, Espinosa-Rosales F, Santos-Argumedo L (2014) Bruton's tyrosine kinase—an integral protein of B cell development that also has an essential role in the innate immune system. *J Leukoc Biol* 95(2):243–250. doi:10.1189/jlb.0513307
9. Grabinski N, Ewald F. Ibrutinib (Imbruvica™) potently inhibits ErbB receptor phosphorylation and cell viability of ErbB2-positive breast cancer cells. *Invest New Drugs*. 2014 Dec;32(6):1096-104. doi:10.1007/s10637-014-0141-2. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25081321.
10. Stiff, A., Trikha, P., Wesolowski, R., Kendra, K., Hsu, V., Uppati, S., ... & Carson, WE (2016). Miyeloid türevli baskılayıcı hücreler, Bruton'un tirozin kinazını eksprese eder ve tümör taşıyan konaklarda ibrutinib tedavisi ile tüketebilir. *Kanser araştırması*, 76 (8), 2125-2136.
11. Mutluay Sİ, Kozacı LD. Hücre İçi Sinyal Yolaklarını Hedefleyen Kemoteropötik Ajanlar. *BSJ Health Sci Cilt 4 - Sayı 2: 175-184 / Mayıs 2021.*



12. Shi Yu, Guryanova OA, Zhou W, Et Al. Ibrutinib Inactivates BMX-STAT3 In Glioma Stem Cells To Impair Malignant Growth And Radioresistance. Science Translational Medicine vol. 10, NO. 44330 MAY 2018
13. Wang J, Liu X, Hong Y, Wang S, Chen P, Gu A, Guo X, Zhao P. Ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, exhibits antitumoral activity and induces autophagy in glioblastoma. J Exp Clin Cancer Res. 2017 Jul 17;36(1):96. doi: 10.1186/s13046-017-0549-6. PMID: 28716053; PMCID: PMC5513110.

ETP45658'İN C6 GLİOMA HÜCRELERİ ÜZERİNE ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Mustafa KARADEMİR

ORCID: 0000-0002-0734-9040

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ORCID: 0000-0001-8130-7968

Ayşegül ÖZTÜRK

ORCID: 0000-0001-8130-7968

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü,
Sivas, Türkiye

ÖZET

Primer beyin tümörleri, bütün kanserlere bağlı ölüm oranlarının %2'sini oluşturmaktadır. Uygulanan çeşitli tedavi yöntemlerine rağmen ortalama yaşam süresi 1 yıldır (1). Primer beyin tümörlerinden olan Glioblastoma multiforme, beyin dokusunda hızla yayılan ve yıkıma uğratan oldukça tehlikeli bir beyin tümörüdür (2, 3). Beyin tümörü belirlenen hastalarda tümörün diğer bölgelere geçmemesi için önce cerrahi müdahale yapılmaktadır. Fakat tümör bulunan bölgeyi her zaman tam olarak temizlemek mümkün olmamaktadır. Bu yüzden cerrahi müdahaleyi takiben radyoterapi ve kemoterapiye başlanmaktadır. Kemoterapide ise kullanılan ilaçların yan etkilerinin çok fazla olması ve kullanılan ilaçlara karşı zaman içerisinde kanser hücrelerinin direnç kazanması tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Bu sebeplerden dolayı hastanın yaşam süresi en fazla 1 ila 2 yıl uzatılabilmektedir. Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yolağı, kanserde sıklıkla değişime uğrayan bir yoldur. Bu nedenle hedefe yönelik tedavi için ve ayrıca radyoterapiye direncin üstesinden gelmek için yeni PI3K inhibitörlerinin geliştirilmesine ve bu konuda yoğun çalışılmasına ihtiyaç duyulmuştur (4). Çalışmamızın amacı yeni ve güçlü PI3K inhibitörü olan ETP 45658'in Glioma hücre hattı (C6) üzerindeki antiproliferatif etkisini araştırmaktır. Çalışmada C6 sıçan glioma hücre kültüründe (C6) kontrol grubu ve ilaç grubu olmak üzere 2 grup planlanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken ilaç grubuna çeşitli konsantrasyonlarda (8; 4; 2 ve 1 μ M) ETP45658 24 saat boyunca uygulanmıştır. XTT hücre canlılığı testi ile ETP45658'in hücre proliferasyonu üzerine etkisi belirlenmiştir. ETP45658'in C6 hücre hattında antiproliferatif etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, Beyin Tümörü, C6 Hücre Hattı, Antiproliferatif etki

INVESTIGATION OF THE ANTIPROLIFERATIVE EFFECT OF ETP45658 ON C6 GLIOMA CELLS

ABSTRACT

Primary brain tumors account for 2% of all cancer-related deaths. Despite the various treatment methods applied, the average life expectancy is 1 year (1). Glioblastoma multiforme, one of the primary brain tumors,

is a very dangerous brain tumor that spreads rapidly and destroys brain tissue (2, 3). In patients with a brain tumor, surgical intervention is performed first to prevent the tumor from moving to other areas. But it is not always possible to completely clean the area where the tumor is located. That is why, after surgical intervention, radiotherapy and chemotherapy are started. In chemotherapy, the side effects of the drugs used are too much, and the fact that cancer cells become resistant to the drugs used over time negatively affects the treatment. For these reasons, the patient's life expectancy can be extended by no more than 1 to 2 years. The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway is a pathway that is often altered in cancer. Therefore, for targeted therapy, as well as to overcome resistance to radiotherapy, it was necessary to develop new PI3K inhibitors and to work intensively on this issue (4). The aim of our study is to investigate the antiproliferative effect of the new and powerful PI3K inhibitor ETP 45658 on the Glioma cell line (C6). In the study, 2 groups were planned, namely the control group and the drug group, in the C6 rat glioma cell culture (C6). While no application was made to the control group, ETP45658 was applied to the drug group at various concentrations (8; 4; 2 and 1 μ M) for 24 hours. The effect of ETP45658 on cell proliferation was determined by XTT cell viability test. The antiproliferative effect of ETP45658 on the C6 cell line was found to be statistically significant ($p < 0.05$).

Keywords: Glioblastoma, Brain Tumor, C6 Cell Line, Antiproliferative effect

GİRİŞ

Malign gliomalar, merkezi sinir sisteminin (MSS) en sık görülen ve ölümcül kanserlerindedir(1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), gliomları, prognostik ve sağkalım oranlarını yansıtan histolojik özelliklerine göre dört dereceye ayırmıştır (2). Malign gliomlardan olan glioblastoma multiforme (GBM) yeni ismi ile glioblastom, MSS tümörlerinin 4. dereceye sahip olan en agresif alt tipidir. Bu kötü prognoza sahip GBM aynı zamanda insanlarda en yaygın görülen MSS tümörlerindedir (1). GBM hastaları için standart tedavi, cerrahi rezeksiyon, ardından eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapiyi içermektedir (3). Ancak bu hastaların çoğu bir yıldan daha kısa sürede öldüğü ve uzun süreli sağ kalımı olmadığı için, bu tümörler önemli ölçüde dikkat çekmektedir (4). GBM'lerdeki genetik değişiklikleri kapsamlı bir şekilde aydınlatmak, hastalığın teşhisi, prognostik veya terapötik amaçları için kullanılacak yeni hedeflerin sağlanması bakımından oldukça önem arz etmektedir.

Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) sinyal yolağı, kanser hücresinin büyümesi, hareketliliği, hayatta kalması, metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan ve kanserde sıklıkla değişime uğrayan bir yoldur. Bu yolak, meme, mesane, prostat, tiroid ve yumurtalık gibi birçok farklı kanser türünde sıklıkla aktiftir. PI3K'deki hedeflenebilir genetik sapmalar, pek çok farklı kanser türlerinde hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için önemli fırsatlar sunmaktadır. Bu nedenle hem hedefe yönelik tedaviler hem de standart tedavilere karşı oluşan direncin üstesinden gelmek için yeni PI3K inhibitörlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (5,6).

Çalışmamızın amacı yeni ve güçlü bir PI3K inhibitörü olan ETP 45658'in Glioma hücre hattı (C6) üzerindeki antiproliferatif etkisini araştırmaktır.

MATERYAL METOD

Hücre hattı ve hücre kültürü

C6 sıçan glioma hücre Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonundan (ATCC, Manassas, VA, USA) temin edildi ve % 10'luk Fetal Sığır Serum (FBS) (Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA), % 1'lik penisilin/streptomisin (Sigma Aldrich Co., St Louis, MO, USA) ve % 1'lik L-glutamin içeren DMEM'de (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, UK) kültüre edildi. Uygun koşullar sağlanarak inkübatörde (37 °C ve % 5 CO₂ ile nemlendirilmiş atmosfer ortamı) bekletildi. Hücreler %80-90 yoğunluğa ulaştınca pasajlandı. Üç defa pasajlama yapıldıktan sonra hücreler 96'lı plate her kuyucuktaki hücre yoğunluğu 1×10^4 hücre olacak şekilde ekim yapıldı. ETP45658 (Tocris), DMEM çözündürüldü.

Hücre canlılık değerlendirmesi

Hücre canlılığı, XTT testi (Roche Diagnostic, MA, USA) kullanılarak değerlendirildi. Başlangıçta C6 sıçan glioma hücreleri oyuk başına 100 µL DMEM içinde 1×10^4 hücre yoğunluğunda 96 oyuklu plaklara ekildi ve 24 saat inkübe edildi. Hücreler kontrol grubun ve ilaç grubu olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. İlaç grubundaki hücreler, 24 saat boyunca çeşitli konsantrasyonlarda (1; 2; 4 ve 8 µM) ETP-45658 uygulanarak inkübatörde bekletildi. İnkübasyondan sonra 96'lı plaka çıkarılıp oyuklar fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. Daha sonra tüm kuyucuklara fenol kırmızısı içermeyen 100 µL DMEM ve 50 µL XTT solüsyonu ilave edildi ve ardından plakalar 4 saat 37 °C'de tutuldu. Absorbans değerleri, 450 nm'de bir ELISA mikro plaka okuyucu (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, UK) kullanılarak tespit edildi. Tüm deneyler üç kez gerçekleştirildi ve hücre canlılığı, kontrol grubuna (tedavi uygulanmamış hücreler) kıyasla canlı hücre yüzdeleri olarak ölçüldü.

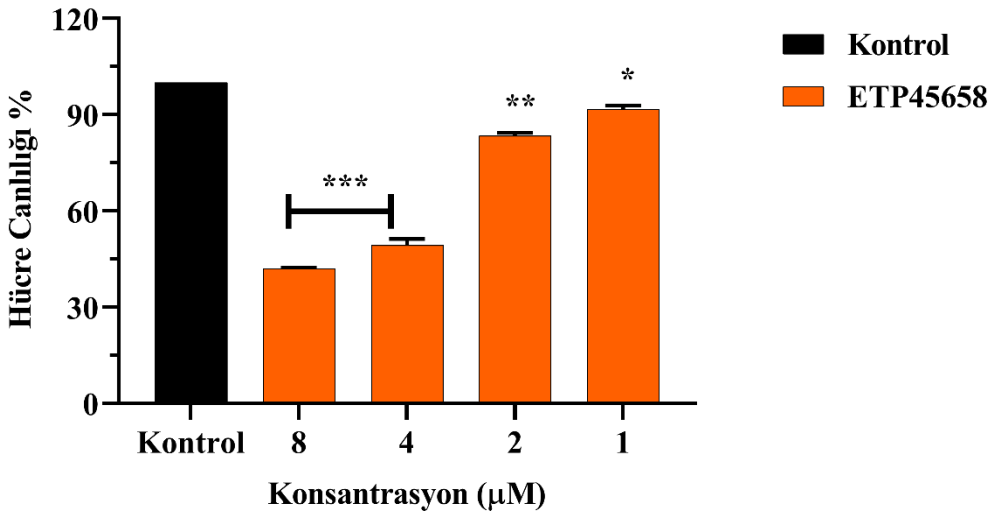
İstatistiksel analiz

Sonuçlar, ortalamanın (SEM) ortalama \pm standart hatası olarak ifade edildi. Veri analizleri Windows için SPSS Sürüm 23.0 ile yapılmıştır. Veriler, tek yönlü bir varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Deney grupları arasındaki farklılıkları belirlemek için post hoc Tukey testi kullanıldı ve $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

ETP-45658'in Sitotoksikite Üzerine Etkisi

ETP-45658'in C6 sıçan glioma hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi amacıyla XTT hücre canlılığı testi yapıldı. Çalışmamızda kullandığımız konsantrasyon önceki çalışmalarda ETP-45658'in in vitro ortamda kullanılan konsantrasyonları araştırılarak belirlenmiştir. Şekil-1 de gösterildiği gibi ETP-45658'in C6 sıçan glioma hücreleri üzerine anlamlı bir sitotoksik etki yaratmıştır ($p < 0.05$)(Şekil 1).



Şekil 1. ETP-45658'in C6 sıçan glioma hücre canlılığı üzerine etkileri. Değerler ortalama \pm SEM olarak sunulmuştur ($p > 0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında).

TARTIŞMA

Glioblastoma multiform (GBM) beyin tümörleri içerisinde en sık rastlanan histolojik tiptir. Primer beyin tümörlerinin %22,6-27'sini, tüm gliomaların %50-60'ını, tüm intrakranial tümörlerin %12-15'ini ve astrositik tümörlerin %50-60'ını oluşturmaktadır. Her yaşta görülebilmekle beraber olgular sıklıkla 45-75 yaş arasındadır. Çocukluk yaşlarında ise nadir görülmektedir. Erkeklerde, kadınlarla karşılaştırıldığında biraz daha fazla gözlenmektedir (7).

GBM hücrelerinde saptanan ve canlılığı tetikleyen fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) yolu önemli bir yoldur. Çeşitli tirozin kinaz reseptörlerinin (EGFR, PDGFR gibi) büyüme faktörleriyle aktivasyonu sonucu PI3K/Protein Kinaz B (PKB, AKT) yolu aktifleşir ve nükleer faktör κ B (NF κ B) aracılığıyla yaşamı ve proliferasyonu düzenleyen genlerin aktivasyonu sağlanır. PTEN bu yolu bloke edebilir ancak GBM'de saptanan PTEN mutasyonunun bu yolu inaktive etmediği belirtilmektedir. Tirozin kinazların aktivasyonu sonucu tetiklenen diğer bir yol ise RAS onkogeni aracılığıyla mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yoludur. Bu yolun aktivasyonu da, glia hücresinde yaşam ve büyümeyi kontrol eden genlerin

ekspresyonunu sağlayan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu tetikler. GBM’de bu sinyallerin aktivasyonuna neden olan tirozin kinaz reseptörlerinde mutasyon meydana gelmesi sinyal yollarının kontrolsüz aktivasyonuna neden olmaktadır (8).

PI3K/AKT sinyal iletim yolağı hücre büyümesi, proliferasyonu, metabolizması, motilitesi, sağkalımı ve apoptozunu içeren normal hücresel süreçlerin anahtar düzenleyicisidir. PI3K/AKT yolağının anormal aktivasyonu, insanlardaki pek çok kanserde tümör hücrelerinin sağkalımını ve proliferasyonunu destekler.

Pyrazolopyrimidine türevi ETP-45658, FOXO proteinlerinin nükleer birikimini yönlendiren PI3K'nın güçlü bir inhibitörüdür. Hill ve arkadaşları yaptıkları in siliko meme kanseri çalışmasında TP-45658'in sınıf I PI3K'ları ve mTOR'u güçlü bir şekilde engellediğini göstermişlerdir (9).

Link ve arkadaşları Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu'ndan (ATTC) elde ettikleri; U2OS (insan osteosarkomu), RPMI'de PC3 (insan prostat karsinomu), MCF7 (insan meme karsinomu), HCT116 (insan kolon karsinomu), 768-0 (insan renal karsinomu), U251 (insan glioblastoma) hücre kültürü çalışmalarında ETP-45658'nin fosfoinositid 3-kinazların güçlü ve seçici bir inhibitörü olduğunu ve tedavi edilen farelerde tümör hücre hatlarında ve in vivo antikanser etki mekanizmasını göstermişlerdir (10).

Bizde bu çalışmamızda ETP-45658'in C6 sıçan glioma hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi amacıyla XTT hücre canlılığı testi uyguladık. Çalışmamızda kullandığımız 1; 2; 4 ve 8 µM konsantrasyonlarda ETP-45658'in in vitro ortamda C6 sıçan glioma hücreleri üzerine anlamlı bir sitotoksik etki yaratmış olduğunu tespit ettik.

Bu bilgilere dayanarak, glioblastoma (GBM) hastalarının tedavisinin, klinik olarak gelişmesi için PI3-K/Akt sinyal iletiminin düzenlenmesinin ümit verici sonuçlar doğuracağını söyleyebiliriz. PI3-K/Akt inhibitörleri prelinik çalışmalar adı altında halen araştırılmaya devam etmektedir.

KATKI

Bu çalışmayı yürütmek için gerekli olanakları sağladığı için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi'ne (CÜTFAM) teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA

- 1- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*, 114(2), 97-109.
- 2- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England journal of medicine*, 360(8), 765-773.
- 3- Stupp, R., Mason, W. P., Van Den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., ... & Mirimanoff, R. O. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England journal of medicine*, 352(10), 987-996.
- 4- Gromeier, M., Lachmann, S., Rosenfeld, M. R., Gutin, P. & Wimmer, E. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6803–6808.

- 5- Bartholomeusz, C., & Gonzalez-Angulo, A. M. (2012). Targeting the PI3K signaling pathway in cancer therapy. *Expert opinion on therapeutic targets*, 16(1), 121-130.
- 6- Testai L, Citi V, Martelli A, Brogi S, Calderone V. Role of hydrogen sulfide in cardiovascular ageing. *Pharmacol Res.* 2020 Oct;160:105125. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105125. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32783975.
- 7- Kalkan R, Atlı Eİ. Geçmişten Günümüze Glioblastom Genetiği. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2014, Cilt: 24, Sayı: 3, 239-249
- 8- Krakstad C, Chekenya M: Survival signaling and apoptosis resistance in glioblastoma: Oppurtunities for targeted therapeutics. *Molecular Cancer* 9:135,2010.
- 9- Hill, R., Kalathur, R.K.R., Callejas, S. *et al.* A novel phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor directs a potent FOXO-dependent, p53-independent cell cycle arrest phenotype characterized by the differential induction of a subset of FOXO-regulated genes. *Breast Cancer Res* **16**, 482 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0482-y>
- 10- Kinases Wolfgang Link, Julen Oyarzabal, Beatriz G. Serelde, Maria Isabel Albarran, Obdulia Rabal, Antonio Cebriá, Patricia Alfonso, Jesus Fominaya, Oliver Renner, Sandra Peregrina, David Soilán, Plácido A. Ceballos, Ana-Isabel Hernández, Milagros Lorenzo, Paolo Pevarello, Teresa G. Granda, Guido Kurz, Amancio Carnero, James R. Bischoff. Chemical Interrogation of FOXO3a Nuclear Translocation Identifies Potent and Selective Inhibitors of Phosphoinositide 3. *J Biol Chem.* 2009 Oct 9; 284(41): 28392–28400. Published online 2009 Aug 18. doi: 10.1074/jbc.M109.038984

BİLİYER DARLIK TESPİTİNDE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Mustafa CENGİZ

SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji BD., Ankara, Türkiye

ORCID: 0000-0002-3306-8058

Mecit BAHAR

SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları A.B.D., Ankara, Türkiye

ORCID: 0000-0002-4240-3946

Abdullah Ömer AYDAR

SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları A.B.D., Ankara, Türkiye

ORCID: 0000-0002-2870-3969

ÖZET

Giriş: Biliyer darlık, ekstrahepatik safra yollarının bir bölümünde kalıcı daralma olmasıdır. Biliyer darlıkların yüzde 70'ine pankreas başı tümörleri ve kolanjiyokarsinom gibi maligniteler sebep olurken, benign sebepler içinde en sık rastlanılanları post-operatif hasar, kronik pankreatit ve primer sklerozan kolanjitir. Biliyer darlık bu hastalıkların tanı sürecinde önemli bir yer tutmakta olup belli risk faktörleri biliyer darlık oluşumu ile ilişkilidir. Bu çalışmada ERCP işlemi yapılarak ekstrahepatik safra yollarında darlık saptanan hastalarda risk faktörlerini değerlendirdik.

Metod: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde ERCP işlemi yapılan ardışık 300 hasta incelenmiş, koledokolitiazis nedenli olmayan biliyer darlık olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Biliyer darlık saptanan hastaların etyolojileri araştırılmış ve biliyer darlıkla ilişkili faktörlerin tespiti için Ki-Kare testi, lojistik regresyon analizi gibi ileri istatistik metodları kullanılmıştır.

Tartışma: Çalışmaya alınan 300 hastanın 43 tanesinde bilier darlık tespit edildi. Bu hastaların 24'ünde pankreas başı kanseri, 11'inde perihiler kolanjiokarsinom, 4 tanesinde distal kolanjiokarsinom, 2 tanesi primer sklerozan kolanjit, 1 tanesinde hemobilia ve 1'inde mirizzi sendromu görülmüştür. Yapılan lojistik regresyon analizinde 65 yaş üstü olmak (OR:2,482, % 95 CI: 1,012-6,087, $p<0,05$), intrahepatik safra yollarında dilatasyon saptanması (OR:3,418, % 95 CI: 1,353-8,636, $p<0,05$) ve koledok çapı 10 mm'nin üstünde ölçülmesi (OR:6,718, % 95 CI: 2,327-19,396, $p<0,001$) biliyer darlık görülme olasılığını istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırırken, koledokolitiazis olması durumunda (OR:0,058, % 95 CI: 0,024-0,143, $p<0,001$) biliyer darlık görülme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmış olarak bulundu.

Sonuç: İleri yaş, intrahepatik safra yollarında dilatasyon, koledok çapının geniş olması, bilier darlık olasılığını arttırırken, koledokolitiazis varlığı darlık olasılığını azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biliyer darlık, ERCP, ultrasonografi, pankreas başı kanseri.

DETERMINING THE RISK FACTORS FOR BILIARY STRICTURE

ABSTRACT

Introduction: Biliary stricture is defined as fixed narrowing in a segment of the extrahepatic bile duct. Malignant causes such as pancreatic head tumors and cholangiocarcinoma constitute 70 percent of all biliary strictures. Benign biliary strictures are mostly due to post-operative sequelae, chronic pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. In this study we analyzed the risk factors for patients with extrahepatic biliary stricture detected by using ERCP.

Methods: In this study, 300 consecutive patients who had been hospitalized for ERCP procedure in Gulhane Education and Training Hospital Gastroenterology Clinic were analyzed and the patients with biliary stricture which was not caused by choledocolitiasis were selected for the study. The etiology of biliary stricture was investigated and to define the risk factors related to biliary stricture statistical tests such as Chi-square test and logistic regression analysis were used.

Discussion: Out of 300 patients involved in the study 43 of them had biliary stricture. The etiology of biliary stricture was found to be pancreatic head tumors in 24 patients, perihilar cholangiocarcinoma in 11 patients, distal cholangiocarcinoma in 4 patients, primary sclerosing cholangitis in 2 patients, hemobilia in 1 patient and Mirizzi syndrome in 1 patient. It was found that to be older than 65 years old (OR:2,482, % 95 CI: 1,012-6,087, $p<0,05$), having dilated intrahepatic bile ducts (OR:3,418, % 95 CI: 1,353-8,636, $p<0,05$) and measuring the choledoc duct diameter ≥ 10 mm (OR:6,718, % 95 CI: 2,327-19,396, $p<0,001$) caused to have statistically significantly higher risk for biliary stricture, on the other hand having choledocolitiasis caused to have statistically significantly less risk for biliary stricture. (OR:0,058, % 95 CI: 0,024-0,143, $p<0,001$)

Conclusion: While older age, dilation in the intrahepatic biliary ducts and choledoc duct diameter ≥ 10 mm increases the risk for biliary stricture, having choledocolitiasis decreases the risk for biliary stricture.

Keywords: Biliary Stricture, ERCP, ultrasonography, pancreatic head tumor

KRONİK HEPATİT C'E BAĞLI GELİŞEN KARACİĞER FİBROZİSİ İLE NÖTROFİL/ LENFOSİT ORANI (NLR) ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Assoc. Prof. Mustafa CENGİZ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji BD., Ankara.

ORCID: 0000-0002-3306-8058

Assoc. Prof. Abdurrahman ŞAHİN

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji BD., Tokat.

ORCID: 0000-0001-5477-9492

ÖZET

Giriş: Hepatit C Virüs (HCV) enfeksiyonu uzun süre asemptomatik olarak kalabileceği gibi karaciğer fibrozisi, siroz ve yetmezliğe bile neden olabilir. Bu çalışmada kronik HCV'ye bağlı gelişen karaciğer fibrozisi ile hemogramda bulunan nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı (NLR) indexi düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Metod: Biyopsi tanısı olan ardışık Kronik HCV genotip 1b hastalarından tanı anındaki hemogram değerlerinden NLR indexi hesaplanmış ve hastaların demografik özellikleri kaydedilmiştir. Karaciğer fibrozis evrelemesi için Ishak Fibrozis Skorum sistemi kullanılarak fibrozis evresi 3'ün altında olanlar hafif evre, 3 ve üzerinde olanlar ileri evre olarak kabul edilmiştir. Hastaların klinikopatolojik bulguları ile NLR indexi arasındaki ilişki 2 grup arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak araştırıldı. Ayrıca NLR ile fibrozis arasındaki ilişki için Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Toplamda ardışık 95 tanesi hafif evre fibrozis 34 tanesi ileri evre fibrozisi olan ve kronik HCV hastası çalışmaya alındı. Gruplar arasında yaş açısından hafif ile ileri sırasıyla (52.72 ± 12.44 ile 59.15 ± 7.99 ve $P < 0.001$ anlamlı fark mevcuttu. Hafif fibrozis grubunda hastaların (%66.3) kadın iken ileri fibrozis grubunda kadın oranı (%54.3) ve $P > 0.05$ anlamlı fark yoktu. Hafif ve ileri fibrozis gruplarında ALT düzeyleri açısından (49.20 ± 64.47 ile 94.82 ± 104.72 ve $P < 0.001$, AST (36.33 ± 26.92 ile 87.88 ± 143.10 ve $P < 0.001$, GGT (57.08 ± 135.76 ile 75.71 ± 83.74 ve $P < 0.001$ istatistiksel olarak anlamlı bulundu ancak diğer kan parametrelere açısından anlamlı fark bulunmadı. NLR indexi iki grup arasında karşılaştırıldığında (2.18 ± 1.86 ile 1.80 ± 0.89 ve $P > 0.05$ olarak tespit edildi. Ayrıca NLR indexi ile hastaların Ishak fibrozis skorları arasındaki korelasyon araştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ($r: -0.18$, $P > 0.05$) olarak tespit edildi.

Sonuç: Hemogram parametrelerinden oluşturulan NLR indexi ile kronik HCV tanısı olan hastalarda fibrozis ile herhangi bir ilişkisi tespit edilemedi.

Anahtar Kelimeler: Hemogram, Kronik HCV, Karaciğer fibrozisi, NLR indexi.

KUDRET NARINDA (*MOMORDICA CHARANTIA*) BULUNAN BİYOAKTİF BİLEŞİKLER VE KULLANIM ŞEKİLLERİ

Ezgi Ebrar KARATOPAN

Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Bornova Kampüs-Türkçe

ORCID:0000-0003-0050-8384

Hatice KALKAN YILDIRIM

Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Bornova Kampüs-Türkçe

ORCID:0000-0001-9698-9682

ÖZET

Cucurbitaceae familyasına ait *Momordica charantia* bitkisi tropikal ve subtropikal bölgede hem gıda hem de ilaç olarak yaygın olarak tüketilmektedir. *M. charantia*'nın en yaygın olarak kullanılan adları “acı kavun”, “kudret narı” ve “acı kabaktır”. Hindistan kökenli kudret narı, *Momordica charantia*, sıcak ve nemli bölgeleri sevmektedir ve doğal olarak Asya, Afrika, ABD, Avustralya, Brezilya, Çin, İran, Malezya, Tayland ve Türkiye’de yetişmektedir. *Momordica charantia* türlerinden elde edilen özler geleneksel olarak birçok gelişmekte olan ülkede tıbbi bir gıda olarak kullanılmaktadır. *Momordica charantia* çeşitli biyoaktif bileşikler, özellikle triterpenoidler (saponinler, charantin) peptidler, alkaloidler, polipeptid-p, glikozitler, reçineler, uçucu yağlar ve yağ asitleri, fenolik bileşenler (kateşin, gallik asit, gentisik asit ve klorojenik asit, sinamik asit, ferulik asit, kafeik asit) içermektedir. *Momordica* türü özlerinin anti-diyabetik, anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel, anti-viral ve anti-tümör, anti-viral, antijenotoksik, antioksidan, antihepatotoksik işlevlere sahip olduğu bilinmektedir. Güçlü biyolojik etkilere sahip olan birçok biyoaktif bileşiğin varlığı nedeniyle, başta diyabet olmak üzere farklı patolojilerin, ayrıca kanser ve diğer iltihaplanma ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yer alabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda *Momordica charantia* özünün tip 2 diyabetten etkilenen hastalarda glisemiye düşürmeye yardımcı olduğu yaygın olarak gösterilmektedir. Günümüzde kapsül veya tablet şeklinde işlenmiş kudret narı yaygın olarak hazırlanmaktadır. *Momordica charantia* biyoaktif bileşikleri üzerine mevcut çalışmaların çoğu sadece hücre dizileri ve hayvan modellerinde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, *Momordica charantia*'nın insan sağlığı üzerindeki gerçek etkisi tam olarak kanıtlanmadığından, hastalarda etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için sistematik klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Kudret narında bulunan bileşiklerin tam olarak tanımlanması ve etki mekanizmalarının belirlenmesi için kullanım şekli ve dozu önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: *Momordica charantia*, Biyoaktif bileşikler, Fonksiyonel gıda, Fitokimyasal bileşikler

BIOACTIVE COMPOUNDS FOUND IN BITTER MELON (*MOMORDICA CHARANTIA*) AND THEIR USAGE

ABSTRACT

Momordica charantia plant, belonging to the Cucurbitaceae family, is widely consumed as both food and medicine in tropical and subtropical regions. The most common names for *M. charantia* are bitter melon, bitter melon, and bitter gourd. Bitter melon from India, *Momordica charantia*, likes hot and humid areas. *Momordica charantia* grows naturally in Asia, Africa, USA, Australia, Brazil, China, Iran, Malaysia, Thailand and Turkey. *Momordica charantia* has traditionally been used as a medicinal food in many developing countries. Traditional medicine reproduced from plant extracts has demonstrated to be more cost-effective than modern medicines, clinically effective, and also has relatively fewer side effects. *Momordica charantia* various bioactive compounds, especially triterpenoids (saponins, charantin) peptides, alkaloids, polypeptide-p, glycosides, resins, essential oils and fatty acids, phenolic compounds (catechin, gallic acid, gentisic acid and chlorogenic acid, cinnamic acid, ferulic acid, caffeic acid). It is known that extracts of *Momordica* species have anti-diabetic, anti-microbial, anti-bacterial, anti-viral and anti-tumor, anti-viral, antigenotoxic, antioxidant, antihepatotoxic functions. Thanks to the many bioactive compounds found in *Momordica charantia*, some of which have strong biological effects, it is used in folk medicine all over the world. For example, it is used in the treatment of different pathologies, especially diabetes, cancer and other inflammatory diseases. *Momordica charantia* extract is widely shown to help lower glycemia in patients affected by type 2 diabetes. Today, *Momordica charantia* is widely promoted and sold in capsule or tablet form. In addition, bitter melon is consumed by drying, extracting and applying some processes or by keeping it in olive oil. However, most current studies on *Momordica charantia* bioactive compounds appear to have been done only in cell lines and animal models. For this reason, since the true effect of *Momordica charantia* on human health has not been fully proven, systematic clinical studies are necessary to determine its efficacy and safety in patients. In addition, this study also shows that both in vitro and in vivo studies can also cause toxic or adverse effects of *Momordica charantia* under different conditions. Although there is a great deal of literature on *Momordica charantia* as an antidiabetic drug, there are few articles that mention other therapeutic properties of this herb. This study briefly reviews the bioactive compounds commonly found in the *Momordica charantia* plant and their uses and pharmacological effects. In order to fully define the compounds found in bitter melon and to determine their mechanism of action, the use and dosage are important.

Keywords: *Momordica charantia*, Bioactive compounds, Functional food, Phytochemical compounds

1. GİRİŞ

Cucurbitaceae familyasına ait *Momordica charantia* bitkisi tropikal ve subtropikal bölgede hem gıda hem de ilaç olarak yaygın olarak tüketilmektedir (Lucas vd., 2010). *M. charantia*'nın en yaygın olarak kullanılan adları acı kavun, kudret narı ve acı kabaktır. Balsam armut (İngilizce), Karella (Hintçe veya Urduca), Nigauri veya Goya (Japonca), Ku gua (Mandarin), Ko guai (Tayvanca), Kho qua (Vietnamca), Ampalaya (Filipinli) ve Assorossie (Fransızca) gibi dünyada farklı isimlerle de anılmaktadır. *Momordica*, kudret narı bitkisinin yaprağını ifade eden “ısırmak” anlamına gelir; yaprağın kenarları pürüzlü ve ısırılmış gibi görünmektedir (Grover vd., 2004). Hindistan kökenli acı kavun, *Momordica charantia*, sıcak ve nemli bölgeleri sevmektedir ve doğal olarak Asya, Afrika, ABD, Avustralya, Brezilya, Çin, İran, Malezya, Tayland ve Türkiye'de yetişmektedir. Ülkemizde kudret narı, mayıs ayında daha çok Yalova, Bursa çevresi ve Ege bölgesinde tohumdan yetiştirilmekte, olgun meyveler ise ağustos ayında hasat edilmektedir. Serin aylarda seralarda da yetiştirilebilmektedir.

Genellikle 5 m'ye kadar büyüeyebilen ve yumrulu bir yüzeye sahip uzun meyveler veren, tırmanan çok yıllık bir bitkidir. Kudret narının olgunluğu, meyvenin sertliğine, kabuğunun rengine ve tohum tanesinin rengine göre tanımlanmaktadır. Tohum tanesinin rengi beyaz sarımsıdan, sarımsı turuncuya değişmekte ve kudret narı olgunlaştığında veya fazla olgunlaştığında kırmızıya dönmektedir. Ticari kudret narı yeşil, soluk yeşil ve koyu yeşil olarak üç ana ten rengine sahiptir. Yeşil renkli kavun olgunlaşmamış olanı, turuncu renkli kudret narı ise olgun olanı göstermektedir. Genel olarak, olgunlaşmamış kudret narın acılığı daha koyu yeşil kabuklu olanlarda daha güçlüdür. Daha açık ten rengi kudret narı ise daha az acı olma eğilimindedir. Ayrıca meyvenin acılığı olgunlaştıkça daha az yoğunur ve bu yüksek oranda karotenoid içeriğine bağlıdır (Tuan vd., 2011). Çeşitleri renk, şekil ve boyut bakımından farklılık gösterir.

M. charantia'nın meyvesi genellikle olgunlaşmadan sebze olarak yenmekte ve insan vücudunun metabolik ve fizyolojik süreçlerinde faydalı olan bitkisel bir bitki olarak da kullanılmaktadır (Kumar ve Bhowmik, 2010). *M. charantia*'nın yaprak ve meyveleri Batı dünyasında çay ve bira ya da mevsimlik çorbalar yapılarak tüketilmektedir (Kumar ve Bhowmik, 2010). Meyvelerin ve sürgünlerin ıslatılması ve ardından kaynatılması, kızartılması veya salamura edilmesini içeren hazırlıklardan önce acı tadı en aza indirmek için soyulmuş meyvelerin eklenmesi tavsiye edilmektedir (Kumar ve Bhowmik, 2010). Kudret narında (*M. charantia*) bulunan birçok bileşiğin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinden yola çıkarak farklı ürünler üretilmiştir.

Genel olarak kudret narı içerikli çorbalar, salatalar, tavada kızartılmış, derin yağda kızartılmış, haşlanmış, buğulanmış, mikrodalgada, meyve suyu, salamura, atıştırılmalıklar, köriler, unlu mamuller, et dolması, fırın gibi farklı tariflerde ve çay olarak içmek için kurutulmuş veya taze olarak çok fazla tüketildiği bildirilmiştir (Aminah ve Permatasari, 2013; Singh ve Sagar, 2013). Kudret narı suları, muazzam acı tadı nedeniyle çeşitli topluluklar tarafından kabul edilememektedir. Bu nedenle, kudret narı takviyeli meyve suyu kullanılarak

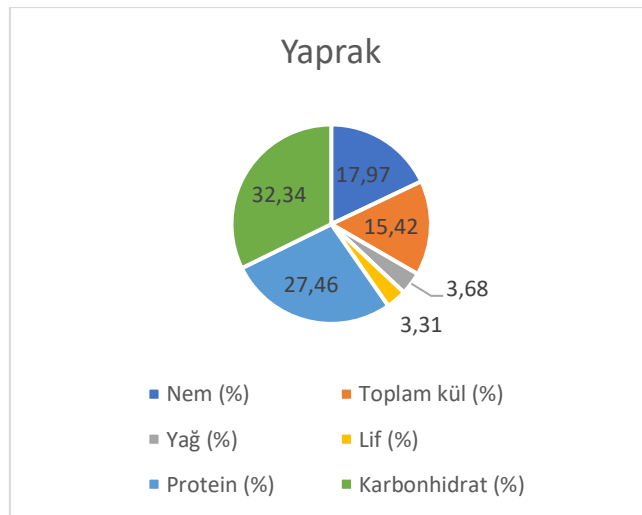
uygun bir formülasyon, işleme ve depolamanın geliştirilmesi ve böylece tüketiciler için lezzetli ve kabul edilebilir hale getirilmesi gerekmektedir.

Günümüzde kapsül veya tablet şeklinde işlenmiş kudret narı yaygın olarak tanıtılmakta ve satılmaktadır. Bu ürünler Gourdin, Karela ve Glucobetic markaları altında Kanada, Hindistan, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri ve birçok Asya ülkesinde pazarlanmaktadır. Ancak Diabetes UK, Karela kapsüllerinin kullanımına ilişkin uyarı yayınlamıştır, çünkü diğer antidiyabetik ajanlarla birlikte alındığında hangi dozun güvenli olduğu henüz bilinmemekte ve kapsüllerin diğer potansiyel biyoaktif bileşenleri hakkında bilgi eksikliği bulunmaktadır (Diabetes UK. Statement on Karela Capsules 2006).

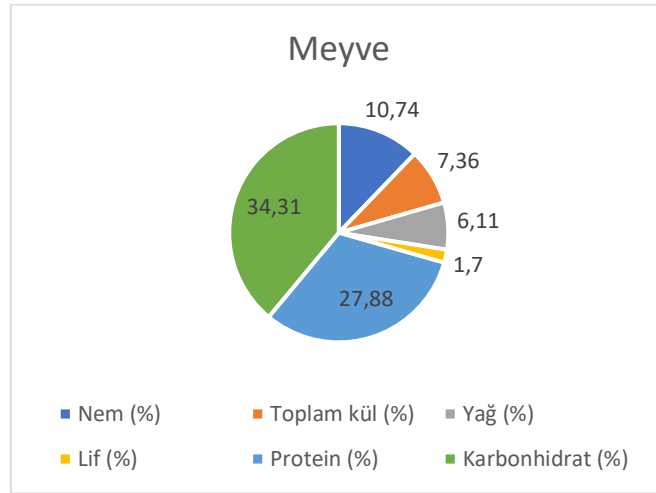
2. *MOMORDICA CHARANTIA*'NİN KİMYASAL İÇERİĞİ

Momordica charantia, yerel pazarlarda yaygın olarak bulunan Cucurbitaceae familyasının popüler bir tıbbi bitkisi olarak bilinmektedir. Daha önce yapılmış olan besin analizinde, bu bitkinin karbonhidrat, protein, lif, vitamin ve mineral bakımından iyi bir besin kaynağı olarak bulunduğu için kabakgiller arasında en yüksek besleyici değere sahip olduğunu gösterilmiştir. Meyveler %93,2 sudan oluşurken, protein ve lipidler ise meyvenin kuru ağırlığının sırasıyla %18,02 ve %0,76'sını oluşturmaktadır (Saad vd., 2017).

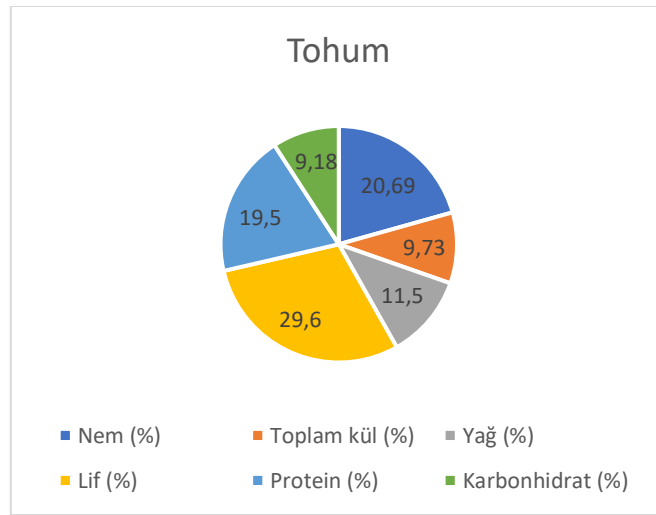
Bir başka çalışmada *Momordica charantia* meyvesine, yaprağına ve tohumuna ayrı ayrı bakılarak, besin içeriği yüzde dilim olarak bulunmuştur. Veriler Şekil 1., Şekil 2. ve Şekil 3.'de gösterilmiştir (Kandangath vd., 2015).



Şekil 1. *Momordica charantia* yaprağının besin bileşimi



Şekil 2. *Momordica charantia* meyvesinin besin bileşimi



Şekil 3. *Momordica charantia* tohumunun besin bileşimi

Kudret narı arginin, alanin, aspartik asit, glisin, glutamik asit, prolin, histidin ve serin gibi esansiyel olmayan amino asitlerden oluşur. Esansiyel olmayan bu tür amino asitlerin, esansiyel olan amino asitlerden (lösin, sistein, fenilalanin, izolösin, metionin, lisin, treonin, tirozin ve valin) daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu açıklanmıştır.

Ayrıca *M. charantia*'nın yapraklarından elde edilen lösin ve tirozin ve fenilalanin (aromatik) baskın amino asitler iken, aspartik asit ve glutamik asit bu bitkinin esansiyel olmayan başlıca amino asitleri olarak bulunmuştur (Khanna, 2004).

Yeşil olan kudret narı bitkisi C ve A vitaminleri, tiamin, riboflavin, niasin ve mineraller içermektedir (Gupta vd., 2011). Ek olarak, *Momordica charantia* tohumları, çoklu doymamış yağ asitleri (ağırlığın yaklaşık %45'i) gibi iyi bir lipit kaynağını temsil edebilmektedir. Konjuge linolenik asit içeren birkaç gıda arasında bulunmaktadır ve eleostearik asit olarak %63-68 oranındadır (Yoshime vd., 2016).

M. charantia'nın en önemli kimyasal bileşenleri arasında heteropolisakkaritler (örn., arabinoz, galaktoz,

glukoz, mannoz ve ramnoz), proteinler ve peptitler (örneğin momordinler, momorcharinler, vb.), terpenoidler ve saponinler (örneğin, cucurbitanlar ve cucurbitacinler), flavonoidler ve fenolik bileşikler bulunmaktadır (Chen vd., 2003; Harinantenaina vd., 2006; Schrot vd., 2015; Dandawate vd., 2016; Lee vd., 2021).

Momordica charantia'nın farklı bölümlerinin hem birincil hem de ikincil metabolitler açısından zengin olduğu bilinmektedir. *Momordica charantia*'dan türetilen birincil metabolitlerin şekerler, proteinler ve klorofil olduğu bilinmektedir (Hassan ve Umar, 2006; Daniel ve diğerleri, 2014). İkincil metabolitlerin ise, alkaloidler, flavonoidler, tanenler olduğu bilinmektedir (Roškar ve Lušin, 2012; Mada vd., 2013; Madala vd., 2016; Mostafa vd., 2018). *M. charantia* meyvelerinin, diğer kabakgillere kıyasla yüksek düzeyde besin değerine (protein, vitaminler, tiamin, riboflavin, kalsiyum ve demir) sahip olduğu, folat ve C vitamini bakımından daha yüksek olduğu ve asma uçlarının mükemmel bir A vitamini kaynağı olduğu bilinmektedir.

M. charantia'nın yeşil meyveleri A vitamini, C vitamini ve p vitamini, tiamin, riboflavin, niasin ve mineraller içermektedir (Gupta vd., 2011). *M.charantia*'nın yaprak ve çiçekleri triterpenoidler (momordisin ve charantin), karotenoidler (anteroksantin, lutein, violaksantin, α -karoten ve β -karoten) ve fenilpropanoidler (kafeik asit, klorojenik asit, epikateşin, gallik asit, p-kumarik asit, rutin ve trans-sinnamik asit) içermektedir (Sathasivam vd., 2021). *M. charantia*'da bulunan başlıca fenolik asitlerin gallik asit, klorojenik asit, kateşin, kafeik asit, p-kumarik asit ve ferulik asit olduğu bulunmuştur (Lee vd., 2017). Aynı çalışmada *M. charantia* meyvesinden kapsantin, lutein, zeaksantin, β -kriptoksantin, likopen, α -karoten ve β -karoten gibi bileşikler tespit edilmiştir (Lee vd., 2017).

Bir çalışmada *M. charantia* meyve ekstraktının kafeik asitten sonra ana fenolik bileşikleri sırasıyla 2,5 dihidroksibenzoik asit, epikateşin, gallik asit ve 3,4 dihidroksibenzoik asit olarak bulunmuştur (Güneş vd., 2019).

Yapılmış literatürdeki çalışmalarda bulunan başlıca biyoaktif bileşikler Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Momordica charantia meyvesinden ve gövdesinden birkaç glikozit izole edilmiştir. Bunların başlıcaları cucurbitacinler olmak üzere cucurbitane tipi triterpenoidler olarak gruplandırılmıştır. Başta anti-inflamatuar ve anti-diyabetik olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite etkisi sergilemektedirler (Rios vd., 2005).

Tablo 1. *Momordica charantia*'nın başlıca kimyasal içeriği

İçerik	Çeşitler	Kaynak
Heteropolisakkarit	arabinoz, galaktoz, glukoz, mannoz ve ramnoz	(Chen vd., 2003; Harinantenaina vd., 2006; Schrot vd., 2015; Dandawate vd., 2016; Lee vd., 2021).
Lipid	linoleik asit, α -eleostearik asit, palmitik asit, stearik asit	(Yoshime vd., 2016), (Potawale vd., 2008), (Yuwai vd., 1991)
Protein	arginin, alanin, aspartik asit, glisin, glutamik asit, prolin, histidin ve serin	(Chen vd., 2003; Harinantenaina vd., 2006; Schrot vd., 2015; Dandawate vd., 2016; Lee vd., 2021), (Khanna, 2004), (Lin vd., 2020)
Terpenoid	karatenoid(lutein, α -karoten ve β -karoten, likopen), saponin, charantin, momordin, gentisik asit, cucurbitanlar ve cucurbitacinler	(Sathasivam vd., 2021), (Chen vd., 2003; Harinantenaina vd., 2006; Schrot vd., 2015; Dandawate vd., 2016; Lee vd., 2021), (Rios vd., 2005)

Fenolik bileşikler	kafeik asit, klorojenik asit, kateşin, epikateşin, gallik asit, p-kumarik asit, rutin, ferulik asit ve trans-sinamik asit	(Lee vd., 2017), (Sathasivam vd., 2021), (Lin vd., 2020), (Güneş vd., 2019)
Vitamin	A vitamini, C vitamini ve p vitamini, tiamin, riboflavin, niasin, folik asit	(Gupta vd., 2011), (Baldwa vd., 1977)
Mineral	bakır, çinko, demir, magnezyum, potasyum, kalsiyum	(Gupta vd., 2011), (Yuwai et al., 1991; Kumar and Bhowmik, 2010; Joseph and Jini, 2013; Tokhtar and Doan, 2014; Tan E. S. et al., 2015; Yoshime et al., 2016)
Alkoloid	visin	(Saeed vd., 2010; Budrat vd., 2008), Roşkar ve Luşin, 2012; Mada vd., 2013; Madala vd., 2016; Mostafa vd., 2018)

3. MOMORDICA CHARANTIA'DA BULUNAN BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN KULLANIMI VE YARARLARI

Bitkilerdeki fitokimyasal bileşiklerin antioksidan, antikanser, antibakteriyel, antiinflamatuvar, kardiyoprotektif özellikler gibi farklı biyolojik aktivitelere sahip olduğu ve insan sağlığı için potansiyel faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Fenolik bileşiklerle ilgili araştırmalar, potansiyel yetenekleri nedeniyle son zamanlarda artmıştır (Tungmunnithum vd., 2018). Bazıları güçlü biyolojik etkilere sahip birçok biyoaktif bileşiğin varlığı nedeniyle, bu bitki tüm dünyada halk hekimliğinde başta diyabet olmak üzere farklı patolojilerin, ayrıca kanser ve diğer iltihaplanma ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Bortolotti vd., 2019).

M. charantia, özellikle Çin, Hindistan, Yeni Zelanda, Brezilya, Bangladeş, Haiti, Kolombiya, Küba, Gana, Malaya, Nikaragua, Panama ve Peru gibi gelişmekte olan ülkelerde diyabet, kontraseptif (düşük), yaralar, ateş, karın ağrısı, egzama, sarılık, gut, böbrek, müşil, sedef hastalığı, peptik ülser, romatizma, gaz giderici, mide ağrısı, diş ağrısı, karaciğer hastalıkları, uyuz, hipertansiyon, kanser, kızamık ve hepatit ve antiviral olarak birçok rahatsızlık için geleneksel ilaç olarak kullanılmıştır (Grover vd., 2004; Gong vd., 2005; Haque vd., 2011; Wu vd., 2008; Yeung vd., 1986).

Antitümör, antibakteriyel, antiviral, antioksidan, ateş düşürücü ve gaz giderici etkileri olan kudret narının, gut, bağırsak, cüzzam, sarılık, anemi, sıtma, hipertansiyon ve düşük kolesterol gibi hastalıkların alternatif tedavilerinde, vücudun detoksifikasyonu, beyinde belirli bir hormon dengesinin korunması, bağışıklığın iyileştirilmesi ve farklı tümörlerin önlenmesi gibi olumlu etkileri nedeniyle kullanılan önemli bir meyvedir (Elibal 2009; Manabe vd., 2003; Alam vd., 2009; Kumar vd., 2010; Agrawal vd., 2010; Ray vd., 2010).

Kudret narının olumlu etkilerinin, cucurbitan tipi triterpenoidler, cucurbitane tipi triterpen glikozit, fenolik asitler, flavonoidler, uçucu yağlar, yağ asitleri, amino asitler, steroller, saponin bileşikleri ve proteinler dahil olmak üzere kimyasal bileşenlerden geldiği bulunmuştur (Lin vd., 2020). Ayrıca farklı olgunlaşma aşamalarında fenolik asit ve karotenoid içeriğindeki değişimin *M.charantia* meyvesinin antioksidan aktiviteleri ile güçlü bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (Lin vd., 2020).

3.1. Antidiyabetik etkisi:

Yapılan çalışmalarda *Momordica charantia* özünün tip 2 diyabetten etkilenen hastalarda hipoglisemiye

düşürmeye yardımcı olduğu yaygın olarak gösterilmektedir. *Momordica charantia* hem normal hem de diyabetik hayvanlarda kan şekeri ve lipidlerin azaltılmasını içeren tıbbi aktivitelere sahiptir (Chaturvedi ve George, 2010; Wang vd., 2017; Grover ve Yadav, 2004).

Kudret narı antidiyabetik etkilerden sorumlu ana bileşenleri triterpen, protein, steroid, alkaloid, lipid ve bazı fenolik bileşikler olduğu öne sürülmüştür (Saeed vd., 2010; Budrat vd., 2008).

Karayip bölgesinde, diyabet tedavisi için yapraklar kaynatılarak veya meyve suyu yapılarak kullanılmaktadır. Yaprak kaynatma metodu ayrıca yüksek tansiyon, rahim enfeksiyonları, sıtma, dizanteri ve solucan enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Yaprak banyoları romatizma tedavisinde de kullanılmaktadır (Polito vd., 2016).

Bitkinin hipoglisemik özelliklerinin, genellikle insülin benzeri etkiler sergileyen momorcharin, polipeptid-p ve visine tarafından olduğu bulunmuştur (Kumar, Kavimani, vd., & Jayaveera, 2011).

M. charantia'da bulunan charantinler, insülin benzeri peptitler ve alkaloidler, ana hipoglisemik bileşenler olarak kabul edilmektedir. *M.charantia'nın* hipoglisemik etkisinde beş mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar, glikozun taşınmasını ve emilimini arttırmak, lipolizi teşvik etmek, pankreas β hücrelerini doğrudan etkilemek, insülin salgısını indüklemek ve iltihaplanmayı engellemek olarak sıralanabilmektedir (Wang vd., 2017).

3.2. Antioksidan etkisi:

Bitkinin perikarp, aril, gövde ve yaprakları da iyi bir fenolik bileşik kaynağı olarak bulunmuştur. Bitkinin bu kısımları doğrudan reaktif oksijen türleri üzerinde etki ederek oksidatif hasarı korumak ve endojen savunma sistemlerini indüklemek için kullanılabilir (Yoshime vd., 2016).

Mahsulün tüm kısımlarında bulunan fenolik bileşiklerin bitkiyi oksidatif hasardan koruduğu gözlemlenmiştir (Yoshime vd., 2016; Wardani vd., 2021).

M.charantia meyvesi, polifenoller, flavonoidler ve saponinler gibi biyoaktif bileşikleri nedeniyle farmakolojik aktivitelere sahiptir (Hsiao vd., 2013; Kubola & Siriamornpun, 2008; Shan, Xie, Zhu, & Peng, 2012). Bir çalışmada, *M. charantia* meyvesi yüksek fenolik içeriği (toplam fenol içeriği değerleri sırasıyla yaprakta $474 \pm 0,71$, yeşil meyvede $324 \pm 1,63$, gövde de $259 \pm 1,2$ ve olgun meyvede $224 \pm 0,86$ mg GAE/g kuru numune) ve antioksidan kapasite (yaprakta 0,061, yeşil meyvede 0,073, gövde de 0,044, olgun meyvede 0,061 askorbik asit (mg)/kudret narı mg kısmına eşdeğer) gösterdiği bulunmuştur (Kubola ve Siriamornpun, 2008). *M.charantia* meyvelerinden elde edilen saponinlerin, antiproliferatif ve hipoglisemik etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Hsiao vd., 2013). Bu çalışmada kudret narından izole edilen saponinlerin (triterpen glikozitler), meme kanseri (MCF-7), çocuklarda görülen kötü huylu beyin tümörü, gırtlak epidermoid hücreleri (HEp-2)

ve kolon kanseri (WiDr) gibi tümör hücre hatlarına karşı in vitro olarak antiproliferasyon için test edilmiş olup sonuçların ise bu dört insan tümör hücre hattına karşı orta derecede sitotoksik aktiviteler gösterdiği bulunmuştur (Hsiao vd., 2013).

Gıda endüstrisinde bu fitokimyasal bileşikler çeşitli işleme yöntemlerinden etkilenerek ürünlerin fonksiyonel özelliklerinin değişmesine neden olmuştur (Choi, Kim, Seo, Lee, & Cho, 2012; Jin, Zhang, & Shi, 2018). Toplam fenolik içerik, flavanol (kateşin, epikateşin, epigallokateşin gallat,) ve fenolik asit içeriği önemli ölçüde artmış ve fırında pişirme işleminden sonra antioksidan aktiviteler büyük ölçüde arttığı bulunmuştur. Örneğin meyvede bulunan kateşin miktarı pişirme öncesi $336.27 \pm 2,32$ mg/kg iken pişirme işlemi sonrası $485.70 \pm 3,99$ mg/kg, gallik asit miktarı pişirme öncesi $57.10 \pm 0,23$ mg/kg iken pişirme işlemi sonrası $93.13 \pm 1,21$ mg/kg bulunmuştur. Bulunan bu sonuçlar, fırında pişirme işlemi sırasında fitokimyasalların çözünmesinin kudret narı antioksidan aktivitelerinde artışa neden olabileceğini düşündürmektedir. Isıl işlem hücre zarlarını ve hücre duvarlarını bozmaktadır ve çözünmeyen ester bağından çözünüp fenolik içerikleri serbest bırakmaktadır (Parr ve Bolwell 2000). Buna bağlı olarak, artan çözülmüş fenolik içerik miktarı, pişirme işlemi sırasında kudret narı antioksidan aktivitesinde bir artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda flavanollerin (kateşin, epikateşin, epigallokateşin gallat) antiviral, antimutajenik, antikarsinojenik, antiobezite ve hipokolesterolemik faaliyetler gösterdiği de bulunmuştur. Ek olarak, bu çalışmada, gallik asit ve türevleri gibi fenolik asitlerin de antioksidan, antimutajenik ve antikanserojenik aktivitelere sahip olduğu bildirilmektedir ve günlük alımının hastalık riskini azaltmak da dahil olmak üzere çeşitli sağlık yararları sağladığı önerilmektedir. Sonuçlar ile flavanol ve fenolik asit içeriğindeki artışın, fırında pişirme sırasında kudret narı antioksidan aktivitesini artıran bir faktör olabileceğini düşünmüşlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada sırasıyla negatif ve pozitif iyon modlarında LC-MS/MS kullanılarak her bir bileşiğin ana iyonlarının parçalanmasına dayalı olarak geçici olarak tanımlanan başlıca antioksidan bileşikler arasında askorbik asit, margarolik asit, brevifolin karboksilik asit, kuersetin 3-O glikozit, 3-malonilmomordisin I ve goyaglikozit g'nin yer aldığı açıklanmıştır. Brevifolin karboksilik asit, *Momordica charantia* meyvesinde bulunan yeni bir antioksidan bileşik olarak gösterilmiştir (Perumal vd., 2021).

Margarolik asit, a-eleostearik asit (konjuge linolenik asit) olarak da bilinmektedir, daha önce *M. charantia* tohumlarının n-heksan ekstraktında bulunmuştur (Potawale vd., 2008). Bu asit, aktivite için incelenmiş olup ve in vitro aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Dhar vd., 2007). Bir çalışmada, konjuge linolenik asidin koruyucu özelliğinin esas olarak dimerler ve polimerler oluşturmak için oksijenin hızlı emilmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Suzuki, Abe ve Miyashita, 2014).

Başka bir çalışmada, izokuersetin olarak da bilinen kuersetin 3-O-glikozit *M.charantia*'da bulunan bir flavonoiddir. (Svobodova vd., 2016). İzokuersetin 'nin antioksidan etkisi fenolik hidroksil gruplarından kaynaklanmaktadır ve bu gruplar onun radikal süpürücü aktivitesinin anahtarı olarak gösterilmektedir

(Shibano, Masahiko, Masahide, & Kimiye, 2008).

3.3. Anti-ülser etkisi:

Afrika halk tıbbında genellikle kudret narı solucan enfeksiyonları, iltihaplanma (meyve, tohum ve yaprak suyu), ateş, adet (yaprak), frengi, romatizma ve cilt hastalığı (kök) için kullanılır. Türk halk hekimliğinde, zeytinyağına batırılıp güneşte bekletilen olgun meyvelerden elde edilen yağ, bal ile karıştırılarak mide ülserlerini stabilize etmek için kullanılır (Gürdal ve Kültür, 2013).

Başka bir çalışmada kudret narı meyvelerinin anti-ülser etkilerini farelerde oluşturulan ülser örnekleri üzerinde çalışmışlar ve kudret narı meyvelerinin taze ve kuru hallerinin zeytinyağı ve bal ile ekstraksiyonunu kullanmışlardır. (Gurbuz vd., 2000). Çalışmada, *M.charantia*'nın bütün olgunlaşmış meyveleri parçalara ayrılarak saf zeytinyağı veya badem yağı ile dolu bir kavanoza koyulmuş, güneş ışığına kadar bekletilmiş, tohumlar yaklaşık 2 veya 3 hafta eritilmiştir, daha sonra sert bir malzeme yani kaşıkla preslenerek homojenize edilmiştir.

M.charantia meyvelerinin zeytinyağı özü, doza bağımlı ve önemli bir anti-ülserojenik aktivite gösterdiği (%94,5-98 inhibisyon) bulunmuştur. Her iki deneyde de zeytinyağı ve bal, %0,5 karboksimetilselüloz süspansiyonunun uygulanmasıyla elde edilen ülser indeksi ile karşılaştırıldığında, bu ülser modeline karşı sırasıyla %58,1 ve %94,3'lük bir miktar inhibitör aktivite sergilediği bulunmuştur. Bu çalışmada sıçanlara uygulanan dozlar, insan dozundan (yaklaşık 4,76 g ağırlığında bir tatlı kaşığı kurutulmuş ve toz meyve) tahmin edilmiştir (Gurbuz vd., 2000).

3.4. Obezite etkisi:

Yeni bir çalışmada, *M. charantia*'nın saponinleri ile ilişkili yeni bir aktivite tanımlanmış ve bu bitkinin obezitenin neden olduğu hiperglisemi ile ilişkili metabolik bozuklukların hafifletilmesinde faydalı olabileceği gösterilmiştir (Keller vd., 2021). Glikoz toleransının ve açlık glikoz konsantrasyonlarının iyileştirilmesine yol açan mekanizmaların, muhtemelen *M.charantia*'dan saponinlerle yapılan ön araştırmalarda öne sürülen hücrel ve/veya moleküler düzeyde olduğu düşünülmektedir (Cheng vd., 2008; Tan vd., 2008). Çalışmada *M. charantia* meyvesinde bildirilen hipoglisemik aktivitenin, saponinlerin yüksek yağlı bir diyetten kaynaklanan glikoz intoleransını ve insülin duyarsızlığını iyileştirmedeki çok yönlü yeteneğinden kaynaklandığını varsayılmıştır. *M. charantia* saponinlerin insülin sekresyonunu iyileştirdiği hipotezlerini test etmek için, yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda saponin açısından zengin fraksiyon ve ham ekstrakt ile glukoz ve insülin toleransı ve β -hücre proliferasyonu parametrelerini ölçmüşlerdir. Yapılan bu çalışmada, deney sonuçları, saponin açısından zengin fraksiyonun glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını önemli ölçüde iyileştireceği hipotezini kısmen desteklemiştir. Saponin açısından zengin fraksiyon grubu, 2 haftalık

tedaviden sonra açlık glikoz konsantrasyonlarında bir iyileşme göstermiştir ve açlık insülin seviyelerini 2 haftadan 4 haftaya kadar iyileştiren tek grup olarak bulunmuştur. Bu veriler, saponin açısından zengin fraksiyon tedavisindeki iyileştirilmiş glikoz toleransının, geliştirilmiş insülin sekresyonundan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Saponin açısından zengin fraksiyon tedavisi, pankreas β -hücre kütlelerinde bir artışa neden olmamıştır, bu da gözlemlenen biyoaktivitenin arkasındaki mekanizmanın, daha önce bildirildiği gibi, insülin sekresyonunun uyarılması yoluyla beta hücre fonksiyonunda iyileşme olabileceğini göstermekte olduğu vurgulanmıştır.

3.5 Anti-tümör etkisi:

Gentisik asit, salisilik asidin aktif metaboliti olarak bulunmaktadır ve salisilik asidin anti-inflamatuar özelliği sayesinde siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA ekspresyonunu ve aktivitesini, ayrıca prostaglandin E2'yi inhibe edebildiği açıklanmıştır (Lii vd., 2009; Semanya ve Potgieter, 2015; Wardhani vd., 2015; Madala vd., 2016; Wang vd., 2016).

Bilim adamları, *M. charantia* ve biyoaktif bileşenlerinin, farklı sinyal yollarında yer alan çeşitli proteinleri modüle etme konusunda benzersiz bir yeteneğe sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. *M.charantia*'nın farklı apoptoz, metastaz proteinlerini etkin bir şekilde düzenlediği gözlemlenmiştir (Farooqi vd., 2018).

M.charantia'nın anti-tümör mekanizması üzerine yapılan çalışmalar, anti-tümör etkisinin, tümör hücresi proliferasyonunu inhibe ederek, tümör hücresi apoptozunu indükleyerek, enerji metabolizmasını etkileyerek ve ilgili tümör baskılayıcı gen aktivitesini artırarak elde edildiğini bulmuştur (Farooqi vd., 2018). *M. charantia* özü, bağışıklığı artırarak bir anti-tümör etkisi de gösterebilmektedir.

3.6 Antiviral etkisi:

M. charantia'nın etanol ekstraktının yaprakları ve gövdelerinin HSV-1 ve SINV (Sindbis virüsü) virüslerini inhibe ettiği bulunmuştur (Beloin vd., 2005).

Kudret narında bulunan beta-momorcharin (MAP-30) ve alfa momorcharin proteinlerinin HIV ile savaşma yeteneğine sahip olduğu da bulunmuştur (T. Luetrakul, Thesis in Pharmacy, Bangkok: Faculty of Graduate studies, Mahidol University, 1998.)

3.7 Antibakteriyel etkisi:

Daha önceki çalışmalar, *M. charantia* yapraklarının etanol özütünün *Bacillus cereus* ve *Streptomyces aureus*'un büyümesi üzerinde güçlü bir engelleyici etkiye sahip olduğunu bulunmuştur (Costa vd., 2010).

Son in vivo deneylerde, *M. charantia* yapraklarının metanol özütü ve eter özütünün, *Salmonella typhi*

enfeksiyonunu etkili bir şekilde önleyebildiği, *S.typhi* enfeksiyonunun bir fare modelinin antikor titresini ve lökosit mobilizasyon kabiliyetini iyileştirdiği, kolonizasyon oranını ve kanda enfeksiyon oranını azaltabildiği doğrulanmıştır (Mahamat vd., 2020).

3.8 Anti-inflammatuar etkisi:

Momordica charantia meyvesi, PI3K/AKT/NF-κB/IκB fosforilasyonunu inhibe ederek ICAM-1 ekspresyonunu azaltır, böylece monosit yapışmasını azaltır (Sung vd., 2018). Ayrıca, başka bir cucurbitane saponins ve cucurbitan triterpen, IκB (inhibitör proteinleri) kinaz (IKK) kompleksinin ve NF-KB (Nükleer faktör-kappa B) yolunun aktivasyonunu inhibe ederek önemli anti-inflammatuar aktiviteler sergiledi (Cheng vd., 2012; Liaw vd., 2015; Nguyen Xuan vd., 2012).

Tablo2.'de literatürde yapılmış çalışmaların yararlanarak, *Momordica charantia*'da bulunan biyoaktif bileşikler ve bunların etki alanları ve kullanım şekli toplu olarak gösterilmektedir.

Tablo 2. Momordica charantia'da bulunan başlıca biyoaktif bileşikler ve yararları

Etki alanı	Biyoaktif bileşikler	Etkileri	Kaynak
Anti diyabetik etki	Triterpenoidler, protein, alkaloid, visine, charantin, polipeptid-p	pankreas β hücrelerini doğrudan etkilemek, insülin salgısını indüklemek, hipoglisemiyi düşürmek	(Chaturvedi ve George, 2010; Wang vd., 2017; Grover ve Yadav, 2004), (Saeed vd., 2010; Budrat vd., 2008), (Kumar, Kavimani, vd., & Jayaveera, 2011), (Wang vd., 2017).
Antioksidan etki	Saponinler, karotenoidler, gallik asit, askorbik asit, α-eleostearik asit(margarolik asit), izokuersetin, fenolik asitler	İzokuersetin 'nin antioksidan etkisi fenolik hidroksil gruplarından kaynaklanmakta, α-eleostearik asitin dimerler ve polimerler oluşturmak için oksijenin hızlı emilmesinden, oksidatif hasardan korumak	(Yoshime vd., 2016; Wardani vd., 2021), (Kubola ve Siriamornpun, 2008), (Perumal vd., 2021), Suzuki, Abe ve Miyashita, 2014), (Shibano, Masahiko, Masahide, & Kimiye, 2008)
Anti-tümör etki	Saponinler, gallik asit, fenolik asitler, gentsik asit, flavanoller (kateşin, epikateşin, epigallokateşin gallat)	meme kanseri, çocuklarda görülen kötü huylu beyin tümörü, gırtlak epidermoid hücreleri ve kolon kanseri gibi tümör hücrelerini durdurmak, apoptoz, metastaz proteinlerini etkin bir şekilde düzenleme, tümör hücresi proliferasyonunu inhibe etme, tümör hücresi apoptozunu indükleme, enerji metabolizmasını etkileyerek ve ilgili tümör baskılayıcı gen aktivitesini artırmak	(Lii vd., 2009; Semenya ve Potgieter, 2015; Wardhani vd., 2015; Madala vd., 2016; Wang vd., 2016), (Farooqi vd., 2018), (Parr ve Bolwell 2000)
Antiviral etki	beta-momorcharin ve alfa momorcharin proteinleri, flavanoller (kateşin, epikateşin, epigallokateşin gallat), triterpenoidler	HSV-1 ve SINV (Sindbis virüsü) virüslerini inhibe etmek, HIV ile savaşma	(Beloin vd., 2005), (Parr ve Bolwell 2000)
Antiobezite etki	Saponinler, flavanollerin (kateşin, epikateşin, epigallokateşin gallat)	glikoz intoleransını ve insülin duyarsızlığını iyileştirmek	(Keller vd., 2021)
Anti-inflammatuar etki	cucurbitan, saponin, gentsik asit	IκB((inhibitör proteinleri) kinaz (IKK) kompleksinin ve NF-KB (Nükleer faktör-kappa B) yolunun aktivasyonunu inhibe etmek	(Lii vd., 2009; Semenya ve Potgieter, 2015; Wardhani vd., 2015; Madala vd., 2016; Wang vd., 2016), (Cheng vd., 2012; Liaw vd., 2015; Nguyen Xuan vd., 2012)
Antibakteriyel etki	Triterpenoidler	Bacillus cereus ve Streptomyces aureus'un büyümesi üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip, Salmonella typhi enfeksiyonunu etkili bir şekilde önleyebilmek, S.typhi enfeksiyonunun antikor titresini ve lökosit mobilizasyon kabiliyetini iyileştirmek, kolonizasyon oranını ve kanda enfeksiyon oranını azaltabilmek	(Costa ve ark., 2010), (Mahamat et al., 2020)

Özellikle kan şekerini düşürme ve obeziteyi önlemedeki büyük potansiyeline dikkat çekilmiştir (Lucas vd., 2010). Bu nedenle, *M.charantia*, diyabetik ve prediyabetik hastalar için diyet, diyet takviyesi ve tıbbi gıdalarda bileşen olma ve ayrıca vücut ağırlığını ve lipid metabolizmasını düzenleme konusunda büyük bir potansiyele sahiptir.

Ayrıca beta hücrelerini koruyabilir, insülin duyarlılığını artırabilir, oksidatif stresi azaltabilir ve immunoadjuvant aktiviteye sahip olabileceği bulunmuştur (Huang vd., 2008).

Yapılan çalışmalar sonucu bu bitkide bulunan benzersiz bileşiklerin izolasyonunun ve miktarının belirlenmesinin, bitkinin farmasötik bileşenlerin yanı sıra nutrasötik olarak kullanımını artırabileceği düşünülmektedir.

4. SONUÇ

Momordica charantia biyoaktif bileşikleri üzerine mevcut çalışmaların çoğu sadece hücre dizileri ve hayvan modellerinde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, *Momordica charantia*'nın insan sağlığı üzerindeki gerçek etkisi tam olarak kanıtlanmadığından, hastalarda etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için sistematik klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Kudret narında bulunan bileşiklerin tam olarak tanımlanması ve etki mekanizmalarının belirlenmesi için kullanım şekli ve dozu önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Agrawal RC., Beohar T., 2010, Chemopreventive and anticarcinogenic effects of *Momordica charantia* extract, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*; 11: 371-374.
- Alam, S., Asad, M., Asdaq, S. M. B., & Prasad, V. S., 2009, Antiulcer activity of methanolic extract of *Momordica charantia* L. in rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 123(3), 464–469.
- Aminah, A. and Permatasari, K. A., 2013, Effect of drying and cooking methods on antioxidant properties of bitter gourd (*Momordica charantia*), *Journal of Tropical Agriculture and Food Science*, 41(2): 249- 256.
- Baldwa VS, Bhandari CM, Pangaria A, Goyal RK. 1977. Clinical trial in patients with diabetes mellitus of an insulin-like compound obtained from plant source. *Upsala J Med Sci*; 82: 39-41.
- Beloin N., Gbeassor M., Akpagana K., Hudson J., De Soussa K., Koumaglo K., ve arkadaşları, (2005). Ethnomedicinal Uses of *Momordica Charantia* (Cucurbitaceae) in Togo and Relation to its Phytochemistry and Biological Activity. *J. Ethnopharmacology* 96, 49–55. 10.1016/j.jep.2004.08.009
- Bortolotti, M., Mercatelli, D., & Polito, L. (2019). *Momordica charantia*, a Nutraceutical Approach for Inflammatory Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 10. doi:10.3389/fphar.2019.00486
- Budrat P., Shotipruk A., 2008, Extraction of phenolic compounds from fruits of bitter melon (*Momordica charantia*) with subcritical water extraction and antioxidant activities of these extracts, *Chiang Mai J Sci*; 35(1): 123-130.
- Chen, Q., Chan, L. L. Y., and Li, E. T. S. (2003). Bitter Melon (*Momordica Charantia*) Reduces Adiposity, Lowers Serum Insulin and Normalizes Glucose Tolerance in Rats Fed a High Fat Diet. *J. Nutr.* 133, 1088–1093. doi:10.1093/jn/133.4.1088
- Choi JS, Kim HY, Seo WT, Lee JH, Cho KM (2012). Roasting Enhances Antioxidant Effect of Bitter Melon (*Momordica charantia* L.) Increasing Inflanvan-3-ol and Phenolic Acid Contents. *Food Sci Biotechnol* 21(1): 19-26.
- Costa J. G., Nascimento E. M., Campos A. R., Rodrigues F. F. (2010). Antibacterial Activity of *Momordica Charantia* (Cucurbitaceae) Extracts and Fractions. *J. Basic Clin. Pharm.* 2, 45–51.
- Dandawate, P. R., Subramaniam, D., Padhye, S. B., and Anant, S. (2016). Bitter Melon: a Panacea for Inflammation and Cancer. *Chin. J. Nat. medicines* 14, 81–100. doi:10.1016/s1875-5364(16)60002-x
- Daniel, P., Supe, U., and Roymon, M. G. (2014). A Review on Phytochemical Analysis of *Momordica Charantia*. *Int. J. Adv. Pharm. Biol. Chem.* 3, 214–220.
- Dhar, P., Chattopadhyay, K., Bhattacharyya, D., Roychoudhury, A., Biswas, A., Ghosh, S. (2007). Antioxidative effect of conjugated linolenic acid in diabetic and non-diabetic blood: An in vitro study, *Journal of Oleo Science*, 56, pp. 19-24, 10.5650/jos.56.19

- Elibal B., 2009, Production of structured lipids with canola oil and bitter gourd fatty acids (clna) and optimization of reaction conditions, MSc, İstanbul Technical University, İstanbul, Turkey.
- Farooqi, A. A., Khalid, S., Tahir, F., Sabitaliyevich, U. Y., Yaylim, I., Attar, R., & Xu, B. (2018). Bitter gourd (*Momordica charantia*) as a rich source of bioactive components to combat cancer naturally: Are we on the right track to fully unlock its potential as an inhibitor of deregulated signaling pathways. *Food and Chemical Toxicology*, 119, 98–105. doi:10.1016/j.fct.2018.05.024
- Grover J. K., Yadav S. P. (2004). Pharmacological Actions and Potential Uses of *Momordica Charantia*: a Review. *J. Ethnopharmacology* 93, 123–132. 10.1016/j.jep.2004.03.035
- Gupta, U., Rudramma, Rati, E. R., & Joseph, R., 1998, Nutritional quality of lactic fermented bitter gourd and fenugreek leaves, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 49(2), 101–108.
- Güneş H, Alper M, Çelikoğlu N 2019. Anticancer Effect of The Fruit and Seed Extracts of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) on Human Cancer Cell Lines. *Trop J Pharm Res* 18(10): 2057-2065.
- Gurbuz, I., Akyüz, Ç., Yesilada, E., Sener, B., 2000, Anti-ulcerogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats, *Journal of ethnopharmacology*, 71, s. 77-82.
- Gürdal, B., Kültür, Ş., 2013, An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Mugla, Turkey), *Journal of ethnopharmacology*, 146.
- Harinantenaina, L., Tanaka, M., Takaoka, S., Oda, M., Mogami, O., Uchida, M., et al. (2006). *Momordica Charantia* Constituents and Antidiabetic Screening of the Isolated Major Compounds. *Chem. Pharm. Bull.* 54, 1017–1021. doi:10.1248/cpb.54.1017
- Hassan, L. G., and Umar, K. J. (2006). Nutritional Value of Balsam Apple (*Momordica Balsamina* L.) Leaves. *Pak J. Nutr.* 5, 525–529. doi:10.3923/pjn.2006.522.529
- Hsiao, P.-C., Liaw, C.-C., Hwang, S.-Y., Cheng, H.-L., Zhang, L.-J., Shen, C.-C., Hsu, F.-L., Kuo, Y.-H., (2013). Antiproliferative and hypoglycemic cucurbitane-type glycosides from the fruits of *Momordica charantia*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61(12), 2979-2986
- Huang, H.-L., Hong, Y.-W., Wong, Y.-H., Chen, Y.-N., Chyuan, J.-H., Huang, C.-J., et al. (2008). Bitter Melon (*Momordica Charantia* L.) Inhibits Adipocyte Hypertrophy and Down Regulates Lipogenic Gene Expression in Adipose Tissue of Diet-Induced Obese Rats. *Br. J. Nutr.* 99, 230–239. doi:10.1017/s0007114507793947
- Jin, W., Zhang, M., & Shi, W. (2018). Evaluation of ultrasound pretreatment and drying methods on selected quality attributes of bitter melon (*Momordica charantia* L.). *Drying Technology*, 1–10. doi:10.1080/07373937.2018.1458735
- Kandangath Raghavan Anilakumar, Garlapati Phani Kumar, Nallamuthu Ilaiyaraja (2015). Nutritional, Pharmacological and Medicinal Properties of *Momordica Charantia*. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*. Vol. 4, No. 1, pp. 75-83.
- Keller, A. C., He, K., Brillantes, A. M., Kennelly, E. J. (2021). A characterized saponin-rich fraction of *Momordica charantia* shows antidiabetic activity in C57BLK/6 mice fed a high fat diet. *Phytomedicine Plus*, 100134.
- Khanna, P. (2004). Protein/polypeptide-k Obtained from *Momordica Charantia* and a Process for the Extraction Thereof. U.S. Patent 6, 831. 162.
- Kubola J, Siriamornpun, S. 2008. Phenolic Contents and Antioxidant Activities of Bitter Gourd (*Momordica charantia* L.) Leaf, Stem and Fruit Fraction Extracts In Vitro. *Food Chem* 110: 881- 890
- Kumar, DS., Sharathnath, KV., Yogeswaran, P., Harani, A., Sudhakar, K., 2010, A medicinal potency of *Momordica charantia*, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1: 95-100.
- Kumar, K. S., and Bhowmik, D. (2010). Traditional Medicinal Uses and Therapeutic Benefits of *Momordica Charantia* Linn. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 4, 23–28. doi:10.4103/0973-7847.65327
- Kumar, A.S., Kavimani, S., Jayaveera, K.N. (2011). A review on medicinal plants with potential antidiabetic activity *International Journal of Phytopharmacy*, 2, pp. 53-60
- Lee, Y. H., Yoon, S.-Y., Baek, J., Kim, S. J., Yu, J. S., Kang, H., et al. (2021). Metabolite Profile of Cucurbitane-type Triterpenoids of Bitter Melon (Fruit of *Momordica Charantia*) and Their Inhibitory Activity against Protein Tyrosine Phosphatases Relevant to Insulin Resistance. *J. Agric. Food Chem.* 69 (6), 1816–1830. doi:10.1021/acs.jafc.0c06085
- Lee, S. H., Jeong, Y. S., Song, J., Hwang, K.-A., Noh, G. M., and Hwang, I. G. (2017). Phenolic Acid, Carotenoid Composition, and Antioxidant Activity of Bitter Melon (*Momordica Charantia* L.) at Different Maturation Stages. *Int. J. Food Properties* 20, S3078–S3087. doi:10.1080/10942912.2016.1237961
- Lii, C.-K., Chen, H.-W., Yun, W.-T., and Liu, K.-L. (2009). Suppressive Effects of Wild Bitter Gourd (*Momordica Charantia* Linn. Var. *Abbraviata* ser.) Fruit Extracts on Inflammatory Responses in RAW 264.7 Macrophages. *J. Ethnopharmacology* 122, 227–233. doi:10.1016/j.jep.2009.01.028
- Lin, Y.-S., Huang, W.-Y., Ho, P.-Y., Hu, S.-Y., Lin, Y.-Y., Chen, C.-Y., ... Huang, S.-L., 2020, Effects of Storage Time and Temperature on Antioxidants in Juice from *Momordica charantia* L. and *Momordica charantia* L. var., *abbraviata* Ser. *Molecules*, 25(16), 3614.
- Lucas, E. A., Dumancas, G., Smith, B. and Arjmandi, B. H., 2010, Bioact. Foods Promoting Heal., 35, 525-549.
- Mada, S. B., Garba, A., Mohammed, H. a. A., Muhammad, A., and Olagunju, A. (2013). Antimicrobial Activity and Phytochemical Screening of Aqueous and Ethanol Extracts of *Momordica Charantia* L. Leaves. *J. Med. Plants Res.* 7, 579–586.
- Madala, N. E., Tugizimana, F., and Steenkamp, P. A. (2014). Development and Optimization of an UPLC-QTOF-MS/MS Method Based on an In-Source Collision Induced Dissociation Approach for Comprehensive Discrimination of Chlorogenic Acids Isomers from *Momordica* Plant Species. *J. Anal. Methods Chem.* 2014, 650879. doi:10.1155/2014/6508792014
- Mahmoud, M.F., El Ashry, F.E., El Maraghy, N.N., Fahmy, A., (2017). Studies on the antidiabetic activities of *Momordica charantia* fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharm Biol* 55(1), 758-765.

- Manabe, M., Takenaka, R., Nakasa, T., Okinaka, O., 2003, Induction of Anti-inflammatory Responses by Dietary *Momordica charantia* L. (Bitter Gourd), *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 67(12), 2512–2517.
- Mostafa, A. A., Al-Askar, A. A., Almaary, K. S., Dawoud, T. M., Sholkamy, E. N., and Bakri, M. M. (2018). Antimicrobial Activity of Some Plant Extracts against Bacterial Strains Causing Food Poisoning Diseases. *Saudi J. Biol. Sci.* 25, 361–366. doi:10.1016/j.sjbs.2017.02.004
- Parr AJ, Bolwell GP (2000). Phenols in plant and in man. The potential for possible nutritional enhancement of this diet by modifying the phenols content or profile. *J. Sci. Food Agr.* 80: 985-1012
- Perumal, V., Khatib, A., Uddin Ahmed, Q., Fathamah Uzir, B., Abas, F., Murugesu, S., ... El-Seedi, H. (2021). Antioxidants profile of *Momordica charantia* fruit extract analyzed using LC-MS-QTOF-based metabolomics. *Food Chemistry: Molecular Sciences*, 2, 100012. doi:10.1016/j.fochms.2021.100012
- Polito, L., Bortolotti, M., Maiello, S., Battelli, M. G., and Bolognesi, A., 2016, Plants producing ribosome-inactivating proteins in traditional medicine, *Molecules*, 21: E1560.
- Potawale, S., Bhandari, S., Jadhav, A., Dhalawat, H., Vetal, Y., Deshpande, P., Deshmukh, R. (2008). A review on phytochemical and pharmacological properties of *Momordica charantia* linn. *Pharmacoglycine*, 2, pp. 319-335, [10.3923/ijp.2015.405.413](https://doi.org/10.3923/ijp.2015.405.413)
- Ray, R. B., Raychoudhuri, A., Steele, R., & Nerurkar, P., 2010, Bitter Melon (*Momordica charantia*) Extract Inhibits Breast Cancer Cell Proliferation by Modulating Cell Cycle Regulatory Genes and Promotes Apoptosis, *Cancer Research*, 70(5), 1925–1931.
- Roškar, R., and Lušin, T. T. (2012). Analytical Methods for Quantification of Drug Metabolites in Biological Samples. *Chromatography–The Most Versatile Method Chem. Anal.*, 79–126. doi:10.5772/51676
- Saad, D. Y., Soliman, M. M., Baiomy, A. A., Yassin, M. H., and El-Sawy, H. B. (2017). Effects of Karela (Bitter Melon; *Momordica Charantia*) on Genes of Lipids and Carbohydrates Metabolism in Experimental Hypercholesterolemia: Biochemical, Molecular and Histopathological Study. *BMC Complement. Altern. Med.* 17, 319. doi:10.1186/s12906-017-1833-x
- Saeed, MK., Shahzadi, I., Ahmad, I., Ahmad, R., Shahzad, K., Ashraf, M., et al. 2010, Nutritional analysis and antioxidant activity of bitter gourd (*Momordica charantia*) from Pakistan, *Pharmacologyonline*, 1: 252-260.
- Sathasivam R., Park C. H., Yeo H. J., Park Y. E., Kim J. K., Park S. U. (2021). Analysis of Triterpenoids, Carotenoids, and Phenylpropanoids in the Flowers, Leaves, Roots, and Stems of White Bitter Melon (*Cucurbitaceae*, *Momordica Charantia*). *Trop. J. Pharm. Res.* 20 (1), 155–160. [10.4314/tjpr.v20i1.22](https://doi.org/10.4314/tjpr.v20i1.22)
- Semenya, S. S., and Potgieter, M. J. (2015). *Kirkia Wilmsii* : A Bapedi Treatment for Hypertension. *South Afr. J. Bot.* 100, 228–232. doi:10.1016/j.sajb.2015.05.029
- Schrot, J., Weng, A., and Melzig, M. (2015). Ribosome-inactivating and Related Proteins. *Toxins* 7, 1556–1615. doi:10.3390/toxins7051556
- Shibano, M.K.K., Masahiko, T., Masahide, Y., Kimiye, B. (2008). Antioxidant constituents in the dayflower (*Commelina communis* L.) and their α -glucosidase-inhibitory activity. *Journal of Natural Medicines*, 62 (2008), pp. 349-353, [10.1007/s11418-008-0244-1](https://doi.org/10.1007/s11418-008-0244-1)
- Singh, U. and Sagar, V. R., 2013, Effect of drying methods on nutritional composition of dehydrated bitter gourd (*Momordica Charantia* L.) rings, *Agriculture Sustainable Development*, 1: 83-86.
- Suzuki, R., Abe, M., Miyashita, K. (2014). Comparative study of the autoxidation of TAG containing conjugated and nonconjugated C18 PUFA. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 81, pp. 563-569, [10.1007/s11746-006-0942-3](https://doi.org/10.1007/s11746-006-0942-3)
- Svobodova, B.R.C.C., Sandrina, H., Maria, J.A., Simone, W., Miroslava, B., Vlastimil, K., Isabel, C.F.R.F. (2016). Bioactive properties and phenolic profile of *Momordica charantia* L. medicinal plant growing wild in Trinidad and Tobago *Industrial Crops and Products*, 95 (2016), pp. 365-373, [10.1016/j.indcrop.2016.10.046](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.10.046)
- Tuan, P.A.; Kim, J.K.; Park, N.I.; Lee, S.Y.; Park, S.U., 2011, Carotenoid content and expression of phytoene synthase and phytoene desaturase genes in bitter melon (*Momordica charantia*), *Food Chem.*, 126, 1686–1692.
- Tungmunthum D, Thongboonyou A, Pholboon A, Yangsabai A 2018. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. *Medicines* 5(93): 1-16
- Wang, S., Zheng, Y., Xiang, F., Li, S., and Yang, G. (2016). Antifungal Activity of *Momordica Charantia* Seed Extracts toward the Pathogenic *Fungus Fusarium Solani* L. *J. Food Drug Anal.* 24, 881–887. doi:10.1016/j.jfda.2016.03.006
- Wang, S., Li, Z., Yang, G., Ho, C.T., Li, S., (2017). *Momordica charantia*: a popular health-promoting vegetable with multifunctionality. *Food Funct* 8(5), 1749-1762
- Wardani, B. P. N., Rifa'i, M., and Rahayu, S. (2021). Bitter Melon (*Momordica charantia* L.) and Star fruit (*Averrhoa bilimbi* L.) on Proinflammatory Cytokines Produced by Hyperglycemic Mice Model. *J. Exp. Life Sci.* 10 (2), 89–93.
- Wardhani, T., Abadi, A. L., Himawan, T., and Am, A. (2015). Composition of Water Extract from Wild Bitter Gourd (*Momordica Charantia* L.) Fruit for Application as Antifeedant and Mortality Test on Armyworm Larvae (*Spodoptera Litura* Fab.). *J. Biol. Life Sci.* 6. doi:10.5296/jbls.v6i2.8084
- Wu SJ, Ng LT 2008. Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities of Wild Bitter Melon (*Momordica charantia* Linn. var. *abbreviata* Ser.) in Taiwan. *LWT-Food Sci Technol* 41: 323-330.
- Yin, J.; Zhang, H.; Ye, J., 2008, Traditional chinese medicine in treatment of metabolic syndrome, *Endocr., Metab. Immune Disord.: Drug Targets*, 8, 99–111.
- Yoshime, L. T., De Melo, I. L. P., Sattler, J. a. G., De Carvalho, E. B. T., and Mancini-Filho, J. (2016). Bitter Gourd (*Momordica Charantia* L.) Seed Oil as a Naturally Rich Source of Bioactive Compounds for Nutraceutical Purposes. *Nutrire* 41, 12. doi:10.1186/s41110-016-0013-y

NURSING PROFESSION AND METABOLIC SYNDROME

ELSA VITALE

Department of Mental Health, Local Healthcare Company Bari, Italy
Via X marzo, 43, 70026 Modugno, Bari

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome (Mets) has increasingly become a major public health problem, associated with increased incidence and deaths from chronic diseases such as cardiovascular disease. Although the etiology of the Mets is not completely known, it is described as the combination of at least three of the following five criteria: abdominal obesity, triglycerides, High Density Lipoprotein (HDL) cholesterol, blood pressure and fasting glucose according to the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III) Adult Treatment Panel III. Several factors are associated to the Mets increase, as: age, higher Body Mass Index value (BMI), family history, physical inactivity and unhealthy eating habits, coffee, alcohol and soft drinks assumption, polycystic ovary syndrome, periodontitis, burnout syndrome, acanthosis nigricans, working conditions and shifts. By considering health professionals, especially nurses, literature suggests that they are exposed to several risk factors for non-chronic disease, for example, stress and anxiety due to daily heavy workload and interaction with patient, low physical activity and long working hours. Additionally, nursing job characteristics make difficult to have healthy habits, as studies have reported low levels of self-care in nurses.

Aim: To underline any associations between the Nursing Profession and the Metabolic Syndrome.

Methods: Medline (PubMed) and Google Scholar were searched from January 2017 to June 2021 to identify relevant studies for further analysis.

Results: A total of six scientific papers have been selected for this supplementary literature review, published before 30th June 2021 which better explained relations to nursing profession and metabolic syndrome.

Conclusion: Nurses were at a serious risk to develop in their future a Mets condition. All variables mentioned in these review need to be implemented in future studies on nurses in order to better understand which protective factors could be improved in nurses to prevent Mets.

PRONE POZİSYON YASTIĞI

Nursemin ÜNAL

ORCID: 0000-0003-3141-7194

Ankara Medipol University

Bediye ÖZTAŞ

ORCID: 0000-0001-6775-1405

University of Health Sciences

Emine BAYRAK AYKAN

ORCID: 0000-0002-3167-5591

Ankara Medipol University

Demet BAL

ORCID: 0000-0002-1617-4078

Karadeniz Technical University

Berkay BABACAN

ORCID: 0000-0002-1825-7600

Ankara Medipol University

ÖZET

Yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı hastaların akciğer hasarını azaltmak ve oksijen kapasitelerini arttırmak amacıyla destekleyici tedavi yöntemlerinden biri olan prone pozisyonu uygulanmaktadır. Son dönemlerde, COVID-19'a bağlı olarak gelişen Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) tablosunda hastaların günde minimum 12 saat prone pozisyonunda kalması önerilmektedir. Hastalara prone pozisyonu verilmesi, noninvaziv bir işlem olmasına karşın birden çok ekip üyesi gerektirmesi ve hastaya bağlı kritik ekipmanların kontrolünün ve pozisyon sonrası hasta takibinin güç olması nedeniyle komplike bir işlemdir. Hasta prone pozisyonuna döndürüldükten sonra ekstremitte kontraktürü, brakiyal pleksus yaralanması ve basınç yaralanması gelişmemesi için hastanın üst ekstremitelerinin normal postüre uygun şekilde açılarak konumlandırılması ve basınç oluşturmayacak materyaller ile desteklenmesi gerekmektedir. Hastayı prone pozisyonunda desteklemek için kullanılan yastıklar hastanın sadece gövdesini yükselttiği için omuz ve kollar aşağıda kalmakta, bu durum hastanın aynı düzlem üzerinde kalamayarak boyun bölgesinin fazla açılmasına neden olmaktadır. Diğer yandan, omuz ve kollar aşağı sarkma eğiliminde olduğu için basınç altında kalmakta ve bu durum hastada basınç yarası riski oluşturmaktadır. Hastanın baş ve boyun bölgesi uygun ebatlardaki yastıklarla desteklenemediği için hastanın yüzü yastığa gömülme ve bu durum endotrakeal tüpün dislokasyonuna neden olarak tedavi sürecini sekteye uğratmakta ve hasta güvenliğini tehdit etmektedir. Bu çalışma ile hastanın prone pozisyonunda daha konforlu şekilde kalabilmesi ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda geliştirilen prone pozisyon yastığı; hastanın baş, boyun ve gövdesini destekleyip bu bölgelerin aynı düzlemde kalmasına olanak veren destek sistemleri ve hastanın endotrakeal tüpün yönüne göre konumlandırılan üst ekstremitelerini destekleyici kol aparatlarından oluşmaktadır. Prone pozisyon yastığında bulunan baş desteği hastanın sadece başının yatağa temas edeceği ölçülere göre tasarlanmış olup endotrakeal tüpün lokasyonunun korunmasına imkân sağlamaktadır. Ayrıca kol aparatları hastanın üst ekstremitelerinin pozisyon itibarıyla sergilediği postüre uyacak fiziksel özelliklere

sahip olup, yastığın gövdesine takılıp çıkarılabilmektedir. Bunun yanı sıra omuz ve kolları kapsayacak şekilde destek sağlayan prone pozisyon yastığının gövdesi hastanın aynı düzlem üzerinde kalmasını sağlayarak boynun fazla açılma yapmasını da önlemektedir.

Sonuç olarak prone pozisyon yastığı ile mekanik ventilatöre bağlı yoğun bakım hastalarının bakım sürecini daha konforlu geçirebileceği ve pozisyona bağlı gelişebilecek komplikasyonların azaltılarak hastanın tedavisinin etkin bir şekilde sürdürülebileceği ve hasta güvenliğinin artırılacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Destekleyici yastık, mekanik ventilasyon, prone pozisyonu, yoğun bakım

PRONE POSITION PILLOW

ABSTRACT

Prone position, which is one of the supporting treatment methods, is applied in to reduce lung damage and increase oxygen capacities of patients due to mechanical ventilation in the intensive care unit. Recently, acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19 suggests that patients should stay in the prone position for a minimum of 12 hours a day. Although the prone position is a noninvasive intervention, it is a complicated procedure since it requires multiple team members and it is difficult to control the critical equipment connected to the patient and to follow up the patient after the position. After the patient is returned to the prone position, the upper extremities should be angled and positioned following normal posture, and the patient's upper extremities should be supported with materials that will not create pressure, to prevent extremity contracture, brachial plexus injury, and pressure injury. Since the pillows used to support the patient in the prone position only raise the body of the patient, the shoulders and arms remain below, which causes the neck area to be angled too much by not being able to stay on the same level. On the other hand, since the shoulders and arms tend to hang down, they remain under pressure and this creates a risk of pressure ulcers in the patient. Because pillows of appropriate size cannot support the patient's head and neck area, the patient's face is buried in the pillow, causing dislocation of the endotracheal tube, interrupting the treatment process and threatening patient safety. This study is aimed to keep the patient in the prone position more comfortably and to prevent possible complications. Prone position pillow developed in this direction; it consists of support systems that support the patient's head, neck and trunk and allow these regions to stay at the same level, and arm apparatuses that support the upper extremities of the patient positioned according to the direction of the endotracheal tube. The head support in the prone position pillow is designed according to the dimensions that only the head of the patient touches the bed and allows the location of the endotracheal tube to be maintained. In addition, the arm apparatus has the physical features to match the posture of the upper extremities of the patient and can be attached and removed from the body part of the pillow. In addition, the body part of the prone position pillow, which provides support to cover the shoulders and arms, ensures that the patient stays



on the same level and prevents the neck from angling too much.

As a result, it is thought that with the prone position pillow, intensive care patients with mechanical ventilation can spend the care process more comfortably and the patient's treatment can be continued effectively by reducing the complications that may develop due to the position.

Keywords: Support pillow, mechanical ventilation, prone position, intensive care

ENTELEKTÜEL YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA DENGE VE EL BECERİLERİNİN GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİNE ETKİSİ

Elif DURGUT

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Eyup Campus, Istanbul, Turkey

ORCID: 0000-0003-2000-1708

Necmiye ÜN YILDIRIM

University of Health Sciences, Gulhane Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Ankara, Turkey

ORCID: 0000-0002-5527-4290

ÖZET

Bu çalışma, entelektüel yetersizliği olan çocukların denge ve ince el becerilerinin değerlendirilmesi ve bu değerlendirmelerin günlük yaşam aktivitelerine (GYA) etkisinin incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 20 entelektüel yetersizliği olan (yaş ortalaması 11.40±2.46 yıl) ve 20 tipik mental gelişim gösteren çocuk (yaş ortalaması 11.40±2.46 yıl) dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların dengeleri tek ayak denge testi ile; ince el becerileri Modifiye Dokuz Delikli Peg Testi (MDDPT) ve Modifiye Jebsen El Fonksiyon Testi (MJEFT) ile; GYA ise WeeFIM-Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçütü ile değerlendirilmiş ve sonuçlar her iki grupta karşılaştırılmıştır. Entelektüel yetersizliği olan çocuklarda, sol gözler açık tek ayak denge ortalaması daha az bulunmuştur. Entelektüel yetersizliği olan çocuklar, MDDPT'ni ve MJEFT'nin çoğu alt testini sağlıklı çocuklara kıyasla daha uzun sürede gerçekleştirmişlerdir. WeeFIM'in motor alanda kendine bakım ve mobilite alt testleri, kognitif alanda ise iletişim ve sosyal biliş alt testleri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ($p<0.05$) ve tipik gelişime sahip çocuklarda bu test skorlarının daha büyük olduğu bulunmuştur. Genel motor, genel kognitif ve toplam WeeFIM skoru açısından, tipik gelişim gösteren çocukların lehine, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Entelektüel yetersizliği olan çocuklarda, denge testi ile WeeFIM genel motor skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve pozitif yönde, el beceri testleri ile WeeFIM genel motor skoru arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı ve negatif yönde bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Sonuç olarak, entelektüel yetersizliği olan çocukların rehabilitasyon programlarına denge ve el becerilerini geliştirici çalışmaların eklenmesi ile GYA'daki bağımsızlıklarında artış sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Denge, El Becerileri, Günlük Yaşam Aktiviteleri, Entelektüel Yetersizlik

THE EFFECT OF BALANCE AND HAND SKILLS ON ACTIVITIES OF DAILY LIVING IN CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITY

ABSTRACT

This study was done to evaluate balance and hand skills in children with intellectual disability (ID) and to assess the effect of these factors on activities of daily living (ADL). Twenty children with ID (mean age 11.40 ± 2.46 years) and 20 typically developing children (mean age 11.40 ± 2.46 years) participated in this study. Balance was evaluated with single leg balance test, hand skills were evaluated with Modified Nine Hole Peg Test and Modified Jebsen Hand Function Test, ADL were assessed with WeeFIM in all subjects, and the results were compared between two groups. As compared with typically developing children, the average time of left single leg balance test with the eyes open were found lower and test finish time for most subtests of the MNHPT and MJHFT were found longer in children with ID. Self-care and mobility scores of motor area and communication and social cognition scores of cognitive area of WeeFIM were found statistically significantly different between two groups ($p < 0.05$) and these scores were found greater in typically developing children. Difference between two groups in general motor, general cognitive and total WeeFIM scores were found statistically significant in favor of typically developing children ($p < 0.05$). Between general motor score in WeeFIM and single leg balance test were found statistically significant and positive correlation, between general motor score in WeeFIM and hand function tests were found statistically significant and negative correlation. ($p < 0.05$). As a result, the independence in ADL of children with intellectual disability could be increased by adding balance and hand skills exercises to rehabilitation programs.

Keywords: Balance, Hand Skills, Activities of Daily Living, Intellectual Disability

1. INTRODUCTION

Intellectual disability (ID) (intellectual developmental disorder) (IDD) is a disorder with onset during the developmental period that includes intellectual and adaptive functioning deficits in conceptual, social, and practical domains (Patel, Apple, Kanungo, & Akkal, 2018). Intellectual developmental disorders are further characterized by one of four levels of severity: -Mild, Moderate, Severe and Profound. ICD-11 approach to classification of IDD is based on the severity of impairments in intellectual functioning and adaptive behavior as measured by standardized tests or based on appropriate clinical indicators if tests are not available. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) also classify severity of ID according to the levels of support needed to achieve an individual's optimal personal functioning. The DSM-5 also includes the categories of mild, moderate, severe, and profound IDD, but this is based on adaptive skill attainment alone as determined by standardized testing and clinical assessment (Girimaji & Pradeep, 2018;

Schallock & Luckasson, 2021). According to DSM-5, the prevalence of intellectual disability is 1% of the general population; with 6 per 1,000 persons reported to have severe intellectual disability. The male to female ratio for intellectual disability is 2:1. In a family with one child affected with severe intellectual disability, the recurrence risk for subsequent child to have intellectual disability is between 3% and 9% (Patel et al., 2018).

The etiology of ID is heterogeneous. Environmental factors such as exposure to toxic substances, nutritional deficiencies, brain radiation, childhood brain infections, traumatic brain injury, and maternal infections and also different genetic causes such as Down syndrome, and Fragile X syndrome can lead to ID. Also, many cases of ID in the population are of unknown etiology (Kishore, Udipi, & Seshadri, 2019). Many neurodevelopmental, psychiatric, and medical disorders co-occur with ID, especially communication disorders, learning disabilities, ADHD, behavioral problems, autism spectrum disorder, cerebral palsy, epilepsy, and various genetically transmitted conditions (Boat & Wu, 2015). It is reported in the literature that children with ID may have motor impairments; cognitive, social, emotional, speech and language developmental problems and as a result of these problems, they may also have activity limitations and participation restrictions (Dean, Fisher, Shogren, & Wehmeyer, 2016; Kishore et al., 2019; Lunskey, Langdon, Redquest, & Summers, 2021; Patel et al., 2018). Because of the varied causes and consequences of ID, an initial evaluation should address intellectual and life skills, the identification of genetic and nongenetic etiologies, and the diagnosis of conditions that need treatment. Prenatal and perinatal medical histories, a physical examination, genetic evaluations, and metabolic screening and neuroimaging assessment may aid in the determination of characteristics that may influence the course of the disorder. The diagnosis of ID requires evidence of impairments in real life (adaptive) skills; thus all people with ID demonstrate functional impairment and difficulties with daily life skills. These adaptive abilities relate to such things as understanding rules, the ability to navigate the tasks of daily living, and participation in family, school, and community activities. Various assessments of such skills are available. The functional impairments associated with ID are generally lifelong. Functional physical skills such as manual dexterity, balance, walking speed, muscular strength and cardiorespiratory fitness are important predictors of daily functioning in individuals with ID. Furthermore, poor physical fitness is a main predictor for a decline in ADL performance in adults with ID, and it seems to play a role as relevant as cognitive abilities in daily functioning of people with ID. However, there are functional supports that may enable an individual with ID to function well and participate in society. Treatment usually consists of appropriate education and skills training, supportive environments to optimize functioning, and the targeted treatment of co-occurring disorders (Delgado-Lobete, Montes-Montes, Freire, & Ferradás, 2021; Kishore et al., 2019).

To the best of our knowledge, there are a few studies that investigating which physical skill problems effective in activity limitations and participation restrictions in the literature. In this regard, the aim of this

study was to evaluate balance, hand skills in children with intellectual disability (ID) and to assess the effect of these factors on activities of daily living (ADL).

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Participants

Twenty children aged 8-15 years diagnosed with mild and moderate severity intellectual disability from any hospital affiliated to the Ministry of Health and 20 children with typical mental development were included in the study. Children with any kind of chronic/neurologic disease, physical disability, vision-speech-hearing problems, developmental language disorder, or autism spectrum disorder were excluded from the study. Assessments were applied by different physiotherapist. Balance was evaluated with single leg balance test (SLBT), hand skills were evaluated with Modified Nine Hole Peg Test (MNHP) and Modified Jebsen Hand Function Test (MJHFT), activities of daily living (ADL) were assessed with Pediatric Functional Independence Measure (WeeFIM) in all subjects, and the results were compared between two groups.

2.2. Assessment

Balance: For the evaluation of balance, single-leg balance tests with eyes open and eyes closed were applied. First of all, individuals were asked to stand on a flat surface by removing their shoes. For the single leg balance test with eyes open, subjects were placed on the right and left feet, respectively, with the arms on the body sides. They were asked to stand with arms next to the body and the time they could stay in this position was recorded in seconds. For the single leg balance test with the eyes closed, the subjects were first asked to stand on one leg with their eyes open, to close their eyes with the command and stay in this position, and the time was measured with a stopwatch and recorded in seconds. In both tests, the measurements were made twice for the right and left legs, respectively, and the averages of the measurements were taken. The test was terminated by stopping the chronometer as soon as the arms moved away from the body, the foot in the air touched anywhere, and the body began to swing back and forth and the balance was lost.

Hand skills: In the evaluation of hand skills, the Modified Nine-Hole Peg Test and the Modified Jebsen Hand Function Test, which include activities more frequently used in daily life, were used.

Modified Nine-Hole Peg Test (MNHPT) was used to assess manual motor dexterity. The MNHPT is a widely used, reliable and validated measure of finger and hand dexterity. Participants were asked to repeatedly place and then remove nine pegs into nine holes, one at a time, as quickly as possible, without any assistance of the other hand. The seconds needed to complete the MNHPT indicate the level of manual dexterity (i.e., more time to complete the task indicates poorer dexterity). After one trial with each hand, the score of the participants' both hands was included in the analyses.

Modified Jebsen Hand Function Test (MJHFT) consists of 4 subtests: turning 5 pages, picking up 6 small objects from the table and placing them in a container on the table, stacking 4 checkers, and taking 5 objects from a plate with a spoon and dropping them into a box. At each step of the test, the individual was told what to do and he was asked to do activity as quickly as possible. The test was done for both right and left hand. The test was started with the non-dominant hand and the duration of each application was recorded in seconds.

Activities of daily living: ADL were evaluated with Pediatric Functional Independence Measure (WeeFIM) in all subjects. The WeeFIM was adapted from the adult Functional Independence Measure (FIM), retaining the same structure as the original scale. It includes 18 items covering six areas: self-care (eating, grooming, bathing, dressing upper body, dressing lower body, toileting); sphincter control (bladder management, bowel management); transfer (chair / bed / wheelchair transfer, toilet transfer, tub / shower transfer); locomotion (crawling / walking / wheelchair, stair climbing); communication (comprehension, expression); and social cognition (social interaction, problem solving, memory). A 7-level ordinal rating system ranging from 7 (complete independence) to 1 (total assistance), is used to score performance in each item. As with the FIM, the Wee-FIM consists of two dimensions: motor and cognitive. The motor scale includes self-care, sphincter control, transfer, and locomotion items; the cognitive scale includes communication, and social cognition items (Delgado-Lobete et al., 2021).

This study was conducted in accordance with Declaration of Helsinki and approved by the ethical committee of a university hospital (2007/00-59). A written informed consent was obtained from the parents or the caregiver of each child prior to the study.

2.3. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 20 (SPSS Inc.,USA). Independent t-test was used to compare the parameters and correlation analysis was used to determine the relationship between the SLBT, MJHFT, MNHPT and WeeFIM. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. RESULTS

The study included 20 children with ID, 14 girls and 6 boys, as the study group, and 20 typically developing children, 11 girls and 9 boys, as the control group. The demographic characteristics of both groups are presented in Table 1. There were no significant differences between the groups ($p > 0.05$).

Table 1. Demographic characteristics of subjects

	Study group (n=20)	Control group (n=20)	p value
Age (years)	11,40±2,46	11,40±2,46	1,000
Weight (kg)	34,70±13,53	40,65±13,39	0,170
Height (cm)	139,10±13,95	144,10±18,58	0,342
Body mass index (kg/m ²)	18,23±3,44	19,05±2,71	0,405

3.1. Single Leg Balance Test

As compared with typically developing children, SLBT scores were found lower in children with ID but only difference in left SLBT time with eyes open was found statistically significant between groups (p=0.030) (Table 2).

Table 2. Comparison of SLBT scores between two groups

	Study Group X±Ss	Control Group X±Ss	p
SLBT (sec)			
Right Leg Eyes Open	26.63±30.19	44.09±33.21	0.090
Left Leg Eyes Open	19.99±22.67	47.04±48.63	0.030*
Right Leg Eyes Closed	4.69±2.68	6.15±4.10	0.194
Left Leg Eyes Closed	4.28±2.88	6.76±5.19	0.070

SLBT: Single leg balance test, sec: second

3.2. Hand Skill Tests (Modified Nine Hole Peg Test, Modified Jebsen Hand Function Test)

Test finish time for most subtests of the MNHPT and MJHFT were found longer in children with ID and Jebsen 1, 3, 2 (left), 4 (right) and MNHPT scores were found statistically significantly different between two groups (Table 3).

Table 3. Comparison of hand skills tests scores between two groups

	Study group X±Ss	Control group X±Ss	p
MNHPT (sec)			
Peg Placement Time- Right Hand	19.77±5.58	15.50±2.87	0.004*
Peg Placement Time- Left Hand	19.55±4.05	15.83±3.87	0.005*
Peg Removal Time- Right Hand	9.26±1.97	7.57±2.93	0.039*
Peg Removal Time- Left Hand	9.35±1.97	7.04±1.43	0.000*
MJHFT (sec)			
Jebsen1 Right Hand	5.25±4.12	2.50±0.61	0.005*
Jebsen1 Left Hand	5.88±2.03	3.43±1.3	0.000*
Jebsen2 Right Hand	7.15±2.96	5.99±2.01	0.157
Jebsen2 Left Hand	7.60±2.14	6.13±2.06	0.033*
Jebsen3 Right Hand	3.68±1.13	2.59±0.64	0.001*
Jebsen3 Left Hand	4.25±1.26	2.83±0.73	0.000*
Jebsen4 Right Hand	10.41±2.75	8.03±1.95	0.003*
Jebsen4 Left Hand	12.69±3.83	10.75±8.05	0.338

MNHPT: Modified Nine Hole Peg Test, MJHFT: Modified Jebsen Hand Function Test, sec:second

3.3. WeeFIM

Self-care (p=0.001) and mobility (p=0.023) scores of motor area and communication (p= 0.000) and social cognition (p=0.000) scores of cognitive area of WeeFIM were found statistically significantly different between two groups and these scores were found greater in typically developing children. Difference between two groups in general motor, general cognitive and total WeeFIM scores were found statistically significant in favor of typically developing childrens (Table 4).

General motor score in WeeFIM and balance scores with eyes open were found statistically significant and positive correlation. Also between general motor score in WeeFIM and hand skills tests scores were found statistically significant and negative correlation (p<0.05) (Table 5, Table 6).

Table 4. Comparison of WeeFIM test scores between two groups

	Study group	Control group	p
WeeFIM	X±Ss	X±Ss	
Motor			
Self-Care	35.70±5.31	40.60±2.23	0.001*
Sphincter Control	13.80±0.89	13.80±0.69	1.000
Transfers/ Mobility	20.50±0.94	21.00±0.00	0.023*
Locomotion	13.85±0.36	14.00±0.00	0.075
Cognitive			
Communication	11.80±2.19	13.95±0.22	0.000*
Social cognition	16.35±3.01	20.70±1.12	0.000*
Total Motor Score	84.00±5.74	89.40±2.54	0.000*
Total Cognitive Score	28.15±4.63	34.65±1.13	0.000*
Total WeeFim Score	107.65±24.5	124.05±3.13	0.005*

WeeFIM:Pediatric Functional Independence Measure

Table 5. Correlation analysis between SLBT and ADL measurements in children with ID

SLBT (sec)	Total Motor Score		Total Cognitive Score		Total WeeFIM Score	
	r	p	r	p	r	p
Eyes open Right	0,472	0,036*	0,036	0,881	0,253	0,281
Eyes open Left	0,424	0,048*	0,033	0,889	0,222	0,346
Eyes closed Right	0,251	0,287	0,104	0,663	0,065	0,784
Eyes closed Left	0,440	0,050*	0,019	0,937	0,244	0,300

Sec:second

Table 7. Correlation analysis between hand skills tests and ADL measurements in children with ID

Hand skills tests (sec)	Total motor score		Total cognitive score		Total WeeFim score	
	r	p	r	p	r	p
Peg placement – right hand	-0.744	0.000*	-0.259	0.270	-0.272	0.247
Peg placement- left hand	-0.795	0.000*	-0.317	0.174	-0.372	0.106
Peg removal- right hand	-0.643	0.002*	-0.273	0.244	-0.232	0.326
Peg removal- left hand	-0.513	0.021*	-0.292	0.212	-0.517	0.020*
Jebsen1 Right Hand	-0.361	0.117	0.049	0.839	-0.194	0.413
Jebsen1 Left Hand	-0.308	0.186	0.055	0.817	-0.308	0.187
Jebsen2 Right Hand	-0.388	0.091	0.129	0.588	-0.111	0.640

Jebsen2 Left Hand	-0.388	0.091	-0.089	0.710	-0.265	0.260
Jebsen3 Right Hand	-0.840	0.000*	-0.254	0.279	-0.457	0.043*
Jebsen3 Left Hand	-0.733	0.000*	-0.224	0.343	-0.377	0.102
Jebsen4 Right Hand	-0.691	0.001*	-0.208	0.379	-0.621	0.003*
Jebsen4 Left Hand	-0.699	0.001*	-0.355	0.124	-0.442	0.051*

Sec: second

4. DISCUSSION

The current study's main objective is to investigate balance and hand skills in children with intellectual disability compared to typically developing children and to assess the effect of these factors on activities of daily living. The preliminary result showed that children with ID had a significantly worse single leg balance and hand skills than typically mental developing children and SLBT, MNHPT and MJHFT scores and general motor score in WeeFIM were correlated each other. This result indicated that hand function and balance training included in the rehabilitation sessions are likely to improve activities of daily living in children with intellectual disability.

Performance in activities of daily living is an essential indicator of daily functioning and health of people with intellectual disabilities, but this population usually encounters significant activity limitations. Functional physical skills such as manual dexterity, balance, walking speed, muscular strength and cardiorespiratory fitness are important predictors of daily functioning in individuals with ID, and contribute to increasing survival in this population (Oppewal, Hilgenkamp, van Wijck, Schoufour, & Evenhuis, 2014). Furthermore, poor functional physical skills are a main predictor for a decline in ADL performance in individuals with ID, and it seems to play a role as relevant as cognitive abilities in daily functioning of people with ID (Delgado-Lobete et al., 2021). Maenner et al. highlighted that activities of daily living should be considered in people with intellectual disabilities. Because they need help to perform some of these activities and with a comprehensive assessment, we could find that which activities and why they could not perform these activities. So we could help them to increase their independence. The importance of carrying out ADL tasks independently also contributes to the internal and external view of the person as an autonomous and responsible being (Maenner et al., 2013). In our study, it is also indicated balance and hand skills were associated with activities of daily living.

Children with ID and autism spectrum disorder (ASD), aged 4 to 12 years, perform significantly worse on balance, posture and body coordination, gross motor skills (Kaur, Srinivasan, & Bhat, 2018) and manual dexterity (Paquet, Olliac, Bouvard, Golse, & Vaivre-Douret, 2016) compared to children with only ASD (Ramos-Sánchez, Kortekaas, Van Biesen, Vancampfort, & Van Damme, 2022). Furthermore, in a study by Licari et al., results showed that children with additional ID are more likely to score low or borderline on the

motor domain of the Vineland Scales, with a small positive correlation ($r=0.22$) between IQ and motor scores (Licari et al., 2020). Our findings are similar with previous studies where a significantly difference was found in scores of balance, manual dexterity and ADL between children with ID and without ID. It was found that SLBT, MNHPT and MJHFT scores were associated with decline or improvement in ability to perform ADLs, especially motor abilities.

5. CONCLUSIONS

In light of the results, it can be concluded that motor skills, especially manual dexterity and balance, are associated with activities of daily living in children with ID. We suggest that balance and manual dexterity exercises should be included to improve independence in ADL in the management of ID.

REFERENCES

- Boat, T. F., & Wu, J. T. (2015). Committee to Evaluate the Supplemental Security Income Disability Program for Children with Mental Disorders., et al. Clinical Characteristics of Intellectual Disabilities. *Mental Disorders and disabilities among low-income children*.
- Dean, E. E., Fisher, K. W., Shogren, K. A., & Wehmeyer, M. L. (2016). Participation and intellectual disability: A review of the literature. *Intellectual and Developmental Disabilities, 54*(6), 427-439.
- Delgado-Lobete, L., Montes-Montes, R., Freire, C., & Ferradás, M. d. M. (2021). *Performance of (Instrumental) Activities of Daily Living and Physical Capacity in Spanish Adults with Intellectual Disabilities: A Cross-Sectional Pilot Study*. Paper presented at the Healthcare.
- Girimaji, S., & Pradeep, A. (2018). Intellectual disability in international classification of Diseases-11: A developmental perspective. *Indian Journal of Social Psychiatry, 34*(5), 68-74. doi:10.4103/ijsp.ijsp_35_18
- Kaur, M., Srinivasan, S. M., & Bhat, A. N. (2018). Comparing motor performance, praxis, coordination, and interpersonal synchrony between children with and without Autism Spectrum Disorder (ASD). *Research in developmental disabilities, 72*, 79-95.
- Kishore, M. T., Udipi, G. A., & Seshadri, S. P. (2019). Clinical practice guidelines for assessment and management of intellectual disability. *Indian journal of psychiatry, 61*(Suppl 2), 194.
- Licari, M. K., Alvares, G. A., Varcin, K., Evans, K. L., Cleary, D., Reid, S. L., . . . Wray, J. (2020). Prevalence of motor difficulties in autism spectrum disorder: Analysis of a population-based cohort. *Autism Research, 13*(2), 298-306.
- Lunsky, Y., Langdon, P. E., Redquest, B., & Summers, J. (2021). Intellectual and developmental disabilities and mental health. *APA handbook of intellectual and developmental disabilities: Foundations, Vol. 1*, 451-472.
- Maenner, M. J., Smith, L. E., Hong, J., Makuch, R., Greenberg, J. S., & Mailick, M. R. (2013). Evaluation of an activities of daily living scale for adolescents and adults with developmental disabilities. *Disability and Health Journal, 6*(1), 8-17.
- Oppewal, A., Hilgenkamp, T. I., van Wijck, R., Schoufour, J. D., & Evenhuis, H. M. (2014). Physical fitness is predictive for a decline in daily functioning in older adults with intellectual disabilities: results of the HA-ID study. *Research in developmental disabilities, 35*(10), 2299-2315.
- Paquet, A., Olliac, B., Bouvard, M.-P., Golse, B., & Vaivre-Douret, L. (2016). The semiology of motor disorders in autism spectrum disorders as highlighted from a standardized neuro-psychomotor assessment. *Frontiers in psychology, 7*, 1292.
- Patel, D. R., Apple, R., Kanungo, S., & Akkal, A. (2018). Intellectual disability: definitions, evaluation and principles of treatment. *Pediatric Medicine, 1*(11), 10.21037.
- Ramos-Sánchez, C. P., Kortekaas, D., Van Biesen, D., Vancampfort, D., & Van Damme, T. (2022). The relationship between motor skills and intelligence in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 52*(3), 1189-1199.
- Schalock, R. L., & Luckasson, R. (2021). Intellectual disability, developmental disabilities, and the field of intellectual and developmental disabilities.

TANNİK ASİTİN MİDE ADENOKARSİNOM KANSERİ (SNU-1) HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ahmet Kemal FİLİZ

Sivas Cumhuriyet University, School of Medicine, Department of Physiology, Sivas, Turkey

ORCID: 0000-0001-9260-5549

Ayşegül Öztürk

Sivas Cumhuriyet University, Vocational School of Health Services, Departments of Medical Services and Techniques,

Sivas, Turkey

ORCID: 0000-0001-8130-7968

ÖZET

Mide kanseri, GLOBOCAN 2018 verilerine göre, dünyada en ölümcül üçüncü ve en çok teşhis edilen beşinci kanser türüdür. Kanser tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen, kanserli hücrelerin hayatta kalma yeteneği araştırmalardaki ana zorluklardan biridir. Buna rağmen cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedaviler hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, ilaç tasarımı, moleküler genetik ve biyotıp alanındaki araştırmacılar, kanser tedavisinde kullanılabilecek istenmeyen yan etkileri en az olan daha güvenli maddeleri tespit edebilmek için uğraşmaktadır. Bir bitki polifenolü olan Tannik Asit (TA)'in antikarsinojenik, antioksidan, antimikrobiyal, antiallerjik ve antiinflamatuvar aktiviteleri vardır. Bununla birlikte şimdiye kadar, mide kanserinde, TA'in antikanser aktivitesinden sorumlu kesin bir mekanizma henüz açıkça tanımlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı, insan mide adenokarsinomu hücre hattında (SNU-1) TA'in antiproliferatif etkisini araştırmaktır. Çalışmada, TA'nın SNU-1 hücrelerinde, hücre canlılığı XTT testi kullanılarak incelendi. Bu hücreler, oyuk başına 1×10^4 hücre konsantrasyonunda ekildi ve TA ilavesinden önce bir gece boyunca inkübe edildi. Ertesi gün TA çeşitli konsantrasyonları (50, 25, 12.5 ve 6.25 μM) uygulandı ve tekrardan 24 saat inkübasyona bırakıldı. Tedavi edilmeyen hücreler kontrol olarak kullanıldı. İnkübasyondan sonra her kuyucuğa 50 μL XTT karışımı eklendi. 4 saatlik inkübasyonun ardından 450 nm'de bir mikropłaka okuyucu kullanılarak absorbans ölçüldü. Hücre canlılığı, her deney üç kez yapıldıktan sonra kontrol grubuna göre kıyaslandı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, One Way ANOVA ile yapıldı. 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın sonucunda TA, kontrole kıyasla SNU-1 hücrelerinde antiproliferatif etki oluşturmadı ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Tannik Asit, Mide kanseri, SNU-1 Hücre hattı, Antiproliferatif etki

ABSTRACT

Gastric cancer is the third deadliest and fifth most diagnosed cancer type in the world, according to GLOBOCAN 2018 data. Despite significant advances in cancer treatment, the ability of cancerous cells to survive remains one of the main challenges in research. Despite this, traditional treatments such as surgery, chemotherapy and radiotherapy are still widely used. Therefore, researchers in drug design, molecular

genetics and biomedicine are trying to identify safer substances with the least unwanted side effects that can be used in cancer treatment. Tannic Acid (TA), a plant polyphenol, has anticarcinogenic, antioxidant, antimicrobial, antiallergic and anti-inflammatory activities. However, until now, a precise mechanism responsible for the anticancer activity of TA in gastric cancer has not yet been clearly defined. The aim of this study was to investigate the antiproliferative effect of TA in the human gastric adenocarcinoma cell line (SNU-1). In the study, cell viability was examined in SNU-1 cells of TA using the XTT test. These cells were seeded at a concentration of 1×10^4 cells per well and incubated overnight prior to TA addition. The next day, various concentrations of TA (50, 25, 12.5 and 6.25 μM) were applied and allowed to incubate again for 24 hours. Untreated cells were used as controls. After incubation, 50 μL of XTT mix was added to each well. After 4 hours of incubation, absorbance was measured at 450 nm using a microplate reader. Cell viability was compared to the control group after each experiment was performed three times. Statistical evaluation of the data was done with One Way ANOVA. p values less than 0.05 were considered statistically significant. At the end of the study, TA did not produce an antiproliferative effect in SNU-1 cells compared to control ($p > 0.05$).

Keywords: Tannic Acid, Gastric cancer, SNU-1 Cell line, Antiproliferative effect

GİRİŞ

Mide kanseri (Gastrik kanser; GK), dünya genelinde en yaygın görülen gastrointestinal sistem kanserlerinden biridir (1). Gelişiminde genetik ve çevresel predispozan faktörlerin olduğu düşünülmektedir ancak kesin etyolojisi bilinmemektedir (2). Gelişen tıp teknolojileri ve ilerleyen cerrahi tekniklere rağmen GK hala erken tanı ve tedavideki yetersizlik sebebiyle yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Çünkü mide kanserine bağlı semptomlar sıklıkla ileri evre tümörlerde görülür. Bu sebeple tümörün erken evrede teşhisi genellikle kolay değildir. Mide kanseri kötü prognozla ilişkilendirmekte olup 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık olarak %40'dır (3-6).

Kanser tedavisindeki önemli ilerlemelere karşın, kanserli hücrelerin hayatta kalma yeteneği araştırmalardaki ana zorluklardan biridir. Günümüzde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedaviler hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu tedavilerin yüksek maliyeti ve potansiyel toksisitesi gibi önemli dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle, kanser tedavisinde kullanılabilecek istenmeyen yan etkileri en az olan daha güvenli maddeleri tespit edebilmek için uğraşmaktadır (7). Son zamanlarda doğal ürünlerin, kanser kemopreventif ajanlar olarak önemli potansiyele sahip olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Tannik asit 8-10).

Tanenler çay, yeşil çay, kahve, kırmızı şarap, üzüm, fındık ve diğer bitkisel ürünlerin doğal bileşenleridir (11,12). Bitki kaynaklı polifenolik tanenler (500-3000 Da), hidrolize olabilen ve yoğunlaştırılmış tanenler olarak iki gruba ayrılabilir. Yaygın kullanımı tannik asit (TA) olarak adlandırılan hidrolize edilebilir tanenler,

antimutajenik, antimikrobiyal, antialerjik, antiinflamatuvar ve antikarsinojenik etkileri vardır (11,13,14). TA topikal olarak uygulandığında, diyete veya içme suyuna enjekte edildiğinde veya eklendiğinde, tanik asidin deride ve diğer organlarda tümör oluşumu riskini azalttığı gösterilmiştir (15, 16).

Bu çalışmanın amacı, tannik asitin mide kanseri hücre (SNU-1) hattında sitotoksik etkinliğini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Hücre hattı ve hücre kültürü

SNU-1 mide karsinom hücre hattı Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonundan (ATCC, Manassas, VA, USA) temin edildi ve % 10'luk Fetal Sığır Serum (FBS) (Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA), % 1'lik penisilin/streptomisin (Sigma Aldrich Co., St Louis, MO, USA) ve % 1'lik L-glutamin içeren DMEM'de (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, UK) kültüre edildi. Uygun koşullar sağlanarak inkübatörde (37 °C ve % 5 CO₂ ile nemlendirilmiş atmosfer ortamı) bekletildi. Hücreler %80-90 yoğunluğa ulaştığında pasajlandı. Üç defa pasajlama yapıldıktan sonra hücreler 96'lı plate her kuyucuktaki hücre yoğunluğu 1x10⁴ hücre olacak şekilde ekim yapıldı. Tannik asit (Sigma-Aldrich), DMEM çözündürüldü.

Hücre canlılık değerlendirmesi

Hücre canlılığı, XTT testi (Roche Diagnostic, MA, USA) kullanılarak değerlendirildi. Başlangıçta SNU-1 mide karsinomu hücreleri oyuk başına 100 µL DMEM içinde 1 x 10⁴ hücre yoğunluğunda 96 oyuklu plaklara ekildi ve 24 saat inkübe edildi. Hücreler kontrol grubun ve ilaç grubu olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. İlaç grubundaki hücreler, 24 saat boyunca çeşitli konsantrasyonlarda (6.75; 12.5; 25 ve 50 µM) tannik asit uygulanarak inkübatörde bekletildi. İnkübasyondan sonra 96'lı plaka çıkarılıp oyuklar fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı. Daha sonra tüm kuyucuklara fenol kırmızısı içermeyen 100 µL DMEM ve 50 µL XTT solüsyonu ilave edildi ve ardından plakalar 4 saat 37 °C'de tutuldu. Absorbans değerleri, 450 nm'de bir ELISA mikro plaka okuyucu (Thermo Fisher Scientific, Altrincham, UK) kullanılarak tespit edildi. Tüm deneyler üç kez gerçekleştirildi ve hücre canlılığı, kontrol grubuna (tedavi uygulanmamış hücreler) kıyasla canlı hücre yüzdeleri olarak ölçüldü.

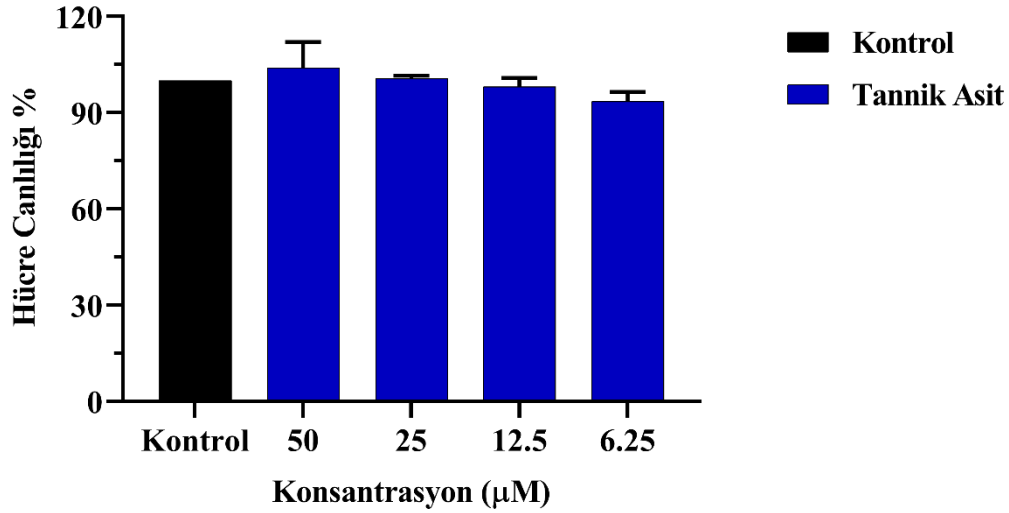
İstatistiksel analiz

Sonuçlar, ortalamanın (SEM) ortalama ± standart hatası olarak ifade edildi. Veri analizleri Windows için SPSS Sürüm 23.0 ile yapılmıştır. Veriler, tek yönlü bir varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Deney grupları arasındaki farklılıkları belirlemek için post hoc Tukey testi kullanıldı ve *P* <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tannik Asitin Sitotoksikite Üzerine Etkisi

Tannik Asitin SNU-1 mide karsinom hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi amacıyla XTT hücre canlılığı testi yapıldı. Çalışmamızda kullandığımız konsantrasyon önceki çalışmalarda tannik asitin in vitro ortamda kullanılan konsantrasyonları araştırılarak belirlenmiştir. Şekil-1 de gösterildiği gibi tannik asitin SNU-1 hücreleri üzerine anlamlı bir sitotoksik etki yaratmamıştır ($p > 0.05$)(Şekil 1).



Şekil 1. Tannik Asitin SNU-1 mide kanseri hücre canlılığı üzerine etkileri. Değerler ortalama \pm SEM olarak sunulmuştur ($p > 0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında).

TARTIŞMA

Karsinogenez, normal bir hücrenin neoplastik bir hücreye dönüşme sürecidir. Bu geçişte eksojen ajanların veya endojen faktörlerin neden olduğu genetik ve epigenetik değişiklikler, hücresel homeostazdan sorumlu genlerde mutasyon ve epimutasyonların birikmesine yol açar. Böylece kanser gelişimi, gen-çevre etkileşimlerini içerir. Ayrıca oksidatif stres ve inflamasyon karsinogenezde önemli roller oynamaktadır (17).

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar, tedavide karşı zamana bağlı tümör direnci gelişimi ve normal hücrelere karşı spesifik olmayan toksisite gibi önemli yan etkileri vardır. Son yıllarda yapılan pek çok çalışma Tannik asit dahil olmak üzere bitki polifenollerinin, ilaca dirençli tümörleri çeşitli mekanizmalar yoluyla kemoterapiye duyarlı hale getirebildiğini ve ayrıca terapiyle ilişkili toksisitelerden koruyucu olabildiğini göstermektedir (18). Ayrıca sadece tannik asit uygulamasının antikanser etkinliği ve olası etki mekanizmaları da araştırılmaktadır.

Karakurt ve ark., yaptıkları çalışmada tannik asitin prostat kanser hücreleri (PC-3 ve LNCaP) üzerinde proliferasyon, metastaz ve invazyon etkisini incelemişlerdir. TA ile tedavi, migrasyonu, invazyonu ve prostat kanseri hücreleri tarafından koloniler oluşturma kabiliyetini önemli ölçüde inhibe ettiğini bildirmişlerdir (19).

Sánchez-Carranza yaptıkları çalışmada *Caesalpinia coriaria*'dan izole edilen TA, insan hepatoma Hep3B hücrelerinde G2/M faz hücre döngüsü durmasını indüklediği ve mikrotübül stabilizasyonu ile hücre ölümünü tetiklediğini bulmuşlardır (20). Kolon kanseri hücre hatlarında (DLD1, HCT-116 ve FHC) üzerine yapılan bir çalışmada ise, TA'nın piruvat kinaz PKM2 aktivitesini inhibe ettiğini ve ardından hücre proliferasyonunu baskıladığını göstermişlerdir. Bu nedenle TA'ın, PKM2 inhibitörü olarak görev yapan moleküllerden biri olabileceğini ileri sürmüşlerdir (21). Maraşlı ve ark. Tannik asitin sitotoksik etkisini serviks kanseri hücre hattı Hela'da incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmanın sonucunda Tannik asit oksidatif stres nedeniyle sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir (22).

Çalışmamızın sonuçları tannik asitin antikanser etkilerinin birçok kanser hattında sitotoksik etki göstermesine rağmen SNU-1 hücrelerinde hücre canlılığı üzerine herhangi bir farklılık olmadığını gösterdi. Antikanser aktivite değerlendirmesi için kullanılan diğer metotlar elimizde olmadığı için değerlendirilememiş olup sadece hücre canlılığı metodu ile bu etki bakılabilmıştır. Bu sonuç tannik asit için kullanılan dozun yetersizliği ile ilişkilendirilebilir.

KATKI

Bu çalışmayı yürütmek için gerekli olanakları sağladığı için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi'ne (CÜTFAM) teşekkür ederiz.

KAYNAKÇA

1. Zhou, Z., Lin, Z., Pang, X., Tariq, M., Ao, X., & Li, P. (2018). Epigenetic regulation of long non-coding RNAs in gastric cancer. *Onco Targets.*, 9(27): 19443–19458. . doi:10.18632/oncotarget.23821.
2. Gürel S. Mide kanserlerinin genel özellikleri. *Güncel Gastroenteroloji* 1999; 3: 392-402.
3. Correa, P. (2013). Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.*, 42(2):211- 7. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.002.
4. Han, Y., Ye, J., Wu, D., Wu, P., Chen, Z., Chen, J., . . . Huang, J. (2014). LEIGC long non-coding RNA acts as a tumor suppressor in gastric carcinoma by inhibiting the epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC Cancer*, 11;14:932. doi:10.1186/1471-2407-14-932
5. Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N., & Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 23(5):700. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
6. Adachi Y, Mori M, Enjoji M, et al.(1993). Microvascular architecture of early gastric carcinoma. Microvascular-histopathologic correlates. *Cancer*. Volume; 72: 32-6.
7. Khodavirdipour A, Zarean R, Safaralizadeh R (2021). Evaluation of the Anti-cancer Effect of *Syzygium cumini* Ethanolic Extract on HT-29 Colorectal Cell Line. *J Gastrointest Cancer* Volume;52:575–81. <https://doi.org/10.1007/S12029-020-00439-3>.
8. Selvendiran K, Koga H, Ueno T, et al.(2006). Luteolin promotes degradation in signal transducer and activator of transcription 3 in human hepatoma cells: an implication for the antitumor potential of flavonoids. *Cancer Res*. Volume;66:4826-4834.
9. Kuo PL, Lin CC.(2003). Green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits Hep G2 cell proliferation and induces apoptosis through p53-dependent and Fas-mediated pathways. *J Biomed Sci* Volume;10:219-27.
10. Lee HJ, Wang, CJ, Kuo HC, Chou FP, Jean LF, Tseng TH.(2005). Induction apoptosis of luteolin in human hepatoma HepG2 cells involving mitochondria translocation of Bax/Bak and activation of JNK. *Toxicol Appl Pharmacol*. Volume;203:124-131.
11. Cowan MM.(1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* Volume;12:564-582.
12. Taffetani S, Ueno Y, Meng F, et al. (2005).Tannic acid inhibits cholangiocyte proliferation after bile duct ligation via a cyclic adenosine 5',3'- monophosphate-dependent pathway. *Am J Pathol* Volume;166:1671-1679.
13. Taffetani S, Ueno Y, Meng F, et al0 (2005). Tannic acid inhibits cholangiocyte proliferation after bile duct ligation via a cyclic adenosine 5',3'- monophosphate-dependent pathway. *Am J Pathol* vVolume;166:1671-1679.

14. Kuo PL, Lin CC.(2003). Green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits Hep G2 cell proliferation and induces apoptosis through p53-dependent and Fas-mediated pathways. *J Biomed Sci* Volume;10, 219-27.
15. H. Mukhtar, M. Das, W.A. Khan, Z.Y. Wang, D.P. Bik, D.R. Bickers,(1988). Exceptional activity of tannic acid among naturally occurring plant phenols in protecting against 7,12-dimethyl benz(a)anthracene-, benzo(a)pyrene-, 3-methyl cholanthrene- and N-methyl-N-nitrosourea-induced skin tumorigenesis in mice, *Cancer Res.* Volume; 48, 2361–2365.
16. M. Athar, W.A. Khan, H. (1989). Mukhtar, Effect of dietary tannic acid on epidermal, lung and forestomach polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and tumorigenicity in Sencar mice, *Cancer Res.* Volume; 49, 5784–5788.
17. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
18. Garg AK, Buchholz TA, Aggarwal BB. (2005). Chemosensitization and radiosensitization of tumors by plant polyphenols. *Antioxid Redox Signal.* Volume;7:1630–47. <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1630>
19. Karakurt S, Adali O.(2016).Tannic acid inhibits proliferation, migration, invasion of prostate cancer and modulates drug metabolizing and antioxidant enzymes. *Anti Cancer Agents Med Chem.* Volume;16: 781–9. <https://doi.org/10.2174/187152061666615111115809>.
20. Sánchez-Carranza JN, Alvarez L, Marquina-Bahena S, Salas-Vidal E, Cuevas V, Jiménez EW, et al. (2017). Phenolic compounds isolated from *Caesalpinia coriaria* induce S and G2/M phase cell cycle arrest differentially and trigger cell death by interfering with microtubule dynamics in cancer cell lines. *Molecules.* Volume: 22. <https://doi.org/10.3390/molecules22040666>.
21. Yang P, Ding GB, Liu W, Fu R, Sajid A, Li Z. (2018). Tannic acid directly targets pyruvate kinase isoenzyme M2 to attenuate colon cancer cell proliferation. *Food Funct.* Volume; 9:5547–59. <https://doi.org/10.1039/c8fo01161c>.
22. Marasli, C., Ozturk, A. (2021). Tannik Asitin Serviks Kanseri (HeLa) Hucre Hatti Uzerindeki Antikanser Etkinliginde Oksidatif Stresin Rolu. *Health Sciences Student Journal*, 1(3), 86-92.

ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF CINNAMOMUM CASSIA CORTEX EXTRACTS AGAINST GRAM-POSITIVE/GRAM-NEGATIVE BACTERIA AND YEAST

Halil KOYU

İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botany, Çiğli, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-5491-9894

İsmail ÖZTÜRK

İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Çiğli, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-2669-3090

ABSTRACT

Biofilm is an important virulence factor for microorganisms, and it is known that the microorganisms are less susceptible to antimicrobial agents in biofilm structures. It is known that cinnamon bark (*Cinnamomum cassia*) extracts have antibacterial, antifungal, antiviral and antiparasitic activities. The aim of this study was to investigate the antimicrobial effects of the four different types of extracts (hexane, dichloromethane, ethanol and water) and to investigate the effects of the compounds on biofilm production levels of the bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* ATCC strains) and fungi (*Candida albicans* ATCC strain). Disk diffusion test and microdilution method were applied to determine antimicrobial activity. Inhibitory effects on the biofilm production levels were determined by spectrophotometric microplate method using crystal violet staining. All the experiments were performed in triplicate, and the statistical analyses were performed. According to the results, inhibition zone diameters were obtained with ethanol (25 mm), dichloromethane (20 mm), water (17 mm) and hexane (10 mm) extracts against *C. albicans*. Inhibition zone diameter with water extract was determined as 10 mm against *S. aureus*. Minimum inhibitory concentration (MIC) values of ethanol and water extracts were 32 µg/mL against *S. aureus*. MIC values of dichloromethane and ethanol extracts were found to be 32 µg/mL against *C. albicans*. In the presence of ethanol extract at MIC values, biofilm production levels of *S. aureus* and *C. albicans* were inhibited significantly. Additionally, water extract inhibited the biofilm production values of *S. aureus*, and dichloromethane extract inhibited the biofilm production values of *C. albicans*. As a result, targeting of biofilm structures and anti-biofilm activity experiments may have important role in the control of infections. Further antimicrobial activity experiments with identification of bioactive components and combination studies were planned to investigate the effects of the extracts against clinical isolates.

Keywords: *Cinnamomum cassia*, antimicrobial activity, anti-biofilm activity, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*

KRONİK BOYUN AĞRISININ YÖNETİMİNDE KANITA DAYALI TEDAVİ ÖNERİLERİ

Ayşe ÜNAL, PT., PhD.

Pamukkale University, School of Physical Therapy and Rehabilitation,
Department of Neurological Rehabilitation, Denizli

ORCID: 0000-0003-0959-5664

ÖZET

Boyun ağrısı kronikleştikçe bireyin günlük yaşantısını olumsuz olarak etkileyerek verimliliği düşüren, yaşam kalitesini bozan yaygın bir kas-iskelet sistemi problemidir. Kronik boyun ağrısının yetişkin popülasyonda prevalansı %6-22 arasında değişmektedir. Ağrı yönetimi sağlanmadığı takdirde ağrıya bağlı özürülük gözleneceği bildirilmektedir. Kronik boyun ağrısı nedeniyle kişilerde duyuşsal ve motor problemlerin yanı sıra baş ağrısı, uyku problemi, anksiyete/depresyon gibi şikayetler de sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu da ağrı yönetiminin çok boyutlu olarak sağlanması gerektiğine işaret etmektedir. Kronik boyun ağrısı şikayeti olan kişinin biyopsikososyal açıdan bütüncül olarak değerlendirilerek tedavisinin yapılması ağrı kontrolünün başarılı olmasını sağlayacaktır. Bu derlemenin amacı kronik boyun ağrısının yönetiminde kullanılan uygulamaların kanıta dayalı olarak incelenmesidir. Bu kapsamda kronik boyun ağrısının tedavisinde kliniklerde uygulanan tedavi yöntemlerinin kanıt değerleri araştırılmıştır. Çalışmalarda boyun ağrısını azaltmak amacıyla farmakolojik ajanlar (analjezikler, NSAİİ, opiatlar), fizyoterapi yöntemleri (elektroterapi, sıcaklık uygulamaları, egzersiz), psikoterapi, manuel terapi ve tamamlayıcı-alternatif teknikler uygulandığı görülmüştür. Bu uygulamaların kanıt değerleri genel olarak düşük, orta düzeydedir. Kronik boyun ağrısının tedavisinde ortak kanı, non-farmakolojik ajanların etkinliğinin daha yüksek olduğu yönündedir. Uygulamalar seçilirken tedavi programlarının mutlaka hastaya özgü oluşturulması vurgulanmaktadır. Tedavi yöntemlerinin etkinliğini ortaya koyabilmek için kanıt değeri yüksek, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Boyun Ağrısı, Kanıta Dayalı Uygulama, Ağrı Yönetimi

EVIDENCE-BASED TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF CHRONIC NECK PAIN

ABSTRACT

As neck pain becomes chronic, it is a common musculoskeletal problem that negatively affects the daily life of the individual, reducing productivity and impairing quality of life. The prevalence of chronic neck pain in the adult population ranges from 6-22%. It is reported that pain-related disability will be observed if pain management is not provided. Due to chronic neck pain, along with sensory and motor problems, complaints such as headache, sleep problem, anxiety/depression often occur. This indicates that pain management should be provided multidimensionally. A holistic evaluation and treatment of the person with chronic neck pain will ensure successful pain control. The purpose of this review is to examine the practices used in the management

of chronic neck pain based on evidence. In this context, the evidence values of the treatment methods applied in clinics in the treatment of chronic neck pain were investigated. Studies have shown that pharmacological agents (analgesics, NSAIDs, opiates), physiotherapy methods (electrotherapy, heat applications, exercise), psychotherapy, manual therapy, and complementary-alternative techniques are used to reduce neck pain. Evidence values of these applications are generally low to moderate. The common belief in the treatment of chronic neck pain is that the effectiveness of non-pharmacological agents is higher. While choosing the applications, it is emphasized that the treatment programs should be created specifically for the patient. In order to demonstrate the effectiveness of treatment methods, randomized controlled studies with high evidence value are needed.

Keywords: Chronic Neck Pain, Evidence-Based Practice, Pain Management

AN ASSESSMENT OF MULTIDRUG RESISTANT BACTERIAL STATUS OF OGANE-AJI RIVER, ANYIGBA, KOGI STATE

S. A. Adegoke

Department of Microbiology, Kogi State University, Anyigba.

Yusuf, L.

Department of Microbiology, Kogi State University, Anyigba.

ABSTRACT

Surface aquifers can be useful for different purposes however they can act as fomites. The multidrug resistance pattern of bacteria from Ogane-Aji River was assessed. Samples were taken from the river at two different points (Point A with a depth of 10 cm and point B with a depth of 45 cm). These samples were analyzed by the most probable number (MPN) of which point B had more MPN index/ml (180) than point A which had 79 MPN/index/ml. The bacterial isolate obtained were identified by standard microbiological methods. The isolates obtained were tested for their resistance to nine foreign antibiotics and 20 indigenous antibiotics using the disk agar diffusion method. The organisms most frequently isolated from the samples included those of the genera *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Streptococcus* and *Salmonella*. Percentage resistance to all the foreign antibiotics by the isolates were obtained {*Staphylococcus* sp. (55.5%), *Bacillus* sp. (66.6%), *Enterobacter* sp. (77.8%), *Streptococcus* sp. (88.8%), *Pseudomonas* sp. (66.6%), *E. coli*, *Klebsiella* (77.8%), *Streptococcus* sp. (88.8%) and *Salmonella* sp. (88.8%) while percentage resistance to all the indigenous antibiotics were *Staphylococcus* sp.(30%), *Streptococcus* sp.(20%), *Bacillus* sp. (70%), *Enterobacter* sp. (60%), *Pseudomonas* (50%), *E. coli* (50%), *Klebsiella* (40%) and *Salmonella* (20%)}. All the isolates were found to be multidrug resistant and the presence of such organisms in this body of water which is used for many purposes within the area suggest a means whereby these organisms and the multidrug resistance properties can spread through the population in contact with the river.

Key words: agar diffusion, antibiotics, bacteria, multidrug resistant.

Introduction

The emergence of multidrug-resistant bacteria limits the clinical use of antibiotics and, as resistant bacteria become more prevalent, there is increasing concern that existing antibiotics will become ineffective against these pathogens and more expensive. Multidrug-resistant genes conferring resistance to a wide variety of organisms have been identified in a large range of water environments including drinking water in both developed and developing countries. The main risk for public health is that resistance genes are transferred from environmental bacteria to human pathogens. The potential of drinking water to transport microbial pathogens to a greater number of people, causing subsequent illness, is well documented in countries at all

levels of economic development (Argerso, 2007).

According to the World Health Organization, 80% of all diseases are attributed to unsafe water. Developing countries in particular, are plagued with water-related diseases such as diarrhoea which account for 10% of the disease burden in such countries.

Antimicrobial resistance (AMR) presents a major and growing threat to effective treatment of bacterial infections. For almost a century antimicrobials have been used to control bacterial infections and disease in humans and animals. However, with increasing microbial resistance to these drugs, despite current interventions, we face a return to nineteenth century levels of morbidity (Hawkey, 2008; Chan, 2011). Hitherto, investigation and policy development for the control of AMR using surveillance data have focused largely on patterns of resistance to individual antimicrobials (Skjöt-Rasmussen *et al.*, 2009) Quantitative studies have concentrated on theoretical frameworks using simulated and in vitro experimental data (Smith *et al.*, 2002; Bergstrom *et al.*, 2004), while much of our current understanding of the impacts of individual antimicrobials has been derived from small scale clinical epidemiological studies (Jiang *et al.*, 2006).

Only recently, has the broader ecological landscape occupied by the bacteria and their hosts been considered (Singer *et al.*, 2006, Martinez, 2008). Novel approaches may bring new perspectives on the origins and spread of AMR, or assist in the development of new or revised targeted interventions. The use of antimicrobials in agriculture as a major driver of AMR in pathogenic bacteria of significance to humans is an issue over which opinions are divided (Angulo *et al.*, 2004; Wassenaar, 2005). The prophylactic and metaphylactic use in animal populations has been a particular concern (Aarestrup *et al.*, 2001), especially when the drug classes are the same as or related to the pharmaceuticals used in the control of human infections. Exposure of microbial populations to antimicrobials evidently selects for resistance; however, the critical and unresolved issue is the relative contribution to resistance in these populations from the different host communities.

The multi-drug resistance mechanism employed by bacteria has resulted in a serious public health threat today. River water is the major source of water for household use in most rural communities in Kogi State. It is used for various purposes such as drinking, cooking, bathing and laundry; hence it serves as a perfect medium for spreading these bacteria. River contamination occurs when waste and different other pollutants are discharged into river without being properly treated (Abraham, 2010).

Multidrug resistance is rising to dangerously high level in all parts of the world. New resistance mechanisms are emerging and spreading globally, threatening our ability to treat common infectious diseases. A growing list of infections – such as pneumonia, tuberculosis, blood poisoning, gonorrhoea and food borne diseases are becoming harder and sometimes impossible, to treat as antibiotics become less effective (WHO, 2010). There is need to monitor our aquifers for multidrug resistant bacteria to create the much needed awareness in order

to alleviate the spread of multidrug resistant bacteria.

Materials and methods

Study Area and Sample Collection

The study area is Ogane-Aji, a village in Dekina Local Government, Kogi State. That is the source of Ogane-Aji. The sample was randomly collected (50 ml) into a sterile glass bottle at three different points 50 metres apart along the course of the river. The bottled were placed in ice-boxes and taken to the Microbiology Laboratory, Kogi State University, Anyigba for further analysis.

Dilution Preparation and Inoculation

Serial dilution was carried out by introducing 1 ml sample into 9 ml sterile distilled water. This was repeated with the dilution made to get various dilutions. 1 ml of the appropriate dilution was used to inoculate cool sterile molten nutrient agar (pour plate method) and incubated at 30°C for 2 days. Total coliform count was estimated using the most probable number (MPN) method.

Bacterial Isolation and Identification

Distinct colonies from the mixed culture plates were sub-cultured severally to get a pure bacterial isolate. The bacteria were identified using Gram test biochemical tests (catalase, methyl red, indole, Voges Proskauer, oxidase, citrate and urease) (Nester *et al.*, 2007)

Antibiotic Susceptibility Testing of the Isolates

Antibiotic susceptibility test was carried out using disk diffusion method on Mueller Hinton agar plates. The identification of Multidrug Resistant Isolates were recorded through the zone of inhibition measured to the nearest millimetres.

Results

Table 1: Gram reaction and biochemical characteristerization of pure isolates

Isolates	Gram Reaction	Cell shape	Biochemical Tests							Probable organism
			CAT	INDO	CIT	MR	UR	OXI	VP	
A ₁	+	Cocci	+	-	+	+	-	-	+	<i>Staphylococcus</i> sp.
A ₂	-	Rod	+	-	+	+	-	-	-	<i>Bacillus</i> sp.
A ₃	-	Rod	+	+	+	-	-	-	+	<i>Enterobacter</i> sp.
A ₄	-	Rod	+	-	+	-	-	+	-	<i>Pseudomonas</i> sp
B ₁	-	Rod	+	+	-	+	-	-	-	<i>E. coli</i>
B ₂	-	Rod	+	-	+	-	+	-	+	<i>Klebsiella</i> sp.
B ₃	+	Cocci	-	-	-	+	+	-	+	<i>Streptococcus</i> sp.
B ₄	-	Rod	+	+	-	-	-	-	-	<i>Salmonella</i> sp.

KEY: CAT = Catalase OXI = Oxidase INDO = Indole URE = Urease CIT = Citrate
MR = Methyl Red VP = Voges-Proskauer

Table 2: Antibiotic susceptibility test of isolates (foreign disks)

Chemical class of antibiotics	Antibiotics	<i>Staphylococcus</i> sp.	<i>Bacillus</i> sp.	<i>Enterobacter</i> sp.	<i>Pseudomonas</i> sp.	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Streptococcus</i> sp.	<i>Salmonella</i> sp.
β-lactam	AMP(10μg)	I	R	R	R	R	R	R	R
	OX(1μg)	R	R	R	R	R	R	R	R
	AUG(30μg)	R	R	R	R	S	R	R	S
Macrolide	VAN(30μg)	S	S	S	S	R	I	R	R
Cephalosporin & 4 generation	CAZ(30μg)	R	R	R	R	R	R	R	R
	CTX(30μg)	R	R	R	R	R	R	R	R
Tetracycline	TE(30μg)	R	R	R	R	R	R	R	R
	DO(30μg)	S	S	R	R	R	R	R	R
Chloramphenicol	C(30μg)	S	S	I	S	S	I	S	R
	Susceptible	33.3%	33.3%	11.1%	22.2%	22.2%	0%	11.1%	11.1%
	Intermediate	11.1%	0%	11.1%	11.1%	0%	22.2%	0%	0%
	Resistant	55.5%	66.6%	77.8%	66.6%	77.8%	77.8%	88.8%	88.8%

KEY: AMP = ampicillin OX = oxacillin VAM = vancomycin AUG = amoxicillin/calvulanic acid C = chloramphenicol CAZ = ceftazidime CTX = cefotaxime TE = tetracycline DO = doxycycline S = susceptible I = intermediate R = resistant

Table 3: Antibiotic susceptibility of gram positive isolates (indigenous disk)

Chemical Class of Antibiotics	Antibiotics	<i>Staphylococcus</i> sp.	<i>Streptococcus</i> sp.
Fluoroquinolones	CPX(10μg)	S	S
	NB(10μg)	R	I
	LEV(20μg)	S	S
Aminoglycosides	GN(10μg)	S	S
	S(30μg)	I	S
Macrolide	E(30μg)	S	S
β-lactam	AML(20μg)	I	R
	APX(20μg)	I	R
Antitubercular	RD(20μg)	R	I
Chloramphenicol	CH(30μg)	R	I
	Susceptibility	40%	50%
	Intermediate	30%	30%
	Resistant	30%	20%

The range of resistance is between 20-30%

KEY: CPX = ciproflox NB = norfloxacin GN = gentamycin AML = amoxil S = streptomycin RD = rifampicin E = erythromycin CH = chloramphenicol APX = ampiclox, LEV = levofloxacin

Table 4: Antibiotic susceptibility of Gram-negative isolates

Chemical Class of Antibiotics	Antibiotics	<i>Bacillus</i> sp.	<i>Enterobacter</i> sp.	<i>Pseudomonas</i> sp.	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Salmonella</i> sp.
Fluoroquinolones	OFX(10μg)	S	R	S	S	S	S
	CPX(10μg)	S	R	S	R	S	S
	NA(30μg)	R	I	R	R	R	I
β-lactam	AU(20μg)	R	I	S	R	I	S
	PN(20μg)	R	R	R	S	R	I
Aminoglycosides	GN(30μg)	R	S	R	R	R	R
	S(20μg)	R	R	R	S	I	I
Cephalosporin	CEP(30μg)	R	R	R	R	R	I
Sulfonamides	SXT(20μg)	S	R	S	I	I	S

Reflacine	PEF(10µg)	R	S	S	I	I	R
	Susceptibility	30%	20%	50%	30%	20%	40%
	Intermediate	0%	20%	0%	20%	40%	40%
	Resistant	70%	60%	50%	50%	40%	20%

KEY: OFX = tarivid PEF = reflacine CPX = ciproflox AU = augmentin GN = gentamycin
 S = streptomycin. CEP = ceporex NA = nalidixic acid SXT = septrin PN = ampicillin

Table 5: MPN of the isolates from Ogane-Aji river water

Sample site	No. of tubes giving			MPN index per 100 ml	95% confidence limit	
	10 ml	1ml	0.1 ml		low	High
A	5	3	0	27	9	80
B	5	3	3	33	11	93

Discussion

Sample collected from Ogane-aji river in Anyigba Kogi Stae was used to assess the multidrug resistance status of the river. Enumeration and isolation of bacteria was done and a total of eight bacteria were isolated (Tables 3 and 4). Characterization and identification of bacteria isolates was done through Gram staining and biochemical test. Two organisms were Gram positive (Tables 3) while six organisms were Gram negative (Tables 4).

The antibiotic susceptibility and resistance pattern (Table 2) for foreign disk showed 33.3% sensitivity, 11.1% intermediate resistance and 55.5% resistance for *Staphylococcus* sp., *Bacillus* sp. showed 33.3% sensitivity, 0% intermediate and 66.6% resistance. *Enterobacter* showed 11.1% sensitivity, 11.1% intermediate and 77.7% resistance. *Pseudomonas* showed 22.2% sensitivity, 11.1% intermediate resistance and 66.6% resistance. *E. coli* also showed 22.2% sensitivity, 0% intermediate resistance and 77.7% resistance. *Klebsiella* showed 0% sensitivity, 22.2% intermediate resistance and 77.8% resistance. *Streptococcus* showed 11.1% sensitivity, 0% intermediate resistance and 88.8% resistance. For *salmonella* 11.1% of antibiotics showed intermediate resistance and 88.8% resistance respectively. *Staphylococcus* showed resistance to oxacillin, Amoxicillin, Cefotaxime, Ceftazidime and Tetracycline. Intermediate resistance to Ampicillin and susceptibility to Vancomycin, chloramphenicol and Doxycycline. *Bacillus* sp. showed resistance to Ampicillin, Oxacillin, Amoxicillin, Ceftazidime, Cefotaxime and Tetracycline. Susceptible to vancomycin, chloramphenicol and Doxycycline. *Enterobacter* showed resistance to Ampicillin, Oxacillin, Amoxicillin, Ceftazidime, Cefotaxime, Tetracycline and Doxycycline. Intermediate resistance to only Chloramphenicol and susceptibility to only vancomycin. *Pseudomonas* showed resistance to Ampicillin, Oxacillin, Amoxicillin, Ceftazidime, cefotaxime and Tetracycline. Intermediate resistance to only Doxycycline and susceptibility to Vancomycin and chloramphenicol. *E.coli* showed resistance to Ampicillin, Oxacillin, Vancomycin

Ceftazidime, Cefotaxime, Tetracycline and Doxycycline. Susceptibility to Amoxicillin and Chloramphenicol. *Klebsiella* showed resistance to Ampicillin, Oxacillin, Amoxicillin, Ceftazidime, Cefotaxime, Tetracycline and Doxycycline. It showed intermediate resistance to all the antibiotics used except chloramphenicol which it was susceptible to. *Salmonella* also showed resistance to all the antibiotics used except Augmentin which it was susceptible to.

The antibiotic susceptibility and resistance pattern (Table 4 and 5) for commercially available disk showed 50% susceptibility to ciproflox, gentamycin, Erythromycin, Chloramphenicol and Levofloxacin. 30% intermediate resistance to Amoxil, Streptomycin and Ampiclox. 20% resistance to Norfloxacin, and Rifampicin for *Staphylococcus* sp. *Streptococcus* sp. showed 50% susceptibility to ciprofolox, streptomycin, gentamiycin, erythromycin and Levofloxacin. 30% intermediate resistance to Norfloxacin, Rifampicin and Ampiclox. 20% intermediate resistance to Amoxil and Chloramphenicol. 20% susceptibility to streptomycin and erythromycin. *Bacillus* sp showed 70% resistance to Reflacin, Augmentin, Gentamycin, Streptomycin, Ceporex, Nalidixic acid and Ampicillin, 0% intermediate resistance and 30% susceptibility to Tarivid, Ciproflox and septrin. *Pseudomonas* showed 50% resistance to Gentamycin, Streptomycin, ceporex. Nalidixic acid and ampicillin. 0% intermediate resistance and 50% susceptibility to Tarivid, reflacine, ciproflox and ampicillin. *Kelbsiella* showed 40% interemediate resistance to Reflacin, Augmentin, Streptomycin and Septrin. 20% susceptibility to tarivid and ciproflox. *Salmonella* showed 20% resistance to Reflacin and Gentamycin, 40% intermediate resistance to Streptomycin, Ceporex, Nalidixic acid and Ampicillin, 40% susceptibility to tarivid, ciproflox, Augmentin and septrin.

The pattern of resistance in this study to several key antibiotics commonly used in therapeutic treatment is considered a public health threat. The isolation of *E. coli* multidrug resistant bacteria from Ogane-aji river correlates with the work of Stephen and Kennedy (2018) who isolated multidrug resistant *E. coli* from water sources. Multidrug resistance patterns have been also detected in *E. coli* isolated from river water in Osun State Nigeria, (Titilayo *et al.*, 2015) and from Yamuna river in the holy city of Mathura, India (Amit *et al.*, 2014). The isolation of multidrug resistant *Enterobacter*, *Klebsiella*, and *Streptococcus* from Ogane-aji River correlates with the work of Abdul-Rasheed and his co-workers (2013) that isolated similar multidrug resistant organisms from Opa River, South-Western Nigeria.

The incidence of multidrug resistant isolates from the *Enterobacteriaceae* family from Ogane-aji river Anyigba correlates with the work of Graham *et al.*, (2014) who identified multidrug resistant isolates from the *Enterobacteriaceae* family in Almendares River in Cuba.

As shown in this study, the foreign or imported disk was found to be more potent than the indigenous disk. The foreign disk (table 2) showed a higher resistance range of 55.5% to 88.8% than the indigenous disk which showed a resistance range between 20 -70%. The presence coliforms in water samples serve as indicators of

faecal contamination (Agunwamba 2000). The presence of *E. coli*, in the water sample used in this study indicates the possible presence of other intestinal pathogens. *Streptococcus* sp, *Staphylococcus* sp, *Salmonella*, *Pseudomonas* and *Bacillus* which were isolated and identified from the samples are other pathogens of importance that have been linked to gastrointestinal disorders (Nwidu *et al.*, 2008)

Overall, the results of the present study demonstrated that the antibiotic resistance patterns detected in the isolates collected from Ogane-aji River Anyigba, may have contributed to ineffective use of antibiotics in the treatment of gastrointestinal infections reported in Ogane-aji, resulting in lower alternatives for therapeutic treatments. Animal and human waste mostly generated in rural locations, play an important role in diarrhea outbreaks observed within inhabitants of this community.

Conclusion

The results of this study highlight the need for the provision of treated water to the communities along Ogane-Aji river and the need to check level of pollution of the river

Acknowledgement

We appreciate the Tertiary Education Trust Fund (TETFund) for the full sponsorship of this research works

References

- Aarestrup, F. M., Seyfarth, A. M., Emborg, H.-D., Pedersen, K., Hendriksen, R. S. and Bager, F. (2001). Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in faecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 2054–2059.
- Abdul-Rasheed Abdul, Oluwatoyin, A. Igbeneghu, Adebayo, Lamikanra (2013). River Opa, a potential agent for the dissemination of multiple antibiotic resistant bacterial. Vol. 5(5), pp215-221.
- Abraham, E. P., & Chain, E. (1940). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature.* 146: 837–839,
- Agersø, Y., & Petersen, A. (2007). The tetracycline resistance determinant *Tet 39* and the sulphonamide resistance gene *sulIII* are common among resistant *Acinetobacter* spp. isolated from integrated fish farms in Thailand. *J Antimicrob Chemother.* 59: 23-27.
- Agunwamba, J. C. (2000). Water engineering systems. (2nd edn). Enugu: Immaculate Publication Limited, Nigeria pp. 133-139.
- Amit, A., Kumar, A., Kumar, M., Rahal, A. (2014). Multidrug resistant pathogenic *Escherichia coli* status in water source and Yamuna River in and around Mathura India. *Pak. J. Biol. Sci.* 2014: 17:540-544.
- Angulo, F. J., Nargund, V. N. & Chiller, T. C. (2004). Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 51, 374–379.
- Bergstrom, C.T., Lo, M., & Lipsitch, M. (2004). Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 101(36):13285–13290.
- Chan, M. (2011). Combat drug resistance: no action today means no cure tomorrow. World Health Organization; [cited 2011 April 14]. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/index.html.
- Chessbourg, B. M. (2005). District laboratory Practice in Tropical countries. London Cambridge University press pp.: 112-115.
- Graham, D. W., Olivares – Rieumont, S., Knapp, C. W., Lima, L., Werner, D., Bowen, E. Antibiotic resistance gene abundances associated with Waste discharges to the Almendares River near Havana, Cuba. *Environ. Sci Technol.* 2011; 45: 418-424.
- Hawkey, P. M. (2008). The growing burden of antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 62 Nat. Rev. Microbiol. 4, 943–952.
- Jiang, X., Yang, H., Dettman, B. & Doyle, M. P. (2006). Analysis of faecal microbial flora for antibiotic resistance in ceftiofur-treated calves. *Foodborne Pathog. Dis.* 3, 355–365.
- Martinez, J.L. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science* 321: 365-367.

- Nester, E. W. Anderson, D. G. Robert, C. E. and Nester, M. T. (2007): Microbiology: A human perspective 5th Edition WCB/McGraw-Hill, PP:50-51.
- Nwidu, L. L., Obek, B. Okoriye, T, Vaidosen, N. A. (2008). Assessment of water quality and prevalence of water-borne diseases in Amassoma, Niger Delta, Nigeria. *Afri. J. Biotech* no 17 :2993-2997.
- Singer, R. S., Ward, M. P. & Maldonado, G. (2006). Can landscape ecology untangle the complexity of antibiotic resistance? *Nat. Rev. Microbiol.* 4, 943–952.
- Skjøt-Rasmussen, L. *et al.* (2009). Trends in occurrence of antimicrobial resistance in *Campylobacter jejuni* isolates from broiler chickens, broiler chicken meat, and human domestically acquired cases and travel associated cases in Denmark. *Int. J. Food. Microbiol.* 131, 277–279. (doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2009.03.006)
- Smith, D. L., Harris, A. D., Johnson, J. A., Silbergeld, E. K., & Morris Jr, J. G. (2002). Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 99, 6434–6439.
- Stephen T. Odonkor and Kennedy K. Addo (2018) Prevalence of multidrug- Resistant *Escherichia coli* isolated from drinking water sources. *International journal of microbiology*, article id 7204013,
- Titilayo, Y. Obi, L., Okoh, A. (2015). Occurrence of virulence gene signatures associated with diarrhoeagenic and non-diarrhoeagenic pathovars of *Escherichia coli* isolates from some selected rivers in south-wester Nigeria. *BMC Microbio*; 15-204
- United States Environmental Protection Agency. (1986). Ambient Water Quality Criteria for Bacteria-1986. EPA-440/5-84/002. Office of Water Regulations
- Wassenaar, T. M. (2005). Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and implications for human health. *Crit. Rev. Microbiol.* 31, 155–169. (doi:10.1080/10408410591005110)
- World Health Organization (WHO). (2010). Guidelines for drinking water quality, Recommendation, Geneva p. 130.

BİRA ÜRETİMİNDE KARIŞIK KÜLTÜR KULLANIMI

Sakine AYHAN

Ege University, Faculty of Engineering, Department of Food Engineering, Ege University Campus

ORCID: 0000-0002-6430-5837

Hatice KALKAN YILDIRIM

Ege University, Faculty of Engineering, Department of Food Engineering, Ege University Campus

ORCID: 0000-0001-9698-9682

ÖZET

Bira, arpanın çimlendirilip kurutulması ile elde edilen maltın su ile belli koşullar altında mayşelenmesi ve sıranın şerbetçiotu ile kaynatılmasından sonra alkol fermantasyonuna uğratılmasıyla meydana gelen, alkol içeren bir içkidir. Son yıllarda farklı duyuşal özelliklere sahip biralar tüketiciler tarafından beğeni kazanmakta olup, bira üreticileri şerbetçiotu, malt, maya ve fermantasyon koşullarını değiştirerek farklı duyuşal özelliklere sahip biralar üzerinde çalışmaktadır. Bira kalitesini etkileyen önemli unsurlardan biri de kullanılan mayalardır. Saf kültürlü fermantasyonların yanı sıra karışık kültür ile fermantasyonları, bira üretiminde farklı maya ve mayaların kombinasyonlarının seçimiyle biraya çok farklı lezzet ve karakteristik özellikler kazandırılmaktadır. Temel soru hangi kültür, hangi aşamada ve hangi kültür ile kullanılmalıdır?

Yapılan çalmalarda, *Saccharomyces cerevisiae* ve non-*Saccharomyces cerevisiae* kullanarak gerçekleşen karışık fermantasyonlarda biralarda yeni aroma özelliklerin ortaya çıkmasına katkı sağlandığı bulunmuştur. Bu olumlu özelliklerin yanı sıra, karışık kültür kullanımı ile biralara aroma dışında düşük kalorili, düşük alkollü veya alkolsüz ve glutensiz gibi yeni özellikler kazandırılabilir.

Karışık kültür kullanımı ile polifenol içeriğinde ve antioksidan aktivitede artışlar ve probiyotik etkiyi artırma gibi yeni özellikler içeren ürünlerin üretilmesi çok umut vericidir. Karışık kültür teknolojisi, bira üretimi için önemli bir biyoteknolojik yenilik olup çok farklı karekterde bira ve özel tatlar üretilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca gıda sektörüne katkısı yalnızca daha kompleks aroma ve tat karakterine sahip ürünler vermesi değil aynı zamanda büyüyen piyasada farklı ürünler elde edilerek ürün çeşitliliğini artırmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Bira, Karışık Kültür, Bira Özellikleri

USE OF MIXED CULTURE IN BEER PRODUCTION

ABSTRACT

Beer is an alcohol-containing drink that is produced by mashing the malt obtained by germinating and drying barley with water under certain conditions and boiling the wort with hops and then subjecting it to alcoholic fermentation. In recent years, beers with different sensory properties have been appreciated by consumers and brewers are working on beers with different sensory properties by changing hops, malt, yeast and

fermentation conditions. Used yeast used is one of the important factors affecting the beer quality. In addition to pure culture fermentations, mixed culture fermentations and the selection of different yeasts and combinations of yeasts in beer production provide very different flavors and characteristics to the beer. The main question is which culture should be used at what stage and with which culture could be combined?

In performed studies, it was determined that mixed fermentations done by using *Saccharomyces cerevisiae* and non-*Saccharomyces cerevisiae* contributed to the emergence of new aroma properties in beers. With the using of mixed cultures, not only new flavoring can be added to the beer, but also new features such as low-calorie, low-alcohol or non-alcoholic and gluten-free are added to the beer properties.

It is valuable in terms of producing products with new features such as increases in polyphenol content and antioxidant activity and increasing the probiotic effect with the use of mixed cultures. Mixed culture technology is an important biotechnological innovation for beer production that allows the production of beer with special flavors and many different characteristics. In addition, its contribution to the food industry is not only to provide products with more complex aroma and taste characteristics, but also to increase product diversity by obtaining different products in the growing market.

Keywords: Beer, Mixed Culture , Beer Properties

1. GİRİŞ

Son yıllarda farklı duyuşal özelliklere sahip biralarda tüketiciler tarafından beğeni kazanmakta olup, bira üreticileri şerbetçiotu, malt, maya ve fermantasyon koşullarını değiştirerek farklı duyuşal özelliklere sahip biralarda üzerinde çalışmaktadır (Conanico vd., 2017). Bira kalitesini etkileyen önemli unsurlardan biri de kullanılan mayadır (Stewart, 2016). Fermantasyon sırasında maya, şıradaki şekerleri alkol ve CO₂'e dönüştürmektedir (Stewart, 2016). Aynı zamanda bu dönüşüm sırasında yüksek alkoller, esterler, uçucu asitler, karbonil bileşikleri, terpenler, laktonlar, pirazinler ve kükürlü bileşikler gibi biranın aromasına önemli derecede katkı sağlayan ikincil metabolitler de oluşmaktadır (Cabaroğlu ve Yılmaztekin, 2010).

Yıllardır kontrollü fermantasyonlarda *Saccharomyces* suşlarının kullanılması yüksek miktarda etil alkol üretimi, crabtree pozitif etki ile birlikte fermantasyonun öncelikli metabolik yol olarak kullanılması ve etanol ve diğer çevresel streslere karşı daha yüksek toleranslı olması gibi üç ana özelliğe dayanmaktadır (Steensels ve Verstrepen, 2014). Günümüzde çoğu birada fermantasyonu gerçekleştiren mikroorganizmalar farklı *Saccharomyces* türlerine ve suşlarına aittir. Dünya çapındaki biralarda %99'u için *Saccharomyces* tek mikrobiyal inoculum olarak kullanılmıştır (Morata, 2017). Ancak, daha karmaşık aroma profillerine sahip biralarda elde etmek amacıyla geleneksel olmayan mayaların önemini vurgulanmaktadır. Nitekim, *S. cerevisiae* ile saf ve karışık fermantasyonlarda kullanılan geleneksel olmayan mayaların, diğer fermente ve damıtılmış içeceklerin aroma profili üzerindeki etkisi son yıllarda değer kazanmıştır (Basso ve ark., 2016; Varela, 2016).

Saccharomyces olmayan mayalar, sınırlı bir fermantasyon performansı ile sonuçlanan düşük birincil metabolik etkinliğe sahiptir. Ancak ikincil metabolizmaları nedeniyle son fermantasyon ürünlerinin duyuşal özelliklerini etkileyebilmektedir. İçecek endüstrisinde bu fermantasyon ürünleri, aroma ve aroma profiline katkıda bulunan uçucu bileşiklerdir. En belirgin ve baskın bira aroması bileşikleri alkollere , esterlere , aldehitlere ve organik asitlere aittir. oğunun geleneksel olmayan mayalar tarafından üretilmesi, fermentasyon nihai ürünlerini zenginleştirmek için geliştirilecek potansiyelin büyük bir kısmını oluşturmaktadır (Larroque ve diğeri,2021).

Saccharomyces olmayan mayalar haricinde ekşi bira üretiminde laktik asit bakterileri kültürlerinin mayşenin kaynatılmadan önce veya sonra kullanılmasıyla üretilmektedir . Bununla birlikte, bazı bira üreticileri, mayalar tarafından alkollü fermantasyondan birkaç gün önce mayayı asitleştirmek için laktik asit kültürleri uygulayarak daha hızlı bir yöntem kullanarak ekşi bira üretmişlerdir (Ciosek, ve diğeri,2020).

Şarap yapımında, nihai şarabın analitik ve aromatik profilini geliştirmek ve alkol içeriğini azaltmak amacıyla *Saccharomyces* olmayan mayaların rolü ve bunların karışık fermentasyonlarda kullanımı daha çok araştırılmışken bira üretiminde *Saccharomyces* olmayan mayanın kullanımı, çoğu biranın tek bir maya suşu kullanılarak fermente edildiği bira endüstrisinde daha az araştırılmıştır. Bu sebeple bu çalışmada bira üretiminde karışık kültür kullanımı ve üretimin bira üretimine ne gibi katkıları sağladığı araştırılmıştır.

2. BİRA

Bira, ay ve kahveden sonra dünya çapında en popüler üçüncü içecektir ve en çok tercih edilen alkollü içecektir. Fermente bir içecek olarak bira, doğal olarak üretim için mikrobiyal metabolizmaya dayanmaktadır (Basso,2016).

Türk Gıda Kodeksi Bira Tebliği'ne göre bira, sadece maltın veya malt ve ekstrakt maddelerinin öğütölüp, sıcak su ile belirli yöntemlerle işlenmesi sonucunda elde edilen şıranın; şerbetçiotu ile kaynatılması ve soğutulması, bira mayası ile fermente edilmesi ve dinlendirilmesinden sonra, filtre edilerek veya edilmeyerek, pastörize edilerek veya edilmeyerek üretilen içinde çözönmüş halde karbondioksit bulunan bulanık veya berrak içkidir (TGK, 2006). Bira üretimi, arpanın malt haline getirilmesi, maltın öğütölmesi, mayşelenmesi, şıranın süzölmesi, şıranın şerbetçiotu eklenerek kaynatılması, şıranın soğutulması, fermantasyon, dinlendirme, filtreleme, dolum, pastörizasyon gibi işlem basamaklarını içermektedir (Atalay,2020).

Bira üretiminde kullanılan hammaddeler arpa, su, şerbetçiotu ve mayadır (Angelino, 1991). Arpa, en eski zamanlardan beri bira hammaddesi olarak kullanılmaktadır ve kavuzlu olması, gerekli enzimleri yeterli miktarda içermesi ve ekstraktının daha uygun olması nedeniyle bira üretimi için diğeri tahıllardan daha uygundur (Türker ve Canbaş, 1995). Bira çeşitli amino asitleri, vitaminleri içermenin yanı sıra kalsiyum, demir, magnezyum, fosfor, potasyum, sodyum, çinko, bakır, manganez ve florür gibi mineralleri ve eser

elementleri de içermektedir (Atalay,2020).

Bira kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden biri kullanılan mayadır. Bira endüstrisinde kullanılan iki maya türü vardır. Bunlar *S. carlsbergensis* ve *S. cerevisiae* 'dır. Bu iki maya türü mikroskop altında ayırt edilemez. *Saccharomyces carlsbergensis* bir alt fermantasyon mayasıdır, fermantasyon sonunda kümeleşerek dibe çöker ve fermantörün alt kısmında toplanır. *S. cerevisiae* ise bir üst fermantasyon mayasıdır ve fermantasyon sırasında oluşan CO₂ kabarcıkları ile yükselerek kahverengi bir tabaka şeklinde fermente olan şıranın üzerinde toplanır. Her iki tür de yeni sınıflandırmada *S. cerevisiae* olarak adlandırılmıştır (Tangüler ve ark., 2007).

Bira üretiminde alt ve üst fermantasyon olmak üzere, iki ayrı fermantasyon şekli vardır. Alt fermantasyon 8-15°C'de 8-12 gün, üst fermantasyon ise 15-22°C'de 3-5 günde gerçekleşir. Fermantasyon süresi ve sıcaklık alt fermantasyon bira üretiminde oldukça farklıdır. Geleneksel alt fermantasyon bira üretiminde maya ilavesi 5-6°C 'de yapılır. Sıcaklık 8-9°C'ye çıkarılabilir. Bu genellikle daha kaliteli bira üretimini sağlamaktadır (Kunze, 1996). Genel olarak maya 7-8°C arasında aşılır ve sonraki iki günde bu sıcaklık 10-11°C'ye yükseltilir. Bazı bira üreticileri bu sıcaklıkları başlangıç sıcaklığı olarak kullanmakta ve sonra 14-15°C'ye yükseltmektedirler. Bazı üreticiler ise aşılama sıcaklığı olarak 12-14°C arasında sıcaklıklar kullanmakta ve daha sonra sıcaklığı 18°C'ye yükseltmektedirler (Knudsen, 1999). Alt fermantasyon mayaları iki tiptedir. Fermantasyon sırasında sıvı içinde ince zerrecikler halinde bulunan ve çok yavaş dibe çöken alt fermantasyon mayalarına "Toz maya", buna karşılık fermantasyon sırasında bir araya gelerek topak oluşturan ve hızla dibe çöken mayalara da "Topak mayalar" denilmektedir (Anon., 1997; Türker ve Canbaş, 1995).

Bira üretiminde fermantasyon, mayaların şekerleri esas ürün olarak alkol ve karbondioksit ve ikincil ürünler olarak esterler, yüksek alkoller, karbonilli bileşikler gibi ürünlere dönüştürdüğü bir işlemdir. Bu ürünler, biranın karakteristik özellikleri, koku ve tadı üzerinde önemli etkiye sahiptirler. Fermantasyon sırasında maya, şıradaki şekerleri alkol ve CO₂'ye dönüştürür (Stewart, 2016). Aynı zamanda yüksek alkoller, esterler, uçucu asitler, karbonil bileşikleri, terpenler, laktonlar, pirazinler ve kükürtlü bileşikler gibi biranın aromasına önemli derecede katkı sağlayan ikincil metabolitler de oluşur (Cabaroğlu ve Yılmaztekin, 2010) Mayaların fermentasyon sırasında oluşturduğu başlıca aroma maddeleri yüksek alkoller, esterler, uçucu asitler, karbonil bileşikleri, kükürtlü bileşiklerdir (Tangüler ve ark, 2010).

Biranın çeşitli biyolojik olarak aktif bileşikler içerdiği ve dünya çapında en sık tüketilen alkollü içecek olduğu düşünüldüğünde, polifenolikler dahil olmak üzere ek bir doğal antioksidan kaynağı olabileceği vurgulanmaktadır.. Bu bileşikler malt, şerbetçiotu, tahıllar ve başta meyveler olmak üzere bazı katkı maddelerinde bulunmaktadır (Adamenko vd.,2020).

3. BİRA ÜRETİM TEKNOLOJİSİNDEKİ YENİLİKLER

Bira endüstrisi, artan tüketici talebine yanıt olarak özel bira çeşitlerini genişletmek için yeni teknolojilerin ve yeniliklerin geliştirilmesine yönelik çok fazla çaba harcamaktadır. Özel biralara, geleneksel bira kategorilerine uymayan bira stillerinden düşük kalorili bira, düşük alkollü veya alkolsüz bira, yeni aromalı bira, glutensiz bira ve fonksiyonel bira ilgi çekici bulunmuştur. Bu bira türleri, geleneksel yaklaşıma göre teknolojik olarak zordur, ancak sağlık ve lezzet açısından tüketicilere özel bir üretim sunmaktadır. Bu üretimlerde geleneksel bir bira fabrikasının ekipmanından yararlanan biyolojik süreçlerden, termal ve membranlı süreçler gibi biyolojik olmayan teknolojilere kıyasla daha iyi yararlanılması gerekmektedir.

Ürün çeşitliliğine yönelik müşteri talebi, bira endüstrisindeki yeniliklerin temel itici gücüdür. Özel biralara, yerleşik tanımları veya sınırları olmayan, iki ana türden, lager ve ale biralardan farklı, ayrı bir bira grubu olarak kabul edilmektedir. Düşük veya alkolsüz bira, düşük karbonhidratlı bira, glutensiz bira, ekşi bira, probiyotik bira ve zenginleştirilmiş bira dahil olmak üzere özel biralara, yalnızca işlevsellikleri, tüketicinin sağlığı ve refahı göz önünde bulundurularak üretilip geliştirilmektedir (Puligundla,2021).

Kaliteli bira üretimi, yalnızca iyi fermantasyon verimi-verimliliği için değil, aynı zamanda içeceğe aroma ve aroma katmak için de nitelikli olan mayaların fermente edilmesi faaliyetine dayanır. Tat ve aroma sağlayan bileşiklerin çoğu fermantasyon sırasında ortaya çıktıklarından ve bunlar ara bileşikler ve metabolizmanın yan ürünleri olduğundan, bunların bira üretimindeki önemi etanol ve karbondioksit oluşumunun ötesine geçmektedir. (Pires vd., 2014).

Saccharomyces cerevisiae , yaygın olarak kullanılan bira mayasıdır ve seçilen suşlar, kimyasal ve duyu kalite elde etmenin yanı sıra tekrarlanabilirliği korumanın bir yolu olarak süreçlerin orantılı olarak iyileştirilmesine ve kontrolüne sahiptir. Sektördeki genişleme ve artan sayıda uzman tüketici, bira üreticilerini şerbetçiotu çeşitlerini değiştirme, özel maltlar kullanma, farklı karışımlar hazırlama ve daha pek çok yöntem geliştirmeye yöneltmiştir. Bununla birlikte, üreticilerin yalnızca çok sayıda aroma ve aroma üretimi değil, aynı zamanda biralara genel organoleptik profilinde yeni yaklaşımlar ve izlenimler buldukları yer, geleneksel olmayan mayaların fermentasyonun tercih edilmesidir (Michel et al . ., 2016).

Biyolojik yöntemlerle yeni bileşiklerin ve aromanın eklenmesi, modern tüketici beklentilerini, belirli bir maya türünün saf kültürünü kullanarak, farklı mikroorganizmalarla sıralı veya birlikte aşılama; yaparak, genetiği değiştirilmiş organizmaların (GDO'lar) kullanımı ve ayrıca diğer mikroorganizmalar tarafından üretilen izole edilmiş enzimlerin eklenmesiyle sağlamaktadır (Vanderhaegen ve diğerleri, 2003).

3.1 *Saccharomyces* olmayan türlerin kullanımı

Son yıllarda farklı duyuşal özelliklere sahip biralar tüketiciler tarafından beğeni kazanmakta olup, bira üreticileri şerbetçiotu, malt, maya ve fermantasyon koşullarını değiştirerek farklı duyuşal özelliklere sahip biralar üzerinde çalışılmaktadır (Conanico vd., 2017).

Saccharomyces olmayan uygulamalar son zamanlarda kontrollü fermentasyonlarda kullanılmaktadır. Bu uygulama, kendine özgü aromatik bileşenleri olan ürünler elde etmek için bira üreticileri arasında popülerlik kazanmıştır (Vanderhaegen vd.,2006)

Bazı *Saccharomyces* olmayanlar , bira için başlangıç kültürleri olarak kullanılır veya spontan bira fermantasyonlarında bulunmaktadır. Bunlar:

Brettanomyces , *Candida* , *Debaryomyces* , *Hanseniaspora* , *Kazachstani*, *Kluyveromyces* , *Lachancea* , *Metschnikowia* , *Meyerozyma* , *Pichia* , *Rhodotorula* , *Starmerella* , *Saccharomycodes* , *Saccharomycopsis* , *Torulaspota'dan* , *Trikosporon* , *Wickerhamomyces*, *Williopsis* , *Yarrowia* , *Zygoascus* ve *Zygosaccharomyces* olarak belirlenmiştir. (Larroque vd.,2021).

Saccharomyces olmayan türler, düşük alkollü bira (%0.5–1.2, v/v) ve alkolsüz bira (<%0.5, v/v) üretiminde kullanılabilir. *Saccharomycodes ludwigii* ve *Zygosaccharomyces rouxii*'nin maya suşlarının düşük alkollü bira üretimi için uygunluğu analiz edildiğinde *Z. rouxii* suşlarının çoğu, yüksek konsantrasyonda etanol üretimi nedeniyle uygun bulunmamıştır. Alkolsüz biranın endüstriyel deneme üretimi için kullanılan en başarılı cins, tüm maltların hakim fermente şekerleri olan maltozu ve maltotriozu fermente etmedeki yetersizliği nedeniyle *S. ludwigii* olduğu belirtilmiştir (Montanari vd.,2009).

Torulaspota delbrrueckii, *Lachancea thermotolerans* ve *Schizosaccharomyces pombe* řu anda bazı uluslararası biyoteknoloji şirketleri tarafından maya olarak endüstriyel düzeyde üretilmektedir (Morata vd.,2016).*Hanseniaspora vineae* , *Zygoascus meyeræ* ve *Pichia anomala* seçilen geleneksel olmayan mayalardır. *Hanseniaspora vineae'nin* yüksek ester üretimi , meyveli biralar için umut verici olarak görülmüştür (Larroque vd.,2021).

3.2 Probiyotik mikroorganizmaların kullanılması

Fonksiyonel biralar arasında mutlak bir yenilik, probiyotik mikroorganizmaların dahil edilmesiyle elde edilen probiyotik bira ile temsil edilmektedir. Araştırmalar, canlı probiyotik sayısına sahip yiyecek ve içeceklerin tüketilmesinin, sağlık etkilerinin sağlanması, inaktif probiyotikler içeren ürünlerden daha etkili olduğunu göstermiştir. Pastörize edilmemiş ve filtrelenmemiş olan butik bira, sağlık etkileri sağlamak için yeni bir araç olarak kabul edilebilmektedir. Aksi takdirde, pastörize edilmiş veya filtrelenmiş biralara uygulanan

teknolojiler bu amaç için uygun değildir. Çünkü pastörizasyon veya filtrasyondan sonra probiyotik ilavesi probiyotikleri öldürebilir veya uzaklaştırabilmektedir. Bu nedenle, probiyotiklerin etkinliği için canlılık çok önemli olduğundan, butik bira, endüstriyel bir biradan daha probiyotik bira olarak üretilmeye daha uygun olarak görülmektedir (Capase vd.,2018). Çoğu probiyotik mikroorganizma bakteridir, sadece *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii* (eşanlamlısı *S. boulardii*), probiyotik olarak yaygın olarak kullanılan ve genellikle besin takviyesi olarak pazarlanan tek mayadır (McFarland, 2010). *S. cerevisiae var. boulardii* onu potansiyel bir probiyotik ajan yapan birçok özelliğe sahiptir ve vücut sıcaklığında (37 °C), mide asitlerine ve safra asitlerine karşı direnç ve bağırsak yolunun rekabetçi ortamına karşı hayatta kalma özelliğine sahiptir (Czerucka ve diğerleri, 2007 ; McFarland, 2010 ; Kelesidis ve Pothoulakis, 2012).

Capase ve ark, 2018 yılında yaptıkları çalışmada *Saccharomyces cerevisiae var. Boulardii*'nin probiyotik bir suşunu şıra fermantasyonu sırasında seçilen *S. cerevisiae* suşları ile karışık kültürlerde kullanmışlardır. Yeni bir filtrelenmemiş ve pastörize edilmemiş bira üretimi için uygun bir başlangıç kültürü seçmek amacıyla Sb suşunun fermentatif sürecin sonuna kadar hayatta kalma potansiyelinin yanı sıra biraların analitik ve antioksidan profili üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve potansiyel probiyotik aktivite gözlemlenmiştir. Bu çalışmada *S. cerevisiae var. Boulardii* (Sb), artan sağlıklı faydalar ile bira üretimi için *S. Cerevisiae* suşları ile karışık kültürlerde kullanılmış ve karışık starter kültürler, antioksidan aktivitedeki artış, polifenol içeriğindeki artış gibi ürünün sağlıklı kalitesini artırmak için çok umut verici olarak belirlemişlerdir.. Ayrıca, Sb ile üretilen bira probiyotik etkilerin yanında düşük alkollü veya alkolsüz bira üretimi için avantajlı özellikler olarak kullanılabilir.

Chan vd.,2019 çalışmasında ekşi bira üretimi için başlangıç kültürleri olarak LAB'den türetilen probiyotiklerin kullanımı yeni bir kavram olarak belirtilmiştir. Probiyotik *Lactobacillus paracasei* L26'nın, *Saccharomyces cerevisiae* S-04 ile birlikte kültürlendiğinde, şerbetsiz şıra içindeki büyümesini, canlılığını ve stabilitesini araştırılan bu çalışmada yüksek probiyotik bakteri canlı sayılarına (ürün porsiyonu başına 9 Log CFU, 100 g veya mL) sahip yeni bir ekşi bira geliştirilmiştir. Probiyotik laktobasiller, şerbetçiotu sırasında büyüemeyip ve hayatta kalamadığından şerbetçi otu özütü ortama fermantasyon sonrası ilave edilmiştir. Şerbetçi otu içermeyen ortamda *Lactobacillus paracasei* ve maya ile birlikte fermente edildiğinde büyüebilmektedir. Sonuç olarak canlı probiyotiklere sahip yeni, filtrelenmemiş ve pastörize edilmemiş bir bira geliştirilmiştir.

3.3 Laktik asit bakterilerinin kullanımı

Laktik asit bakterileri (LAB), gıda ürünleri ve içeceklerin korunmasını, organoleptik özelliklerini ve besin değerini geliştirmek için küresel olarak kullanılmaktadır. Laktobasiller sıklıkla hem bakteri hem de mayanın dahil olduğu karışık fermentasyonlar yoluyla üretilen yiyecek ve içeceklerle ilişkilendirilebilmektedir (Closek,2020).

Ekşi bira olarak adlandırılan kasıtlı asidik tada sahip bira, geleneksel olarak, şıranın aktif mikrobiyal aşılamaadan ziyade çevresel maruziyetle aşılandığı spontane bir süreç olarak fermente edilmektedir. Ekşi bira fermantasyonu sırasında mayalar, ale veya lager fermantasyonlarında olduğu gibi etanol ve diğer metabolik ürünleri üretirler. Asit üreten bakterilerin varlığı, diğer ekşi olmayan biralara kıyasla daha yüksek organik asit içeriğine ve düşük pH'a sahip bira ürünleri ile sonuçlanmaktadır(Van Oevelen ve diğerleri, 1976 , 1977). Ekşi biranın duysal özelliklerine laktobasillerin en belirgin katkısını laktik ve asetik asit oluşturmaya ek olarak, laktobasillerin aldehytler, alkoller ve esterler dahil olmak üzere çok çeşitli diğer lezzet açısından önemli metabolik ürünler ürettiği kanıtlanmıştır (Salmerón ve diğerleri, 2015).

L. brevis genellikle ekşi bira üretmek için kullanılmaktadır. Buna karşılık, *Kluyveromyces lactis* ve *Lachancea thermotolerans* gibi laktik asit mayaları da ekşi bira üretmek için kullanılabilir (Closek,2020).

Djameh vd.,2019 yılında yaptıkları çalışmada *L. delbrueckii* ve *S. cerevisiae* karışık kültür fermantasyonlarında batı Afrikada ve yakınlarında üretilen Pito olarak da bilinen geleneksel ekşi sorgum birası üretmişlerdir. Pito üretimine laktik asit fermantasyonu ve ardından bir alkol fermantasyonu gerçekleşmektedir. Saf kültür *pitonunda* daha yüksek bir toplam uçucu aroma bileşenleri seviyesi oluşmuş, bu da geleneksel ile karşılaştırıldığında daha yoğun bir aroma olduğunu göstermiştir. *L. delbrueckii* ve *S. cerevisiae* benzer fizikokimyasal kaliteli olacak bir ürün vermişken aromatik olarak daha üstün farklılıklara sahip ürün elde edilmiştir.

Closek vd.,2019 yaptıkları çalışmaya göre, şıraya mayadan önce *L. brevis* ilave edildiğinde bakterilerin maya üzerinde sinerjik bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Mayalar, bakterilere büyümeleri için ihtiyaç duydukları besinleri (vitaminler gibi) sağlayabilmekte, ancak etanol üretimi yoluyla bakterilerin büyümesini de engelleyebileceğini belirtilmiştir.. Bu nedenle etkileşiminin ya antagonistik ya da sinerjistik olabileceğini bildirmektedir. Maya ve bakterinin aynı anda eklendiği örneklerde (Y+B), bakterilerin bir gecikmeden sonra eklendiği örneklere kıyasla ağırlık kaybı daha fazla bulunmuştur. Buna göre, bakterilerin varlığı, maya tarafından etanol fermantasyonunu arttırdığı belirtilmiştir. LAB ve mayalar karbon kaynağı ile ilgili olarak rekabet etmediği , ikisi arasında sembiyoz ilişki olduğu bulunmuştur. Fermantasyon performansı, pH ve laktik asit içeriğine dayalı olarak, maya ve LAB kullanılarak ekşi bira üretiminde etkisini incelendiği bu çalışmada mayayı aşılamaadan önce bakterileri aşılamanın, uygun bir laktik asit verimini ve pH'ta istenen düşüşü sağladığı gösterilmiştir. Bakterilerden önce maya eklendiğinde, biranın pH'ı ekşi tip biralara için gerekenden daha yüksek ve biranın laktik asit içeriği daha düşürmüştür (yaklaşık 2-3 g/L).

3.4 Bira üretiminde karışık kültür kullanımı

Geleneksel olarak, *Saccharomyces pastorianus* (sin. *Saccharomyces carlsbergensis*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Saccharomyces eubayanus* arasında bir melez) bira üretiminin neredeyse %90'ını temsil eden

lager tarzı bira fermantasyonları için kullanılan maya olmuştur. Diğer baskın üretim şekli ise ale birasıdır ve bu bira şeklinde yaygın olarak kullanılan maya *Saccharomyces cerevisiae*'dir. Bira pazarının %5'ini temsil etmektedir. Kalan yüzde, doğal mayalar ve bakterilerle spontan fermantasyon veya karışık fermantasyonlarla üretilen biralara aittir (Larroque ve diğerleri, 2021).

Starter kültürler genellikle tek suş olarak kullanılmaktadır. Ancak birden fazla suşun kombinasyonlar halinde ya da ardarda kullanımıyla, tek suş kullanımına oranla daha olumlu etki elde edilebilmektedir. Bu etkiler kompleks metabolik aktiviteler ve sinerjizm sayesinde fermantasyon ortamına daha iyi adaptasyon, suşlar arasında daha iyi iletişim, değişen şartlara uyum sağlama yeteneğinde ve hayatta kalma gücünde artış, asitliğin geliştirilmesi ve daha kısa fermantasyon süresi, artan biyoçeşitliliğe bağlı olarak duyuşal niteliklerde gelişme ve son üründe fonksiyonelliğin ve besinsel kalitenin artması şeklinde özetlenebilmektedir (Panda ve Shetty, 2018).

San Francisco'daki Woods Beer Co.'daki bira üreticileri, Bohemian Pilsner'larının bir partisinin beklenmedik bir şekilde, geleneksel bira mayasına ek olarak sahte bir *Brettanomyces C suşu* ile enfekte olduğunu keşfetmişlerdir. Bira üreticileri, ortamdaki veya yabancı mayaların bira içinde çoğalmasına izin verdiğinde meydana gelen spontan fermantasyondan farklı olarak karma kültür fermantasyonu, bira üreticilerinin kasıtlı olarak farklı maya ve mayaların bir kombinasyonunu seçmesi bakımından biraz farklıdır. Bu da çok farklı lezzet ve karakteristik bir yapı oluşturduğunu bildirmişlerdir. (Janzen, 2017).

Bira endüstrisinde, konvansiyonel olmayan maya ile karışık kültürlerden çalışmaları:

Pichia kluyveri ve *Brettanomyces* (Holt ve arkadaşları, 2018'i), *Pichia kluyveri* ve *Saccharomyces cerevisiae* (Holt ve arkadaşları, 2018'i; Saerens ve Swiegers, 2014a, Saerens ve Swiegers, 2014b), *Zygorulaspota florentina* ve *Saccharomyces cerevisiae* (Holt ve diğerleri, 2018), *Lachancea thermotolerans* ve *Saccharomyces cerevisiae* (Holt ve diğerleri, 2018), *Torulaspota delbrueckii* ve *Saccharomyces cerevisiae* (Canonico ve diğerleri, 2016; Michel ve diğerleri, 2016b), *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygoascus meyeri* ve *Pichia anomala* (Larroque ve diğerleri, 2021) *Kazachstania servazzi* ve *Saccharomyces cerevisiae* (Gibson ve diğerleri, 2015) ve *Naumovia dairenensis* ve *Saccharomyces cerevisiae* (Gibson ve diğerleri, 2015) şeklinde literatürde yapılan çalışmalarda kullanılan karışık kültür fermantasyonundaki mayalar özetlenmiştir.

Canonico ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, bira üretiminde *T. delbrueckii*'nin üç ticari *S. cerevisiae* suşu ile etkileşimleri ve aroma profillerini incelemişlerdir. *S. cerevisiae* ile *T. delbrueckii* karışık kültür fermantasyonunda, aşılama oranı 1:20 olduğunda, *T. delbrueckii* fermantasyon ortamında baskın olmuştur. Araştırmacılar, fermantasyon sonunda biraların β -fenil etanol dışında, yüksek alkoller, etil asetat ve izoamil asetat miktarlarının arttığını, öte yandan etil heksanoat ve etil oktanoat miktarlarının azaldığını ve bira

üretiminde *T. delbrueckii* ilavesinin bira fermantasyonu üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Tartaridis ve ark. (2013), şarap ve birada *T. delbrueckii*'nin kullanımını incelemiştir. Bu çalışmada şıraya kuru formda *T. delbrueckii* eklenerek, 20°C'de 24 saat boyunca fermantasyona bırakılmıştır. Sonuçlar aynı koşullardaki *S. cerevisiae*'nin üst fermantasyon suşu ile karşılaştırılmıştır. Fermantasyon adımından sonra bira olgunlaşmaya bırakılmıştır. Çalışmada seçilen Td28 suşunun şıradaki ana şeker olan maltozu ticari *S. cerevisiae* suşu WB-06'ya göre daha yavaş tükettiği gözlemlenirken, Td28'in daha belirgin ester karakteri ve yoğunluk sağladığı, ancak düşük fenol karakteri sunduğu belirtilmiştir.

Kayadelen (2019), bira üretiminde *S. cerevisiae* alt fermantasyon bira mayası yanında 5 farklı *T. delbrueckii* suşu ilavesinin biranın fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve duyuşal özellikleri, dolayısıyla kalite üzerine etkisi araştırılmıştır. *T. delbrueckii* C134V4 suşu karışık kültür denemesi meyvemsi aroma karakteri ile ön plana çıkarırken, *T. delbrueckii* Y1018 suşu ile üretilen karışık kültür denemesi panelistlerce çiçeksi aroma ve acılık bakımından diğer denemelere göre daha baskın bulunmuştur. *T. delbrueckii* Y1031 karışık kültür fermantasyonu ile üretilen bira şerbetçiotu aroması en baskın ve en gövdeli deneme olarak bulunurken aynı zamanda genel izlenimde panelistlerce ilk tercih edilen deneme olmuştur. Genel olarak değerlendirildiğinde, bira fermantasyonlarında geleneksel olmayan bir maya olan *T. delbrueckii*'nin *S. cerevisiae* ile karışık kültür fermantasyonlarında kullanımının bira kalitesi üzerinde önemli etkisi olduğunu belirlenmiştir.

Genel anlamda çalışmalarda *T. delbrueckii*'nin biraya meyvemsi bir duyuşal profil kazandırdığı bahsedilerek, bazı suşlarının bira üretiminde ticari kullanım potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir.

(Bourbon-Melo ve ark. (2021) *H. guilliermondii* ve *H. opuntiae*'nin , *S. cerevisiae* ile hem tek hem de karma kültür fermentasyonlarında biranın uçucu bileşimi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Karışık fermentasyonlarda hem Hg hem de Ho, biranın aroma profiline pozitif özellikler kazandırarak asetat ester miktarını artırmıştır. Hg, özellikle sıralı olarak aşılandığında etil asetat ve feniletal asetat konsantrasyonlarını büyük ölçüde artırmıştır ve panelistler tarafından iyi kabul edilen hoş bir "bal" aromasına sahip bir bira üretmişlerdir. Üç fermentasyon için ortak olan yüksek kalıntı konsantrasyonları maltoz ve maltotrioz olarak bulunmuştur.

Kompleks metabolik aktiviteler ve sinerjizm sayesinde fermantasyon ortamına daha iyi adaptasyon, suşlar arasında daha iyi iletişim, değişen şartlara uyum sağlama yeteneğinde ve hayatta kalma gücünde artış, asitliğin geliştirilmesi ve daha kısa fermantasyon süresi, artan biyoçeşitliliğe bağlı olarak duyuşal niteliklerde gelişme ve son üründe fonksiyonelliğin ve besinsel kalitenin artması avantajlarının sağlandığı karışık fermantasyon teknolojisi önemli bir yeniliktir. Bu sebeple bir çok duyuşal özellik kazandırılmış farklı bira üretiminin yanı sıra sağlık açısından olumlu etkilere sahip bira üretiminde bu teknolojinin kullanılması umut verici bulunmaktadır.

4. SONUÇLAR

Karışık kültür teknolojisi, bira üretimi için önemli bir biyoteknolojik yeniliktir. Karışık kültür kullanımı çok farklı karekterde bira ve özel tatlar üretilmesine olanak sağlamaktadır.

Karışık kültür kullanımı biraya düşük alkol içeriği, düşük kalorili, yüksek antioksidan, fenolik bileşik ve probiyotik içermesi bakımından son ürünün potansiyel sağlık yararları üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmektedir.

Polifenoller, esas olarak gövde, lezzet, dolgunluk ve burukluk olmak üzere biranın özelliklerine doğrudan katkıda bulunabilir . Bu bileşiklerin bazıları çok ilginç sağlığı geliştirici özelliklere sahiptir.

Antioksidanlar, birayı tüm üretim süreci boyunca oksidatif bozulmadan koruyabilmektedir. Yüksek antioksidan aktivite ve yüksek polifenol içeriği nedeniyle, üretilen alkolsüz biralar fonksiyonel bir içecek olarak da üretilebilirler.

Karışık kültür teknolojisinin, gıda sektörüne katkısı yalnızca daha kompleks aroma ve tat karakterine sahip sağlıklı ürünler vermesi değil aynı zamanda büyüyen piyasada farklı son ürünler elde edilerek ürün çeşitliliğini arttırmasıdır.

KAYNAKÇA

- T. Brányik, D.P. Silva, M. Baszczyński, R. Lehnert, J.B. Almeida e Silva A review of methods of low alcohol and alcohol-free beer production J. Food Eng., 108 (2012), pp. 493-506, 10.1016/j.jfoodeng.2011.09.020
- G. De Francesco, G. Freeman, E. Lee, O. Marconi, G. Perretti Effects of operating conditions during low-alcohol beer production by osmotic distillation J. Agric. Food Chem., 62 (14) (2014), pp. 3279-3286, 10.1021/jf405490x
- C.A. Blanco, C. Cristina Andrés-Iglesias, O. Montero Low-alcohol beers: flavor compounds, defects, and improvement strategies Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 56 (2016), pp. 1379-1388, 10.1080/10408398.2012.733979
- M. Catallo, J. Nikulin, L. Johansson, K. Krogerus, M. Laitinen, F. Magalhães, M. Piironen, A. Mikkelsen, C.L. Randazzo, S. Solieri, B. Gibson Sourdough-derived strains of *Saccharomyces cerevisiae* and their potential for farmhouse ale brewing J. Inst. Brew., 126 (2020), pp. 168-175
- M.N. Larroque, F. Carrau, L. Fariña, E. Boido, E. Dellacassa, K. Medina, Effect of *Saccharomyces* and non-*Saccharomyces* native yeasts on beer aroma compounds, International Journal of Food Microbiology, Volume 337, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108953>.
- Holt et al., 2018 S. Holt, V. Mukherjee, B. Lievens, K.J. Verstrepen, J.M. Thevelein Bioflavoring by non-conventional yeasts in sequential beer fermentations Food Microbiol., 72 (2018), pp. 55-66
- Gibson et al., 2015 B. Gibson, K. Krogerus, J. Ekberg, A. Mikkelsen, S. Pentikäinen, A. Wilpola, V. Vidgren Non-conventional yeast as a new tool for beer flavour modification <http://beer.suregork.com/wp-content/uploads/2015/06/Poster-89.pdf> (2015)
- Canonica et al., 2016 L. Canonico, A. Agarbati, F. Comitini, M. Ciano *Torulaspota delbrueckii* in the brewing process: a new approach to enhance bioflavour and to reduce ethanol content Food Microbiol., 56 (2016), pp. 45-51.
- Panda, S. K., & Shetty, P. H. (Eds.). (2018). *Innovations in Technologies for Fermented Food and Beverage Industries*. Springer.
- Heperkan, D. (2013). Microbiota of table olive fermentations and criteria of selection for their use as starters. *Frontiers in microbiology*, 4, 143. Bevilacqua, A., de Stefano, F., Augello, S., Pignatiello, S., Sinigaglia, M., & Corbo, M. R. (2015). Biotechnological innovations for table olives. *International journal of food sciences and nutrition*, 66(2), 127-131.
- Basso et al., 2016 R.F. Basso, A.R. Alcarde, C.B. Portugal Could non-*Saccharomyces* yeasts contribute on innovative brewing fermentations? Food Res Int., 86 (2016), pp. 112-120

- Varela, 2016C. Varela The impact of non-*Saccharomyces* yeasts in the production of alcoholic beverages Appl. Microbiol. Biotechnol., 100 (2016), pp. 9861-9874
- Angela Capece, Rossana Romaniello, Angela Pietrafesa, Gabriella Siesto, Rocchina Pietrafesa, Marianna Zambuto, Patrizia Romano, Use of *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* in co-fermentations with *S. cerevisiae* for the production of craft beers with potential healthy value-added, International Journal of Food Microbiology, 2018, Pages 22-30, ISSN 0168-1605, <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.06.028>.
- Bourbon-Melo N, Palma M, Rocha MP, Ferreira A, Bronze MR, Elias H, Sá-Correia I. Use of *Hanseniaspora guilliermondii* and *Hanseniaspora opuntiae* to enhance the aromatic profile of beer in mixed-culture fermentation with *Saccharomyces cerevisiae*. Food Microbiol. 2021 May;95:103678. doi: 10.1016/j.fm.2020.103678. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33397613.
- Minji Kim, Enuji Choi, Jinseon Kim, Hyunwoo Ahn, Hojong Han, Wang June Kim. Effect of bacteriocin-producing *Pediococcus acidilactici* K10 on beer fermentation. 2016. <https://doi.org/10.1002/jib.339>.
- Kayadelen, F. 2019. bira üretiminde *saccharomyces cerevisiae* ve *torulaspora delbrueckii*'nin karışık kültürünün etil alkol fermantasyonu üzerine etkileri.
- Conamico, L., Agarbatı, A., Comıtını, F., Cıanı, M., 2016. *Torulaspora delbrueckii* in the Brewing Process: A New Approach to Enhance Bioflavour and to Reduce Ethanol Content. Food Microbiology, 56: 45-51.
- Tangüler, H., Erten, H., Cabaroğlu, T., 2010. Birada Bulunan Aroma Maddeleri, Gıda, 35(6): 453-460.
- Stewart, G.G., 2016. *Saccharomyces* Species in the Production of Beer. Beverages, 2.34: 1-18.
- Tartaridis, P., Kanellis, A., Logothetis, S., Nerantzis, E., 2013. Use of Non-*Saccharomyces Torulaspora delbrueckii* Yeast in Winemaking and Brewing. Zb. Mat. Srp. Prir. Nauk., 124: 415-426
- TGK, 2006. Türk Gıda Kodeksi Bira Tebliği (Tebliğ No:2006/33), (<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/07/20060707-13.htm>).
- Türker, İ., Canbaş, A., 1995. Malt ve Bira Teknolojisi. Ç.Ü. Ziraat Fakültesi, Genel Yayın No: 4 Ders Kitapları Yayın No: 2, Adana
- Meb Gıda Teknolojisi, Fermentasyon Teknolojisi Modülü. 2016. <file:///C:/Users/GIDA/Downloads/Fermantasyon%20Teknolojisi.pdf>
- Rafael Felipe Basso, André Ricardo Alcarde, Cauré Barbosa Portugal, Could non-*Saccharomyces* yeasts contribute on innovative brewing fermentations?, Food Research International, Volume 86, 2016, Pages 112-120, ISSN 0963-9969, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.06.002>.
- Angela Capece, Rossana Romaniello, Angela Pietrafesa, Gabriella Siesto, Rocchina Pietrafesa, Marianna Zambuto, Patrizia Romano, Use of *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* in co-fermentations with *S. cerevisiae* for the production of craft beers with potential healthy value-added, International Journal of Food Microbiology, Volume 284, 2018, Pages 22-30, ISSN 0168-1605, <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.06.028>.
- Ambra, R.; Pastore, G.; Lucchetti, S. The Role of Bioactive Phenolic Compounds on the Impact of Beer on Health. *Molecules* 2021, 26, 486. <https://doi.org/10.3390/molecules26020486>.
- Puligundla, P., Smogrovicova, D. & Mok, C. Recent innovations in the production of selected specialty (non-traditional) beers. *Folia Microbiol* 66, 525–541 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12223-021-00881-1>.
- Adamenko, Joanna Kawa-Rygielska, Alicja Z. Kucharska, Characteristics of Cornelian cherry sour non-alcoholic beers brewed with the special yeast *Saccharomyces ludwigii*, Food Chemistry, Volume 312, 2020, 125968, ISSN 0308-8146, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125968>.
- Ciosek, A., Rusiecka, I., and Poreda, A. (2020) Sour beer production: impact of pitching sequence of yeast and lactic acid bacteria. *J. Inst. Brew.*, 126: 53– 58. <https://doi.org/10.1002/jib.590>.
- GA (2019) *Lactobacillus delbrueckii* ve *Saccharomyces cerevisiae* ile fermente edilmiş Batı Afrika sorgum birası : fermantasyon yan ürünleri . *J. Enst. Demlemek.* , 125 : 326 – 332 . <https://doi.org/10.1002/jib.562> .
- Dysvik Anna, La Rosa Sabina Leanti, Liland Kristian Hovde, Myhrer Kristine S., Østlie Hilde Marit, De Rouck Gert, Rukke Elling-Olav, Westereng Bjørge, Wicklund Trude, Co-fermentation Involving *Saccharomyces cerevisiae* and *Lactobacillus* Species Tolerant to Brewing-Related Stress Factors for Controlled and Rapid Production of Sour Beer, *Frontiers in Microbiology*, 2020, <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.00279>.
- Mellor, DD; Hanna-Khalil, B.; Carson, R. Düşük Alkollü ve Alkolsüz Biranın Potansiyel Sağlık Faydalarına Bir Gözden Geçirme: Bileşenlerin ve Craft Bira İşlemlerinin Potansiyel Biyoaktif Metabolitler Üzerindeki Etkileri. *İçecekler* 2020 , 6 , 25. <https://doi.org/10.3390/beverages6020025>.
- Zdaniewicz, M.; Satora, P.; Pater, A.; Bogacz, S. Bira Üretimi için Yeni Bir Başlangıç Olarak *Lachancea thermotolerans*ların Düşük Laktik Asit Üreten Suşu . *Biyomoleküller* 2020 , 10 , 256. <https://doi.org/10.3390/biom10020256>.

BIOMECHANICAL EVALUATION OF MARGINAL BONE LOSS ON STRESS AND STRAIN DISTRIBUTION IN THE SURROUNDING BONE: FINITE ELEMENT ANALYSIS

Abdelhak OULDYEROU

University of Mascara, Faculty of Science and Technology, Department of Mechanical Engineering, Mascara, Algeria.

Laid AMINALLAH

University of Mascara, Faculty of Science and Technology, Department of Mechanical Engineering, Mascara, Algeria.

Ali MERDJI

University of Mascara, Faculty of Science and Technology, Department of Mechanical Engineering, Mascara, Algeria.

Hanaa BIOUD

University of Sidi Bel Abbes, Faculty of Medecine Taleb Mourad, Sidi Bel Abbes, Algeria

ABSTRACT

Marginal bone loss (MBL) around dental implants is a serious problem and its one of the major complications in the field of oral and bone health. The purpose of this study was to explore the biomechanical effect of the marginal bone loss (MBL) levels on stress and strain distribution in the surrounding bone. Four models were created (without bone loss, 0.5 mm bone loss, 1 mm bone loss, and 1.5 mm bone loss) with same implant ($\varnothing 4$ mm \times 14mm) and abutment using Catia v5. These models were imported into Abaqus v6.16 for analysis, an axial occlusal load of 200 N was applied at the top of the crown. The stress and strain were compared. Simulation results show that the maximum stress is located in the neck area between implant and bone interface, and higher first principal strain was observed in cancellous bone. As the bone loss quantity increases, the stress and strain were higher. The findings of this study imply that the stress concentration in cortical bone is increased as a result of bone loss. Through this study it was concluded that the marginal bone loss (MBL) may pose a risk and implant failure, and it may affect the bone remodelling process.

Keywords: FEA, implant, bone loss, stress, osseointegration

KIRMIZI ŞARAPLARDA FENOLİK MARKERLER

Ayşedudu AVŞAR

Ege University, Faculty of Engineering, Department of Food Engineering, Ege University Campus

ORCID: 0000-0003-1037-7744

Hatice KALKAN YILDIRIM

Ege University, Faculty of Engineering, Department of Food Engineering, Ege University Campus

ORCID: 0000-0001-9698-9682

ÖZET

Şarap, yalnız taze üzüm şirasının fermantasyonu ile elde edilen alkollü içkiye denilmektedir. Kırmızı şaraplar su, şeker, alkol, asit, vitamin ,mineral ve fenolik bileşikleri içermektedir. Son yıllarda tağşişi önlemek, orijinalliğini ve şarabın kalitesini belirlemek için fenolik bileşikler ile çalışmalar yapılmaktadır. Şarapta bulunan fenolik bileşikler, üzüm çeşidi, üzüm türü, teruar, şarap yapımı, yıllandırma koşullarına bağlı olarak değişmektedir. Fenolik bileşikler, flavonoidler (antosiyantinler, flavan-3-oller, flavonoller) ve flavonoid olmayanlar (fenolik asitler, stilbenler) olarak sınıflandırılabilir. Bu grubun içinde antosiyantinler özel öneme sahiptir. Çeşit ayrımında “parmak izi” olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin dışında marker olabilecek, fenolik asitler, flavonoller ve tanenlerde bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, Tempranillo çeşidinde Pt-3-cum antosiyaninin mevcut bulunmaması diğer çeşitlerden ayırt edilmesini sağlamaktadır. Sangiovese üzüm ve şaraplarında asetillenmiş antosiyantinlerin ve Mv-caf bulunmamaktadır. Boğazkere çeşidinde tespit edilen siyanidin-3-asetat antosiyanini, Öküzgözü çeşidinde tespit edilmemekte olup, iki çeşit arasında önemli fark olarak bulunmaktadır. Primitivo çeşidinde siringik asit, hidroksitirosol bulunurken Negroamaro'da ise trans-resveratrol bulunmaktadır. Vranac'ın yüksek antosiyantinler, Kratoşija üzümünün hidroksisinnamik asitler ve Cabernet Sauvignon flavan-3-ols içeriğinde ayırt edildiğini göstermektedir. Lambrusco di Sorbara'da önemli konsantrasyonlarda p-kumarik ve kafeik asitler, tespit edilirken, Lambrusco Salamino di Santa Croce gallik asit, Lambrusco Grasparossa di Castelvetrode de myricetin ve kersitin bulunmaktadır. Sonuç olarak, fenolik bileşikler kullanılarak, üzüm çeşidi, coğrafi köken, şarap yapımı ve yıllandırmaya bağlı olarak üzümlerin ayırt edilebileceği ve bu sebeple de yeni çalışmalar yeni marker arayışı için çok umut vericidir. Böylece özel şarap çeşitleri tescil edilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kırmızı şarap, fenolik bileşikler, antosiyantinler

ABSTRACT

Wine is an alcoholic beverage obtained only by fermentation of fresh grape must. Red wines contain water, sugar, alcohol, acid, vitamin, mineral and phenolic compounds. In recent years, studies have been carried out with phenolic compounds to prevent adulteration, to determine the originality and quality of wine. Phenolic compounds in wine vary depending on grape variety, grape type, terroir, winemaking and aging conditions.

Phenolic compounds can be classified as flavonoids (anthocyanins, flavan-3-ols, flavonols) and non-flavonoids (phenolic acids, stilbenes). Within this group, anthocyanins are of particular importance. It is used as a "fingerprint" in sorting. Apart from these compounds, there are phenolic acids, flavonols and tannins that can be markers. In the studies, the absence of Pt-3-cum anthocyanin in the Tempranillo cultivar distinguishes it from other cultivars. Sangiovese grapes and wines do not contain acetylated anthocyanins and Mv-caf. Cyanidin-3-acetate anthocyanin detected in Boğazkere cultivar is not detected in Öküzgözü cultivar, but there is a significant difference between the two cultivars. Primitivo variety contains syringic acid and hydroxytyrosol, while Negroamaro contains trans-resveratrol. It shows that Vranac is distinguished in its high content of anthocyanins, Kratošija grape hydroxycinnamic acids and Cabernet Sauvignon flavan-3-ols. Significant concentrations of p-coumaric and caffeic acids have been detected in Lambrusco di Sorbara, while Lambrusco Salamino di Santa Croce has gallic acid, Lambrusco Grasparossa di Castelvetrode has myricetin and quercetin. In conclusion, using phenolic compounds, grapes can be distinguished depending on the grape variety, geographical origin, winemaking and aging, so new studies are very promising for the search for new markers. Thus, special wine varieties can be registered.

Keywords: Red wine, phenolic components, anthocyanins

DESMOPLASTİK KÜÇÜK YUVARLAK HÜCRELİ TÜMÖR

DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR

Altay BABACAN

Fethi Sekin Şehir Hastanesi , Çocuk Hemetoloji ve Onkoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör

Genellikle batın içinde gelişen az görülen bir tümördür. Plevral kavitede de bildirilmiştir. Tanı anında genellikle hangi organdan köken aldığı saptanamayan peritona ve serozal yüzeylere dağılmış çok sayıda nodüllerle karşımıza çıkar. Periton ve plevranın multipotansiyel sellüler diferansiyasyon kapasitesi bulunan subserozal hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Erkek kadın oranı 5: 1 olup; adölesan dönemdeki erkeklerde biraz daha sık gözlenir.

ABSTRACT

Desmoplastic small round cell tumor

It is a rare tumor that usually develops in the abdomen. It has also been reported in the pleural cavity. At the time of diagnosis, it is encountered with numerous nodules scattered on the peritoneum and serosal surfaces, which usually cannot be determined from which organ. It is thought to develop from subserosal cells of the peritoneum and pleura with multipotential cellular differentiation capacity. The male female ratio is 5:1; It is slightly more common in adolescent males.

GİRİŞ

Genellikle batın içinde gelişen az görülen bir tümördür. Plevral kavitede de bildirilmiştir. Tanı anında genellikle hangi organdan köken aldığı saptanamayan peritona ve serozal yüzeylere dağılmış çok sayıda nodüllerle karşımıza çıkar. Periton ve plevranın multipotansiyel sellüler diferansiyasyon kapasitesi bulunan subserozal hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Erkek kadın oranı 5: 1 olup; adölesan dönemdeki erkeklerde biraz daha sık gözlenir. Kliniğe en sık başvurma şikayeti karın ağrısı, distansiyon, palpabl abdominal kitle ve ileus tablosudur. Çoğu hastada bu bulgulara ek olarak periton tutulumuna bağlı olarak gelişen yüksek ateş gözlenir. Tanısında en çok kullanılan radyolojik yöntem BT'dir. En karakteristik bulgu, belirli bir organ primeri olmadan omentum, paravezikal, mezenter veya abdominopelvik peritoneal yüzeylerde çok sayıda yumuşak doku kitlesinin varlığıdır. Hemen hemen tüm olgularda, tümörün biyolojik davranışının agresif seyirli olduğu belirtilmektedir. Tedavi multidisipliner kemoterapi, cerrahi eksizyon ve radyoterapiyi kapsar. Kemosensitif bir tümör olmasına karşın, sağkalım oranları yüz güldürücü değildir. Ancak tümör lokalize olduğu erken dönemde saptanırsa sağkalım süresi 60 ayın üzerine çıkar. En uzun

sağkalım komplet rezeksiyon uygulanabilen lokalize tümörlü olgularda saptanmıştır. Kemoterapi protokolü olarak vinkristin, doksorubisin, siklofosamid, ifosfamid kombinasyonu tercih edilmektedir. Ek olarak abdomen ve pelvis bölgesine radyoterapinin eklenmesinin yaşam süresini uzattığı bildirilmektedir; ancak radyoterapiye bağlı olarak gelişebilecek hematolojik ve gastrointestinal toksisite, bağırsak perforasyonu bu yöntemin uygulanmasındaki esas çekince noktalarıdır. Hastaların 1/3'ünde geç dönemde intestinal obstrüksiyon meydana gelmektedir. Radyoterapinin gerek istenmeyen yan etki oranının yüksek oluşu gerekse uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi nedeniyle bu tümörün tedavisindeki etkinliği hala tam olarak bilinmemektedir.

OLGU

- 16 yaş 10 ay, erkek hasta başvuru şikayeti: sağ yan ağrısı. Daha önce bilinen herhangi rahatsızlığı olmayan, 1 yıldır olan sağ yan ağrısı şikayeti ile Keçiören EAH'ye başvuran hastada son 1 ayda 4kg kadar kilo kaybı olmuş, idrar yaparken bir şikayeti yokmuş. Bu şikayetlerle yapılan değerlendirmesinde hematüri görülmesi nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu açısından 10 gün Seftriakson verilmiş ve yapılan abdominal ultrasonografik görüntüleme (USG)'de ; sağ sürrenal 4x5 cm yumuşak doku ekojeiteleri, Abdominal manyetik rezonans görüntülemesinde;
- Bilateral adrenal gland normal büyüklük ve şekilde, hepatomegali, dalak üst sınırdaki, 3,5 cm çaplı dalakta kontrast tutan lezyon, karaciğerde 4 mm kontrast tutmayan lezyon (kist ile uyumlu), LAP'ler, lenfoma lehine olabilir. Bu bulgularla Hacettepe Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bölümü'ne ileri araştırma için yönlendirilmiş.
- Hastanın yapılan fizik muayenesinde;
 - Sol ve sağ posterior sternocleidomastoid üstünde 1.5x0.5 cm sert hareketi kısıtlı ağırlı LAP, inguinal milimetrik (3 mm) çapında birkaç lenf nodu saptandı.
 - Aksiller LAP, hepatosplenomegali ve skrotal kitle saptanmadı.

LABORATUVAR

HEMOGLOBİN - 14 gr/dL, LÖKOSİT - 8,5 00 / μ L, TROMBOSİT - 409,000 / μ L, ALT - 17 U/L, AST - 19 U/L, Kreatinin (kan) - 0,6 mg/dL, LDH (laktat dehidrogenaz) - 232 U/L, Üre azotu (BUN) (Kan) - 9,32 mg/dL, Ürik asit - 5,15 mg/dL

Radyolojik bulgular:

ABDOMEN MANYETİK REZONANS

Karaciğerin vertikal uzunluğu 174 mm olup hasta yaşına göre normalden büyüktür. Karaciğerin konturları, parankimi normaldir. Portal ve hepatik venöz sistem patenttir. Karaciğerde sağ lob posteriorde 3 mm çapında

kist izlendi. Dalağın vertikal uzunluğu 125 mm olup hastanın yaşına göre normalden büyüktür. Dalak üst polünde parankim içinde yerleşimli T2A serilerde hafif hiperintens, T1A seride hafif hipointen, İVKM sonrası kontrast tutan, 40x35x30 mm boyutta solid lezyon vardır. Sağ böbrek alt pol anteriorunda 22x18 mm boyutta, T1A ve T2A da hipointens, heterojen kontrast tutan, ancak normal böbrek parankimine göre postkontrast seride hipointens kalan solid lezyon izlenmiştir. Paraaortik, parakaval sahalarda, sağ renal hilus düzeyinde en büyüğü retrokaval 30x36 mm boyutta konglomerasyon gösteren, bir kısmının santrali kistik-nekrotik özellikte lenfadenopatiler izlenmiştir. Paravezikal minimal sıvı izlenmiştir. Bilateral inguinal en büyüğü 14x5 mm boyutta lenf nodları vardır.

TORAKS TOMOGRAFİ: Normal sınırlarda

EKOKARDİYOĞRAFİ: Minimal 1. derece mitral yetmezlik

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ: Sağ böbrekte, kemiklerde ve sol boyun seviye 4 ve intraabdominal lenf nodlarında primer malignite ile uyumlu artmış radyoaktivite tutulumları.

PATOLOJİ:

- Abdominal kitle tru-cut biyopsi:

Desmin ile kuvvetli noktasal, panCK (AE1/3) ile zayıf pozitif; CD43, myogenin ve sinaptofizin negatiftir. EWSR1 FISH breakapart çalışmasında (FH-690-15) EWSR1 gen rearranjmanı saptanmıştır.

Tanı: Desmoplastik yuvarlak hücreli tümör

KLİNİK SEYİR: Dalak, böbrek ve lenf nodu tutulumu nedeniyle abdominal yaygın hastalık olarak Evre 4 kabul edildi ve intensif tedavi açısından Vinkristin-Adriamisin-Siklofosfamid (VDC) / İfosfamid-Etoposid (IE) dönüşümlü başlanması planlandı. 2 kür VDC, 2 kür IE sonrasında yapılan değerlendirmede dalak ve böbrekleri lezyonların stabil, abdominal LAP boyutlarında gerileme olduğu görülmesi üzerine Tümör Kliniği Konseyi'nde cerrahi tedavi kararlaştırıldı. Sağ böbrek alt pol kaynaklı 3x4 cm kitle, aortokaval alandaki LAP pakesi, sağ renal hilustaki 3x4 cm kitle eksize edildi ve splenektomi yapıldı. Cerrahi sınırlarda tümör negatif olduğu ve dalağın tümör içermediği görüldü. Takibinde 3 kür VDC ve 3 kür IE verilen hastanın postop ilk değerlendirmesinde operasyona bağlı değişiklikler görüldü ve remisyonda kabul edildi. Ağustos 2016 sonunda da 8 aylık tedaviyi tamamladığı ve remisyonda olduğu için tedavisi kesildi.

TARTIŞMA

Desmoplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör

Genellikle batın içinde gelişen az görülen bir tümördür. Plevral kavitede de bildirilmiştir. Tanı anında genellikle hangi organdan köken aldığı saptanamayan peritona ve serozal yüzeylere dağılmış çok sayıda nodüllerle karşımıza çıkar. Periton ve plevranın multipotansiyel sellüler diferansiyasyon kapasitesi bulunan subserozal hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Erkek kadın oranı 5: 1 olup; adölesan dönemdeki erkeklerde biraz daha sık gözlenir. Kliniğe en sık başvurma şikayeti karın ağrısı, distansiyon, palpabl abdominal kitle ve ileus tablosudur. Çoğu hastada bu bulgulara ek olarak periton tutulumuna bağlı olarak gelişen yüksek ateş gözlenir. Tanısında en çok kullanılan radyolojik yöntem BT'dir. En karakteristik bulgu, belirli bir organ primeri olmadan omentum, paravezikal, mezenter veya abdominopelvik peritoneal yüzeylerde çok sayıda yumuşak doku kitlesinin varlığıdır. Hemen hemen tüm olgularda, tümörün biyolojik davranışının agresif seyirli olduğu belirtilmektedir. Tedavi multidisipliner kemoterapi, cerrahi eksizyon ve radyoterapiyi kapsar. Kemosensitif bir tümör olmasına karşın, sağkalım oranları yüz güldürücü değildir. Ancak tümör lokalize olduğu erken dönemde saptanırsa sağkalım süresi 60 ayın üzerine çıkar. En uzun sağkalım komplet rezeksiyon uygulanabilen lokalize tümürlü olgularda saptanmıştır. Kemoterapi protokolü olarak vinkristin, doksorubisin, siklofosamid, ifosfamid kombinasyonu tercih edilmektedir. Ek olarak abdomen ve pelvis bölgesine radyoterapinin eklenmesinin yaşam süresini uzattığı bildirilmektedir; ancak radyoterapiye bağlı olarak gelişebilecek hematolojik ve gastrointestinal toksisite, bağırsak perforasyonu bu yöntemin uygulanmasındaki esas çekince noktalarıdır. Hastaların 1/3'ünde geç dönemde intestinal obstrüksiyon meydana gelmektedir. Radyoterapinin gerek istenmeyen yan etki oranının yüksek oluşu gerekse uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi nedeniyle bu tümörün tedavisindeki etkinliği hala tam olarak bilinmemektedir.

SONUÇ

Kliniğe karın ağrısı, distansiyon, palpabl abdominal kitle ve ileus tablosu ile başvuran vakalarda, laboratuvar incelemelerinde serozal yüzeylere dağılmış çok sayıda nodüllerin saptanması durumunda desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörün düşünülebilmesi amaçlanmıştır.

REFERENCE

1. Gerald WL, Rosai J. Case 2. *Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation* *Pediatr Pathol.* 1989;9(2):177–183. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Ordonez NG, Zirkin R, Bloom RE. Malignant small-cell epithelial tumor of the peritoneum coexpressing mesenchymal-type intermediate filaments. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(5):413–421. doi: 10.1097/00000478-198905000-00009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, Meyers PA, Lindsley KL, Ghavimi F, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1526–1531. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Quaglia MP, Brennan MF. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. *Surg Oncol.* 2000;9(2):77–81. doi: 10.1016/S0960-7404(00)00024-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Yachnis AT, Rorke LB, Biegel JA, Perilongo G, Zimmerman RA, Sutton LN. Desmoplastic primitive neuroectodermal tumor

- with divergent differentiation. *Broadening the spectrum of desmoplastic infantile neuroepithelial tumors* *Am J Surg Pathol.* 1992;16(10):998–1006. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Ordonez NG. Desmoplastic small round cell tumor: I: a histopathologic study of 39 cases with emphasis on unusual histological patterns. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(11):1303–1313. doi: 10.1097/00000478-199811000-00001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 7. Gerald WL, Rosai J. Desmoplastic small cell tumor with multi-phenotypic differentiation. *Zentralbl Pathol.* 1993;139(2):141–151. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 8. Gerald WL, Miller HK, Battifora H, Miettinen M, Silva EG, Rosai J. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(6):499–513. doi: 10.1097/00000478-199106000-00001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 9. Parkash V, Gerald WL, Parma A, Miettinen M, Rosai J. Desmoplastic small round cell tumor of the pleura. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(6):659–665. doi: 10.1097/00000478-199506000-00006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 10. Cummings OW, Ulbright TM, Young RH, Dei Tos AP, Fletcher CD, Hull MT. Desmoplastic small round cell tumors of the paratesticular region. A report of six cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(2):219–225. doi: 10.1097/00000478-199702000-00013. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 11. Bian Y, Jordan AG, Rupp M, Cohn H, McLaughlin CJ, Miettinen M. Effusion cytology of desmoplastic small round cell tumor of the pleura. A case report. *Acta Cytol.* 1993;37(1):77–82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 12. Biswas G, Laskar S, Banavali SD, Gujral S, Kurkure PA, Muckaden M, et al. 2005. *Indian J Cancer.* 2005;42(2):78–84. doi: 10.4103/0019-509X.16696. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 13. Chouli M, Viala J, Dromain C, Fizazi K, Duviard P, Vanel D. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumors: CT findings and clinicopathological correlations in 13 cases. *Eur J Radiol.* 2005;54(3):438–442. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.09.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 14. Bellah R, Suzuki-Bordalo L, Brecher E, Ginsberg JP, Maris J, Pawel BR. Desmoplastic small round cell tumor in the abdomen and pelvis: report of CT findings in 11 affected children and young adults. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(6):1910–1914. doi: 10.2214/ajr.184.6.01841910. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 15. Pickhardt PJ, Fisher AJ, Balfe DM, Dehner LP, Huettner PC. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen: radiologic-histopathologic correlation. *Radiology.* 1999;210(3):633–638. doi: 10.1148/radiology.210.3.r99mr42633. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 16. Sabate JM, Torrubia S, Roson N, Matias-Guiu X, Gomez A. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor: a rare cause of peritoneal malignancy in young people. *Eur Radiol.* 2000;10(5):817–819. doi: 10.1007/s003300051011. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 17. Varma DG, McDaniel K, Ordonez NG, Granfield CA, Charnsangavej C, Wallace S. Primary malignant small round cell tumor of the abdomen: CT findings in five cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;158(5):1031–1034. doi: 10.2214/ajr.158.5.1566662. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 18. Kim JH, Goo HW, Yoon CH. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumour: multiphase CT findings in two children. *Pediatr Radiol.* 2003;33(6):418–421. doi: 10.1007/s00247-003-0928-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 19. Zhang WD, Li CX, Liu QY, Hu YY, Cao Y, Huang JH. CT, MRI, and FDG-PET/CT imaging findings of abdominopelvic desmoplastic small round cell tumors: Correlation with histopathologic findings. *Eur J Radiol.* 2011;80(2):269–273. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.06.046. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 20. Tateishi U, Hasegawa T, Kusumoto M, Oyama T, Ishikawa H, Moriyama N. Desmoplastic small round cell tumor: imaging findings associated with clinicopathologic features. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(4):579–583. doi: 10.1097/00004728-200207000-00018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 21. Kis B, O'Regan KN, Agoston A, Javery O, Jagannathan J, Ramaiya NH. Imaging of desmoplastic small round cell tumour in adults. *Br J Radiol.* 2012;85:187–192. doi: 10.1259/bjr/57186741. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 22. Outwater E, Schiebler ML, Brooks JJ. Intraabdominal desmoplastic small cell tumor: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16(3):429–432. doi: 10.1097/00004728-199205000-00016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 23. Magnan H, Abramson SJ, Price AP, Grewal RK, Merchant MS, Meyers PA (2012) Positron emission tomography for response assessment in desmoplastic small round cell tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* [Epub ahead of print] [[PubMed](#)]
 24. Ben-Sellem D, Liu K, Cimarelli S, Constantinesco A, Imperial A. Desmoplastic small round cell tumour: impact of 18F-FDG PET induced treatment strategy in a patient with long-term outcome. *Rare Tumors.* 2009;1:31–33. doi: 10.4081/rt.2009.e19. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 25. Jeong YJ, Kim S, Kwak SW, Lee NK, Lee JW, Kim KI, et al. Neoplastic and nonneoplastic conditions of serosal membrane origin: CT findings. *Radiographics.* 2008;28(3):801–17. doi: 10.1148/rg.283075082. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 26. Levy AD, Arnaiz J, Shaw JC, Sobin LH. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2008;28(2):583–607. doi: 10.1148/rg.282075175. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 27. Lal DR, Su WT, Wolden SL, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumours. *J Pediatr Surg.* 2005;40(1):251–255. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.09.046. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 28. Subbiah V, Myurth R, Anderson PM. Yttrium microsphere radioembolotherapy in desmoplastic small round cell tumour hepatic metastases. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):292–294. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4673. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 29. Kushner BH, La Quaglia MP, Wollner N, et al. Desmoplastic small round cell tumour: prolonged progression free survival with aggressive multimodal therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1526–1531. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]



30. Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumour: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *J Pediatr Surg.* 2010;45(5):1000–1006. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.034. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Pinnix C, Fontanilla HP, Hayes-Jordan A, et al. Whole abdominopelvic intensity-modulated radiation therapy for desmoplastic small round cell tumour after surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):317–326. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1985. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



isarc

INTERNATIONAL SCIENCE AND ART RESEARCH CENTER

<https://www.isarcconference.org/>



ISBN: 978-625-8377-01-9